

“暴露－反应－机制”三联研究模式学术思想 及其中医药领域应用

赵保胜¹ 刘 洋² 王晶娟² 王 刚³ 董红环² 吕贝然² 唐明敏²

(1 北京中医药大学科研实验中心,北京,100029; 2 北京中医药大学中药学院,北京,100102; 3 中财瀚熙(北京)生物科技发展有限公司,北京,100053)

摘要 以药效为核心的中药有效物质基础与机制研究是中药现代化研究的重点问题,药代动力学、药理学、分子生物学等不同学科交叉研究的不足使该问题的解决受到一定的限制,中药化学、药理学研究的孤立成果不利于中药及其复方的现代化系统研究进程。本文在前期工作基础上,从学术思想创新及科研方法实践角度,提出了“暴露－反应－机制”三联研究模式,并就其形成的学术背景、科学概念及研究内容等方面进行了论述,可望为中药的效/毒作用物质基础、作用机制研究提供创新性学术思想,为中医药现代化研究提供创新性研究方法。

关键词 中医药;暴露－反应－机制;三联研究模式;学术思想;研究方法

The Academic Theory of Triple Mode Research “Exposure-Response-Mechanism” and Its Application in Chinese Medicine Study

Zhao Baosheng¹, Liu Yang², Wang Jingjuan², Wang Gang³, Lv Beiran², Tang Mingmin²

(1 Center of Scientific Experiment, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China; 3 Zhongcai Han Xi (Beijing) Biological Technology Development Co., Ltd., Beijing 100053, China)

Abstract The active principle and medical mechanism study with the core of pharmacodynamics action is the focal problem to Chinese Medicine modernization, and the deficiency of cross study among chemistry of Chinese Medicine, pharmacology and molecular biology influences its resolution. Based on our former study, from the aspects of academic innovation and scientific research practice, a new Triple Research Mode “Exposure-Response-Mechanism” is proposed. Its academic background, scientific concept and research content are discussed, and we hope to provide a new academic thinking to the study of Chinese medicine pharmacological and/or toxicological materials and mechanisms, so as to supply the innovative methods to modernization of Chinese medicine.

Key Words Chinese Medicine; Exposure-response-mechanism; Triple research mode; Academic idea; Research method

中图分类号:R284.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.09.037

中医药作为我国瑰宝,在五千年的历史长河中,为保障和促进人类健康做出了巨大贡献。由于历史和科学条件的限制,传统中医药治病只求“知其然”,对其“所以然”的认识只停留在思辨推理水平,缺乏客观指标和数据的支持,现代科技的进步和创新科技手段的出现使中医药现代化科学研究成为必然。

作为治疗疾病的物质基础,中药成分的药效发挥除直接治疗胃肠道疾病,或是通过间接作用于胃肠道菌群及肠道免疫应答外,绝大部分经口服发挥药效的成分需吸收入血,并被运载到药效靶点部位方能起效,因此,研究中药的机体内暴露成分是进一步研究药效作用的真正物质基础。与此同时,研究化学分子层面机理的化学知识与代谢组学、基因组学、蛋白质组学等的交叉深入,使中药成分药效过程的代谢动态与分子

作用机制联结更为紧密。且相关的生物学分析技术发展也为从系统药理学角度研究中药的物质基础、药理作用及其作用机制提供了技术支撑,使以药效为核心研究成分暴露和作用机制的系统链条,开展中药全面、系统、深层次的现代化研究成为可能^[1]。

本课题组一直以药效为核心、结合中药成分暴露和靶点作用机制进行联动研究,开展了系列中药及复方的相关探索,例如在“五味降压方”研究中,以血压为反应指标,对暴露成分－降压反应的关系进行了探索^[2-3],为“暴露－反应－机制”(Exposure－Response－Mechanism, E－R－M)三联研究模式的建立积累了一定的技术经验;并且在前期工作基础上,以此研究为题目承担国家自然科学基金项目的研究工作。本文主要就“E－R－M”三联研究模式的学术思想及研究方

