

## 转化医学用于外源物所致宫内发育迟缓的临床早期诊断

刘岩松, 汪 晖\*

(武汉大学基础医学院药理学系, 湖北 武汉 430071)

**摘要:** 转化医学是一种医学研究理念, 它强调打破以往研究组单一学科或有限合作的模式, 加强基础研究人员与临床医生的密切合作, 进而填平基础研究与临床医学之间的鸿沟。要达到转化医学的目标, 需借助系统生物学的理论与方法。本文着重探讨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, 包括提出 IUGR 发生的共性机制假说, 利用系列组学 (如基因组学、蛋白质组学、细胞组学、代谢组学) 和分子生物学技术开展验证性研究, 代谢组学方法探寻 IUGR 生物标志物, 生物信息学及计算生物学方法构建 IUGR 预测模型等, 以建立一种新的、无创性的、高敏感性的 IUGR 早期评价标准。

**关键词:** 转化医学; 系统生物学; 宫内发育迟缓; 组学技术; 生物标志物

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 01-0030-05

## Use of translational medicine in the early diagnosis of xenobiotic-induced intrauterine growth retardation

LIU Yan-song, WANG Hui\*

(Department of Pharmacology, School of Basic Medical Science, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

**Abstract:** Translational medicine is an emerging idea in current medical research area. Typically, for the purpose of bridging the gap between basic and clinical research, it not only emphasizes the urgency and necessity to break the traditional working formats, including single subject centered research team and limited cooperation among different scientific groups, but also highlights a more close and frequent interaction between basic scientist and clinician. In order to reach this goal, the theory and method of systems biology should be employed. This paper mainly focused on a central issue that how to carry out an investigation on early clinical diagnosis of xenobiotic-induced intrauterine growth retardation (IUGR) by using research concept of translational medicine and method of systems biology. Briefly, a hypothesis of common mechanism of IUGR was first proposed and subsequent validation was performed *via* integrating — omics (e.g. genomics, proteomics, cytomics, metabonomics/metabolomics) and molecular biology techniques. Metabonomics was further utilized to explore IUGR biomarker and establish preliminary forecasting model by bioinformatics and computational biology, which is available for early diagnosis of IUGR and make a complement to current evaluation criteria.

**Key words:** translational medicine; systems biology; IUGR; omics; biomarker

转化医学 (translational medicine) 又称为转化研究 (translational research)。早在 1968 年, 新英格兰医学杂志 (The New England Journal of Medicine) 上的一篇题为 “Phagocytes and the ‘bench-bedside interface’”

的文章中就提出了 “bench-bedside interface” 转化模式<sup>[1]</sup>, 但是在随后的一段时间内, 由于科技水平发展的限制和人们对疾病复杂程度的了解不足, 人们对此研究模式并没有给予过多重视, 直至 Morrow 于 1994 年正式提出 “translational research” 的概念<sup>[2]</sup>。Morrow 指出, 转化医学是一种生物医学的研究理念, 其目的是将基础生物医学研究的成果较快地 “转化” 应用于临床疾病的预防、诊断、治疗及预后评估,

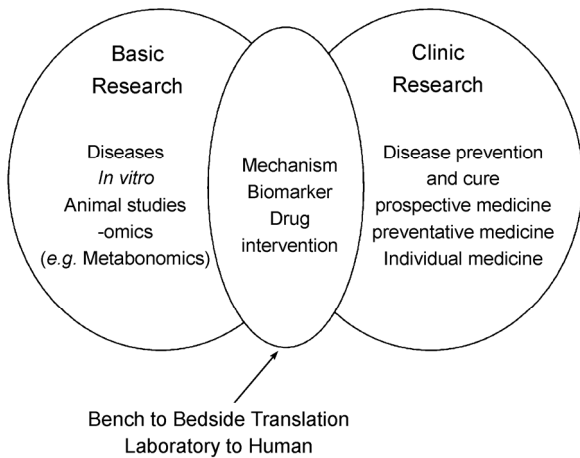
收稿日期: 2010-09-13.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30830112).

