

## • 中药现代化论坛 •

## 生物医学新兴学科与中药现代化——现代组合成分药物的研究

周兴旺

(马里兰大学医学院, 巴尔地摩 美国 21201)

**摘要:** 中药的特色是通过多成分、多靶点的整体调控作用来系统纠正疾病造成的机体失衡。中药在治疗多基因、多因素引起的某些复杂疾病方面相对西药(通常是单一化学成分药物)有独到优势。但以天然动植物为来源的中药在质量控制和疗效科学依据方面的不足严重影响了中药在现代社会的应用。目前,组合治疗现代医学和系统生物学的发展为中药现代化提供了新的机会。提出应用现代组合成分药物和组合治疗新概念,科学阐明中药药效的学术观点;并提出综合应用蛋白质组学和化学生物学等生物医学新兴科技从中药中开发现代组合成分新药的技术。

**关键词:** 组合成分药物; 中药; 系统生物学; 蛋白质组学; 化学生物学; 组合治疗

**中图分类号:** R28      **文献标识码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2007)03-0321-06

**Burgeoning disciplines in biomedicine and their application to modernization of Chinese materia medica — studies on novel multicomponent drugs**

ZHOU Xing-wang

(School of Medicine, University of Maryland, Baltimore 21201, USA)

**Abstract:** Chinese materia medica (CMM) defines health as the balance of whole body system and medications are designed to restore this balance. Unlike western medicine that generally uses a single chemical entity and sets a single physiological target, the efficacy herbal formulations in CMM results from complex mixtures of numerous chemical components which simultaneously interact with multiple molecular targets. CMM clinically shows the advantages over western medicine in the treatment of some multi-gene and multifactor diseases, yet the adoption of CMM stemmed from natural animals and plants in modern society is impeded by lack of quality control and absence of scientific proof of their effectiveness. Currently, the development of combinatorial medicines and system biology provide new opportunities to modernize the CMM. Thus, this review focuses on the modernization of CMM by employing the concept of combination therapy and cutting-edge biomedical technologies such as proteomics, biochip, and chemical biology. Moreover, the author puts forward the new ideas and methodologies for the discovery of modern multicomponent drugs from CMM.

**Key words:** multicomponent drugs; Chinese materia medica (CMM); systems biology; proteomics; chemical biology; combination therapy

中药是中华民族几千年文明的宝贵遗产。从已经千百年临床验证的中药中开发自主知识产权的新药,是利用我国独有的中医药宝库进行现代新药创制的捷径,全新抗疟特效药青蒿素及其衍生物的研发成功就是典型范例<sup>[1]</sup>。建国以来,我国科学家利用提取和结构分析技术对常用中草药进行了系统化学成分研究,明确了中药药效的物质基础是中药所含

的化学成分,并从中发现了以青蒿素为代表的一系列单体化学成分新药<sup>[2]</sup>。但研究人员在研究过程中也困惑地发现:一些中药经过提取分离和逐步纯化后根本找不到对应中药药效的有效单体成分;在利用生物活性跟踪中药化学成分的分离纯化时,常发现中药成分越纯、活性越低的反常现象,甚至在纯化过程中活性突然丢失。临床上也发现某些提纯的中

收稿日期:2006-11-07

作者简介:周兴旺,男,药理学硕士,理学博士。现为美国马里兰大学医学院研究员(Faculty),从事生物医学有关的系统生物学和化学生物学研究。近年来以第一作者或通讯作者在 *JBC*、*Mol. & Cell Proteomics*、《药学报》等国内外核心学术期刊发表论文近 20 篇,硕士期间承担的中药现代化方面的研究曾获国家和省部级奖 2 项。  
E-mail: xwzhou2005@hotmail.com; xzhou@som.umaryland.edu

药制剂药效远不如混合制剂的现象,如用于心脑血管疾病的银杏的主要有效成分纯银杏内酯注射液临床效果远不及混合物针剂<sup>[3]</sup>。这些都说明传统中药的活性更多地有赖于其中多药味的“君、臣、佐、使”组合配伍,而不仅仅是其中单一的某种成分起作用。因此,通过化合物单体成分提纯寻找中药活性成分的方法也存在一定局限性。