法做系统阐述。

1 E-R-M 三联研究模式形成的学术背景

E-R-M 是在暴露-反应 (Exposure-Response, E-R) 研究的基础上发展提升而来,“E-R-M”三联模式是建立在“暴露-反应”研究体系上的,尤其适用于中药及复方药效、机制及有效成分探求的研究模式,他是通过定性/定量研究药物入血/靶器官成分(暴露)与药效/毒性(反应)之间的关系,动态分析中药药效/毒理作用分子靶标(机制)或效应靶器官,为阐明中药药效、毒理作用机制提供科学参考。

需要说明的是,本文的“暴露-反应”主要从药物代谢学角度开展研究和阐述,有别于流行病学的病因研究,如环境污染、工作环境与疾病之间的关系研究中,“暴露”是指人或动物暴露于某种特定的环境,而“反应”是指受该特定环境的影响,人或动物罹患的某种特定疾病,E-R 关系研究即指研究机体的暴露环境与患病之间关系,找出两者的关联性,以期有效预防疾病的发生。如有研究表明,暴露于二氧化硅环境下的工人患肺癌的机率明显增加,且暴露量与发病率间呈正相关^[4],接触臭氧的量与病死率成正比^[5],花粉浓度与变应性鼻炎就医人次有一定暴露-反应关系^[6]等。另有研究表明,长期从事动物实验的工作人员发生过敏的机率高于其他工作工种的人员,且 IgG/IgM 值明显升高^[7],而长期暴露于高恶英(dioxin)环境中的工人患肿瘤的机率较非暴露人群高 1%^[8]。再比如雾霾重污染时,持续暴露于高浓度 PM 2.5 时人体易发生哮喘、咳嗽等呼吸系统疾病^[9],这些均属于流行病学的“E-R”范畴。

而本课题组研究方向是基于国际上对药物代谢学的“药物成分暴露与药效关系”,并结合成分暴露于靶点后的药效机制探索。国际药学领域,E-R 关系研究已经发展到从纯学术成果向药品管理实践应用的阶段,受到药品研发及监管机构的极大重视,制药企业和研究机构也运用其理论和方法开展新药设计和研发,极大提高了研究质量,加快新药的上市速度。美国食品药品监督管理局(FDA)发布了专门针对于“暴露-反应”的技术指导原则“Guidance for Industry: Exposure-Response Relationships-Study, Design, Data Analysis, and Regulatory Applications”(行业指南:暴露量-效应关系——研究设计、数据分析和注册申请)。简单概括其核心内容为,广义的“暴露”包括给药剂量、血浆浓度以及其他药代动力学参数(如 C_{max} , C_{min} , C_{ss} , AUC)等;广义的“反应”包括临床终点、替代终点、生物标志物等,囊括了从临床生物标记物(如受体占领)到药物

的预期作用机制,或是潜在或公认的作用(surrogate)(如对血压、脂类或心脏输出量的影响等),同时也包含药物短期或长期给药的临床疗效或安全性等^[10];此规定的相关内容已经从具体技术管理、技术指导角度明确了“暴露-反应”比剂量-效应关系、药物代谢动力学/药物效应动力学(PK/PD)研究范围更宽、更广^[10-11]。

国际上以 E-R 方法为指导进行药物 PK/PD 的研究较为成熟,在指导新药临床合理剂量、疗程及注意事项等制订等方面做出了卓越的贡献^[12-13],而在国内 E-R 研究在中药研究领域的应用发展缓慢。究其原因,除了中药化学成分复杂这一客观因素外,更主要的是研究者往往容易忽略中药成分体内研究和体外研究,以及在机体生理状态和病理状态的体内过程不一致的事实^[14]。另外,由于中药化学-中药药理学-药物代谢学三学科间未形成良好互动、交叉和借鉴,尚缺乏创新性学术思想将三方面融合起来。缺乏统一学术思想指导的割裂研究导致中药的物质基础、药理效应及代谢过程缺乏系统性、完整性研究,进而严重阻碍了中药功效机制的阐明。