\*通讯作者 Tel: 86-27-68758665, Fax: 86-27-87331670,

E-mail: wanghui19@whu.edu.cn

其核心内容是实行实验室研究与临床研究双向转化(即“bench to bedside and bedside to bench”的B2B模式,图1)。我国转化医学研究起步较晚,尚无较大的转化医学研究中心,但是近年来国内科研工作者已开始意识到加强基础研究向应用转化的必要性。



**Figure 1** A new “B2B” pattern between basic research and clinic research

## 1 转化医学与宫内发育迟缓

转化医学的宗旨是希望针对临床问题深入开展基础研究,并加快基础研究成果(如理论、技术、方法和药物)向临床实践或应用的转化。其中,转化研究是核心。它强调打破以往研究课题组单一学科或有限合作的模式,加强基础研究人员与临床医生的密切合作。多学科交叉合作是转化医学研究的重要特征。长期以来,基础研究和临床应用之间一直存在着鸿沟。究其根本是因为临床医学是以系统论为导向的,而医学基础研究则以简化论(又称分析还原论)为基础。所以,要达到转化医学的目标,实现双向转化,填平基础研究与临床存在的鸿沟,关键是需要一种实施综合研究的理论和方法,即系统生物学的理论和方法。系统生物学(systems biology)是在生物医学中应用的系统哲学和系统科学理论方法。系统生物学将生命过程不作为孤立的很多部分而是作为整个系统来定量研究,它借助和发展了多学科交叉的新技术方法,研究功能生命系统中组成成分的系统行为、相互联系以及动力学特性,进而揭示生命系统控制与设计的基本规律。因此,系统生物学的思想和研究方法为转化医学的发展提供了坚实的基础,第一次有可能整合从分子到系统水平的所有信息而系统地了解生命,使生命科学由描述式科学转变为定量描述和预测的科学,并在生物医学多个领域中(如新药研发、疾病防治、预测医学、预防医学和个性化

医学等)得到应用。

运用系统生物学的思想和研究方法开展转化研究,其主要实施步骤包括:①开发和利用各种组学方法以及分子生物学数据库;②生物标志物的鉴定和应用;③临床实践和应用转化。其中,生物标志物(biomarker)的研究是其中心环节。生物标志物是指生物体受到严重损害之前,在分子、细胞、个体或种群水平上因受到影响而产生异常变化的信号指标,它能为机体严重毒性伤害提供早期警报<sup>[3]</sup>。目前多种组学技术已应用于生物标志物研究,其中包括基因组学(genomics)、表观基因组学(epigenomics)、转录组学(transcriptomics)、蛋白质组学(proteomics)、细胞组学(cytomics)和代谢组学(metabonomics/metabolomics)等。上述系列组学技术揭示了生物体内生物信息的流动层次,即DNA→mRNA→蛋白质→蛋白质相互作用网络→细胞→器官→个体→群体,可实现生物信息各个层次的整合<sup>[4]</sup>。通过对生物信息的整合与分析,可筛选出适用于各个生物信息层次的生物标志物,用于指导疾病危险度评估、疾病诊断与分型、治疗反应和预后评估、治疗方法和新药物开发。

出生缺陷是指在出生时就存在的人类胚胎(胎儿)在结构和功能方面的异常,包括胎儿胚胎(胎儿)所致的死亡、畸形、发育迟缓和功能异常。宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)是最常见的出生缺陷病<sup>[5]</sup>,是产科严重的并发症。临床表现主要为低出生体重。诊断标准为孕周大于37周胎儿的出生体重小于2500g,或低于其孕龄平均胎儿体重的2个标准差。在我国,IUGR平均发病率约为7.5%<sup>[6]</sup>。IUGR不仅可造成胎儿窘迫、新生儿窒息和围产儿死亡,是围产儿发病和死亡的重要原因,而且其不良影响还可延续到成年,表现为体格和智力发育落后,成年代谢综合征(如脂肪肝、糖尿病、心脑血管疾病和肥胖)易感性增加<sup>[7]</sup>,严重影响了人口生存质量。多年来,人们对IUGR的病因、病理生理、诊治手段进行了多方探索,至今仍感到病因复杂,病理生理机制不明,早期诊断困难,临床疗效甚微。目前,临床IUGR的常用产前诊断方法有B超检查、脐动脉血流频谱分析和系列生化测定法。其中,B超检查存在确定时间晚(孕6月后)、超声辐射及热效应等缺点,多普勒脐动脉血流频谱分析特异性不高,生化检测方法敏感性较低,有些还为有创性检查(如羊水穿刺)。因此,亟待开发出一种新的、无创性的、高敏感性的早期筛查诊断技术,用于IUGR的临床防治工作。

