

# 基于 pathway 谱对药物重定位的探讨

叶浩<sup>①②</sup>, 杨琳琳<sup>①②</sup>, 曹志伟<sup>③</sup>, 唐凯临<sup>②\*</sup>, 李亦学<sup>①②\*</sup>

① 华东理工大学生物反应器工程国家重点实验室, 上海 200237;

② 上海生物信息技术研究中心, 上海 200235;

③ 同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092

\* 联系人, E-mail: yxli@scbit.org; kltang@scbit.org

2011-08-01 收稿, 2011-12-06 接受

国家自然科学基金(30900832)、肝肾疾病病证教育部重点实验室(上海中医药大学)开放课题、上海市教委“曙光计划”(07SG22)、教育部“新世纪优秀人才计划”(NCET-08-0399)和重大科技专项(2012ZX10005001)资助

**摘要** 新药开发一直面临着高投入低产出的困境. 药物重定位(drug repositioning)是解决这一问题的有效方法, 因而成为现今药物研究的热点之一. 目前流行的方法主要是基于药物小分子的相似性或关联性(化学结构、副作用、表达谱和小分子-蛋白作用关系等), 预测药物的新功能. 由于仅仅依赖药物-药物之间的关系, 这些新功能限制在现有药物的功能空间之内. 本研究中提出一种以疾病为导向, 基于 pathway 谱的药物-疾病关联性评估方法来预测药物的新功能. 考虑到药物在临床应用中除了作用于预先设定的主要治疗靶点以外, 还能作用于其他一些额外的靶点, 而这往往是产生副作用或是新的治疗功能的原因. 该方法充分利用药物的已有靶点信息, 认为药物通过作用于多条疾病相关蛋白影响的 pathway, 达到调节疾病的病理过程的目的. 以 2010 年全球最热销的 8 个药做测试, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的主治功能排在前 10 的位置, 超过 60%的预测功能可以得到文献的直接支持. 它可以作为以往方法的有效补充, 为药物的重定位以及毒副作用评估提供一种新的视角.

## 关键词

药物重定位  
pathway 谱  
药理功能  
药物-疾病关系

新药开发是一个极其耗时耗力的高风险过程. 从一个活性小分子到其批准上市, 平均需要花费 8 亿美元, 周期约 15 年<sup>[1]</sup>, 近 90%的活性小分子可能在 I 期临床实验时就会遭到淘汰<sup>[2]</sup>. 一般来说, 药物淘汰的最主要原因是由于疗效差和毒副作用<sup>[3,4]</sup>. 有些药物是在批准上市之后, 市场调查发现长期疗效低, 或有严重的毒副作用, 需要修改说明书甚至撤市; 也可能在临床中发现药物新的治疗作用. 最为典型的是持续半个多世纪的“反应停”事件, 由于能有效改善孕妇的呕吐症状而批准上市的 Thalidomide, 后因对婴儿有强致畸性而撤市, 而近年来发现它有良好的免疫调节和抗炎功能, 又重新上市, 并在严格控制下治疗癌症、麻疯病等<sup>[5-8]</sup>.

尽管对新药开发的投入是逐年增加, 许多高通

量的新技术也应用到该领域中, 但新药的产出率除 20 世纪 90 年代中期达到一个高峰以来, 一直都呈下降趋势<sup>[9]</sup>. 因而, 寻找高效的药物开发新策略或新资源成为当务之急. 药物重定位(drug repositioning)被广泛认为是一种解决新药开发高投入低产出困境的有效方法之一. 它基于已有药物开发新的治疗功能, 充分利用“旧”药已经有较为完备的药代动力学和毒理学信息, 快速对新功能进行 II 期临床实验测试, 从而缩短开发周期、降低风险<sup>[10]</sup>. 目前常见的药物重定位的方法主要包括 4 种: (i) 根据药物小分子结构相似性, 结合药物已有的靶点信息, 推测新的靶点<sup>[11]</sup>; (ii) 基于副作用相似性, 确定潜在的药物-药物关系, 进而预测新靶点<sup>[12]</sup>; (iii) 通过药物刺激下基因表达谱的相关性, 结合药物的已有功能, 推测新功能<sup>[13]</sup>;

(iv) 最近 He 等人<sup>[14]</sup>提出一种新的方法, 利用分子对接技术构建功能已知的药物分子与药物副反应蛋白的 CPI (chemical-protein interactome), 比较 query 的药物与上述药物分子的 CPI 的相关性, 预测潜在的新功能. 上述方法基于不同角度提出药物重定位的策略, 有的甚至有了成功的应用案例<sup>[11]</sup>, 但是这些方法所发现的“新功能”往往限制在现有药物功能空间里, 不适用于现有药物未能治疗的疾病. 此外, 对于发现的这些新的药理功能, 研究人员很少做出药物-功能关联性强弱的定量化排序.

