

- [2006-6-15]. <http://www.microbicide.org/microbicideinfo/reference/TMQ>. Jan-Mar2005. FINAL.pdf
- [14] SVENSON S, TOMALIA D A. Dendrimers in biomedical applications-reflections on the field[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57: 2106-2129.
- [15] ZHANG G H, ZHENG Y T. Anti-HIV activities and application of polysaccharide compound[J]. *China Biotech (中国生物工程杂志)*, 2004, 24(1): 6-10.
- [16] WHALEY K J, ZELLEN L. Preventing transmission: plant-derived microbicides and mucosal vaccines for reproductive health[J]. *Vaccine*, 2005, 23(15): 1819-1822.
- [17] LAGENAUR L A, BERGER E A. An anti-HIV microbicide comes alive[J]. *PNAS*, 2005, 102: 12294-12295.
- [18] FNLEY B M, HARRISON P F. The microbicide quarterly [J/OL]. Alliance for microbicides development, 2006, 4(3): 3-5. [2006-11-26]. <http://www.microbicide.org/microbicideinfo/reference/TMQ>. Jul-Sep2006. FINAL.pdf
- [19] VEAZEY R S, SHATTOCK R J, POPEM, et al. Prevention of virus transmission to macaque monkeys by a vaginally applied monoclonal antibody to HIV-1 gp120[J]. *Nature Med*, 2003, 9: 343-346.
- [20] LI QY, ZHANG J. Advancement in research of cyanovirin-N, a HIV-inactivating protein[J]. *Chin J New Drugs Clin Res (中国新药与临床杂志)*, 2003, 22(6): 371-375.
- [21] NEURATH A R, STRICK N, LI Y Y. Punica granatum (Pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1056(1): 311-327.
- [22] VEAZEY R S, KLASSE P J, SCHADER S M, et al. Protection of macaques from vaginal SHIV challenge by vaginally delivered inhibitors of virus-cell fusion[J]. *Nature*, 2005, 3, 438(7064): 99-102.
- [23] KAWAMURA T, BRUCE S E, ABRAHA A, et al. PSC-RANTES blocks R5 human immunodeficiency virus infection of langerhans cells isolated from individuals with a variety of CCR5 genotypes [J]. *J Virol*, 2004, 78(14): 7602-7609.
- [24] FNLEY B M, HARRISON P F. The microbicide quarterly [J/OL]. Alliance for microbicides development, 2004, 2(2): 6-18. [2006-6-15]. <http://www.microbicide.org/microbicideinfo/reference/April June 2004.pdf>
- [25] DAISH J, DOUG F, QIAN X H, et al. Pharmacokinetics of sifuvirtide, a novel anti-HIV-1 peptide, in monkeys and its inhibitory concentration in vitro [J]. *Acta Phama Sin*, 2005, 26(10): 1274-1280.
- [26] LU L, LIU SW, JIANG SB, et al. Tannin inhibits HIV-1 entry by targeting gp41 [J]. *Acta Pham Sin*, 2004, 25(2): 213-218.
- [27] VAN HERREWEGE Y, MICHEL S J, VAN ROEY J, et al. In vitro evaluation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors UC-781 and TMC120-R147681 as human immunodeficiency virus microbicides [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(1): 337-339.
- [28] DIFABIO S, VAN ROEY J, GANNING, et al. Inhibition of vaginal transmission of HIV-1 in hu-SCID mice by the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC120 in a gel formulation [J]. *AIDS*, 2003, 17(11): 1597-1604.
- [29] LARD-WHITEFORD S L, MATECKA D, OREAR J J, et al. Recommendations for the nonclinical development of topical microbicides for prevention of HIV transmission: an update [J]. *J AIDS*, 2004, 36(1): 541-552.
- [30] GARG S, KANDARAPU R, VERMANI K, et al. Development pharmaceuticals of microbicide formulations Part I: preformulation considerations and challenges [J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2003, 17(1): 17-32.
- [31] BROWN G, ELIAS C, COBB P, et al. Mobilization for microbicides, the decided decade. [EB/OL]. The microbicide initiative funded by the Rockefeller Foundation, 2002. [2006-6-15]. <http://www.global-campaign.org/clientfiles/RockExecSumm.pdf>