已知IUGR的发生除了先天遗传因素外,很大程

度上是因为孕期宫内环境 (包括母体健康和外源环境) 影响所致。外源物是 IUGR 最确切的诱因之一, 也是影响生殖健康的主要环境危险因素。已证实能引起 IUGR 发生的外源物有多种, 其中包括: ① 环境毒物类: 如尼古丁 (烟)、空气污染物; ② 药物类: 如咖啡因、可卡因、地塞米松; ③ 食品及饮料类: 如酒、咖啡、茶、可乐。近几年来, 作者围绕着外源物所致 IUGR 的发生机制及其防治研究开展了系列原创性的工作, 积极运用系统生物学的研究思路及方法, 首次提出了将转化医学用于外源物所致 IUGR 的临床早期诊断。作者的研究工作主要包括: 提出外源物所致 IUGR 发生的宫内发育神经内分泌代谢编程假说, 应用基因组学、表观基因组学和分子生物学等技术验证假说, 代谢组学方法探寻 IUGR 的生物标志物, 生物信息学和计算生物学方法 (如数学建模、计算机仿真) 构建 IUGR 预测模型等。

## 2 “临床到实验室”——机制假说及其验证研究

转化医学的“B2B 转化模式”本身就蕴含着“循环转化”的深刻意念。利用转化医学的“循环”理论开展转化医学研究, 主要包含以下研究内容: ① “临床到实验室”——面对临床问题, 提出研究假说, 并利用现代研究技术, 开展系统研究加以验证; ② “实验室到临床”——从前沿基础研究中提炼关键技术, 应用系统生物学理论和方法建立预测模型; ③ “循环转化”——通过不断地修正前期工作, 完善研究内容, 实现科研成果的应用转化, 用于临床疾病的早期诊断及防治。

有关 IUGR 的发生机制较为复杂, 至今尚没有一个完整、系统的理论体系, 仅存在几种理论学说, 包括“宫内发育内分泌代谢编程”、“线粒体功能异常和氧化应激”、“营养与后天发育”、“印记基因后天修饰”。较为公认的是 Fowden 在 2005 年提出的“宫内发育内分泌代谢编程”缺血、缺氧等学说, 认为: 不良宫内环境 (如应激) 会引起胎儿下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴发育改变, 这种变化可减慢胎儿的生长速度和增加外周组织对代谢激素的敏感性<sup>[8]</sup>。“线粒体功能异常和氧化应激”学说认为, 氧化应激尤其是胰腺局部发生的氧化应激可能是不良宫内环境影响胎儿发育以及后续发展为 2 型糖尿病的共同机制<sup>[9]</sup>。“营养与后天发育”和“印记基因后天修饰”学说则认为, 围产期氨基酸和微量元素供应缺乏是 IUGR 发生的关键因素, 它会影响到印记基因 (如 *lgl2*) 的表观遗传修饰及其表达, 会造成这些基因后天状态的跨代遗传<sup>[10-12]</sup>。

针对 IUGR 病因复杂、病理生理机制不明、早期诊断困难的现状, 近几年来, 作者以生活中常见的多种外源化合物 (简称外源物) 为诱发因素, 首先开展了 IUGR 的“临床到实验室 (bedside to bench)”的转化研究, 不仅证实了孕期多种外源物暴露对胎儿体格、智力发育和神经内分泌功能发育的近期和远期危害, 而且通过系统的研究, 提出并证实了外源物发育毒性的“宫内发育神经内分泌代谢编程”机制, 以为后续探寻 IUGR 生物标志物提供研究基础。

首先, 作者在 4 种外源物 (如咖啡因、尼古丁、地塞米松和乙醇) 孕期暴露所致 IUGR 模型上, 均发现 IUGR 胎鼠存在母源性糖皮质激素 (GC) 过暴露和 HPA 轴抑制现象<sup>[13-16]</sup>。综合文献报道, 作者进一步提出外源物孕期暴露所致 IUGR 发生的“宫内发育神经内分泌代谢编程”假说, 即母源性高 GC 一方面通过负反馈调控机制使胎儿自身肾上腺甾体激素合成能力降低, HPA 轴功能发育异常, 另一方面通过调控外周组织 GC 代谢使胎儿胰岛素抵抗相关信号通路发生改变, 从而影响胎儿糖、脂代谢功能, 减慢胎儿生长发育速度, 引起 IUGR 发生; 这些变化可延续到出生后甚至成年, 导致成年胰岛素抵抗及其代谢综合征易感性增加。