药物分子通常通过作用体内特定的蛋白或核酸而产生对疾病的治疗效果<sup>[15]</sup>. 传统的药物设计也是基于从单靶点的调节这一理念达到治疗特定疾病的目的. 然而, 在临床应用中, 药物除了在作用上主要治疗靶点之外, 往往也会结合一些其他的靶点<sup>[16]</sup>, 引起对体内其他生理过程的扰动, 从而产生一些额外的功能, 如副作用, 或者是新的治疗功能. 此外, 从系统层面上看, 蛋白在人体内并非孤立发挥作用, 往往通过与其他体内组分形成蛋白复合物或 pathway 而行使其功能<sup>[17]</sup>. 疾病作为一个复杂的表型, 往往涉及人体系统内多个生物过程的异常<sup>[18]</sup>. 药靶可能不是疾病相关蛋白, 但是与疾病相关蛋白处于同一 pathway 上, 药物可以通过影响与疾病相关的 pathway 来达到调节该疾病状态的目的. 药物的靶点(主要治疗靶以外的靶点)信息的积累以及疾病相关蛋白数据的丰富, 使得从 pathway 层面上直接研究药物与疾病的关系成为可能. 本研究提出了一种以疾病为导向、基于药物与疾病的 pathway 谱的关联性方法, 来预测药物的药理功能(具体地说是可能影响的疾病谱), 并对 2010 年全球销售最好的 20 个药物(13 个为多靶药)中具有有效 pathway 谱的 8 个药物做了测试(<http://knol.google.com/k/krishan-maggon/top-ten-twenty-best-selling-drugs-2010/3fy5eowy8suq3/141>).

## 1 数据

(i) 特征 pathway 的选取. Pathway 是人工注释的最基本的生物功能单位. KEGG<sup>[19]</sup>数据库中收录了现在已知的较为完备的生物通路信息. 本研究中考虑到病疾类 pathway 中往往涉及多个基础生物通路的异常, 故在挑选特征 pathway 中排除了疾病类 pathway, 最终整理得到 185 个特征 pathway, 共 5703 个基因.

(ii) 疾病以及疾病相关蛋白. 本文整合了 2 个疾病相关蛋白数据库: (1) 针对 MeSH 中的疾病条目, 采用文本发掘方法搜索 MEDLINE 中的摘要, 收集得到疾病与相关蛋白的关系<sup>[20]</sup>; (2) Comparative Toxicogenomics Database<sup>[21]</sup>中标记为“curated”的疾病-蛋白关系(这些关系来自 CTD 的作者对文献的人工注释, 具备较高的准确度). 考虑到 pathway 富集分析对疾病相关蛋白数量的要求, 这里只选取了疾病相关蛋白被 KEGG 收录的数量大于 3 的疾病, 最终得到 806 个疾病, 共涉及 2616 个疾病相关蛋白.

## 2 方法

### 2.1 Pathway 谱的构建

分别构建疾病、药物的 pathway 谱. 具体操作是以选取的 185 个特征 pathway 为背景, 根据超几何分布方法计算疾病的相关蛋白/药物靶点富集程度, 得到疾病/药物所对应的 pathway 谱.

### 2.2 药物-疾病 pathway 谱的关联性以及显著性水平

(i) 药物-疾病 pathway 谱的关联性计算方法. 假定当药物和疾病对相同的 pathway 都有显著的影响时, 药物对该疾病状态可能存在着调节作用. 基于这种假设我们定义式(1)来计算药物与疾病的关联性. 同时为了保证准确度, 药物和疾病都显著影响的 pathway 需满足 2 个条件: (1) 至少含有 2 个疾病相关蛋白/药物靶点; (2) 富集的  $p$  值不大于 0.01.

$$S_{\text{drug,disease } i} = -\lg \sum \sqrt{p_{\text{drug},k} \times p_{\text{disease } i,k}}, \quad (1)$$

式中,  $p_{\text{drug},k}$  为药物在 pathway  $k$  上富集的  $p$  值;  $p_{\text{disease } i,k}$  为疾病  $i$  在 pathway  $k$  上富集的  $p$  值;  $k$  为疾病  $i$  和药物都显著影响的 pathway.

(ii) 构建药物的随机 pathway 谱. 疾病相关蛋白数量的差异可能会造成得分的绝对值的高低. 为了考查药物是否是因为特定的 pathway 谱而与疾病有高的关联性, 这里保持药物的 pathway 谱序列不变, 随机打乱 pathway 名称 100000 次得到药物的随机 pathway 谱. 依照式(1)计算每个随机 pathway 谱与疾病的  $S_{\text{random,disease}}$  值.

(iii) 衡量药物-疾病关联性的显著性. 计算  $Z$  值衡量药物对该疾病的关联性是否具有显著性( $Z$  值

> 2.33 认定为显著).

$$z_{\text{drug,disease } i} = \frac{S_{\text{drug,disease } i} - \text{average}(S_{\text{random,disease } i})}{\text{std}(S_{\text{random,disease } i})}, \quad (2)$$

式中,  $\text{average}(S_{\text{random,disease}})$  为药物随机 pathway 谱与疾病  $i$  的关联性均值;  $\text{std}(S_{\text{random,disease}})$  为药物随机 pathway 谱与疾病  $i$  的关联性标准差.

