

代谢组学与医药科学研究

刘昌孝*

天津药物研究院药代动力学与药效动力学省部共建国家重点实验室, 天津 300193

摘要：代谢组学是后基因时代出现的一门新兴“组学”学科，它用反映整体的代谢物图直接认识生理和生化状态，能提供区别于其他“组学”的大量信息。代谢组学已经用于评价实验动物模型和外源物产生的一系列代谢过程和作用机制、靶器官的效应、组织损伤。其应用涵盖疾病诊断、新药研究开发、模型识别和确证研究、新生物标志物的发现、新药筛选、安全性实验和作用机制以及中医药研究等方面。

关键词：代谢组学；疾病研究；药物开发；药物作用机制；药物安全性；中医药

中图分类号：Q5；R285 **文献标识码**：A **文章编号**：1000-503X(2007)06-0712-07

Metabonomics in Medical and Pharmaceutical Research

LIU Chang-xiao*

Tianjin National Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics,
Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

ABSTRACT：Metabonomics is a new “-omics” science in post-gene time. Metabonomics can directly understand the physiological and biochemical situation by its “metabolome profile” as a whole, and therefore can provide various information that differs from other “-omics”. Metabonomics has been applied in disease diagnosis, assessment of animal models, screening of new drugs, evaluation of drug safety, discovery of new biomarkers of toxicity, as well as research of traditional Chinese medicine.

Key words：metabonomics; disease research; pharmaceutical development; drug action mechanism; drug safety; traditional Chinese medicine

Acta Acad Med Sin, 2007, 29(6): 712-718

代谢组学的发展

代谢组学是一门快速发展的科学研究领域，代谢组学的概念最早来源于代谢轮廓分析（metabolic profiling），于上世纪70年代出现^[1]。1986年Niwa^[2]在色谱杂志发表了一篇关于代谢轮廓分析的气相色谱-质谱联用技术（gas chromatograph-mass spectrometer, GC-MS）应用的长篇综述。90年代，随着基因组学的发展，Fiehn等^[3]提出了代谢组学（metabolomics）的概念。Nicholson等^[4]提出 metabo-

nomics 的概念，并应用于疾病诊断、药物筛选等方面，使得代谢组学得到了极大的充实，同时也形成了当前代谢组学的两大主流领域：metabonomics 和 metabolomics^[5]。一般认为，metabolomics 是通过考察生物体系受刺激或扰动后代产物的变化或其随时间的变化研究生物体系的代谢途径的一种技术。而 metabonomics 是生物体对病理生理刺激或基因修饰产生的代谢物质的质和量的动态变化的研究。前者一般以细胞做研究对象，后者则更注重动物的体液和组织的研究。

系统生物学的研究内容涵盖基因组学、转录组

* 中国工程院院士 Member of Chinese Academy of Engineering

学、蛋白质组学和代谢组学。在这几种组学的研究中,基因组学主要研究生物系统的基因结构组成,即 DNA 的序列及表达;蛋白质组学主要研究生物系统表达的蛋白及外因引起的差异蛋白改变;代谢组学是研究生命体受外部刺激所产生的所有代谢产物的变化,是基因组学和蛋白质组学的延伸。由于基因或蛋白的功能补偿作用,某个基因或蛋白的缺失会由于其他基因或蛋白的存在而得到补偿,最后反应的净结果为零,使得疾病状态不易被发现。而小分子的产生和代谢产物是这一系列事件的最终结果,它能够更准确地反映生物体系的状态。与转录组学和蛋白质组学等其他组学比较,代谢组学具有以下优点:(1)基因和蛋白表达的微小变化会在代谢物水平得到放大;(2)代谢组学的研究不需进行全基因组测序或建立大量表达序列标签的数据库;(3)代谢物的种类远少于基因和蛋白的数目;(4)代谢产物具有通用性。因为代谢产物在各个生物体系中都是类似的,所以代谢组学研究中采用的技术更通用;(5)生物体液的代谢物分析可反映机体系统的生理和病理状态。通过代谢组学研究既可以发现生物体在受到各种内外环境扰动后的应答不同,也可以区分同种不同个体之间的表型差异,因此在国际医药、动植物、微生物等研究领域内得到了广泛应用。