接着, 作者以咖啡因作为典型外源物代表, 开展了外源物孕期暴露所致 IUGR 发生的“宫内发育神经内分泌代谢编程”假说的验证性研究。已完成工作包括: ① 在孕中、晚期咖啡因暴露所致大鼠 IUGR 模型上, 证实 IUGR 仔鼠出生后在正常饮食喂养未出现“追赶性生长”的情况下, 出现了成年后的糖、脂代谢紊乱; ② 利用分子生物学技术, 提出并证实孕期咖啡因暴露通过影响胎盘  $11\beta$ -羟类固醇脱氢酶系统 ( $11\beta$ -HSD-2 和  $11\beta$ -HSD-1) 的表达, 开放了胎盘 GC 屏障, 引起胎鼠“母源性 GC 过暴露”, 从而抑制胎鼠 HPA 轴的活性, 使其功能发育减慢; ③ 提出并证实孕期咖啡因所致“母源性高 GC”可能通过激活外周组织 (如肝脏和骨骼肌) 的 GC 活化代谢及糖皮质激素受体 (GR) 表达, 使胎鼠胰岛素抵抗相关的信号通路 (如 IGF/胰岛素通路、脂联素通路和瘦素通路) 发生改变; ④ 利用基于核磁共振 (NMR) 的代谢组学技术, 结合生物信息学分析, 证实孕期咖啡因暴露后的胎鼠血浆及羊水出现特征性代谢谱改变, 确证 IUGR 胎鼠存在神经内分泌代谢紊乱现象; ⑤ 利用表观基因组学方法 (甲基化芯片), 在细胞水平发现咖啡因处理组原代胎海马神经元  $11\beta$ -HSD-2 启动子区发生了显著的高甲基化, 证实咖啡因致原代胎海

马 GC 代谢活化具有表观遗传机制<sup>[17]</sup>。

### 3 代谢组学技术探寻 IUGR 生物标志物

转化医学是生物医学特别是组学以及生物信息学发展的时代产物,其中心环节是生物标志物的研究。已知母体-胎盘-胎儿(羊水)在妊娠的整个时期形成了一个生物学单位。胎盘具有一般生物膜的特性,已证实胎儿体内大多数内源性小分子代谢物可通过胎盘渗入母体血浆<sup>[18-20]</sup>。因此,作者基于上述“临床到实验室”研究,在证实“胎儿神经内分泌代谢编程改变”是孕期多种外源物暴露所致 IUGR 发生的共同病理生理机制的基础上,进一步检测了不同孕期、不同外源物剂量下母体血浆中某些特征性小分子代谢物的改变,以探寻反映胎儿体内神经内分泌代谢状况的母体血浆生物标志物,用于 IUGR 的临床早期诊断。

基于 NMR 的代谢组学平台将先进的检测技术与生物信息学的计算分析方法结合,即利用模式识别、专家系统等方法对生物样本的 NMR 波谱进行多变量分析,比较正常和病理状态下各种小分子代谢物质的异同,对相关物质进行分离和鉴定,建立起生物体内内源性或外源性因素影响与代谢物变化规律之间的联系,进而确定体内生理或异常活动的靶器官、作用位点以及生物标志物<sup>[21, 22]</sup>。基于 NMR 的代谢组学技术平台可对生物体内各代谢路径底物和产物中的小分子代谢物质 ( $M_r < 1000$ ) 进行分析,具有以下特点: ① 样品多样化,包括血浆或血清、尿液等; ② 样品检测全面、信息量大; ③ 样品需要量少; ④ 可做定性、定量分析; ⑤ 检测无损伤性; ⑥ 检测具重现性; ⑦ 高分辨率魔角旋转技术可对组织进行动态实时检测。已广泛应用于生物代谢、新药研发、毒理学研究、疾病预防和诊断、功能基因组学以及环境科学等领域来寻找标志物<sup>[23, 24]</sup>。