中医素有“黑匣子医学”之称,此称谓源于控制论的“黑箱理论”,他是将药物在体内的作用机制这一过程当作黑箱,在未了解系统内部结构和运动细节的情况下,依靠系统的输入和输出考察系统的整体功能和推测其结构的一种方法。作为现代科学研究复杂大系统的有效工具,黑箱理论在研究具有高度组织性的生命系统中具有独特的作用。尤其值得重视的是,黑箱方法几乎可以作为科学认识的起点,因为人类对所有未知科学问题的认知都是作为黑箱问题开始的,随着研究的深入,研究对象的某些性质和特征逐渐被揭示出来,人们的认识便前进了一步。这时黑箱变成了灰箱。认识过程不断深化,研究对象的本质规律最终被揭示出来,人们对事物的特征、功能、结构、作用方式等有了全面的认识,灰箱也就变成了白箱。所以,黑箱方法有重要的认识论意义,由黑箱到灰箱、再到白箱的转化,就是认识的不断深化过程。

因此,要解开中医中药这个复杂的黑箱体系,使之变为灰箱,最终变为白箱,需要从根本上解决药物在体内的作用方式和作用途径问题,也就是要明确中药的作用机制问题。

众所周知,中药具有“多成分、多靶点、多途径”综合起效的作用特点,要阐明“多靶点、多途径”的作用机制,首先要弄清“多成分”问题。口服药物,除直接治疗胃肠道疾病,或间接通过肠道免疫应答和微生物

调节起效外,绝大部分中药成分需吸收入血,且被运输到靶点方能起效,同时产生药效的强度与暴露成分的量密切相关。但值得注意的是,并不是所有吸收入血的成分都能起效,也并不是吸收入血的成分都可到达靶点部位,因此有必要进一步明确暴露于靶点的成分种类。其次,机体内暴露的某一化学成分可能通过多个途径或靶点,即多种作用机制产生多个药效学反应,某一药效学反应亦可能由多个成分通过一个或多个作用途径共同完成。为此,在研究药物作用物质基础-药效-作用机制的相互关联的工作中,网络化、立体结构的“暴露-反应-机制”三联研究模式成为最适合的研究方法。

本课题组先期以中药复方五味降压方为载体,以血压为反应指标,对肠吸收暴露成分-降压反应的关系进行了初步探索^[2-3],为“暴露-反应-机制”三联研究模式的建立积累了一定的技术经验。本课题组以“E-R-M”三联学术思想创新为理念的中药研究方法项目已获得2014年国家自然科学基金支持,有望通过多学科交叉,运用现代科学技术,以成分为基础,以药理为核心,以代谢为桥梁,形成化学-药效-药代“三位一体”的研究模式,将学术思想创新夯实在实验研究佐证的基础上,并进一步凝练提升。

2 E-R-M 的应用

如上所述,“E-R-M”三联模式是以“暴露-反应”研究体系为基础,进而研究药物效、毒作用机制的一种新型研究思路和方法,尤其适用于中药及复方药效、机制及有效成分探求的研究模式,通过综合运用中药化学、中药药理学和药代动力学等相应技术与方法,对药物入血/靶器官成分(暴露)与药效/毒性(反应)之间的关系进行定性/定量研究,可动态分析中药药效/毒理作用分子靶标(机制)或效应靶器官,对阐明中药药效、毒理作用机制具有重大意义。

针对中药“多成分、多靶点、多途径”综合起效的特点,将暴露、反应与机制联系起来的有机联动研究方法体系,更有利于阐述中药治疗疾病的本质。本文结合本课题组近年来的研究成果,将“E-R-M”三联模式构架图示如下(图1)。

