

· 综述 ·

药物基因组学和个体化医学的转化研究进展

张 伟, 周宏灏*

(中南大学临床药理研究所, 湖南省遗传药理学重点实验室, 湖南 长沙 410078)

摘要: 遗传药理学和药物基因组学作为新兴领域, 旨在促进个体化医学模式的早日实现。如何将遗传药理学和药物基因组学的实验研究成果转化为实际应用是目前最为重要和亟待解决的问题。本文将综述国际上遗传药理学和药物基因组学的研究成果在临床个体化治疗及新药开发领域的转化和应用的进展情况。

关键词: 转化研究; 遗传药理学; 药物基因组学; 个体化医学

中图分类号: R968

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 01-0001-05

Translational approach for pharmacogenomics and personalized medicine

ZHANG Wei, ZHOU Hong-hao*

(Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Hunan Key Laboratory of Genetic Pharmacology, Changsha 410078, China)

Abstract: Pharmacogenetics and pharmacogenomics are promising fields that will enable personalized therapy. However, one of the most important issues to be conquered in the practice of personalized medicine is the translation of scientific discoveries into better therapeutic outcomes. The international pharmacogenetic and pharmacogenomic approaches made in the field of personalized medicine and drug discovery are summarized in this review.

Key words: translational research; pharmacogenetics; pharmacogenomics; personalized medicine

进入新世纪以来, 随着生物医学尤其是基因组学、蛋白质组学以及生物信息学的迅猛发展, 转化医学已成为当今医学工作者研究的热点。转化医学的核心是寻找和筛选各种分子靶标, 用于疾病的预测、早期干预、根据疾病发生/发展有关的遗传背景及相关因素, 设计个体化治疗方案, 促进患者的主动参与和新药的开发, 推动未来 4P (predictive, preventive, personalized, participatory) 个体化医学模式的发展^[1]。

1 传统用药和新药研发面临的问题

美国权威杂志大规模人群调查和世界卫生组织调查均发现药物安全性问题是住院病人致死最重要的原因之一 (居于全部死亡原因的第 5 位)。据 2001~

2006 年欧洲西班牙人种中进行一项涉及 35 万名各大类疾病出现药物不良反应住院病人的大规模临床研究表明, 高达 5% 的病人并非死于疾病本身, 而是死于严重的药物不良反应^[2]。药物不良反应的个体差异给制药行业同样造成了重大损失, 据 2000 年调查研究表明, 约 35% 的新药由于安全性问题而不能上市, 在过去 20 年期间约 4% 的上市药物因安全性问题被撤出欧美市场, 而一种药物上市平均需耗费 8 亿美元和 10 年左右时间^[3, 4]。我国由于医疗质量的相对低下, 形势更为严峻。药物反应个体差异所致不良反应已成为危害人类健康的重要公共卫生问题。现代医学和药学研究已经表明, 遗传因素是造成药物反应个体差异的主要原因。人类遗传和基因多态性不仅引起临床药物效应和毒性的个体差异, 也导致许多已经进入市场的新药在突变基因携带人群中发生严重毒性而被撤出市场。

收稿日期: 2010-09-16.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30801421); 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09501-032).

*通讯作者 Tel: 86-731-84805379, E-mail: hhzhou2003@163.com

2 遗传药理学和药物基因组学的作用或使命

遗传药理学和药物基因组学旨在查明药物代谢酶、转运体和受体等药物相关基因突变对药物疗效和毒性的影响,随着高通量基因芯片技术的发展和成熟,其反向研究亦可寻找影响药物安全性和有效性的新的生物遗传标记。近 10 年来,发生了一系列与遗传药理学和药物基因组学研究相关的重要事件:2003 年,美国食品药品监督管理局 (FDA) 颁布了《行业指南草案:药物基因组学数据报送》,要求新药申报时需提供遗传药理学数据,2005 年该文件成为正式文件^[5];2004 年,人类单核苷酸突变协会完成超过 180 万单核苷酸突变特征鉴定,期间共有 150 余种药物或新化合物向 FDA 呈交了药物基因组学资料;2005 年,国际遗传药理学研究网络 (PGRN) 和遗传药理学与药物基因组学知识库 (PharmGKB) 成立,旨在为全人类的个体化用药实现资源共享^[6, 7];2007 年, FDA 批准了第一种遗传分子检测,该检测根据 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性预测抗凝药华法林的敏感性^[8-10],预示着遗传药理学和药物基因组学已经开始由实验室研究走向实际应用。