基于中医理论“辨证”用药的精髓,中药的特色是多种药材通过配伍组合复方用药,强调整体性和系统治疗,通过多成分、多靶点的整体调控作用来系统纠正疾病造成的机体失衡。临床实践中,中药在治疗多基因、多因素引起的某些复杂疾病和慢性疾病方面相对西药(单体化学成分药物)有独到优势。但是,由于以天然动植物原料为主的中药的组成成分异常复杂(单味药材中成分就有几十种或更多,更何况中药复方),中药疗效的物质基础和分子机制难以科学阐明<sup>[4]</sup>,质量不易控制从而造成中药良莠混杂。因此,如何在保持中药原有特色和优势的同时,充分利用现代最新科技成果,与时俱进,从中药中研发质量可控、安全有效、科学依据明确的现代药物,已成为中药现代化的重要挑战和机遇。

### 1 现代组合成分药物和组合治疗

现代组合成分药物的前身是含多种复杂化学成分的混合药物,与中药类似,西方最早的药物也是含多种化学成分的动植物或其粗提取物。20 世纪以来,随着以还原论和微观科学为基础的西方现代医学的发展,西方药物研发才逐渐转向作用机制明确且疗效显著的单一化学成分药物<sup>[5]</sup>。现代药物研究多以疾病相关的功能靶蛋白(受体、信号转导蛋白等)为作用靶点,着眼于寻找针对病原体(或病人组织细胞)药靶蛋白的先导化合物,然后通过先导化合物的化学结构优化提高药物与药靶蛋白作用的亲和力(药效)和专一性(毒副作用),在此基础上开发出安全有效的单一化学成分药物。这种靶向制剂的现代药物研发模式取得了很大成功:如磺胺类和抗生素类等抗感染药物的发明,使以往通常致命的肺炎、脑膜炎、结核等疾病得到了有效的控制。但是,长期的医疗实践表明,对于多基因多因素相关的人类复杂疾病(如癌症、糖尿病、心脑血管病等),单一化学成分的药物疗效多数并不理想,药物的毒副作用和抗药性问题突出。面对这些困境,科学家逐步认识到以往那种偏重于局部、微观和静态的西方医学的不足和主要针对单个靶点的单一化学成分药物研发模式(one-gene-one-drug)的局限性<sup>[5]</sup>。近年来,随着强

调整体联系和动态过程并整合现代生物学、化学、药理学和计算机信息学最新成果的新兴学科的兴起[如系统生物学<sup>[6]</sup>、蛋白质组学<sup>[7]</sup>、代谢组学<sup>[8]</sup>、化学生物学<sup>[9]</sup>、生物信息学(计算机生物学)<sup>[10]</sup>等],加上临床多种药物联用治疗的成功体验(如癌症治疗的联合药物化疗和抗艾滋病药物“鸡尾酒”疗法),科学家开始从新的视角看待由多种化学成分组成的混合药物。生命体一定程度上可看作多种分子(主要是执行生命功能的蛋白质)组成的相互联系的复杂信号网络系统,因而,由多种化学成分组成的组合成分药物(multicomponent drugs)可以多靶点地作用于生物信号网络的不同信号通路从而实现生理病理过程的系统调控<sup>[5]</sup>。由此,应用组合成分药物的组合疗法(combination therapy)也日益受到重视<sup>[11]</sup>。近年来,针对肿瘤细胞生长受体及其偶联的信号转导网络的多种蛋白激酶的抗肿瘤组合药物疗法已在临床应用<sup>[12,13]</sup>。此外,根据临床观察开发的将几种药物混合在同一药丸内的组合药物制剂也已开发上市(如 GlaxoSmithKline 公司生产的治疗哮喘病的 Advair 和治疗艾滋病的 Combivir)<sup>[5]</sup>。