下面以中药降糖、改善IR的药效物质基础、药效及机制研究为例,说明“暴露-反应-机制”三联研究模式在中药现代化研究中的实际应用情况。

基于药效成分需被血液运输到靶点,并在靶点保持足够浓度和驻留时间的基本事实,要寻找中药降糖的作用物质基础,需实时监控中药降糖作用发生时的中药成分体内暴露情况,并在此基础上同时探讨其相

应机制,即可将其治疗糖尿病IR的药效学作用机制及其暴露成分阐述清楚。从图2可以直观地看出,E-R-M三联模式更适合以“多成分、多靶点、多途径”综合起效为特点的中药药效学及其机制研究。

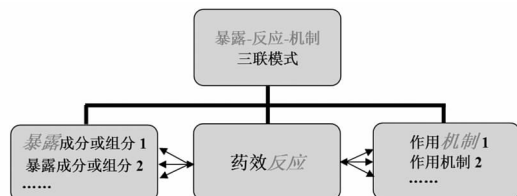


图1 “暴露-反应-机制”三联模式示意图

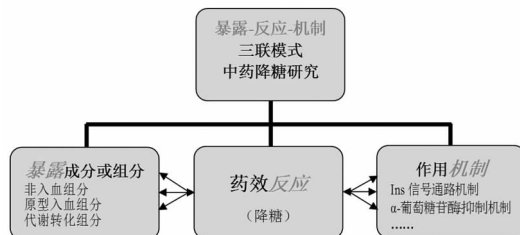


图2 中药降糖“暴露-反应-机制”三联研究模式示意图

3 E-R-M 的研究内容

3.1 成分暴露研究 成分暴露研究包含两方面的内容,一是定性研究,即研究药物暴露成分的种类,暴露成分可被进一步分类为血中成分和靶点成分,但因靶点成分的检测难度,开展血中成分研究的情况较多,当然,暴露成分可以是中药内含的固有原型成分,也可以是中药成分经代谢转化后的代谢产物等;二是定量研究,在定性研究基础上,对暴露成分在机体内不同阶段的具体含量进行测定,为药量-效/毒关系研究打下基础,除经常采用的药物浓度-效应之间的关系研究外,AUC, $C_{\max}$ 和 $C_{\min}$ 等药代学参数亦被借鉴,包含在暴露定量研究的范畴之内。

成分暴露研究除能阐明药物作用物质基础之外,尚有可能解决中药量-效关系不明确这一难题。因中药成分复杂,在研究中药量-效关系研究中,药量多指动物或人的给药剂量,但忽略了中药众多成分具体的吸收和代谢比例,单以给药剂量为标准来衡量中药的量-效关系似有不妥,因为给药剂量与入血剂量的相关性有时存在的问题,尤其是多药物成分间相互作用的现状下更是如此。该现象在西药联合用药研究结果中可窥豹一斑:在健康志愿者中,环孢霉素A、地尔硫卓、利菌沙、酮康唑和维拉帕米等药物明显增加了西罗莫司的血中暴露量,相反,利福平则明显降低了西罗莫司的血中暴露量,但其暴露量不受阿昔洛韦、阿伐他汀、地高辛、乙炔雌二醇/炔诺孕酮、格列本脲、硝苯地平、他克莫司等药物的影响^[15]。因此,多成分同时用药可能会影响彼此的暴露量,在成分复杂的中药研

究中,相关报道尚属空白,但可以肯定的是,中药复杂成分间相互作用与制约会影响到中药成分吸收入血的程度,进而造成给药量与入血量间的关联性减弱,这可能是造成中药量-效关系不明确的主要原因之一。

除去药物因素外,机体的生理、病理状态、年龄^[15]、胃肠排空速率^[16-17]等均可影响药物的暴露量,因此,用暴露量来评价药物的量-效关系,排除了药物、机体等复杂因素对药物入血量的影响,以此评价成分复杂的中药量-效关系可能更科学、更合理,更接近于用药事实。