3 遗传药理学和药物基因组学在个体化用药中的转化研究

在欧美和日本等发达国家和地区,遗传药理学和药物基因组学的实验成果已经转化为临床实践。美国多种抗肿瘤药物应用前已在病人中开展遗传检测以获得预期的疗效。如急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 的化疗组合均包括 6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤或硫唑嘌呤,这些药物共同的消除通路是经硫代嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 代谢失活的。因编码 TPMT 的基因突变而导致 TPMT 酶代谢活性降低的人群可产生严重毒性反应甚至死亡,唯有大幅降低药物剂量方可在避免毒性的同时获得疗效^[11-13]。St. Jude's 儿童医院和梅奥诊所等已将 TPMT 遗传检测列为对病人进行 ALL 化疗前的常规检测,然后根据病人的基因背景调整剂量进行个体化治疗。

又如吉非替尼和埃罗替尼属酪氨酸激酶抑制剂,主要用于治疗非小细胞肺癌。绝大多数非小细胞肺癌病人对吉非替尼无反应,但约 10% 的病人对吉非替尼表现出快速且非常显著的临床疗效。研究进展表明,埃罗替尼和吉非替尼具有类似的遗传背景,在 EGFR 基因 19 和 21 号外显子突变病人中具有显著疗效。EGFR 基因 20 号外显子 T790M 突变为二次突变,是继发性耐药的主要机制之一,在 50% 的耐药性病例中可观察到该变异。对于 EGFR 基因 19、21 号外显

子突变纯合子或突变杂合子病人,使用含吉非替尼等酪氨酸激酶抑制剂的化疗方案可以取得较好疗效,显著延长生存期;无突变者和 20 号外显子 T790M 突变者不推荐使用酪氨酸激酶抑制剂。该突变的检测目前已经在各大医院逐渐开始普及^[14-17]。

卡马西平 (CBZ) 是一种应用广泛的抗惊厥药,约 10% 的用药者可发生过敏性皮疹,严重者可发展成危险的甚至致命的皮肤反应 (史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死溶解症,即 SJS/TEN),可导致永久性残疾甚至死亡。在台湾、欧洲和香港以中国汉族人群为对象的研究显示, SJS/TEN 风险的增加与 HLA-B*1502 有非常显著的联系,危险度优势比为 1 357,即 HLA-B*1502 突变携带者发生 SJS/TEN 的风险增加 1 357 倍。在中国、泰国、马来西亚、印度尼西亚、菲律宾的部分地区, 7%~15% 的患者可能携带 HLA-B*1502 基因,远高于欧美人群的发生率 (2%)。携带 HLA-B*1502 基因的患者在开始使用卡马西平治疗之前,应进行 HLA-B*1502 等位基因检测,如检测结果呈阳性,则不宜使用卡马西平^[18-20]。中南大学湘雅医学检验所已经向社会患者提供 HLA-B*1502 等基因检测,以预测可能的严重毒副作用。

用于预防房颤病人栓塞并发症的首选药物华法林,其主要不良反应是出血,发生率为 10%~24%,约 1.2%~7% 的病人可发生严重威胁生命的大出血。研究者已经将影响华法林治疗剂量的多个遗传和非遗传因子的作用进行量化,将各种影响因素和华法林实际起始剂量之间的关系整理为以下数学公式:华法林实际起始剂量 = 华法林常规起始剂量 $\times$ [维生素 K 受体 (VKORC1) 基因多态性 -1639/3673 G>A (-28% 等位基因), 体表面积 (+11% 每 0.25 平方米), CYP2C9*3 (-33% 等位基因), 代谢酶基因 CYP2C9*2 (-19% 等位基因), 年龄 (-7% 每十年), 目标国际标准化比率 (+11% 每 0.5 个单位增长量), 胺碘酮的使用 (-22%), 吸烟 (+10%), 种族 (-9%), 当前血栓形成 (+7%)] (注: + 表示剂量增加; - 表示剂量降低), 并以此为基础创建了一个非赢利的软件和网站 (<http://www.WarfarinDosing.org>), 供临床工作者免费使用^[21, 22]。该成果具有划时代的意义,它第一次以量化模型的方式结合遗传和非遗传因素,将遗传药理学和药物基因组学的研究成果转化为临床应用。