### 2 现代组合成分药物作用的分子机制及其对中药药效的启迪

尽管近年来组合成分药物和组合治疗的应用令人鼓舞,但是,对于组合成分药物与生物体内蛋白质信号转导网络之间相互作用的复杂分子机制和量效关系,却一直知之甚少。最近,随着蛋白质组学等系统生物学新兴学科的发展,这方面的研究取得一些进展<sup>[14]</sup>。科学家发现:高等生物信号网络系统的受体蛋白或信号转导蛋白普遍存在的功能代偿(compensation)和多功能(multi-functionality)调控机制,是单一化学成分的现代靶向药物治疗失败的主要原因<sup>[5,11]</sup>。例如,作为肿瘤治疗的关键药物靶点的生长因子受体就至少有 2 种以上类型,每种类型的生长因子受体都有各自偶联并且功能类似的下游信号通路。因此,当某种类型的生长因子受体单独受到某一靶向化学药物的作用而活性全部被抑制时,由于存在其他可以代偿其功能的生长因子受体,肿瘤细胞的生长此时只会遭到部分抑制(而不是预想中的全部抑制)<sup>[5]</sup>。又如,Akt 基因编码的信号转导蛋白可调控 3 条下游信号通路而分别产生控制细胞增殖、细胞生存和糖原代谢 3 个功能效应,以 Akt 蛋白为靶向的单一化学药物在治疗肿瘤时(抑制 Akt 蛋白质而关闭其控制的下游细胞增殖和细胞生存通路),即使 Akt 蛋白靶向药物的专一性再好,但由于

Akt 蛋白本身的多功能性也会产生影响糖原代谢的副作用<sup>[11]</sup>。这种由于蛋白质的多功能性而产生的药物毒副作用在临床应用单一化学成分的药物治疗时实际很难避免,即使药物直接作用的靶向蛋白质不存在多功能性,受其下游调控的信号蛋白因为处在交织复杂的信号网络中也会有多功能性,因而产生除主要生物效应外的其他生物效应(药物副作用)。针对这些问题,克服单一成分药物缺陷的相应手段是应用含多种化学成分的多靶向组合药物,同时抑制多种类型的蛋白质受体或同时抑制多功能靶蛋白质下游的多条信号途径<sup>[11]</sup>。这种组合成分药物治疗的基本原理好像并不复杂,但实际的组合治疗,因为常存在同一信号通路的反馈抑制、不同信号通路的交叉联系(signal crosstalk)以及多种药物之间的竞争作用等情况,其分子机制远比以上的模式举例复杂。组

合治疗产生的复杂定量药效关系,目前的研究也很有限,需要在清楚作用机制的基础上设计专门的数学模型处理<sup>[15,16]</sup>。例如,美国国立卫生院癌症研究所(NCI)的临床蛋白质组学最近通过简化的标准模式,研究了组合成分药物对表皮生长因子受体(EGFR)信号转导网络多靶点作用的定量药效关系,对比单一成分药物,多靶点的组合治疗不仅能通过药物的共同作用提高疗效,而且能通过降低药物有效剂量和阻断旁路信号途径等方式显著减小药物的毒副作用<sup>[17]</sup>。从组合成分药物治疗效应的量效关系模式图(图1)也可形象地看出,通过组合成分药物的多靶点多途径的组合治疗(图1-b),可以在降低药物使用剂量的同时达到和单一成分药物作用(图1-a)同样的最终药效<sup>[18]</sup>。