3.2 药物反应研究 药物成分入血后,其反应可能存在三种情况,一是产生药理活性,即药效;二是产生毒理反应,即毒性;三是不产生任何反应,即非活性成分,亦非毒性成分。在“E-R-M”三联研究模式中,前两者是我们重点关注的主要内容,因此,反应指标可以是与药物有效性有关的指标,可以是与药物安全性有关的指标,也可以包括临床终点、替代终点、生物标志物。

测定不同指标所反映的问题会不一样,如选择一种疾病的早期生物学标志物进行量-效关系研究,可以对药物是否有效做出快速的决策,而不必等待漫长的临床前/临床试验结果;而后期如果采用一种反映疾病进程的生物学指标可以对药物的疗效做出肯定的结论。生物标志物可以快速反映疾病的进程,有助于建立量-效关系。

3.3 药物反应机制研究 中药成分复杂,单味药材就是一个化学分子库,复方更是多个化学分子库的组合。虽然不是所有化学成分都是有效成分,但在其发挥作用的过程中,各成分之间存在相互协同或抑制作用,其成分的多样化必然导致作用方式和途径的多样化,进而影响中药反应机制的研究进程。中药作用机制不明晰是阻碍中药现代化、国际化的重要因素,也是黑箱理论的关键所在,如何阐明中药的作用机制,使黑箱由灰转白是中药现代研究的关键与核心。最大限度地采用先进的科学技术阐明中药作用机制,用国际通用的科学语言对抽象的中医药理论加以诠释,是保护我国中医药资源、开发具有自主知识产权的中药、参与国际竞争的迫切需要。

中药的作用对象是一个具有不同结构层次、多因素系统组成的复杂有机体,疾病的发生大多是不同致病因素通过多种途径导致整体功能紊乱的过程。中药对机体功能状态的调节过程,涉及到分子、细胞、组织、器官、整体多个层面,对多层面的系统关联性研究正是基因组学和蛋白质组学研究的主要内容。人类基因组计划的成功实施,使得从整体水平系统、全面揭示中药

的作用机制成为可能。借鉴基因组学^[18-19]、蛋白质组学^[20-21]和生物信息学的技术支持,研究中药作用于机体后基因和蛋白质整体水平的变化,确定关键作用靶标,有可能系统全面地揭示中药的复杂作用机制。

4 小结

“E-R-M”研究,从外在形式上,是彼此独立的,其内涵却是一个密不可分的有机整体,且三者之间相互作用、相互影响、相互促进。药物的体内暴露成分是产生反应的物质基础,反应是体内暴露成分的外在表现;机体反应是研究药物作用机制的前提,而药物的作用机制则是机体反应的内在根源。同时,三者之间的研究顺序并不是一成不变的,从暴露到反应再到机制的研究,有时也可从机制到反应再到暴露。比如,在药物作用靶标定位明确的基础上,可通过靶标蛋白特异性提取、分离、纯化相应中药成分,通过结构鉴定明确中药产生作用的“反应成分组”和不产生作用的“无反应成分组”。并可明确“反应成分组”的药效成分、药效拮抗成分和毒性成分,在制剂时有针对性地提取保留与治疗相关的有效成分,去除药效拮抗成分、毒性成分和无作用成分,不仅可以提高疗效、减少不良反应,而且还可以减少制剂剂量。

因此,E-R-M 三联模式研究是一个有机的整体,三者不能脱离彼此而孤立存在。这既符合中药产生效/毒反应的用药实际,也符合中药“整体观念”的理论内涵。E-R-M 三联研究模式在中药或中药复方研究中的灵活应用,有望在最大可能上减少工作量、降低实验成本的基础上,为中医药效/毒作用物质基础、作用机制研究等方面带来革命性的变革。