随着高通量/超高通量基因分型芯片技术和全基因组关联分析生物统计/信息平台的建立和发展,对多个样本同时进行 10 万~180 万个基因组 SNP 分型成为可能。一项全基因组关联分析 (GWAS) 研究发

现 *SLCO1B1* 基因的 rs4149056 (T521C) 基因多态性是他汀类药物的主要不良反应横纹肌溶解的独立决定因子, 该突变的携带者相比 *SLCO1B1* 野生型纯合子发生肌毒性的风险增加约 20 倍, 对于他汀类药物肌毒性的预测和预防具有重要意义, 该发现有望应用于临床使用他汀类药物的肌毒性预测^[23]。在国内, 中南大学临床药理研究所周宏灏院士团队开发了具有自主知识产权的首个高血压个体化药物治疗基因检测芯片, 该芯片能同时检测多种药物代谢酶和受体的多个基因多态性 (包括 *CYP2D6**10, β 受体 Gly389Arg, *CYP2C9**3, *AT1* 受体 A1166C, ACE 插入/缺失等), 用于指示 β 肾上腺素受体阻断药、*AT1* 受体阻断药和 ACE 阻断药等抗高血压药的无效或副作用, 是世界上第一张针对中国人群特定疾病药物治疗的应用型基因芯片, 具有重要的临床实用价值。

迄今为止, 70 余种药物经美国 FDA 批准贴上了遗传标签, 用于指示不同基因型的临床患者在应用药物时对疗效和毒性的预测作用 (表 1)^[24, 25]。标志着遗传药理学和药物基因组学的研究成果已经现实地

转化为实现个体化药物治疗的有力工具。

4 遗传药理学和药物基因组学在新药研发中的应用

为提高药物的安全性和有效性, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2003 年颁布了《行业指南草案: 药物基因组学数据报送》, 我国 SFDA 已经效仿。预计该指南最迟于 2012 将成为针对制药企业的强制性措施, 而遗传背景清晰的新药研发必将成为未来发展的趋势。药物基因组学技术在新药开发中的转化和应用主要体现在以下 4 个方面。

4.1 细胞分子水平的体外药物代谢动力学技术 药物的代谢性质不良, 或者说在不同遗传背景的人群之间差异过大是导致药物毒副反应的重要原因。及早淘汰代谢性质不良的化合物, 避免其进入临床, 是节省新药开发成本的重要手段。基于定点突变技术和重组蛋白技术, 实现对成千上万的新化合物进行代谢和转运性质的筛选, 筛选出不被具有明显基因多态性的药物代谢酶代谢及转运体转运的药物即所谓的“硬药”进行持续开发, 可使上市后药物更加安全, 亦可能避免药厂开发的新药被撤出市场的命运。同时, 这项技术也可实现上市后药物的安全性再评价, 为某些未知原因的药物毒副反应提供解释。

4.2 基于全基因组候选基因筛选技术 (GWAS)、细胞毒理的候选基因筛选技术、基于 siRNA 和转基因动物模型的候选基因筛选技术 新药的安全性受药代相关基因和药效相关基因的双重影响。发现关联复杂的药效动力学相关基因的作用, 如受体分子、离子通道分子等, 这些候选基因的组合将决定病人对某种药物是“敏感型”或“耐受型”。GWAS 等技术的应用可从大样本临床研究中发现影响药物毒性的新候选基因。区分特异质人群, 指导不同遗传背景的人群安全用药, 避免药物被错误淘汰。