现代组合成分药物治疗的分子机制,对中药研

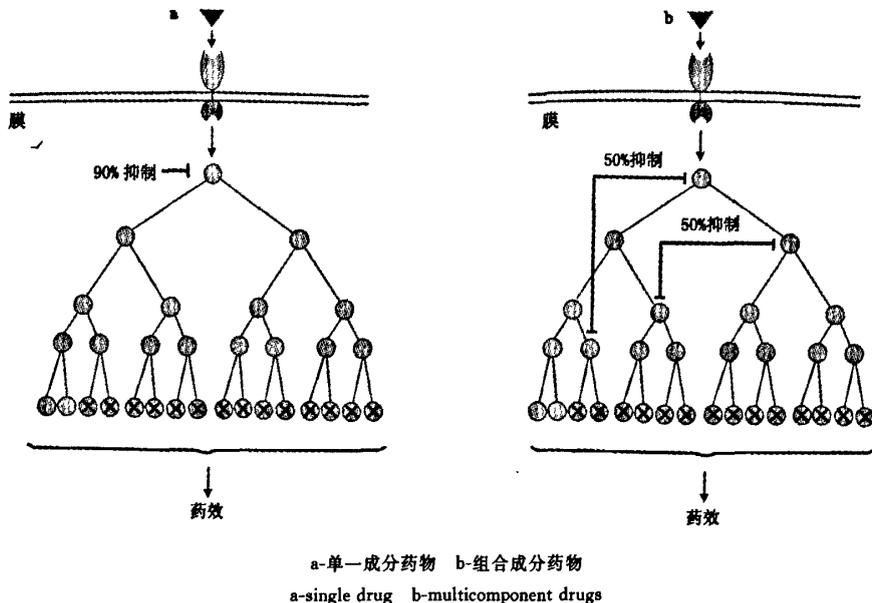


图1 药物组合治疗效应的量效关系模式图

Fig. 1 Dose-effect relationship of combination therapy

究有启迪作用。笔者认为,中药多味药配伍用药的药效分子机制,本质上与上述的药物组合法相同,只不过中药复方所含的成百上千种化学成分构成的化学组合远比上述由2~3种成分构成的药物组合更为复杂罢了。我们的古代先人正是在总结中药临床治疗经验的基础上,基于当时的科学发展和认识水平,以古代朴素的辨证唯物哲学为指导,对多成分组合中药和生物机体这两个高度复杂体系的相互作用进行了概括简化和抽象比拟,创立了以辨证联系观和整体平衡观为特色的中医药理论(如“阴阳”的对立统一平衡和“五行”的相生相克联系)。中药复方用

药正是通过多种化学成分的组合配伍,多靶点多途径地调控失衡的患病机制的整体网络来达到治疗的目的。通过多种化学成分的组合用药,中药可以在远低于正常单一化学成分有效剂量下的同等药效(图1)。因此,中药的毒副作用通常远比单一成分使用的西药要小。也正是通过中药有效成分的多靶点多途径的复杂组合,使得病原体或患病机体不易通过简单的单一靶点突变而取得抗药性。低剂量、多靶点、耐药性和毒副作用小这些组合药物的用药特色使得中药在治疗多基因调控的某些复杂疾病和需要长期用药的慢性疾病时,有着独到优势。

### 3 综合应用生物医学新兴科技从中药中研发现代组合成分新药

如前所述,近年来出现了以系统生物学和化学生物学为代表的注重整体性、系统性和交叉联系的生物医学新兴学科。系统生物学(systems biology)是生物学家从整体水平的相互联系系统研究复杂生物体的多层次组成(基因、蛋白质、细胞直至生物整体)、生理功能、发育演化等,从而全面阐明生物体及其生命活动规律的学科<sup>[6]</sup>。其研究手段包括基因组学、蛋白质组学、代谢组学和生物信息学等学科的有关技术<sup>[6,19]</sup>。化学生物学(chemical biology)则是从化学家的角度出发,研究化学小分子(有机合成或天然产物)与生物靶蛋白质的相互作用/功能及其对生物体表型的影响,从而利用小分子的化学手段解决生物学基本问题,并在此基础上发现和优化具有重要生理病理调控作用的小分子化学药物<sup>[9]</sup>。化学生物学从化学和现代生物学交叉整合的新高度发展了药物化学和药理学,化学生物学及其最新发展的化学蛋白质组学技术在新药研究中起着重要的作用<sup>[9,20]</sup>。这些新兴学科的“整体系统观”和中医药理论的“辨证”整体论治思想是一致的,因而可以融合应用于中药现代化研究和现代组合成分新药的研发。

中药作用的物质基础和分子机制,涉及到含多种化学成分的中药和中药作用机体后的生理效应(活性检测)两个方面内容。由于现代色谱(如高效液相色谱、毛细管电泳)和光谱(如质谱、核磁共振)等分析仪器的广泛使用以及中药化学成分基础研究的多年积累,特别是近年来高灵敏度和高分辨率的液质联用技术和中药指纹图谱分析的推广,使得目前对中药所含的多种化学成分定性、定量分析已不再是明显障碍<sup>[2,4]</sup>。但是另一方面,适合中药研究的生物活性分析技术则是相对滞后;传统的活性跟踪和活性筛选技术,大多必须预先了解化学成分的作用机制或药理效应,并且一次只能使用一种与目标药效对应的活性检测指标;可是,中药多种成分组合配伍所产生的药效是多指标的,非常复杂,其生物活性和分子机制大多不可预测;而且中药低剂量用药的特点使得对活性检测的灵敏度要求很高;这些都使得传统的生物活性分析技术不太适应。相反,以高灵敏度和高通量检测为特点的药物蛋白质组学<sup>[19,21]</sup>和化学蛋白质组学技术<sup>[9,20]</sup>则有望成为中药成分活性分析的新方法;基于药物成分的活性多是通过药物与药靶蛋白(受体和信号转导蛋白)直接或间接作用的结果的认识,通过