### 3 结果

尽管药物一般是基于单靶标来设计的, 但是现有药物中, 多靶药也占有相当的比例. 在 2010 年全球最热销的前 20 个药物中, 多靶点药物就有 13 个 (占 65%), 其中对应到 KEGG 的基础 pathway 上靶点数大于 3 个且具有有效 pathway 谱的药物共 8 个, 分别是依那西普(Etanercept)、贝伐单抗(Bevacizumab)、阿立哌唑(Aripiprazole)、美罗华(Rituximab)、阿达木单抗(Adalimumab)、喹硫平(Quetiapine)、赫赛汀(Trastuzumab)和奥氮平(Olanzapine). 本文以它们为例测试方法的案例, 预测可能的治疗功能或副作用. 这 8 个药物大致分为 3 类, 即治疗精神病、治疗类风湿关节炎以及治疗癌症的药物. 这里各选取一种作详细讨论, 另外 5 种详见表 S1~S5.

#### 3.1 依那西普

依那西普是美国 Amgenc 以及 Pfizer 公司开发的结合 TNF 的重组蛋白药物, 其批准适应症是类风湿关节炎. DrugBank 数据库收录了其作用的 14 个靶点. 经过与疾病的 pathway 谱的关联性计算以及显著性评估, 表 1 中列出了与依那西普关联性最强的前 10 个疾病.

从表 1 可以看到, 预测的结果中直接文献支持的有 5 个, 而且 FDA 批准的该药的主治疾病类风湿性关节炎排在第一位, 目前处于 III 期临床阶段的银屑病也包含在结果中<sup>[22]</sup>. 对于牙周炎而言, 尽管还没有专门的临床药物实验指出依那西普能治疗该病, 但是牙周炎与依那西普主治的类风湿性关节炎同属于慢性炎症类疾病, 它们有很多相同的风险因子以及病理通路, 牙周炎可能对后者的病理发生有着重要影响<sup>[23]</sup>, 并且在流行病学上发现, 类风湿关节炎患者出现牙周炎的几率是普通人的 2 倍<sup>[24]</sup>. 此外, Di Paola 等人<sup>[25]</sup>在牙周炎的大鼠模型上证实依那西普能有效地缓解炎症发生、组织伤害等相关症状. 系

表 1 基于 pathway 谱的依那西普关联疾病预测(前 10)

MeSH 登录号	疾病名称	关联性得分	Z 值
D001172 <sup>a)</sup>	类风湿性关节炎	36.10333	7.030134
D008180 <sup>b)</sup>	系统性红斑狼疮	35.463	8.174273
D010518 <sup>b)</sup>	牙周炎	34.2678	8.566442
D008216	淋巴细胞性脉络丛脑膜炎	26.62368	6.239536
D001943 <sup>b)</sup>	乳腺癌	25.96673	2.991214
D005909	恶性胶质瘤	24.95259	3.182368
D011565 <sup>b)</sup>	银屑病	24.40725	4.754224
D010022	骨质疏松病	23.35165	6.728951
D000026 <sup>b)</sup>	习惯性流产	23.2841	6.153638
D008288	疟疾	22.23864	9.206756

a) FDA 批准的主治功能; b) 文献支持

统性红斑狼疮作为一种侵犯皮肤和多脏器的全身性自身免疫病, TNF- $\alpha$  的拮抗剂(包括依那西普)已在多个研究中被证实能诱导其病理发生<sup>[26-28]</sup>. TNF- $\alpha$  作为乳腺癌病理发生过程的重要蛋白, Madhusudan 等人<sup>[29]</sup>在一个 16 个样本的 II 期临床实验中证实, 依那西普能有效且安全地改善其症状. 孕育期可溶性的 TNF-R1, TNF-R2 水平的升高是正常怀孕的重要标志, 习惯性流产的孕妇则没有这一现象<sup>[30]</sup>. Winger 等人<sup>[31]</sup>在 75 个习惯性流产的孕妇样本的临床实验中证实, TNF- $\alpha$  的抑制剂和静脉注射的免疫球蛋白能提高婴儿安全出生率.

淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、恶性胶质瘤、骨质疏松病、疟疾这 4 种疾病, 虽然文献中没有直接的实验证明依那西普对它们有何影响, 但从中依然可以发现一些有价值的线索.

对淋巴细胞性脉络丛脑膜炎, 从预测结果上看, 依那西普主要从 5 条通路 hematopoietic cell lineage, NOD-like receptor signaling pathway, natural killer cell mediated cytotoxicity, adipocytokine signaling pathway, osteoclast differentiation 影响淋巴细胞性脉络丛脑膜炎. Rodas 等人<sup>[32]</sup>在感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒的恒河猴动物模型上发现, 感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎会导致循环的 natural killer cell (NK) 减少. Wallace<sup>[33]</sup>证实, 依那西普能降低 NK 细胞的水平, 因此 natural killer cell mediated cytotoxicity 通路很可能是依那西普影响淋巴细胞性脉络丛脑膜炎的原因之一.

TNF- $\alpha$  作为重要的癌症相关蛋白, 诱导恶性胶质瘤细胞中血管生成因子的高表达<sup>[34]</sup>. 结合依那西普的设计初衷不难推断, 其可能对恶性胶质瘤有一

定的治疗作用. 骨硬化病是由于成骨细胞(osteoblast)介导的骨形成与破骨细胞(osteoclast)介导的骨重吸收过程失衡所导致的疾病<sup>[35]</sup>. 临床实验证据表明, TNF- $\alpha$ 在各种形式的骨质流失的病理过程中都起着重要的作用<sup>[36]</sup>. 结合预测结果, 作为 TNF- $\alpha$ 的单克隆抗体的依那西普很可能是通过 osteoclast differentiation 通路来影响骨硬化病.