作者运用基于 NMR 的代谢组学技术,进一步完成了以下工作: ① 通过检测 and 对比研究不同剂量、不同孕期外源物(咖啡因、尼古丁、乙醇)暴露组和正常对照组母体血浆代谢谱的变化,发现母体血浆中多种涉及糖、脂和蛋白质代谢的相关代谢产物也发生了明显的改变; ② 通过比较和分析不同剂量外源物暴露所致母体血浆、胎鼠血浆和羊水代谢谱的变化及其变化规律,筛选出一组在母体和胎鼠血浆中均发生特征性变化并能透出胎盘屏障的一组小分子代谢物,进一步检测这些生物标志物在孕早期的变化规律,从而在母体血浆中得到一组孕早期能反映胎鼠神经内分泌代谢改变的候选生物标志物。

### 4 系统生物学方法建立 IUGR 的早期诊断预测模型

根据转化医学的转化模式概念,需经历多个“临床到实验室”和“实验室到临床”的循环转化阶段。就外源物暴露所致 IUGR 的转化研究而言,作者通过“临床到实验室”和“实验室到临床”的转化研究,在实验动物母体外周血中得到了一组反映 IUGR 发生的早期候选生物标志物。但欲进一步推动“实验室到临床”的转化研究,还存在着一些亟待解决的问题:如基于神经内分泌紊乱机制的 IUGR 临床早期诊断标准? 这些候选早期生物标志物的普适性? 由于种属差异,如何将实验动物结果合理外推到人类?

按照系统生物学的研究思路及方法,利用信息科学提供的数据挖掘工具,可以整合有效的生物信息,以构成数学模型建立的数据基础。在此基础上,通过数学思想构建合理的数学模型,并使用数学语言加以描述和求解。可见,建模在系统生物学中起到了对生物信息的实质性整合作用:各层次的生物信息通过模型的数学描述,建立起定量或定性的关系。例如, Taylor 等<sup>[25]</sup>使用 433 种代谢物资料,应用定性建模方法建立数学模型,该模型能成功地对植物的基因型进行判别分析; Brindle 等<sup>[26]</sup>应用 NMR 技术,研究冠心病患者血清的代谢组变化,并利用基于约束的建模方法建立数学模型,其模型不仅能对冠心病进行诊断,而且还能判断病情的轻重。

作者拟利用基于约束的建模方法构建一个 IUGR 临床早期评价的数学预测模型。其研究步骤应该包括: ① 对正常受孕动物系统(如胎血、羊水、母血)代谢谱的所有组分进行了解和确定,描绘出该系统的基本组分或结构,建立基础代谢组库; ② 在单因素所致 IUGR 动物上,观测该复杂系统的代谢组分或结构变化,利用生物信息学及计算生物学把得到的有关信息进行整合,找到生物标志物,建立初始预测模型; ③ 利用多种单因素所致 IUGR 动物的实验数据,对初始预测模型不断进行修正; 获得临床正常和 IUGR 孕妇外周血的实验数据,对初始预测模型进行再次修正,以消除种属差异,最终建立一个 IUGR 临床早期评价的(数学)预测模型。

根据以上原理建立的 IUGR 临床早期诊断预测模型,不仅可用于疾病诊断与分型(即早期诊断),还可用于危险因素的评估、治疗反应和预后的评估、治疗方法和新药物的开发等。

### 5 展望

寻找 IUGR 发生发展的生物标志物,为 IUGR 的临床早期诊断提供依据,一直是优生优育领域的重

要研究方向。将转化医学应用于外源物所致 IUGR 的临床早期诊断, 为 IUGR 的基础研究工作开辟一个新的天地, 推动了 IUGR 的临床防治工作, 也将推动转化医学在我国的应用与发展。虽然转化医学这一热点领域兴起时间较短, 但在我国已具备了一定的研究基础, 如果抓住机遇, 增强科技成果转化意识, 搭建临床与基础研究以及科研成果的对话平台, 相信在未来的几年中, 我国必将在该领域中获得较大发展。结合我国人口众多和疾病复杂的资源特征, 相信转化医学必将为我国的重大疾病预防和治疗做出重要贡献。