蛋白质芯片<sup>[22]</sup>、基因芯片<sup>[23]</sup>(通过 mRNA 间接检测蛋白质表达)或基于质谱的蛋白质组学<sup>[7]</sup>这 3 种系统生物学手段观察中药成分作用于机体或培养细胞前后蛋白质组的表达变化,并随后定性、定量分析这些与中药成分处理相关的变化蛋白质(包括磷酸化学等修饰情况),就能高效地抽取中药成分的活性信息<sup>[9,19]</sup>。这其中,基因芯片技术发展最为成熟,但缺点是转录水平的检测和最终的蛋白质表达不一定相关,而且蛋白质表达后的磷酸化等修饰和蛋白质相互作用信息在转录组水平多不能检测到。蛋白质芯片技术是最有前途的高通量高灵敏度生物活性分析技术,特别是最近发展的反相蛋白质芯片技术检测灵敏度更可达到 Attogram 级( $1 \times 10^{-18}$  g)<sup>[24]</sup>,特别适合高效灵敏快速的生物活性分析要求,但是受限于没有 PCR 那样的高效蛋白质克隆手段而不可能大量制备抗体等技术障碍,目前蛋白质芯片还不能广泛应用。基于质谱的蛋白质组技术是蛋白质芯片的有益补充,特别是对于未知蛋白质的分析更是不可取代,但是基于质谱的蛋白质组技术在检测灵敏度和大量样品的平行分析方面与生物芯片技术相比有些不足,而且在质谱分析前通常需要经过较多的样品前处理步骤。所以在实际研究中,需要根据研究条件和目的综合选用蛋白质芯片、基因芯片或是基于质谱的蛋白质组学这 3 种技术。另外,与这些高通量活性分析技术配套的一些样品处理技术的最新发展,如激光捕获显微切割技术<sup>[25]</sup>可以从药物成分作用后的机体活检组织样品(biopsy)中快速准确地取得所需要的细胞群,也使得用于中药成分活性分析的高通量活性检测技术日益成熟。

由于中药所含化学成分受原药材的品种、产地、加工和采收季节等影响而变化较大,如何使用研究材料开展中药现代化研究,以保证研究工作的质量和水平,也是研究中不可忽视的重要问题。生物医学研究的规律表明,复杂科学问题的回答一般都是通过扎实解决其中的一个一个小分解的小问题而逐步积累地推进完成的。鉴于中药成分的复杂性,研究材料可以从中药单味药材或中药基本药对开始。通过拆方重组,中药复方也可简化为对应不同药理活性的药对,并逐步简化研究体系中所含化学成分的复杂程度。如原药材提取去除粗杂质后可利用不同极性的溶剂或选择性吸附/离子交换树脂等手段将中药总提取成分分解为几个化学成分组群,并通过活性粗筛和有关分析后确定其中的一个化学成分组群为有效部分<sup>[2]</sup>;接着可将有效部分中的化学成分再类似

分级简化后,选定几种能精确定性、定量的活性化学成分作为最后的成分组合进行深入的生物活性分析和组合成分药物分子机制研究(图 2)。实际研究过程遇到化学成分简化与活性(药效)有矛盾时,应以活性特别是最终的疗效为指针,对于暂时不能精确

鉴定的化学活性成分也要利用成分指纹图谱进行确切的特征指认。总之,综合应用多种生物医药新技术,可望在分子水平逐步解析临床有效的中药奥秘,并在此基础上,去粗取精,研发质量可控、安全有效、化学成分和作用机制明确的现代组合成分新药。