疟疾是经蚊叮咬而感染疟原虫所引起的虫媒传染病. Depinay 等人<sup>[37]</sup>在体外测试了人和小鼠的 TNF- $\alpha$ 对疟原虫感染肝细胞、肝癌细胞的影响, 发现 TNF- $\alpha$ 能抑制该感染过程, 因此, 可以推断依那西普作为 TNF- $\alpha$ 的抑制剂可能加大疟原虫的感染风险.

### 3.2 赫赛汀

赫赛汀是罗氏制药有限公司开发的针对 ErbB-2 呈阳性的乳腺癌单克隆抗体药物. 在 DrugBank 数据库中收集了主要治疗靶点 ErbB-2 受体蛋白以及 12 个未知功能的靶点. 表 2 中列出了预测结果中与赫赛汀关联性最强的前 10 个疾病.

从表 2 可以看出, 排在前 10 位的疾病除了包括其主治的乳腺癌外, 还有其他 4 种癌症, 分别是卵巢癌、恶性胶质瘤、头颈癌和胃癌. 从已有文献报道来看, 这些癌症的病理过程都涉及 ErbB signaling pathway<sup>[38-41]</sup>, 而该通路中的 HER-2 正是赫赛汀所设计针对的治疗靶标. 在对这 4 种癌症的临床药理实验中, Delord 等人<sup>[42]</sup>发现, 赫赛汀即使在 ErbB-2 没有高表达的卵巢癌细胞中也可能通过抑制 RhoB, PTEN 等蛋白达到抗卵巢癌目的. 赫赛汀能诱导 A172, U251

等多个恶性胶质瘤细胞系的凋亡以及依赖于 ErbB-2 表达的细胞毒性的产生<sup>[43]</sup>. 同时, 赫赛汀也发现能显著提高 gefitinib 对头颈部鳞状细胞癌的抑制效果<sup>[44]</sup>. 根据 ToGA Trial 涉及 24 个国家的人群的 III 期临床实验表明, 赫赛汀能有效延长 ErbB-2 呈阳性的胃癌存活率<sup>[45]</sup>. 此外, 大量细胞学实验证明, ErbB-2 在(20%~66%)非小细胞肺癌细胞中高表达, 且赫赛汀能有效抑制细胞的生长<sup>[46-48]</sup>.

败血症作为血液感染类疾病, John 等人<sup>[49]</sup>基于 598 个败血症病人的样本, 发现 Troponin-I 蛋白在病情严重时有着正相关性, 浓度越高, 败血症的死亡率也越高. 同时, 临床实验中证实病人在接受赫赛汀治疗后会引发 Troponin-I 蛋白的水平升高<sup>[50]</sup>. 基于此, 可以推断赫赛汀可能有潜在的感染败血症风险. 类风湿性关节炎是系统的慢性炎症类疾病, 以滑膜组织增生以及异常免疫反应为主要特征<sup>[51]</sup>. Satoh 等人<sup>[52]</sup>发现, ErbB-2 参与了骨膜细胞的增殖过程, 而且此过程能被赫赛汀所抑制, 此项研究为治疗类风湿性关节炎提供了新的视角. 系统性红斑狼疮是一类全身性自身免疫类疾病, 其中 Fc-gamma receptor 在该病的治疗过程中起着重要的作用<sup>[53,54]</sup>, 许多研究也表明, 牙周炎与 Fc-gamma receptor 的多态性有着明显的相关性<sup>[55-57]</sup>. Musolino 等人<sup>[58]</sup>发现, 赫赛汀能参与 Fc-gamma receptor 的激活失活过程, 进而影响其相关的细胞毒性. 结合预测的结果, 可以推知, 赫赛汀有可能通过 Fc gamma R-mediated phagocytosis 这一过程影响系统性红斑狼疮和牙周炎.

### 3.3 阿立哌唑

阿立哌唑是由 FDA 于 2002 年 11 月 15 日批准上市的第 3 代非典型抗精神病药, 属于喹啉酮衍生物类 Dopamine receptor D2 激活剂, 主要用于治疗精神分裂症. DrugBank 数据库中收录了总共 25 个作用靶点. 基于这些靶点信息, 按照前面介绍的方法, 表 3 列出了疾病库中与阿立哌唑关联性最强的前 10 个疾病.