4.3 基于分子生物技术、测序和高通量基因芯片的基因分型技术 筛查药物毒性高风险人群、药物特异质反应的超敏人群和治疗无效人群的遗传标签, 有助于提高药物的人群针对性, 提高疗效和降低毒副反应。以新型的治疗糖尿病药物曲格列酮为例, 因其可导致严重甚至致命的肝毒性而被 FDA 从市场上撤出; 而药物基因组研究发现曲格列酮所致的转氨酶升高和肝毒性是由 *GSTM1* 和 *GSTT1* 同时沉默基因型所导致, 排除这一部分突变人群, 曲格列酮的应用是安全和有效的^[26]。如果撤市前进行药物基因组研究, 给药物贴上“药物基因组标签”, 建议不同基因型病人应给予不同治疗方案, 就可能避免有前途的药物因为少数特异质药物反应人群被错误淘汰, 挽

表 1 美国 FDA 已批准药物标签的有效基因组生物标志物信息表 (节选)。1: 必须检查; 2: 推荐检查, 针对风险人群检查; 3: 供参考

遗传标记	功能意义	药物
<i>CYP2C19</i> 基因变异 ³	毒性预测	伏立康唑
<i>CYP2C9</i> 基因变异 ³	毒性预测	塞来昔布
<i>CYP2C9</i> 基因变异 ²	毒性预测	华法林
<i>CYP2D6</i> 基因变异 ³	毒性预测	托莫西汀
<i>CYP2D6</i> 基因变异 ³	毒性预测	盐酸氟西汀
5q(del(5q))染色体缺失 ³	毒性预测	雷利度胺
<i>DPD</i> 缺乏 ³	毒性预测	卡培他滨
<i>EGFR</i> 表达 ³	疗效预测	埃罗替尼
<i>EGFR</i> 表达 ¹	疗效预测	西妥昔单抗
家族性高胆固醇血症基因 ²	疗效预测	阿托伐他汀
<i>G6PD</i> 缺失 ²	毒性预测	拉布立酶
<i>G6PD</i> 缺失 ³	毒性预测	伯氨喹
<i>Her2/neu</i> 过度表达 ¹	疗效预测	曲妥单抗
<i>HLA-B*1502</i> 等位基因 ²	毒性预测	卡马西平
<i>HLA-B*5701</i> 等位基因 ²	过敏反应/乳酸酸中毒和严重的肝肿大	阿巴卡韦
<i>NAT</i> 基因变异 ³	毒性预测	利福平、异烟肼和吡嗪酰胺
费城染色体的阳性反应 ³	疗效预测	马利兰
<i>PML/RAR alpha</i> 基因表达 ³	疗效预测	维甲酸
<i>Protein C</i> 缺失 ²	毒性预测	华法林
<i>TPMT</i> 基因变异 ²	毒性预测	巯唑嘌呤
<i>UGT1A1</i> 基因变异 ²	毒性预测	伊立替康
<i>UGT1A1</i> 基因变异 ³	毒性预测	尼罗替尼
尿素循环障碍 ²	毒性预测	丙戊酸

救这样一种本来很有前途的药物。

4.4 大样本药物基因组临床试验技术 传统的新药临床试验对受试者的遗传背景不加区分,其明显缺陷在于纳入了大量具有不同遗传背景的受试者,这些特异亚群中产生的疗效差和毒性大的数据极大影响了药物的安全性和有效性评价结果。因此要符合新药注册要求必须针对安慰剂的优效性检验或针对阳性药的等效性检验成倍扩大样本量。开展以药物基因组学为指导的新药临床研究,在I期临床试验阶段甚至临床试验前便查明可能影响药物安全性和有效性的重要遗传标记,在随后的II、III期临床试验阶段根据该遗传标记对受试者分群,除去最不可能取得满意疗效的亚群,选取最有可能取得满意疗效的亚群,用较少的受试者取得满意疗效和避免毒性,节省高昂的临床研究成本,缩短上市所需时间及保证上市后的安全性和有效性将是药物基因组转化到新药临床研究中所带来的革命性变化。