代谢组学是上世纪 90 年代中期发展起来的对某生物或细胞所有低分子量(相对分子质量小于 1 000)代谢产物进行定性和定量分析的一门新科学。与传统的代谢研究相比,代谢组学通过现代化学的仪器分析技术测定机体整个代谢产物谱的变化,并通过多元统计分析方法研究整体的生物学功能状况。根据研究对象的不同,目前科学界把它分为 4 个层面:代谢物靶标的分析(metabolite target analysis,某个或几个特定组分的分析)、代谢谱分析(metabolic profiling analysis,少数预设的一些代谢产物的定量分析)、代谢组学分析(metabonomic analysis,限定条件下的特定生物样品中所有代谢组分的定性和定量)、代谢指纹分析(metabolic fingerprinting analysis,不分离鉴定具体单一组分,而是对样品进行快速分类)。

代谢组学与系统生物学

重大疾病研究领域进展缓慢可能与过于重视还

原论的经典生命科学研究方式,忽视将分子层面的复杂行为和细胞、组织、器官、个体等不同层面的联系整合起来进行系统分析有关。系统生物学研究所有基因、蛋白、代谢物及其之间的关系,将小科学—经典实验生物学和大科学—组学的研究通过信息技术整合,普遍认为无代谢组学的研究,系统生物学将显得不完整。

系统观念已经延伸到物理、生理、宇宙学等各学科领域。因为其核心是注重一个系统内的组织原则和相互关系。人体系统生物学研究不能将研究对象仅限于人体,人体的肠道内还存在着数量 10 倍于人体细胞数目的微生物,它们在人体的健康、疾病、药物代谢等过程中起着重要作用,也应包括在系统生物学研究的范围之内。以代谢组学为基础的系统生物学发展与未来医药学有着密切的联系,西方医学的发展现在已经开始注重系统病理思想指导下的多层次的对疾病多尺度的理解。从系统观念对西方世界对医疗保健实践的改变以及系统观念对医学领域所带来的冲击,可以看到代谢组学的产生及其认识的改变。单纯的基因组学、转录组学和蛋白质组学研究对生物体系的表征都是不完整的,代谢组学是系统生物学中不可缺失的一环,是最接近生物表型和最能有效反映细胞个体或群体功能的表征技术,如将从复杂机体分析得来的代谢组学数据还原回复杂机体的代谢途径和网络可能更有意义。

大量研究表明,人体肠道菌群与人类营养和健康的关系十分密切,但直接用人体研究肠道菌群的生理作用存在着很难标准化等障碍。把人体菌群移植到动物体内,构成“人源菌群动物模型”,则有利于深入研究有关分子机制。然而,过去这类动物模型都是用鼠类动物构建的,由于鼠类与人类的身体构造和生理特性差别太大,人的菌群很多不能在鼠的肠道里存活,模型的应用受到局限。Pang 等^[6]应用系统生物学原理,将人体肠道菌群成功植入猪体内,建立起“人源菌群仔猪模型”,开创了微生物研究的新方法,为深入研究药物和肠道菌群的分子互动奠定了方法学基础。在中医药与系统生物学的论述中着重分析应用系统生物研究中医中药的可能性^[7]。