表 3 中的 10 个疾病, 包括 4 种精神类疾病, 分别是精神分裂症、自闭症、躁郁症和注意缺陷伴多动障碍. 其中前两者都是 FDA 批准的主治功能. 尽管阿立哌唑治疗自闭症没有 FDA 正式批准, 但是作为非典型的精神病药, 近年来已经有大量文献报道其在临床中用于对该病的治疗<sup>[59-64]</sup>. 对于注意缺陷伴多动障碍, 已有临床小样本实验证实, 阿立哌唑能有效

表 2 基于 pathway 谱的赫赛汀关联疾病预测(前 10)

MeSH 登录号	疾病名称	关联性得分	Z 值
D010051 <sup>b)</sup>	卵巢癌	30.12039	3.567726
D001943 <sup>a)</sup>	乳腺癌	29.37911	3.454263
D005909 <sup>b)</sup>	恶性胶质瘤	27.86462	3.634425
D013274 <sup>b)</sup>	胃癌	27.64782	4.358746
D018805	败血症	25.68048	3.268015
D006258 <sup>b)</sup>	头颈癌	24.57259	3.221091
D008180	系统性红斑狼疮	23.71224	5.058859
D008175 <sup>b)</sup>	肺癌	23.51886	2.42144
D010518	牙周炎	23.5185	5.506411
D001172	类风湿性关节炎	20.43737	3.528464

a) FDA 批准的主治功能; b) 文献支持

表3 基于 pathway 谱的阿立哌唑关联疾病预测(前 10)

MeSH 登录号	疾病名称	关联性得分	Z 值
D012559 <sup>a)</sup>	精神分裂症	30.68264	5.613725
D001321 <sup>b)</sup>	自闭症	27.05887	4.973414
D001714 <sup>a)</sup>	躁郁症	25.20179	6.095611
D001289 <sup>b)</sup>	注意缺陷伴多动障碍	23.49487	8.090225
D002534	脑缺氧	23.4884	5.244597
D009765 <sup>b)</sup>	肥胖	22.86035	6.226287
D004829 <sup>b)</sup>	全身性癫痫	21.77394	10.16691
D004409 <sup>b)</sup>	药物性运动障碍	21.70412	9.777261
D008881 <sup>b)</sup>	偏头痛	21.26583	7.631553
D003921 <sup>b)</sup>	实验性糖尿病	20.59053	6.530241

a) FDA 批准的主治功能; b) 文献支持

缓解儿童该病的症状,且对认识功能没有副作用<sup>[65]</sup>.此外,对于该药说明书所列常见的副作用,如肥胖、实验性糖尿病及全身性癫痫,在这里也得到了很好的预测.多巴胺能系统的激活在偏头疼的病理发展过程中起着重要作用<sup>[66,67]</sup>,而阿立哌唑正是该系统中 Dopamine receptor D2 的激活剂, LaPorta<sup>[68]</sup>在临床的 3 个病例中发现阿立哌唑治疗能缓解偏头疼的状态.另外,许多临床研究表明阿立哌唑能引起功能障碍<sup>[69-71]</sup>.对于脑缺氧导致的损伤,文献中报道缺氧通常会导致 calcium signaling 通路的改变<sup>[72]</sup>,而阿立哌唑能有效地影响 calcium signaling 通路<sup>[73]</sup>,两者在此通路上联系则有可能使阿立哌唑对脑缺氧的损伤产生一定的影响.

## 4 讨论

在已测试的 8 个热销药物中, FDA 批准的主治功能都排在前 10 的位置,而另外预测的新功能,有直接的临床或文献证据支持的平均占 60%,说明该方

法的预测结果是具有一定可信度的,对于目前尚无文献报道的,很有可能是药物潜在的新的药理功能.该方法基于 pathway 谱的关联性来预测药物可能的药理功能(疾病谱),充分利用了药物现有的靶点信息,并考虑 pathway 作为蛋白实现功能的载体这一特征,药物可能并没有直接作用在疾病相关蛋白上,而是与其处在相同的生物通路,产生治疗效果.相比其他方法而言,这种疾病为导向的方法,不受现有药物的药理功能空间的限制,更趋向于公正地评价药物的药理功能谱,发现药物新的功能.

另外,疾病的病理过程可能有多个 pathway 参与,该方法全面考查了药物所作用的 pathway 与疾病影响的 pathway 的关系,而不仅仅是药物设计时的针对性的靶点所在的生物通路,这有可能发现疾病新的治疗策略.如对于类风湿关节炎的治疗,一般是利用其免疫异常类的特征,采用调节免疫相关蛋白作为治疗方法(依那西普是通过 TNF 治疗类风湿关节炎),而在赫赛汀的预测结果中,作为专门针对生长因子受体 ErbB-2 的赫赛汀也可以治疗该病,后者属于完全不同的治疗策略.据文献报道,类风湿关节炎中滑膜组织会增生,而针对生长因子的治疗方法正是可以考虑的一个治疗该病的新的方向.

由于 pathway 谱的构建要求药物有足够数量的靶点,该方法的适用范围可能会受到一定的限制.但是也正是因为 pathway 层面上考查药物与疾病的关联性,使得直接利用转录组学数据(无需经大量精细实验得到药物靶点)来预测活性小分子的药理功能(疾病谱)成为可能.综上所述,这种以病症为导向基于 pathway 谱药物-疾病关联性的方法,可以成为基于小分子相似性或关联性方法的有效补充,为药物的重定位以及毒副作用评估提供一种新的视角.

致谢 美国葛兰素史克公司研发部门 Li Yong 博士提供部分疾病与疾病相关蛋白数据.