(收稿日期: 2006-08-24)

生物信息学在药物不良反应研究中的应用

王怡, 曾雅明, 杨淑佳, 纪志梁* (厦门大学生命科学学院生物信息学研究室, 福建 厦门 361005)

摘要:目的 介绍生物信息学在药物不良反应(ADRs)机制研究中的应用。方法 通过对国内外相关文献的分析,并结合实际研究经验,对生物信息数据库及软件在 ADRs事件监测, ADRs机制研究及新药的不良反应预测等方面的应用进行简明而系统论述。同时,对目前 Internet上公众可获取的 ADRs相关的生物信息学资源进行一定的汇总和归类。结果 事实表明,将生物信息学应用于 ADRs机制研究和预测,是一种可行、前瞻和先进的尝试。结论 生物信息学在 ADRs研究中的应用可以促进药物毒理学的发展,成为理性新药开发的重要组成,并标志着 ADRs的研究进入了后基因组时代。

关键词:药物不良反应;生物信息学;药物开发

中图分类号: R95 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-2494(2007)21-1605-05

根据世界卫生组织 WHO 的定义,药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)指正常剂量的药物在人体的预防、诊断和治疗中所起的任何有毒害的非预期的反应。引起 ADR 的

原因通常认为主要有遗传因素,药物间相互作用,药物和靶点蛋白相互作用以及环境因素等。因此,对 ADR 的研究和预测也应建立在对大规模生物学、化学、医学、毒理学等数据

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30400573)

作者简介:王怡,女,硕士研究生 *通讯作者:纪志梁,男,副教授,硕士生导师 Tel: (0592) 2182897 E-mail: appo@bioinf.xmu.edu.cn

的收集、处理和分析基础上。生物信息学是一门新兴的交叉学科,它包含了对生物信息的获取、处理、储存、分发、分析和解释等各方面,它综合运用数学、计算机科学和生物学的各种工具来阐明、理解、升华大量数据中所包含的生物学意义。随着相关可用信息的爆炸式增长,生物信息学在 ADR 问题的研究中起着越来越大的作用,它充分运用数理和信息科学的观点、理论和方法来研究生命现象,组织和分析生物医学数据。其在数据的收集、共享、分析和处理方面的优势,使得对 ADR 进行高通量低成本的研究和预测成为可能。生物信息学在 ADR 研究中的应用是广泛而多样的,主要表现在对药物不良反应事件的监测、药物不良反应机制研究及新药的不良反应预测等方面。

1 ADR 监测管理及分析系统

对 ADR 事件进行有效的监测是进一步研究 ADR 的基础。传统的 ADR 监测方法主要有自发呈报系统 (spontaneous reporting system)、医院集中监测系统 (intensive hospital monitoring)、处方事件监测 (prescription event monitoring, PEM) 等。这些方法大都由医疗工作者、药厂等凭药物使用者的反馈意见加以个人经验,以手工的方式非约束地呈报,因此操作繁琐,效率低下,且不同程度地存在漏报现象,不能获得全面系统的资料。生物信息学手段的介入使 ADR 监测在信息收集和处理上更加快捷、高效、准确,并且有利于数据在大范围内共享,极大地推动了 ADR 研究。

1.1 计算机 ADR 监测系统

计算机 ADR 监测系统是指利用计算机来对患者的医疗信息进行收集及初步分析,对可能的一些 ADR 发出警告信号。目前,计算机已广泛地用于 ADR 监测网络^[1]。Evans^[2]等开发了一些自动检测软件,对实验室结果药物清单及通过特定的药物不良事件报告程序输入的资料进行计算机自动监测。再由护士或药师对计算机的 ADR 警告进行进一步的确认。结果表明,计算机自动监测的药物不良反应事件报告率比自发呈报的报告率有明显的增长。

1.2 自动记录数据库 (automated database)

大型医疗信息数据库是生物信息学在 ADR 监测中的又一应用。它是利用计算机把患者分散的医疗信息链接而形成的大型数据库。到目前为止,已经有很多数据库开始用于药物不良反应的研究,例如团体健康合作组织数据库 (Group Health Cooperative)、南北加州 Kaiser Permanente 数据库 (Northern and Southern California Kaiser Permanente)、医疗资助方案的药品分析和调查研究数据库 (Computerized on Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System, COMPASS) 以及医疗数据库 (Medibase) 等。