代谢组学与疾病治疗

利用不同性质代谢物之间的相互偶联关系和与

生理、病理状态的联系对有效区分生理、病理状态、彻底阐述疾病的机制、合理利用药物通过代谢干预达到诊治疾病都具有重要意义。通过系统的生理和病理代谢表型研究,不仅能够避免传统医学诊断模式的低诊断率、治疗模式缺乏个体化,而且能够充分利用全代谢物系统分析,更为客观地对健康状态、疾病的进程、药物反应性和转归做出更准确和更客观地评价。利用代谢组学进行疾病的生理、病理状态研究仅仅依靠对人体各种体液的分析就可以准确得出客观结果,适合我国人口众多、单病种绝对发病率高的特点,该项系统分析技术成熟后,适于大批量集中普查或监测,有利于降低社会和患者的经济负担,提高诊断率和治疗效果。在2006年10月举办的以“医学代谢组学研究”为主题的香山会议,深入探讨了代谢组学技术和应用发展问题,对提高代谢组学在发展生物医学的策略、推进我国健康科学基础研究的发展发挥了重要作用。目前代谢组学已经广泛应用于基础生理、生物化学、药物毒性实验、功能基因组、临床诊断、临床治疗及疗效评估、营养学、药物代谢和分子流行病学等领域。各种疾病,包括糖尿病、心肌梗死、非特异性肠炎等已有初步研究结果。

肝脏作为体内新陈代谢的中心,大多数进入体内物质的化学反应在肝脏中发生。肝炎和肝癌等肝脏疾病在代谢方面对局部和全身均有影响,研究肝与肝病的代谢组学是肝与肝病系统生物学研究的重要组成部分,只有将代谢组学与功能基因组学及蛋白质组学有机整合并进行生物信息学的动态网络研究,才能完整地认识肝病的发生发展规律、分子机制及系统作用。代谢组学研究将对各种疾病(包括肝癌、肝炎、肝硬化等)的诊治提供新的思路与防治手段。肝脏作为人体内最大、最重要的脏器承担了大部分的合成、分解和转化等代谢过程,某些酶系和功能是肝脏所特有的,因此必须从代谢的角度对肝脏和肝病进行系统研究。肝脏与其他脏器之间通过代谢交互作用发生各种联系,这种联系的基础是一些常见的小分子化合物或一些尚未被系统认识的未知代谢物,作为发生这种联系的重要途径—血液,恰恰是代谢组学研究的基本对象之一。代谢组学不仅能够将不同肝病患者与正常人进行有效区分,而且能够在肝病早期通过代谢变化对疾病提出预警和发现新的病变标志物。

由于肝脏在代谢过程中的重要作用,代谢组学

研究起步阶段,就在肝病领域进行了大量研究。浙江大学第一附属医院肝病研究中心利用GC-MS对乙型肝炎患者的研究显示,多个生物标示物与病情相关,应用GC-MS对肝衰竭患者血清代谢谱进行研究显示,代谢谱与疾病程度相关,并可预测疾病严重程度^[8]。

目前,以肿瘤、心血管疾病、糖尿病等为代表的慢性病,已替代传染病成为影响人类健康的重要疾病。这类复杂性疾病在研究和治疗上的突破,必须依靠综合的、整体的和多学科交叉的研究方式。有研究显示,经致癌剂(1,2-dimethylhydrazine)处理肠道里形成结肠癌癌前病变的大鼠,其尿液中代谢物的组成与对照出现明显差别。用治疗胃肠道疾病的中药黄连—吴茱萸(*Coptidis rhizoma*和*Evodia rutaecarpa*)药物处理大鼠,可使癌前病变动物的异常代谢回复正常^[9]。癌前病变动物的尿液代谢谱的变化有相当一部分是肠道菌群结构变化造成的。代谢组学创始人、英国帝国理工学院教授Nicholson认为,中草药大多数是口服的,首先与其发生相互作用的可能就是肠道细菌的基因组,“肠道细菌对中草药的反应如何影响中草药的药效和毒性,成为一个十分重要的问题”。因此,该中心从事微生物生态研究的赵立平指出,中药很可能是通过影响人体内共生微生物的基因组发挥作用的。研究者将人体肠道菌群成功植入猪体内,建立起“人源菌群仔猪模型”,为深入研究药物和肠道菌群的分子互作奠定了方法学基础,这一模型在人体代谢、营养和药物发现方面提供了研究肠道生态学研究系统^[10]。