## 参考文献

- 1 Adams C P, Brantner V V. Estimating the cost of new drug development: Is it really 802 million dollars? *Health Aff (Millwood)*, 2006, 25: 420-428
- 2 Krantz A. Protein-site targeting: Diversification of the drug discovery process. *Nat Biotechnol*, 1998, 16: 1294
- 3 Day M. The bitterest pill. *Nurs Times*, 1996, 92: 16-17
- 4 Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3: 711-715
- 5 Calabrese L, Fleischer A B. Thalidomide: Current and potential clinical applications. *Am J Med*, 2000, 108: 487-495

- 6 Amato R J. Thalidomide: An antineoplastic agent. *Curr Oncol Rep*, 2002, 4: 56–62
- 7 Matthews S J, McCoy C. Thalidomide a review of approved and investigational uses. *Clin Ther*, 2003, 25: 342–395
- 8 Gasparini G, Morabito A, Magnani E, et al. Thalidomide: An old sedative-hypnotic with anticancer activity? *Curr Opin Investig Drugs*, 2001, 2: 1302–1308
- 9 Ashburn T T, Thor K B. Drug repositioning: Identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3: 673–683
- 10 Chong C R, Sullivan D J Jr. New uses for old drugs. *Nature*, 2007, 448: 645–646
- 11 Keiser M J, Setola V, Irwin J J, et al. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature*, 2009, 462: 175–181
- 12 Campillos M, Kuhn M, Gavin A C, et al. Drug target identification using side-effect similarity. *Science*, 2008, 321: 263–266
- 13 Iorio F, Bosotti R, Scacheri E, et al. Discovery of drug mode of action and drug repositioning from transcriptional responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 14621–14626
- 14 He L, Luo H, Chen J, et al. DRAR-CPI: A server for identifying drug repositioning potential and adverse drug reactions via the chemical-protein interactome. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: W492–W498
- 15 Drews J. Drug discovery: A historical perspective. *Science*, 2000, 287: 1960–1964
- 16 Paolini G V, Shapland R H, van Hoorn W P, et al. Global mapping of pharmacological space. *Nat Biotechnol*, 2006, 24: 805–815
- 17 Barabasi A L, Oltvai Z N. Network biology: Understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet*, 2004, 5: 101–113
- 18 Barabasi A L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: A network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*, 2011, 12: 56–68
- 19 Kanehisa M, Goto S, Furumichi M, et al. KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: D355–D360
- 20 Li Y, Agarwal P. A pathway-based view of human diseases and disease relationships. *PLoS ONE*, 2009, 4: e4346
- 21 Davis A P, King B L, Mockus S, et al. The comparative toxicogenomics database: Update 2011. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: D1067–D1072
- 22 Feldman S R, Kimball A B, Krueger G G, et al. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: Results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53: 887–889
- 23 De Smit M J, Brouwer E, Vissink A, et al. Rheumatoid arthritis and periodontitis: A possible link via citrullination. *Anaerobe*, 2011, 17: 196–200
- 24 Berthelot J M, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine*, 2010, 77: 537–541
- 25 Di Paola R, Mazzon E, Muia C, et al. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br J Pharmacol*, 2007, 150: 286–297
- 26 Swale V J, Perrett C M, Denton C P, et al. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*, 2003, 28: 604–607
- 27 Kang M J, Lee Y H, Lee J. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*, 2006, 21: 946–949
- 28 Shakoor N, Michalska M, Harris C A, et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet*, 2002, 359: 579–580
- 29 Madhusudan S, Foster M, Muthuramalingam S R, et al. A phase II study of etanercept (Enbrel), a tumor necrosis factor alpha inhibitor in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 6528–6534
- 30 Chernyshov V P, Vodyanik M A, Pisareva S P. Lack of soluble TNF-receptors in women with recurrent spontaneous abortion and possibility for its correction. *Am J Reprod Immunol*, 2005, 54: 284–291
- 31 Winger E E, Reed J L. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*, 2008, 60: 8–16
- 32 Rodas J D, Cairo C, Djavani M, et al. Circulating natural killer and gammadelta T cells decrease soon after infection of rhesus macaques with lymphocytic choriomeningitis virus. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2009, 104: 583–591
- 33 Wallace D J. The use of etanercept and other tumor necrosis factor-alpha blockers in infertility: It's time to get serious. *J Rheumatol*, 2003, 30: 1897–1899
- 34 Nabors L B, Suswam E, Huang Y, et al. Tumor necrosis factor alpha induces angiogenic factor up-regulation in malignant glioma cells: A role for RNA stabilization and HuR. *Cancer Res*, 2003, 63: 4181–4187
- 35 Lazner F, Gowen M, Pavasovic D, et al. Osteopetrosis and osteoporosis: Two sides of the same coin. *Hum Mol Genet*, 1999, 8: 1839–1846
- 36 Boyce B F, Li P, Yao Z, et al. TNF-alpha and pathologic bone resorption. *Keio J Med*, 2005, 54: 127–131
- 37 Depinay N, Franetich J F, Gruner A C, et al. Inhibitory effect of TNF-alpha on malaria pre-erythrocytic stage development: Influence of host hepatocyte/parasite combinations. *PLoS ONE*, 2011, 6: e17464
- 38 Maihle N J, Baron A T, Barrette B A, et al. EGF/ErbB receptor family in ovarian cancer. *Cancer Treat Res*, 2002, 107: 247–258