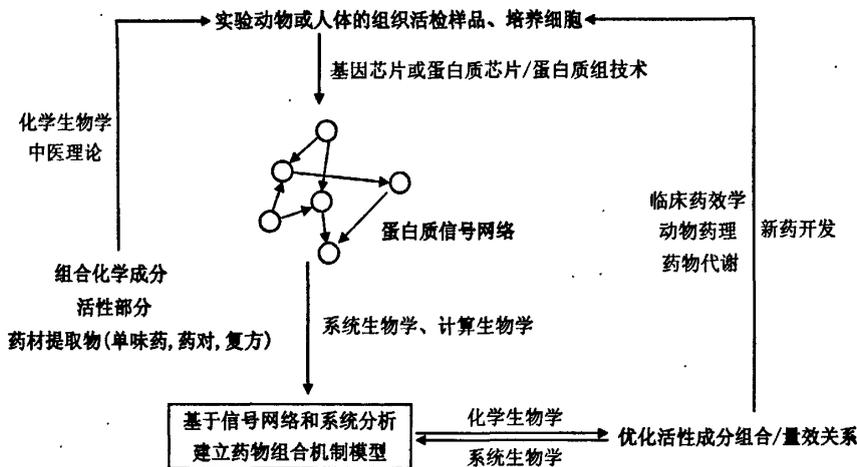


图 2 应用生物医学新兴科技从中药中研发现代组合成分新药

Fig. 2 Systematic studies of novel multicomponent drugs from CMM using newly-developed science and technology in biomedicine

我国科学家系统生物医学的倡导者陈竺教授关于白血病药物治疗的研究<sup>[26]</sup>,就是应用现代生物学解析中药奥秘并在此基础上研究组合成分药物的典型范例。中药砒霜(主要成分是三氧化二砷)作为一种行之有效的“以毒攻毒”中药,在我国已有2 000多年的使用历史<sup>[27]</sup>。20世纪70年代,哈尔滨医科大学首先将含1%三氧化二砷的静脉制剂用于包括白血病在内的恶性肿瘤患者<sup>[27]</sup>。20世纪90年代,上海血液学研究所的陈竺研究组率先对砒霜(砷剂)治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的分子机制进行了研究,在分子和细胞水平揭示了砷剂可通过靶向作用于白血病细胞的PML/RAR $\alpha$ 蛋白质,并使白血病细胞发生凋亡和部分分化而达到治疗目的<sup>[28]</sup>,这一重大发现得到国际学术界的高度评价<sup>[29]</sup>。随后,陈竺研究组又对他们首先发现的另一种APL治疗药物“全反式维甲酸”和砷剂的组合治疗进行了研究:发现全反式维甲酸和砷剂联用可通过不同的信号途径共同靶向作用于致病蛋白而产生协同治疗作用<sup>[26,27]</sup>,由全反式维甲酸和砷剂合用的组合疗法使APL成为第一种基本可治愈的人类急性髓细胞性白血病。最近,陈竺等<sup>[30]</sup>应用cDNA基因芯片、蛋白质组学和生物信息学等系统生物学手段研究了全反式维甲酸和砷剂联用的组合药物对白血病细胞的作

用,在细胞整体信号网络水平揭示了该组合成分药物协同药效的分子机制。

#### 4 结语

中医药是中华民族几千年文明和临床实践积累的瑰宝。但限于其产生的历史背景,也不可避免地在某些方面存在时代的局限性。中药现代化是中药顺应时代发展的必然。中药现代化一方面应通过现代科技和管理对中药原药材的种植加工和生产流通以及临床疗效评价等进行全面质量规范和科学指导,以便原汁原味地保存和继承中医药的宝贵遗产。另一方面,应该充分应用现代最新科技成果,大胆创新,从中药中提取精华,研发安全有效的现代化药物,如本文中所述的现代组合成分药物。将生物医学最新科技与中药研究结合进行生物医药的基础研究,并在此基础上开发新药,是利用我国独有的中医药优势进行科学创新和新药开发的捷径。从临床有效的中药中发现问题并应用现代科技加以解决,很有可能产生突破性创新的重大基础研究成果。目前国际新药开发竞争激烈,新药研发成本越来越高,从临床有效的中药中反向开发现代组合成分新药,可减少新药研发的盲目性而大大节约研发成本,是我国医药企业扬长避短、赢得国内外市场竞争的有效途径。更重要的是,从中药中开发的现代组合成分新