## References

- [1] Phagocytes and the “bench-bedside interface” [J]. *N Engl J Med*, 1968, 278: 1014–1016.
- [2] Morrow GR, Bellg AJ. Behavioral science in translational research and cancer control [J]. *Cancer*, 1994, 74: 1409–1417.
- [3] McKenzie DJ, Garofalo E, Winter MJ, et al. Complex physiological traits as biomarkers of the sub-lethal toxicological effects of pollutant exposure in fishes [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2007, 362: 2043–2059.
- [4] Aderem A. Systems biology: its practice and challenges [J]. *Cell*, 2005, 121: 511–513.
- [5] Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67: 1012–1024.
- [6] Zhuang YL. *Modern Obstetrics (现代产科学)* [M]. Beijing: Science Press, 2003: 384.
- [7] Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth [J]. *Diabetologia*, 1993, 36: 62–67.
- [8] Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Experimental IUGR and later diabetes [J]. *J Intern Med*, 2007, 261: 437–452.
- [9] Luo ZC, Fraser WD, Julien P, et al. Tracing the origins of ‘fetal origins’ of adult diseases: programming by oxidative stress? [J]. *Med Hypotheses*, 2006, 66: 38–44.
- [10] Rees WD, Hay SM, Cruickshank M, et al. Maternal protein intake in the pregnant rat programs the insulin axis and body composition in the offspring [J]. *Metabolism*, 2006, 55: 642–649.
- [11] Waterland RA, Lin JR, Smith CA, et al. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 5: 705–716.
- [12] Rakyan VK, Chong S, Champ ME, et al. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine Axin (Fu) allele occurs after maternal and paternal transmission [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 2538–2543.
- [13] Xu D, He WW, Wang H, et al. Dysplasia of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in caffeine-induced rat intrauterine growth retardation: based on an up-regulated expression of glucocorticoid receptor in hippocampus [C]. Baltimore: The 16th North American Regional ISSX Meeting, 2009: 18–22.
- [14] Chen M, Wang T, Wang H, et al. Adrenal-mediated cortisol disturbance in nicotine-induced rat intrauterine growth retardation [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2007, 59: 245–251.
- [15] Liang G, Chen M, Wang H, et al. Ethanol-induced inhibition of fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis due to prenatal overexposure to maternal glucocorticoid in mice [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2010, in press.
- [16] Chen M, Wang T, Wang H, et al. Glucocorticoid disturbance in dexamethasone-induced intrauterine growth retardation in mouse [C]. Jeju: The 2007 Asia Pacific Regional ISSX meeting, 2007: 40–43.
- [17] Xu D. Testosterone-metabolizing capacity and characteristics of adrenal microsomes in human fetus *in vitro* [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010, 23: 143–151.
- [18] Hay WW. Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2006, 117: 321–340.
- [19] Galan HL, Marconi AM, Paolini CL, et al. The transplacental transport of essential amino acids in uncomplicated human pregnancies [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 91:e1–7.
- [20] Duttaroy AK. Transport of fatty acids across the human placenta [J]. *Prog Lipid Res*, 2009, 48: 52–61.
- [21] Liu Y, Huang R, Liu L, et al. Metabonomics study of urine from Sprague-Dawley rats exposed to Huang-yao-zi using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 52: 136–141.
- [22] Neerathilingam M, Volk DE, Sarkar S, et al. <sup>1</sup>H NMR-based metabolomic investigation of tributyl phosphate exposure in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 199: 10–16.
- [23] McClay JL, Adkins DE, Isern NG, et al. <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance metabolomics analysis identifies novel urinary biomarkers for lung function [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9: 3083–3090.
- [24] Winning H, Roldán-Marín E, Dragsted LO, et al. An exploratory NMR nutri-metabolomic investigation reveals dimethyl sulfone as a dietary biomarker for onion intake [J]. *Analyst*, 2009, 134: 2344–2351.
- [25] Taylor J, King RD, Altmann T, et al. Application of metabolomics to plant genotype discrimination using statistics and machine learning [J]. *Bioinformatics*, 2002, 18: 241–248.
- [26] Brindle JT, Antti H, Holmes E, et al. Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using <sup>1</sup>H NMR based metabolomics [J]. *Nat Med*, 2002, 8: 1439–1444.

## 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  $\beta$  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