代谢组学与药物研究开发

代谢组学是后基因时代的新兴科学,可用于药物毒性的活体早期测试、先导化合物的选择和动物模型活体药效筛选;在药物的开发阶段,可以用于寻找和研究新药的预临床和临床安全性、药效的生物标记物和作用机制,评价动物模型和人类疾病模式的一致性。

药物安全性 国外6大医药公司(Bristol-Meyers-Squibb、Eli Lilly、Hoffmann-La Roche、NovoNordisk、Pfizer、Pharmacia)和英国帝国学院(Imperial College, London)面对风险的挑战,2001年组织并公布了一项研究计划,应用代谢物组学评价药物毒性,进行后选药物的临床前毒性筛选,进而对广泛模型

化合物评价和安全性预测,3年中在大鼠和小鼠的尿液 NMR 分析研究了 150 个肝肾毒性模型^[11]。应用代谢组学方法,对实验对象中代谢物的病理和生化变化进行详细的多维描述,寻找各类组合生物标记物,建立了“有毒药物”作用后代谢产物的 NMR 谱图数据库,开发了毒性预测的专家系统。目前,第 1 期计划已经完成。美国食品医药管理局也启动了类似的计划,开展植物药的安全性研究和药物毒性的评价,荷兰还成立了专门针对中药的代谢组学研究中心。这些研究工作为确定药物的安全性和评价风险发挥了重要作用。

药物试验模型的鉴别和确证 新药发现和开发领域基因组学和蛋白质组学等新技术的应用,为发展和推进药物作用靶位或受体的发现和鉴别,组合化学提供的大量化合物以及从天然产物(包括中草药)来源的大量样品,建立高通量筛选提供了在细胞和分子水平评价筛选化合物,发现新的生物活性物质。但从整体观念来看,新药的发现最终必须在整体动物的药理和疾病模型上予以证实,才能将生物活性化合物成为候选化合物进入开发研究。在此过程中,上述新技术还存在较多的缺陷。代谢物组学作为一种系统方法,将能在鉴别和确证药理和疾病模型上发挥作用。成功的疾病治疗必须使代谢网络中的缺陷部分正常化,同时又不得干扰其他维持健康所必须代谢途径的调控。代谢物组图谱能同时反映代谢网络中多个生物化学途径的成百上千个化合物,新药发现和开发的目的就是要从中获得能使代谢平衡由疾病状态恢复到正常状态(即药效研究的目的),而不是出现病理状态(即应该降低或消除的不良反应或毒性)。代谢物组学研究可以区别不同种属、不同品系动物模型的代谢状态,鉴别与人体疾病状态的差异,寻找人类疾病、药效和毒性的适宜动物模型。利用动物实验的结果或细胞水平的实验结果预测到人,生物标志物起到桥梁作用。Aarde-ma 等^[12]认为对于实验动物模型所得到的反映药物效应的关键基因表达指纹与人有高度的相似性,表明发生在动物模型的分子损伤和效应与人相似。

药物作用机制 代谢物组学作为一种系统方法,将能在鉴别和确证药理和疾病模型上发挥作用。成功的疾病治疗必须使代谢网络中的缺陷部分正常化,同时又不得干扰其他维持健康所必须代谢途径的调控。代谢物组学研究“代谢指纹图谱”不仅研究药物本身的代谢变化,同时研究药物引起的内源性代