1.3 ADR 数据库的因果分析

药物与 ADR 的因果关系判断是一个错综复杂的问题。即使是这方面的专家,在进行 ADR 因果判断时,一致率也不是很理想。因此,不断有研究者希望能利用信息学在标准化评价上的优势,对 ADR 事件进行客观的因果关系分析。目前常见的方法主要有:自动评分法:评分法是标准化评价

的一种,它根据各种影响 ADR 的因素设计一系列相关的问题,综合成一个计算机流程图,根据问题的答案计算分值,根据分值得出评价结果。常用的评分法是 Naranjo^[3]的 APS 和 Kramer^[4]的耶鲁评分法。贝叶斯统计概率法:贝叶斯统计概率法也被称为“黄金标准”。将计算机辅助的贝叶斯统计概率法应用于 ADR 因果判断的系统称贝叶斯不良反应诊断系统 (Bayesian adverse drug reaction diagnostic instrument, BAR-DI)。目前开发的 BARDI 有 MacBARD^[5]和 BARD IQ&A。MacBARD 的系统可对多种肝毒性、过敏反应、肺纤维化^[6]和由抗生素引起的伪膜性结肠炎等进行诊断^[7]。BARD IQ&A 是目前最为先进的 ADR 计算机辅助诊断系统,该系统已应用于过敏反应诊断,结果一致性良好^[8]。基于贝叶斯理论的 ADR 计算机因果判断是最有发展前景的方法之一,它能以概率定量的形式全面准确的评价影响 ADR 的所有因素。但贝叶斯方法本身也存在一些不足,如需要流行病学背景资料支持,在资料不全时得到的结果可信度不高。目前正试图开发一系列专家系统作为补充。

2 ADR 机制研究及预测

传统的 ADR 机制研究及预测主要采用动物试验和体外试验的方法。动物试验主要依赖于手工操作,只能对有限的样品进行研究,人类目前在试验动物身上复制出的病理模型也是十分有限的。此外,动物试验还面临着动物保护主义者的反对,因此使用整体动物模型具有显著的局限性,效率低,成本高。体外试验虽在一定程度上克服了动物试验的不足,仍不能克服效率低、自动化操作程度低、结果影响因素多等不足,在 ADR 研究和预测的应用中受到一定限制。生物信息学的发展为 ADR 的研究和预测提供了新的手段。

2.1 生物信息数据库辅助 ADR 机制研究

数据库是生物信息学的基础应用。生物信息学通过对生物学数据的贮存、处理、分析来解释包含在海量数据中的生物学意义。ADR 在很多情况下是某种药物或其中间代谢产物与特定的蛋白质相互作用的结果。了解相关蛋白及其与小分子相互作用的知识毫无疑问将为研究 ADR 内在机制提供一个新的途径。这些知识主要来源于对数据的提炼,因此 ADR 相关资源数据库 (表 1) 成为基于分子相互作用的 ADR 机制研究的基础。这些数据库包括各种药物分子代谢数据库、毒理学数据库、医药信息数据库、化合物结构与活性关系数据库、基因组图谱数据库、核酸-蛋白质序列数据库等。

随着 ADR 日益引起各国研究者的重视,已经有直接与 ADR 相关的数据库被开发出来。例如药物不良反应靶点蛋白数据库 (Drug Adverse Reaction Target Database), 该数据库收集了 146 个药物不良反应靶点蛋白的相关信息。此外,许多线粒体蛋白^[9]、药物代谢酶类、药物转运子以及 GPCR 家族和谷氨酸盐受体家族中的一些特定成员都被证明是药物不良反应的靶点蛋白,因此,研究 ADR 所需的相关信息也可以从上述蛋白的相关数据库中得到。如线粒体蛋白质组数据库 (M IOP-Mitochondrial Proteome)、孟德尔遗传法则和线

粒体数据库 (the Mendelian Inheritance and the Mitochondrion database)、细胞色素 P450 药物相互作用数据库 (Cytochrome P450 Drug Interaction Table)、人类跨膜转运子数据库 (the Human Membrane Transporter Database)等。