5 小结

总而言之,遗传药理学和药物基因组学的转化研究尚处于早期阶段,其研究成果的实际应用还面临着许多问题。如基础研究仍需加强,需结合药动学和药效学相关基因进行综合分析,找到确切的预测药物安全性和有效性相关的遗传标记;转化成果在新药开发中的重视程度有待提升,个体化用药基因检测的临床模式亟待完善;社会的接受程度需要增强,针对卫生部门、医疗机构、医学生、医生和病人的教育培训体制必须建立。无论如何,遗传药理学和药物基因组学领域由基础到临床的科学实践较1993年转化医学的概念首次提出时已经取得飞速的发展,药物基因组学和个体化医学的理念逐渐被国际医药界、药品监管机构和制药公司所接受,关键技术在国家科技重大专项计划支持下也已渐渐成熟,在指导临床合理用药和新药开发中发挥出越来越重要的作用,在世界范围内的应用和普及将成为不可逆转的趋势。

References

- [1] Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future [J]. *Genome Med*, 2010, 2: 57.
- [2] Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, et al. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006) [J]. *BMC Health Serv Res*, 2010, 10: 287.
- [3] Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O, et al. Pharmaco-

- metabonomic phenotyping and personalized drug treatment [J]. *Nature*, 2006, 440: 1073-1077.
- [4] Amacher DE. Reactive intermediates and the pathogenesis of adverse drug reactions: the toxicology perspective [J]. *Curr Drug Metab*, 2006, 7: 219-229.
- [5] Little S. The impact of FDA guidance on pharmacogenomic data submissions on drug development [J]. *IDrugs*, 2005, 8: 648-650.
- [6] Giacomini KM, Brett CM, Altman RB, et al. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81: 328-345.
- [7] Thorn CF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB: the pharmacogenetics and pharmacogenomics knowledge base [J]. *Methods Mol Biol*, 2005, 311: 179-191.
- [8] Cooper GM, Johnson JA, Langae TY, et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose [J]. *Blood*, 2008, 112: 1022-1027.
- [9] Ndegwa S. Pharmacogenomics and warfarin therapy [J]. *Issues Emerg Health Technol*, 2007, (104): 1-8.
- [10] Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, 25: 45-51.
- [11] Evans WE. Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy [J]. *Ther Drug Monit*, 2004, 26: 186-191.
- [12] Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *JAMA*, 2005, 293: 1485-1489.
- [13] Oh KT, Anis AH, Bae SC. Pharmacoeconomic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism screening by polymerase chain reaction for treatment with azathioprine in Korea [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43: 156-163.
- [14] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2129-2139.
- [15] Riely GJ, Pao W, Pham D, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 839-844.
- [16] Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 2513-2520.

- [17] Dacic S, Flanagan M, Cieply K, et al. Significance of EGFR protein expression and gene amplification in non-small cell lung carcinoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125: 860–865.
- [18] Yang CW, Hung SI, Juo CG, et al. HLA-B*1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120: 870–877.
- [19] Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16: 297–306.
- [20] Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome [J]. *Nature*, 2004, 428: 486.
- [21] WarfarinDosing. <http://www.WarfarinDosing.org>.
- [22] Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. International warfarin pharmacogenetics consortium, estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 753–764.
- [23] Iaduti GD, Isackson PJ. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 304.
- [24] Table of valid genomic biomarkers in the context of approved drug labels. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>.
- [25] Ikediobi ON, Shin J, Nussbaum RL, et al. Addressing the challenges of the clinical application of pharmacogenetic testing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86: 28–31.
- [26] Watanabe I, Tomita A, Shimizu M, et al. A study to survey susceptible genetic factors responsible for troglitazone-associated hepatotoxicity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73: 435–455.

欢迎订阅 2011 年《药学报》

《药学报》(CN: 11-2163/R, ISSN: 0513-4870)是由中国药学会主办、中国医学科学院药物研究所承办、国内外公开发行的药学综合性学术期刊。辟有栏目: 述评和综述、研究论文、研究简报、学术动态。本刊自 1953 年创刊以来,一直报道药学领域原始性、创新性科研成果,旨在促进国内外学术交流。刊登论文内容包括药理学、合成药物化学、天然药物化学、药物分析学、药剂学、生药学等。