- 39 Andersson U, Schwartzbaum J, Wiklund F, et al. A comprehensive study of the association between the *EGFR* and *ERBB2* genes and glioma risk. *Acta Oncol*, 2010, 49: 767–775
- 40 Ratushny V, Astsaturov I, Burtneß B A, et al. Targeting EGFR resistance networks in head and neck cancer. *Cell Signal*, 2009, 21: 1255–1268
- 41 Begnami M D, Fukuda E, Fregnani J H, et al. HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3030–3036
- 42 Delord J P, Quideau S, Rochaix P, et al. Trastuzumab induced *in vivo* tissue remodelling associated *in vitro* with inhibition of the active forms of AKT and PTEN and RhoB induction in an ovarian carcinoma model. *Br J Cancer*, 2010, 103: 61–72
- 43 Mineo J F, Bordron A, Quintin-Roue I, et al. Recombinant humanised anti-HER2/neu antibody (Herceptin) induces cellular death of glioblastomas. *Br J Cancer*, 2004, 91: 1195–1199
- 44 Kondo N, Ishiguro Y, Kimura M, et al. Antitumor effect of gefitinib on head and neck squamous cell carcinoma enhanced by trastuzumab. *Oncol Rep*, 2008, 20: 373–378
- 45 Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C. HER2 testing in gastric cancer. *Adv Anat Pathol*, 2011, 18: 53–59
- 46 Azzoli C G, Krug L M, Miller V A, et al. Trastuzumab in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 2002, 29: 59–65
- 47 Langer C J, Stephenson P, Thor A, et al. Trastuzumab in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Is there a role? Focus on Eastern Cooperative Oncology Group study 2598. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1180–1187
- 48 Ferrone M, Motl S E. Trastuzumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Pharmacother*, 2003, 37: 1904–1908
- 49 John J, Woodward D B, Wang Y, et al. Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *J Crit Care*, 2010, 25: 270–275
- 50 Telli M L, Witteles R M. Trastuzumab-related cardiac dysfunction. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9: 243–249
- 51 Gay S, Gay R E, Koopman W J. Molecular and cellular mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis: Two cellular mechanisms explain joint destruction? *Ann Rheum Dis*, 1993, 52: S39–S47
- 52 Satoh K, Kikuchi S, Sekimata M, et al. Involvement of ErbB-2 in rheumatoid synovial cell growth. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 260–265
- 53 Manger K, Repp R, Jansen M, et al. Fcγ receptor IIa, IIIa, and IIIb polymorphisms in German patients with systemic lupus erythematosus: Association with clinical symptoms. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61: 786–792
- 54 Brambila-Tapia A J, Davalos-Rodriguez I P. Fcγ receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin*, 2009, 61: 66–72
- 55 Wolf D L, Neiderud A M, Hinckley K, et al. Fcγ receptor polymorphisms and periodontal status: A prospective follow-up study. *J Clin Periodontol*, 2006, 33: 691–698
- 56 Yamamoto K, Kobayashi T, Grossi S, et al. Association of Fcγ receptor IIa genotype with chronic periodontitis in Caucasians. *J Periodontol*, 2004, 75: 517–522
- 57 Loos B G, Leppers-Van de Straat F G, Van de Winkel J G, et al. Fcγ receptor polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2003, 30: 595–602
- 58 Musolino A, Naldi N, Bortesi B, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1789–1796
- 59 Erickson C A, Stigler K A, Posey D J, et al. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. *Neurotherapeutics*, 2010, 7: 258–263
- 60 Pardini M, Guida S, Gialloreti L E. Aripiprazole treatment for coprophagia in autistic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, 22: e433–e451
- 61 Blankenship K, Erickson C A, Stigler K A, et al. Aripiprazole for irritability associated with autistic disorder in children and adolescents aged 6–17 years. *Ped Health*, 2010, 4: 375–381
- 62 Marcus R N, Owen R, Manos G, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in pediatric patients (aged 6–17 years) with autistic disorder: Results from a 52-week, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2011, 21: 229–236
- 63 Owen R, Sikich L, Marcus R N, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, 2009, 124: 1533–1540
- 64 Robb A S, Andersson C, Bellocchio E E, et al. Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric subjects (6–17 years old): Results from a pooled analysis of 2 studies. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2011, 13: PCC.10m01008
- 65 Findling R L, Short E J, Leskovec T, et al. Aripiprazole in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2008, 18: 347–354
- 66 Del Zompo M. Dopaminergic hypersensitivity in migraine: Clinical and genetic evidence. *Funct Neurol*, 2000, 15: 163–170

- 67 Cubo E, Kompoliti K, Leurgans S E, et al. Dopaminergic hypersensitivity in patients with Parkinson disease and migraine. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27: 30–32
- 68 LaPorta L D. Relief from migraine headache with aripiprazole treatment. *Headache*, 2007, 47: 922–926
- 69 Maytal G, Ostacher M, Stern T A. Aripiprazole-related tardive dyskinesia. *CNS Spectr*, 2006, 11: 435–439
- 70 Abbasian C, Power P. A case of aripiprazole and tardive dyskinesia. *J Psychopharmacol*, 2009, 23: 214–215
- 71 Pena M S, Yaltho T C, Jankovic J. Tardive dyskinesia and other movement disorders secondary to aripiprazole. *Mov Disord*, 2011, 26: 147–152
- 72 Kanatous S B, Mammen P P A, Rosenberg P B, et al. Hypoxia reprograms calcium signaling and regulates myoglobin expression. *Cell Physiol*, 2009, 296: C393–C402
- 73 Zhang J Y, Kowal D M, Nawoschik S P, et al. Distinct functional profiles of aripiprazole and olanzapine at RNA edited human 5-HT<sub>2C</sub> receptor isoforms. *Biochem Pharmacol*, 2006, 71: 521–529