2.2 生物信息软件系统辅助 ADR 预测

近几年来,随着生物信息学和化学信息学的发展,有很

表 1 ADR 机制研究相关资源

Tab 1 The drug toxicity-associated resources

The resources	Websites
Cytochrome P450 Homepage of Nelson's	http://dmelson.utm.edu/cytochrome450.html
Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases page onCCDB	http://mrb.niddk.nih.gov/cddb/display.php?section=4
Cytochrome P450 Drug Interaction Table	http://medicine.iupui.edu/flockhart/
Directory of P450-containing Systems	http://www.icgeb.trieste.it/~p450srv/
Drug Adverse Reaction Target Database (DART)	http://xin.cz3.nus.edu.sg/group/dart/dart.asp
Glutamate Receptor Research	http://www.bris.ac.uk/synaptic/info/tools.html
Information System for G Protein-Coupled Receptors (GPCRDB)	http://www.gpcr.org/7tm/
MitDat - Mendelian Inheritance and the Mitochondrion	http://www-lecb.ncifcrf.gov/mitDat/
MitOP - Mitochondrial Proteome	http://ihg.gsf.de/mitop2/start.jsp
Protein Kinase Resource (PKR)	http://pkr.sdsc.edu/html/index.shtml
SEVENS database (7-Transmembrane helix proteins database)	http://sevens.cbrc.jp/
the Human Membrane Transporter Database	http://lab.digibench.net/transporter/
TOPKAT	http://www.accelrys.com
CASE	http://www.multicase.com/
DEREK	http://www.chem.leeds.ac.uk/luk/derek/index.html
HazardExpert	http://www.compudrug.com/

被用于化合物毒性预测的系统被称为专家系统^[14]。目前大多数计算机毒性预测专家系统的基础都是构效关系原则 (structure-activity relationship, SAR),它很早就开始应用于化学物质的毒性预测^[15]。定量构效关系 (quantitative structure-activity relationship, QSAR)模型是指化合物的分子结构与其生物学活性 (如潜在毒性)相关联的数学模型。其理论基础是 Cum Brown和 Fraser在 1868 ~ 1869年的一项声明:“毫无疑问,一种物质的生理学反应活性和它的化学组成及其结构是相互关联的^[16]。”一个 QSAR 模型必须包含以下成分:首先,来自一组相关化合物毒性数据;其次,这些化合物的理化性质数据;最后,将以上两类数据通过统计学的方法联系起来,如果这种关系可以通过定义相关参数来进行量化,就可以生成一个 QSAR 模型来进行毒性预测。

目前的计算机毒性预测专家系统可以分为两类:基于数据统计的专家系统和基于知识的专家系统。基于数据统计的专家系统,是通过一组化合物的生物学和毒理学数据进行统计分析,然后自动生成化学结构与所引发毒性作用的量化关系,它可用于预测待测物毒性,如 TOPKAT, CASE/MASE 等;基于知识的专家系统是利用系统的知识库来预测化学物质的潜在毒性,而知识库中的规则来源于对毒理学试验数据研究的可靠结果,如 DEREK, OncoLogic, HazardExpert, COM-PACT等。

TOPKAT (Toxicity Prediction by Komputer Assisted Technology)是以数据统计为基础的专家系统。最初是由 Health Designs开发的,目前由 Accelrys开发并销售。TOPKAT基于 QSARs原理,用多线性回归方程和线性判别式回归的统计学

多软件系统 (表 1)被开发出来用于化合物毒性的预测,从而推断发生 ADR 的可能性。各国研究者对这些软件系统的有效性做了许多研究^[10-13],证明在一定范围内,预测结果的准确率是比较高的,能够为化学家、毒物学家和制药公司等提供决策支持,从而开拓出了一条对药物毒性早觉察,低投入且耗时少的道路。

方法建模。它将多个由不同的 QSAR 模型和数据库组成的模块整合在一起,可以预测多种毒性作用,包括致癌、致突变、致畸、致过敏性接触性皮炎、急性中毒和芳香烃受体黏合等。