谢物的变化,直接反映体内生物化学过程和状态的变化。通过认识体液“代谢指纹图谱”变化的原因,阐明药物作用靶点或受体。从药理学角度来看,则依据药物分子与受体分子之间的反应规律,在药物分子结构和效应的关系基础上进行,如神经冲动的传递由生物电传导和化学递质的中介作用两种方式进行。以乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)为递质的神经统称为胆碱能神经,胆碱能系统与植物性神经调节、肌肉运动和人的思维学习记忆等有密切关系。脑内多巴胺(dopamine, DA)系统的神经元胞体主要集中在黑质致密区,脑内 DA 系统的作用主要与锥体外运动功能、精神活动和激素分泌有关。如各种因素诱发的黑质纹状体 DA 功能不足会引起帕金森症。相反,当此系统亢进时,则出现多动症。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑内的另一种神经递质,在中枢神经系统中主要起抑制作用。5-HT 受体与精神疾病、镇痛、睡眠、免疫功能和松果体功能等有关。根据受体学说,应用代谢物组学方法,采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定给药动物血清中多种内源性神经递质(Ach、DA、NE、5-HT 等)的动态变化,而不是测定药物有效成分的变化进行该项目研究。从代谢物组成成分和含量的经时变化发现具有疗效的生物标志物,认为药物的整体作用产生的生物化学物质(神经递质)是其药效的基础物质,证明一种多动症治疗药物的作用机制与 DA 受体有关^[13,14]。Zhang 等^[15]对氯氮平(clozapine)和喹硫平(quetiapine)的生化机制的研究也获得相似的与 DA 受体有关的结果。利用代谢物组学研究磷酸二酯酶 IV 抑制剂 CI-1018 形成的血管损伤和炎症反应的关系中发现,该化合物引起的尿代谢物组图谱改变是血管损伤造成的,而与炎症反应无关^[16]。又如抗糖尿病药物罗格列酮对脂质代谢物组的实验发现,其作用机制是抑制动物肝脏-血液的脂交换^[17]。从成功的例子不难看出,用代谢物组学方法研究所揭示的生物化学变化很容易与传统手段的测定结果联系,更容易评价药效作用和发现药物作用的生物化学物质基础和作用机制。

代谢物组学这门后基因时代的独立学科为药物发现和开发提供了新思路和新手段,有着广阔发展前景。像基因组学和蛋白质组学那样,大有成为“全球”性的行动。代谢物组学产生和发展是以高通量、高分辨、高灵敏的分析技术为基础的和大量数

据分析处理和图谱识别技术为支柱的。从已经发表的资料来看,建立广泛的代谢物组数据库,从中发掘出生物标志物,并与其分子基础联系,与蛋白质组学、转录组学知识整合,深刻揭示其功能的任务是极其艰巨的。在新药发现和开发中代谢物组学研究面临挑战和机遇。用新化学实体物(new chemical entities, NCE)处理动物或细胞产生的基因表达图能够影响药物发现和开发的进程和效果,特别是在发现早期提供与作用靶点、作用机制和病理机制有关的信息,其影响是巨大的。在临床前发展生物标志物和预测生物标志物对人的相关作用都能体现代谢物组学对医药工业的重要意义^[17]。另一新的学科—毒性基因组学(toxicogenomics)也在挑战,并被认为是药物评价研究的革命^[18~20]。

代谢组学与中医药

代谢组学是上世纪90年代中期发展起来的一门新兴学科,而中医学是有着几千年历史的古老科学,但它们在许多方面有相近的属性,如果把它们有机结合起来研究将是一件非常有意义的工作^[21]。中国传统医学强调从整体和系统角度认识和调节人体生命活动规律,积累了大量的有效治疗手段和药物,因此,越来越多的西方学者把注意力转向中国的传统医学,试图寻找创新源泉。陈竺^[22]认为,这是中医药现代化所面临的前所未有的机遇,利用西方技术手段的支持,补上中国传统医学在分子水平上的机制认识,将推动中医与现代西方医学的沟通,使其更好地被现代社会所接受。事实上,用代谢组学的方法对比分析服用中药、采用中医疗法前后人的体液所存在的不同,证实中国传统中医中药的疗效已成为系统生物学研究中医药的重要手段,并有可能成为中国传统医学走向国际化的通用语言。