药,由于化学成分和作用机制明确,可以在国内和国际同时得到新药专利保护,这对于发展我国的高科技医药产业有着重要意义。

#### References:

- [1] Haynes R K. From artemisinin to new artemisinin antimalarials; biosynthesis, extraction, old and new derivatives, stereochemistry and medicinal chemistry requirements [J]. *Curr Top Med Chem*, 2006, 6(5): 509-537.
- [2] Luo G A, Wang Y M, Rao Y. Progress of modernization in Chinese traditional medicine and patent medicine [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2000, 6(1): 71-79.
- [3] Guo W F, Tong L. Mod botanical drugs [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术—中药现代化), 1999, 1(3): 41-43.
- [4] He X J, Qiu F, Yao X S. Present situation and thinking of Chinese traditional compound medicine research [J]. *Prog Chem* (化学进展), 2001, 13(6): 481-485.
- [5] Keith C T, Borisy A A, Stockwell B R. Multicomponent therapeutics for networked systems [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(1): 71-78.
- [6] Ideker T, Galitski T, Hood L. A new approach to decoding life: systems biology [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2001, 2: 343-372.
- [7] Aebersold R, Mann M. Mass Spectrometry-based proteomics [J]. *Nature*, 2003, 422(6928): 198-207.
- [8] Rochfort S. Metabolomics reviewed; a new "omics" platform technology for systems biology and implications for natural products research [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(12): 1813-1820.
- [9] Zhou X W. New frontier in chemical biology; chemical proteomics [J]. *Prog Chem* (化学进展), 2003, 15(6): 518-522.
- [10] Kitano H. Computational systems biology [J]. *Nature*, 2002, 420(6912): 206-210.
- [11] Fitzgerald J B, Schoeberl B, Nielsen U B, et al. Systems biology and combination therapy in the quest for clinical efficacy [J]. *Nat Chem Biol*, 2006, 2(9): 458-466.
- [12] Dancy J E, Chen H X. Strategies for optimizing combinations of molecularly targeted anticancer agents [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 649-659.
- [13] Faivre S, Djelloul S, Raymond E. New paradigms in anticancer therapy; targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors [J]. *Semin Oncol*, 2006, 33(4): 407-420.
- [14] Petricoin E F, Bichsel V E, Calvert V S, et al. Mapping molecular networks using proteomics; a vision for patient-tailored combination therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3614-3621.
- [15] Kleppe R, Kjarland E, Selheim F. Proteomic and computational methods in systems modeling of cellular signaling [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2006, 7(3): 135-145.
- [16] Geho D H, Petricoin E F, Liotta L A, et al. Modeling of protein signaling networks in clinical proteomics [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2005, 70: 517-524.
- [17] Araujo R P, Petricoin E F, Liotta L A. A mathematical model of combination therapy using the EGFR signaling network [J]. *Biosystems*, 2005, 80(1): 57-69.
- [18] Petricoin E F, Zoon K C, Kohn E C, et al. Clinical proteomics; translating benchside promise into bedside reality [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(9): 683-695.
- [19] Zhou X W. Proteomics in post-genome era and its application in pharmacy [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2002, 37(10): 828-832.
- [20] Verhelst S H, Bogoy M. Chemical proteomics applied to target identification and drug discovery [J]. *Biotechniques*, 2005, 38(2): 175-177.
- [21] Wulfkühle J D, Edmiston K H, Liotta L A, et al. Technology insight: pharmacoproteomics for cancer; promises of patient-tailored medicine using protein microarrays [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, 3(5): 256-268.
- [22] Kingsmore S F. Multiplexed protein measurement; technologies and applications of protein and antibody arrays [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(4): 310-320.
- [23] Lockhart D J, Winzler E A. Genomics, gene expression and DNA arrays [J]. *Nature*, 2000, 405(6788): 827-836.
- [24] Sheehan K M, Calvert V S, Kay E W, et al. Use of reverse phase protein microarrays and reference standard development for molecular network analysis of metastatic ovarian carcinoma [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2005, 4(4): 346-355.
- [25] Espina V, Milia J, Wu G. Laser capture microdissection [J]. *Methods Mol Biol*, 2006, 319: 213-229.
- [26] Zhou G B, Chen S J, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia; a model of molecular target based therapy [J]. *Hematology*, 2005, 10(S1): 270-280.
- [27] Zhang T D, Chen G Q, Wang Z G, et al. Arsenic trioxide, a therapeutic agent for APL [J]. *Oncogene*, 2001, 20(49): 7146-7153.
- [28] Chen G Q, Zhu J, Shi X G, et al. *In vitro* studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia; As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins [J]. *Blood*, 1996, 88(3): 1052-1061.
- [29] Mervis J. Ancient remedy performs new tricks [J]. *Science*, 1996, 273(5275): 578.
- [30] Zheng P Z, Wang K K, Zhang Q Y, et al. Systems analysis of transcriptome and proteome in retinoic acid/arsenic trioxide-induced cell differentiation/apoptosis of promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(21): 7653-7658.