参考文献

- [1] Wagner H. Multitarget therapy - the future of treatment for more than just functional dyspepsia[J]. *Phytomedicine*, 2006, 13(Suppl 5): 122-129.
- [2] 赵保胜, 杨文宇, 隗丽, 等. 五味降压方药效评价及血中暴露成分初探[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(18): 258-261.
- [3] 赵慧辉, 隗丽, 张凯伦, 等. 五味降压方在药效反应时肠吸收多成分暴露特征探讨[J]. *国际中医中药杂志*, 2012, 34(9): 804-807.
- [4] Michael DA, Joseph C. Quantitative exposure - response for silica dust and lung cancer in vermont granite workers[J]. *Am J Ind Med*, 2004, 45: 129-138.
- [5] Bell ML, Peng RD, Dominici F. The exposure - response curve for ozone and risk of mortality and the adequacy of current ozone regulations[J]. *Enviro health perspect*, 2006, 114(4): 532-536.
- [6] 李俊, 王洪源, 张志刚, 等. 空气花粉浓度与变应性鼻炎就医人次的暴露 - 反应关系初探[J]. *环境与健康杂志*, 2008, 25(9): 793-797.
- [7] Meinir G, Jones. Exposure - response in occupational allergy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8: 110-114.
- [8] Kyle S, James D. Dioxin: Exposure - response analyses and risk assessment[J]. *Ind Health*, 2003, 41: 175-180.

(下接第 1240 页)

家中医药管理局课题“中医外科诊疗指南”的研究内容之一,此课题旨在运用德尔菲法,建立中医外科常见病诊疗指南。运用德尔菲法收集中医外科专家对于窦道诊治的经验看法,不仅为制订窦道中医诊疗指南奠定基础,同时也为探索如何整理学习中医界老专家经验进行方法学上的初步实践。本课题在运用德尔菲法进行问卷调查之前,结合循证医学进行文献研究,将循证医学与德尔菲法结合起来相互参照、对比,避免了单纯的专家经验集成所导致的可靠性低,不能大范围推广的弊端^[14],研究结果显示:中医药诊治窦道指南框架如表1、2、3所列条目基本得到专家的认可,根据研究结果初步形成了临床实用的、科学的窦道中医诊疗指南。

3.3 德尔菲法应用体会 德尔菲法的顺利实施与调查问卷的设计和专家的选择密不可分。调查问卷的设计是德尔菲法应用的前提,在调查问卷的卷头应附有简洁、全面的背景资料,使专家明白调查的目的、意义和方法;其次应以单选题为主,题目的设计避免一题多意,避免理解偏差;咨询答案除必须用文字表述外,应尽量用数字或符号表示^[15];最好先进行小范围的预调查,以发现题目设计的纰漏并改正。另外,专家的选择也是研究能否成功的因素之一,依托行业学会等专业组织的现有专家网是有效的方法。部分专家因工作繁忙、难以及时反馈,可以运用电子邮件或电话联系的形式,及时与专家交流,避免无限延长研究周期,并且在信息交流过程中,可以避免以往专家和组织者之间缺少交流的情况,弥补专家咨询表中所列问题的不足。

3.4 关于中医药标准化研究的方法 中医药的标准化研究是时代发展的需要,也是学科发展的迫切需要。但是,以整体观念和辨证论治为特色的中医学体系与西医有明显的区别,在中医药的临床实践中“经验”具