CASE (Computer Automated Structure Evaluation)也是以数据统计为基础的专家系统。由 MultiCASE开发。CASE的特点在于当给定一个由非同种化合物组成的训练集合时,它能够根据这些化合物的生物学或毒理学数据,利用分子片段法建模,自动产生预测模型。CASE程序能够预测的毒性作用与 TOPKAT类似。包括致癌、诱变、致畸、过敏性接触性皮炎、急性中毒、CYP450 2D 抑制和细胞毒等。Multicase是 CASE的升级版,具有比 CASE更强大的功能。新开发的 META程序能够预测当分子被吸收或排出进入到环境时的代谢转化。该程序和 CASE的升级版 MCASE结合,可以对分子及其代谢物的潜在毒性做出更加全面的测试。

DEREK, HazardExpert, OncoLogic 都是以知识为基础的专家系统。建立在知识库的基础之上。知识库中贮存了由已知的毒理学 SAR关系得到的规则。这些规则来自已发表的文献和相关领域的权威机构。系统通过识别待测物中与毒性作用相关的毒效团或亚结构来预测其可能具有的毒性。除了 OncoLogic只预测致癌性外,DEREK和 HazardExpert都可以预测多种毒性作用,包括诱变性、致癌性、致畸性、刺激性、致敏性等。DEREK和 HazardExpert都是开放的系统,允许用户向知识库里添加新的规则。近年来,DEREK和 HazardExpert所在公司分别开发了二者的姐妹产品 METEOR和 MetaboExpert,增加了专家系统预测化合物代谢产物以及

代谢路径的功能。

COMPACT (Computer Optimised Molecular Parametric Analysis of Chemical Toxicity)与前几种专家系统不同,它是建立在分析化合物与酶活性位点结合能力的基础上的。它不给出具体的预测结果(如致癌性、致畸性等),而预测化合物成为细胞色素 P450 家族酶类(P450 I, P450 IB, P450 IIE和 P450 IV)底物的潜力^[17-18]以及识别通过与受体结合来激活细胞色素 P450或过氧化酶的化合物。

近几年来,有许多新的算法被开发出来进行化合物毒性的预测,如人工神经网络(artificial neural net, ANN), k-nearestneighbors(kNN)和决策林(DecisionForest, DF)等^[19]。通过对 3363种不同化合物的艾姆斯基因毒性预测结果分析表明,在有效性和可比较的灵敏度方面,这些新模型要比 MCASE和 DEREK高得多^[19]。

计算机毒性预测系统基于它的高效和低投入等优点而逐渐被接受,但其有效性并非十分理想。有研究者对 DEREK, TOPKAT和 MCASE预测药物分子基因毒性的敏感度做了评估^[19],结果显示,这 3个系统预测艾姆斯阳性的敏感度普遍很低(43.4%~51.9%);这并非系统内在的缺陷,而是对基因毒性的内在机制缺乏了解的结果^[20]。随着对 ADR作用机制广泛和深入的了解,专家系统的预测能力有很大的改善空间,希望在不久的将来有帮助减少动物试验,成为药物 ADR预测和机制研究的常规和主要手段。

表 2 其他相关数据库及软件

Tab 2 Some useful resources related to ADRs study

The resources	Websites
dbSNP	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/index.html
Gene Canvas	http://genecanvas.idf.inserm.fr/
GeneSNPs	http://www.genome.utah.edu/genesnps/
HGVbase (European consortium)	http://hgbase.cgb.ki.se/
Human Chromosome 21 cSNP Database	http://cnp.unige.ch/
Human Gene Mutation Database	http://www.uwm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html
Human SNP Database	http://www-genome.wi.mit.edu/SNP/human/index.html
CG-HNPCC Database	http://www.nfdht.nl/database/mdbchoice.htm
MS-JST SNP Database	http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/
Leelab SNP Database	http://www.bioinformatics.ucla.edu/snp/
Mutation Database	http://www2.ebi.ac.uk/mutations/cotton/
RSNP Guide	http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/systems/rsnp/
SNP Project	http://www.snp3d.org/
STR Database	http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/MedFak/Serobgy/dna.html
The SNP Consortium	http://snp.cshl.org/
GenoSpectrum	http://www.spectrumedix.com/GenoSpectrum.htm
GenoTools	http://www.bdal.com/genotools.html