代谢组学与中医辨证论治的结合 现代医学越来越多地采用系统生物学方法对疾病和药物效应进行研究,使得中西医学两个医学体系在整体观和方法学上逐渐走向沟通、互补和融合,为中药复方整体效应评价方法的创新提供了机遇。采用系统生物学的策略和方法,基于疾病和药物干预下的系统代谢网络的整体性和动态性的变化评价中药整体效应,从而揭示中医“证”的内涵,解释中药复方对疾病的治疗作用^[23]。代谢组学是系统生物学的关键技术和研究方法,具有融整体、动态、综合、分析于一

体的特点,符合中医治疗疾病和中药作用的整体性原则。中医病证引起代谢物组的共性分析和生物标记物的发现,可促进“证”本质的研究和中医辨证的科学化和定量化,深层次理解中医脏象理论,预测疾病的发生,反应肠道内生态环境状况以及整体性评价中药及复方综合疗效、安全性和作用机制^[24]。由此,笔者认为“证”的研究与处于科学前沿、综合程度很强的系统生物学方法相结合,把“证”的研究再次推向科学发展的前沿,可能成为中医现代化最重要的研究方向之一。

中医的“证”是辨证论治的起点和核心,辨证综合了产生病变的各方面(包括当时的气候和环境情况)因素和条件,并结合个体体质、疾病发生的不同阶段和表现,判定为不同的证,从而采用不同治法,通过合理配伍、适时调整药量而达到治疗效果。代谢组学的研究侧重于寻找相关特定组分的共性进行分析、判断,使诊断、治疗力求个体化。由于每一个证候都有其外象(外候)与内涵,而外候是用四诊一望、闻、问、切所获得的信息进行整理而得,很难量化,即使用流行病学方法加以分析,亦是靠专家经验打分,最多亦只是半定量。这种诊治的准确性很大程度上依赖医生的诊疗经验。而代谢组学具备反映和解决这些问题的“组”、“群”、“谱”集成的分析功能。它能够通过检测不同时间患者的尿液或血液,对这些代谢产物进行分析。代谢组学能够帮助人们更好地理解病变过程及机体内物质的代谢途径和代谢状况,有助于疾病生物标记物的发现和辅助诊断,使诊断、治疗达到个体化,其准确性依赖于仪器的性能,可以提高诊治的科学化、定量化,避免人为因素的误诊。

用代谢组学研究中药方剂的整体疗效 疾病发生发展具有系统化、动态化和整体化的特点,治疗时应随疾病的进程不同调整药物剂量和种类。因为疾病发生的不同阶段需要不同的药物组分发挥调节作用,从这个意义上讲,复方药或多组分药将在疾病治疗中担当重要角色。复方中药运用中医阴阳平衡理论、藏象学说和扶正祛邪等理论,合理配伍,从整体上治疗多种疑难疾病。但其“君臣佐使”、“升降浮沉”等理论和整体性作用机制很难在单一机制的药理模型和分子水平上加以诠释。中药的整体性作用机制和疗效在系统代谢组学的研究方法下将可能得到充分的展示和“挖掘”。在人胃肠道中定居的微生物群落约有1014个,相当于人体所有组织细

胞总数的10倍,可见人体作为一个生物体的复杂性。正常情况下肠道菌群存在着复杂的动态平衡关系,肠道微生物群落实际上参与了人体的生理、病理和药理(毒理)过程,形成了人类代谢网络中重要的组成部分。中医从整体出发研究人体的平衡与失调问题,并通过中药使失调恢复平衡,与肠道内微生态环境的平衡理论有异曲同工之处。因此在中药现代化研究中要高度重视肠道菌群的影响。