《药学报》为我国自然科学核心期刊,据中国科学引文数据库的数据统计,在中国科技核心期刊排行表中,《药学报》名列前茅,在药学类期刊中居首位;本刊已被世界主要检索系统收录,为我国药学界高水平的学术刊物,在国际上享有一定知名度。本刊 1999 年荣获首届“国家期刊奖”,2001 年入选中国期刊方阵“双高”(高知名度、高学术水平)期刊;2002 年被评为第二届“国家期刊奖百种重点科技期刊”,并荣获第三届“中国科技优秀期刊奖”二等奖;2002~2009 年连续 8 届荣获“百种中国杰出学术期刊”称号;2008~2010 年获得中国科协精品科技期刊工程项目资助(B类)。

本刊为 128 页,月刊,大 16 开本。每期定价 40 元,全年定价 480 元。国内邮发代码: 2-233,国外代码: M105。欢迎广大作者踊跃投稿,欢迎广大读者订阅。可采用的订阅方式如下:

- 通过当地邮局;
 - 通过 E-mail (yxxb@imm.ac.cn) 或从网上 (www.yxxb.com.cn) 下载订阅单,填好后寄至编辑部;
 - 通过本刊编辑部,联系人: 李淑芬、张晓晔
- 电话: 86-10-63165208, 传真: 86-10-63026192
编辑部地址: 北京市先农坛街 1 号《药学报》编辑部
邮编: 100050

本期特邀综述主要作者简介

周宏灏 中国工程院院士，全国生物芯片标准化技术委员会副主任委员，中南大学国家重点学科药理学首席教授，国家精品课程药理学负责人。他发现和阐明了遗传因素引起药物种族和个体差异的若干现象和机制及其规律，建立了有我国国家和民族特色的遗传药理学理论体系，启动了以遗传药理学理论为基础的“量体裁衣”个体化药物治疗。已研究开发了有知识产权和产业化前景的我国第一张“高血压个体化用药基因诊断芯片”，并获得了国家专利，促进了药物基因组学和个体化医学的转化研究。

杨宝峰 中国工程院院士，哈尔滨医科大学校长，省部共建国家重点实验室培育基地主任，国家级重点学科药理学科带头人，教育部科学技术委员会委员，国家重大心脏疾病研究“973”项目首席科学家。首次发现心脏离子通道的作用特性并提出离子通道作用靶点假说，以此理论研究、评价了 20 余种作用于心血管系统药物；发现微小核苷酸是药物作用的新靶点和调控心血管系统疾病发生、发展的重要分子；发现微小核苷酸可作为心肌梗死/猝死的生物标志物；发现长期应用 β 受体阻断剂等药物降低患者心梗死亡率的新机制。

尤启冬 中国药科大学药学院院长，教授，博士生导师，第九届国家药典委员会委员，国家自然科学基金委员会学科评审组成员，中国药学会药物化学专业委员会副主任委员，国家及江苏省药品监督管理局新药审评专家，江苏省药物化学专业委员会主任委员等。主要从事药物化学、生物有机化学及化学生物学等相关领域研究工作，重点开展基于天然产物、生物分子结构和配体结构的药物设计和合成研究，研究领域涵盖抗肿瘤药物，心血管药物、抗感染药物、手性药物等。

曾 苏 浙江大学药学院教授、博士生导师。任国家自然科学基金委生命科学部专家评审组成员、国家药品审评专家、国家保健食品审评专家、中国药学会药物分析专业委员会副主任委员、中国药理学学会药物代谢专业委员会常委、国家杰出青年基金获得者。主要研究方向：手性药物分析，药物在生物体内转运与代谢，药酶相关基因细胞系的建立及其应用，药物质量控制等。

汪 晖 武汉大学基础医学院副院长、药理学系主任，教授、博士生导师。曾获霍英东教育基金会全国高校青年教师奖、中国药理学会 Servier 全国青年药理学工作者称号。研究方向：外源物发育毒理、药物靶标与新药研究。目前，探讨了如何运用转化医学的研究理念和系统生物学的研究方法，开展外源物所致宫内发育迟缓 (IUGR) 的临床早期诊断研究，以建立一种新的、无创性的、高敏感性的 IUGR 早期评价标准。

本期特邀编辑：王晓良研究员 李学军教授 曾苏教授