药物不良反应(ADR)是制约新药开发的一个重要因素,对 ADR 机制及预测方法的研究将会大大加快新药开发的进程。而传统的 ADR 研究及预测方法耗资大,周期长,在有效性方面也存在着不少缺陷。在 ADR 事件监测管理和分析方面,开始借用流行病学的方法来研究,发展成药物流行病学,其发展重点在于大型计算机数据库和记录链的应用。计算机辅助的评分系统也将愈来愈多地应用于药物流行病学的研究。生物信息学的应用将使药物流行病学的研究更加深

2.3 生物信息学辅助药物不良反应遗传基础研究

除了药物分子干扰生理过程中重要蛋白的功能导致 ADR外,遗传因素,即药物代谢酶类、药物受体和转运子^[21]等 ADR 靶点蛋白的基因多态性和单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)现象,是 ADR 主要原因之一。单核苷酸多态性是指基因组中单个核苷酸的变异。基因多态性是指在正常人群中存在的频率超过 1%的基因变异。基因多态性和 SNPs在一定程度上解释了为什么一小部分人更容易发生药物治疗无效或药物不良反应。作为后基因组时代研究基因组学、遗传学的一个重要的分支学科,生物信息学将在研究 ADR 的遗传多态性上扮演重要的角色。构建基因多态性及 SNPs数据库,进而通过特定的算法和技术分析 ADR形成的多态性基础,无疑是一个理性逻辑的方法。目前,可以利用的数据库(表 2)如人类基因组变异数据库(HGVbase, human genome variation database),是已知人类基因组变异基因的非冗余库,其建立的目的是为了促进基因型和表型的相关性分析,从而揭示 SNPs或其他变异序列造成疾病或药物不良反应的机制;基于特定算法的 SNPs分析软件(表 2)有 TodaySoft为美国 SpectnMedix公司开发的 Geno-Spectrum和 Bruker Daltonics公司开发的 GenoTools等。此外,近年来还发展了多种自动化和批量化检测 SNPs的技术,包括连锁分析与基因定位、多基因疾病的基因定位等。

3 总结

入细致,使更细微的不良反应,如低发生率的、仅发生在特殊人群的和迟发性的 ADR 的发现更加方便快速。

在生物信息学辅助下,蛋白质组学,基因组学,毒理学和药物基因组学等都取得了巨大的进步。在核酸,蛋白质原始数据库的基础上,越来越多的二级数据库被建立起来。这些二级数据库大都具有一定的针对性,且数据经过提炼,在精度和真实性上都较为可靠。能够更直接地辅助研究者进行各种研究工作。目前专门用于 ADR 研究的数据库相对较

少,今后在这一领域将会有很大的发展空间。

目前存在的药物毒性预测专家系统为药物的高通量筛选提供了可能,同时也为新药开发节省了大笔开支,是ADR研究的得力助手。但必须指出的是,受到科学发展水平的制约,所有的专家系统都存在着一一定的缺陷,导致其在某些毒性预测方面的可靠性受到置疑。造成这个问题的原因是多方面的,最根本的就是我们对ADR作用机制缺乏了解和大规模用于建模的生物、化学以及毒理学数据的缺乏。因此,各科研机构以及私有医药公司如果能够将各自拥有的数据共享,将会极大地改善专家系统的预测能力。除了丰富专家系统的知识基础,寻找更加适合处理生物化学数据的算法也是今后发展方向之一。

随着生物信息学的发展及人类全基因组计划的推进,有越来越多的数据库和软件被开发出来用于基因多态性以及SNPs的研究,这将为进一步解释ADR形成的遗传基础创造条件,进而为个体化用药的实现提供可能。