中药安全性的代谢组学研究 复方中药是中国医药学的精髓和宝贵财富,对其进行系统的科学研究对于继承和发展中医药并赢得全世界的认同,亟待开发一套客观、全面的评价体系和手段,用于保证中药组方的科学性。专家们建议:运用机体对药物作用的整体效应进行代谢组学研究,系统地研究现有方剂配伍对人体的影响及毒性作用的靶器官和标志物,研究成果将为具有毒副作用的复方中药使用提供科学依据。中国工程院印发的刘昌孝等11人提出《关于开展中药代谢组学研究的建议》(见《科学时报》2007年7月24日)认为,目前已经发现多种常用中药可能具有毒性,有的中药还用于多个常用的古方中,且这些中药在临床上一直占有重要地位。鉴于目前国内中医药行业的发展和现实可能性,应当基于代谢组学分析,对临床和食品保健品行业中比较常用的以及濒临灭绝和亟需寻找替代资源的单味中药进行安全性评价研究,并将传统上分为上品、中品和下品的3类中药重新进行科学评价,由此逐步形成中药安全性的评判标准。开展上述研究,将对中药利用复方进行“减毒增效”的机制研究打下基础。中药之所以难以走向世界的主要原因之一,是目前尚无法提供客观科学的药理学和药效的依据评价单味中药安全性。鉴于目前部分中药资源短缺甚至濒临灭绝的迫在眉睫的现实,建议尽快抓紧时间,及时对中药的药理、药效、毒副作用作出系统的评价,为用药安全和寻找替代资源提供依据。

代谢组学研究和技术平台建设

鉴于国际上代谢组学的发展,建议将“医学代谢组学”研究纳入国家和社会可持续发展的战略地位加以考虑,列入国家中长期科学技术发展规划和重大基础研究国家计划,可针对我国重大、高发、危害大的疾病开展研究。代谢组学是进行生物表型

研究的主要手段之一,是系统生物学研究不可或缺的重要基础学科之一;代谢组学在分析平台技术、方法学手段和应用策略等方面相对于其他组学技术尚需要进一步发展和完善,需要其他学科的配合和介入。由于我国是肝病大国,世界范围内的肝病代谢组学研究尚无大规模的研究计划,建议国家应该考虑将“肝病的代谢组学研究”首先列入重大疾病的代谢组学研究计划。传统中医药学的指导思想与系统生物学具有相似的地方,应该从总体上将中医药学与系统生物学研究进行整合,目前急待解决的是中药种质资源的代谢组学研究和中药体内作用的代谢组学研究,有必要组织一个具有里程碑意义的代表祖国传统医学发展的全国性的中医药学协作代谢组学研究项目。

代谢组学的分析对象是数量众多、性质各异的有机、无机小分子,到目前为止,尚无任何一种单一平台技术能够满足对细胞内所有代谢物成分实现全组分、无偏向的分析。代谢组学是以高分辨和高通量分析为目的,故对技术平台的要求较高。代谢组学研究在我国多家研究院所引起了极大的重视,中国科学院大连化学物理研究所、上海交通大学、中国药科大学、军事医学科学院、天津药物研究院等单位都开展了相关的研究,并获得可喜的发展,特别是中国科学院大连化学物理研究所做了国内领先的研究工作。但代谢组学技术平台建设任务十分艰巨,与现有的“组学”技术比较,代谢组学技术面临着巨大挑战和广阔的发展空间。样品采集、预处理、分析方法的选择和常用的质谱和核磁共振技术的优缺点等方面虽然有了基本的方法和条件,但代谢组学技术所面临的任务和发展需要还有相当距离。如有效利用生物信息学手段处理代谢组学产生的海量数据问题;产生的结果和数据之间具有难以重现的问题和标准化问题;代谢组学研究与理论物理、理论数学、人工智能等非生物学领域建立客观联系等问题需要加大研究力度。

参 考 文 献

- [1] Thompson JA, Markey SP. Quantitative metabolic profiling of urinary organic acids by gas chromatography-mass spectrometry: comparison of isolation methods [J]. Anal Chem, 1975, 47(8):1313-1321.
- [2] Niwa T. Metabolic profiling with gas chromatography-mass spectrometry and its application to clinical medicine [J]. J