有极其重要的意义^[12]。因此,中医药的标准化研究应该根据中医自身的特点,合理地运用德尔菲法,充分听取专家的意见,并结合循证医学方法进行研究。

参考文献

- [1] 单玮,唐汉钧,张崇裕. 唐汉钧教授治疗外科手术后遗留窦瘘的临床经验[J]. 中西医结合学报,2005,3(3):235-237.
- [2] 王永灵,黄纲,阙华发,等. 中医外治法治疗体表窦道及漏管[J]. 中医外治杂志,2011,20(6):41-43.
- [3] 韩涛,郭玮,董文亮,等. 德尔菲在中医方药研究中的应用与思考[J]. 中华中医药杂志,2011,13(8):7-8.
- [4] 韩新民,尹东奇,汪受传,等. 德尔菲法在中医诊疗指南中的应用[J]. 中医儿科杂志,2010,7(4):50-51.
- [5] 王静. Delphi法及其在中医证候学中的应用[J]. 山西中医,2007,23(5):75-77.
- [6] 平卫伟,谭红专. Delphi法的研究进展及其在医学中的应用[J]. 疾病控制杂志,2003,5(3):243-246.
- [7] 肖王乐,程玉兰,马昱,等. Delphi法在筛选中国公众健康素养评价指标中的应用研究[J]. 中国健康教育,2008,24(2):81-84.
- [8] 张明雪,曹洪欣,翁维良,等. SARS中医证候特征及其演变规律的专家问卷调查设计与研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(4):275-277.
- [9] John Dawes. Do Data Characteristics Change According to the Number of Scale Points Used? [J]. International Journal of Market Research, 2008,50(1):61-77.
- [10] 曾光. 现代流行病学方法与应用[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科学联合出版社,1994:20-269.
- [11] 齐铮,赵进喜,周鑫,等. 糖尿病肾病辨证方案专家问卷调查分析[J]. 中华中医药学刊,2013,31(10):2132-2135.
- [12] 王静,韩新民,汪受传,等. 小儿泄泻诊疗指南第二轮专家问卷调查分析[J]. 江苏中医药,2008,40(11):38-40.
- [13] 汪受传,虞舜,赵霞,等. 循证性中医临床诊疗指南研究的现状与策略[J]. 中华中医药杂志,2012,27(11):2759-2763.
- [14] 刘弘,经燕,辛茜庭. 中医疗疗痛经指南指标德尔菲法调查分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,14(3):238-240.
- [15] 王成云,苗小川. 信息预测中的德尔菲法[J]. 图书馆学研究,1996(2):18-19.

(2013-11-14 收稿 责任编辑:曹柏)

(上接第1237页)

- [9] 谢元博,陈娟,李巍. 雾霾重污染期间北京居民对高浓度PM_{2.5}持续暴露的健康风险及其损害价值评估[J]. 环境科学,2014,35(1):1-8.
- [10] FDA. Exposure-response relationships-study design, data analysis and regulatory applications[S]. 2003:3-11.
- [11] ICH E4. Dose-response information to support drug registration[S]. 1994:45-48.
- [12] De Cock RF, Piana C, Krekels EH, et al. The role of population PK-PD modelling in pediatrics clinical research[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(Suppl 1):5-16.
- [13] Owen JS, Melhem M, Passarell JA, et al. Bendamustine pharmacokinetic profile and exposure response relationships in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66:1039-1049.
- [14] 张声鹏,施旭光,桂蜀华. 关于中药血清药理学中血清供体动物是否造模的思考[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(5):388-389.

- [15] James J. Zimmerman. Exposure-response relationships and drug interactions of Sirolimus[J]. AAPS J, 2004, 6(4):1-14.
- [16] T. Hamaguchi, D. Shinkuma, T. Irie, et al. Effect of a high-fat meal on the bioavailability of phenytoin in a commercial powder with a large particle size[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 1993, 31:326-330.
- [17] Choi RL, Sun JX, Kochak GM. The effect of food on the relative bioavailability of fadrozole hydrochloride[J]. Biopharm drug dispos, 1993, 14:779-784.
- [18] Graham J. Boulnois. Drug discovery in the new millennium; the pivotal role of biotechnology[J]. Tibtect J, 2000, 18:31-33.
- [19] David J. Lockhart, Elizabeth A, et al. Genomics, gene expression and DNA arrays[J]. Nature, 2000, 405(15):827-835.
- [20] Akhilesh P, Muthias M. Proteomics to study genes and genomics[J]. Nature, 2000:837-846.
- [21] Kelvin H. Lee. Proteomics; a technology-driven and technology-limited discovery science[J]. TRENDS in Biotechnology, 2001, 19(6):217-222.

(2014-03-21 收稿 责任编辑:曹柏)