REFERENCES

- [1] GRASELA T H, WALAWANDER C A, KENNEDY D L, *et al* Capability of hospital computer systems in performing drug-use evaluations and adverse drug event monitoring [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1993, 50 (9): 1889-1895.
- [2] EVANS R S, PESTOTNIK S L, CLASSEN D C, *et al* Development of a computerized adverse drug event monitor [J]. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*, 1991, 23-27.
- [3] NARANJO C A, BISTO U, SELLERS E M, *et al* A reliable method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30: 239-245.
- [4] KRAMER M S, LEVANTHAL J M, HUTCHINSON T A, *et al* An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions: I Background description and instructions for use [J]. *JAMA*, 1979, 242: 623-632.
- [5] LANCTOT K L, NARANJO C A. Using microcomputers to simplify the Bayesian causality assessment of adverse drug reactions [J]. *Pharm Med*, 1990, 4: 185-195.
- [6] NARANJO C A, LANCTOT K L. Microcomputer-assisted Bayesian differential diagnosis of severe adverse drug reactions to new drugs: a 4-year experience [J]. *Drug Inf J*, 1991, 25: 243.
- [7] HUTCHINSON T A, DAW D A P, SPIEGELHALTER D J, *et al* Computerized aids for probabilistic assessment of drug safety I a spreadsheet program [J]. *Drug Inf J*, 1991, 25: 29-39.
- [8] NARANJO C A, SHEAR N H, LANCTOT K L. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32: 897-904.
- [9] WALLACE K B, STARKOV A A. Mitochondrial targets of drug toxicity [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000, 40: 353-398.
- [10] ZEIGER E, ASHBY J, BAKALE G, *et al* Prediction of Salmonella mutagenicity [J]. *Mutagenesis*, 1996, 11: 471-484.
- [11] BENIGNI R. The first US National Toxicology Program exercise on the prediction of rodent carcinogenicity: definitive results [J]. *Mutat Res*, 1997, 387: 35-45.
- [12] RICHARD A M. Structure-based methods for prediction mutagenicity and carcinogenicity: are we there yet [J]. *Mutat Res*, 1998, 400: 493-507.
- [13] RICHARD A M, BENIGNI R. AI and SAR approaches for prediction chemical carcinogenicity: survey and status report SAR and QSAR [J]. *Environ Res*, 2002, 13 (1): 1.
- [14] DEARDEN J C, BARRATT M D, BENIGNI R, *et al* The development and validation of expert systems for predicting toxicity. The report and recommendations of an ECVAM/ECB workshop (ECVAM workshop 24) [J]. *ARLA*, 1997, 25: 223-252.
- [15] BENIGNI R, RICHARD A. Quantitative Structure-based modeling applied to characterization and prediction of chemical toxicity Methods: A Companion to Methods in Enzymology [J]. *Methods Enzymol*, 1998, 14: 264-276.
- [16] CRUMBROWN A, FRASTER T R. *Trans Roy Soc [J]. Edinburgh*, 1868-1869, 25: 151.
- [17] PARKE D V, DANDES C, LEWIS D F V. The safety evaluation of drugs and chemicals by the use of computer optimized molecular parametric analysis of chemical toxicity (COMPACT) [M]. *ATLA*, 1990, 18: 91-102.
- [18] LEWIS D F V. The Cytochromes P450: Structure, Function and Mechanism [J]. *London: Taylor & Francis*, 1996: 348.
- [19] VOTANO J R, PARHAM M, HALL L H, *et al* Three new consensus QSAR models for the prediction of Ames genotoxicity [J]. *Mutagenesis*, 2004, 19 (5): 365-377.
- [20] SNYDER R D, PEARL G S, MANDAKAS G, *et al* Assessment of the sensitivity of the computational programs DEREK, TOPKAT, and MCASE in the prediction of the genotoxicity of pharmaceutical molecules [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2004, 43 (3): 143-158.
- [21] MEYER U A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions (in process citation) [J]. *Lancet*, 2000, 356: 1667-1671.

(收稿日期: 2006-10-06)

《中国药学杂志》协办单位

山东达因海洋生物制药股份有限公司 (Shandong Dyne Marine Organism Pharmaceutical Co., Ltd.)
浙江医药股份有限公司新昌制药厂 (Zhejiang Medicine Co., Ltd. Xinchang Pharmaceutical Factory)
北京双鹤药业股份有限公司 (Beijing Double-Crane Pharmaceutical Co., Ltd.)
山东博士伦福瑞达制药有限公司 (Shandong Bausch & Lomb Freda Pharmaceutical Co., Ltd.)
湖北葛店人福药业有限责任公司 (Hubei Gedian Humanwell Pharmaceutical Co., Ltd.)
重庆华邦制药股份有限公司 (Chongqing Huapont Pharm. Co., Ltd.)
杭州中美华东制药有限公司 (Hangzhou Zhongnei Huadong Pharmaceutical Co., Ltd.)