- Chromatogr , 1986 , 379 :313-345.
- [3] Fiehn O. Metabolomics-the link between genotypes and phenotypes [J]. Plant Mol Biol , 2002 , 48(1-2) :155-171.
- [4] Nicholson JK , Lindon JC , Holmes E. “ Metabonomics ” : understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. Xenobiotica , 1999 , 29(11) :1181-1189.
- [5] Larive CK. Metabonomics , metabolomics , and metabolic profiling [J]. Anal Bioanal Chem , 2007 , 387(2) :523.
- [6] Pang XY , Hua XG , Yang Q , *et al.* Inter-species transplantation of gut microbiota from human to pigs [J]. ISME J , 2007 , 1 :156-162.
- [7] 刘昌孝. 系统生物学与中药现代研究 [J]. 天津中医药大学学报 , 2006 , 25(3) :115-118 25(4) :191-196.
- [8] Yu K , Sheng GP , Sheng JF , *et al.* A metabonomic investigation on the biochemical perturbation in liver failure pateints caused by hepatitis B virus [J]. J Proteome Res , 2007 , 6 :2413-2419.
- [9] Qiu J. A culture in the balance : traditional chinese medicine and western science face almost irreconcilable differences can systems biology bring them together [J]. Nature , 2007 , 448 :126-128.
- [10] Qiu J. Back to future for Chinese herbal medicines [J]. Nat Rev Drug Discov , 2007 , 6 :506-507.
- [11] Lindon JC , Nicholson JK , Holmes E , *et al.* Contemporary issues in toxicology the role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project [J]. Toxicol Appl Pharmacol , 2003 , 187(3) :137-146.
- [12] Aardema MJ , MacacGregor JT. Toxicology and genetic toxicology in the new era of “ toxicogenomics ” : impact of “ -omics ” technologies [J]. Mutat Res , 2002 , 499 :13-25.
- [13] Liu CX , Li C , Lin DH , *et al.* Significance of metabonomics in drug discovery and development [J]. Asian J Drug Metab Pharmacokinet , 2004 , 4 :87-96.
- [14] 黄玉荣 , 魏广力 , 肖淑华 , 等. 钩藤多动合剂的药效作用及用代谢物组学方法研究其生化机制 [J]. 中草药 , 2005 , 36(3) :301-305.
- [15] Zhang ZP , Su Y , Yue N , *et al.* Bichemical mechanism of comparesion studies of clozapine and quetiapine by using metabonomic method in rats [J]. Asian J Drug Metab Pharmacokinet , 2004 , 4(4) :281-284.
- [16] Slim RM , Roberstson DG , Ajbassam M , *et al.* Effect od dexamethasone on the metabonomics profile associated with phosphodiesterase inhibitor-induced vascular lesions in rats [J]. Toxicol Appl Res , 2003 , 183(2) :108-116.
- [17] Watkins SM , Reifsnnyder PR , Pan HJ , *et al.* Lipid metabolome-wide effects of the PPAR gamma agonist rosiglitazone [J]. Lipid Res , 2002 , 43(11) :1809-1817.
- [18] 刘昌孝. 代谢组学的发展与药物研究开发 [J]. 天津药学 , 2005 , 17(4) :5-8.
- [19] Orphanoides G. Toxicogenomics : challenges and opportunities [J]. Toxicol Letters , 2003 , 140-141 :145-148.
- [20] Castele AL , Carver MP , Mendrick DL. Toxicogenmics : a new revolution in drug safety [J]. Drug Discov Today , 2002 , 7(13) :728-736.
- [21] 刘昌孝. 代谢组学在中药现代化研究中的意义 [J]. 中草药 , 2004 , 35(6) :601-605.
- [22] 陈 竺. 系统生物学—21 世纪医学和生物学发展的核心驱动力 [J]. 世界科学 , 2005 , 3 :4-5.
- [23] 周明眉 , 刘 平 , 贾 伟 , 等. 基于代谢网络变化的中药整体效应评价方法研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化 , 2006 , 8(6) :113-119.
- [24] 齐炼文 , 李 萍 , 赵 静. 代谢组学与中医药现代化研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化 , 2006 , 8(6) :79-86.

(2007-09-19 收稿)