## 补充材料

- 表 S1 基于 pathway 谱的 Bevacizumab 关联疾病预测(前 10)
- 表 S2 基于 pathway 谱的 Adalimumab 关联疾病预测(前 10)
- 表 S3 基于 pathway 谱的 Rituximab 关联疾病预测(前 10)
- 表 S4 基于 pathway 谱的 Quetiapine 关联疾病预测(前 10)
- 表 S5 基于 pathway 谱的 Olanzapine 关联疾病预测(前 10)

本文的以上补充材料见网络版 [csb.scichina.com](http://csb.scichina.com). 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.



附件：另外 5 种 2010 年热销药物的新功能预测结果

除正文中详细论述的 3 个药物外，另外 5 种贝伐单抗(Bevacizumab)、阿达木单抗(Adalimumab)、美罗华(Rituximab)、喹硫平(Quetiapine)、奥氮平(Olanzapine)的疾病关联预测结果如下所示。(列表中“+”表示 FDA 批准的主治功能;“\*”表示有文献支持)

表 S1 基于 pathway 谱的 Bevacizumab 关联疾病预测(前 10)

	MeSH 登录号	疾病名称	关联性得分	Z 值	文献证据 PubMed 登录号
*	D010518	牙周炎	24.599555	7.023659523	18271967
*	D008180	系统性红斑狼疮	23.97391514	6.193201761	21707979
*	D001172	类风湿性关节炎	21.39446642	4.706681779	21431303
	D000026	习惯性流产	20.02213345	6.176299082	
	D006105	慢性肉芽肿	17.98088736	7.481477457	
†	D005909	恶性胶质瘤	17.24456144	2.456106918	
	D001859	骨癌	17.02765597	8.236469321	
	D018805	败血症	16.82339447	2.400486975	
	D010022	骨硬化病	15.74546541	5.196599202	
	D007105	免疫复合体疾病	15.17935368	8.931850507	

表 S2 基于 pathway 谱的 Adalimumab 关联疾病预测(前 10)

	MeSH 登录号	疾病名称	关联性得分	Z 值	文献证据 PubMed 登录号
*	D010518	牙周炎	30.76806453	7.955867382	§
*	D008180	系统性红斑狼疮	30.23834106	7.168126752	19451046
†	D001172	类风湿性关节炎	26.89533884	5.399224439	
*	D000026	习惯性流产	24.18685856	6.768586055	19143674
	D010022	骨硬化病	19.99780956	6.007789218	
	D008288	疟疾	19.73998188	8.260965837	
	D005909	恶性胶质瘤	19.28839531	2.401896176	
*	D006105	慢性肉芽肿	18.49895255	6.897700118	19213233
	D001859	骨癌	18.38850321	8.102174318	
	D003328	冠状动脉血栓形成	17.4352592981	6.85773716898	

§ Mena Soory. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis and atherosclerosis: Novel paradigms in etiopathogenesis and management? *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2010;2 1-16.

表 S3 基于 pathway 谱的 Rituximab 关联疾病预测(前 10)

	MeSH 登录号	疾病名称	关联性得分	Z 值	文献证据 PubMed 登录号
*	D008180	系统性红斑狼疮	29.33767146	7.240421466	16737873; 16338207
*	D010518	牙周炎	29.20572032	7.844106509	20646949; 21062513
†	D001172	类风湿性关节炎	25.99466924	5.380028196	
	D000026	习惯性流产	23.52518395	6.883484077	
	D010022	骨质疏松病	19.09713996	5.964400638	
	D008288	疟疾	18.17763767	7.96690223	
*	D006105	慢性肉芽肿	17.59828295	6.782482932	18391678
	D001859	骨癌	17.48783361	7.989970127	
	D003328	冠状动脉血栓形成	17.4352593	7.239494852	
	D001607	铍中毒	16.02020903	3.871790515	

表 S4 基于 pathway 谱的 Quetiapine 关联疾病预测(前 10)

	MeSH 登录号	疾病名称	关联性得分	Z 值	文献证据 PubMed 登录号
†	D012559	精神分裂症	30.45480335	5.30176281	
	D002534	脑缺氧	27.48636831	5.974384571	
*	D001321	自闭症	26.83103405	4.717532444	11501687
	D009634	努南综合征	25.77167629	2.411065544	
*	D001714	躁郁症	25.03006545	5.729198638	15880391
	D020754	脊髓小脑共济失调	23.71234214	5.462125306	
*	D001289	注意缺陷伴多动障碍	23.32314947	7.681220839	§
*	D009765	肥胖	23.25396481	6.118551279	19472052
	D006973	高血压	22.30168913	5.199459897	
	D004829	全身性癫痫	21.5918541788	9.82302013198	20036167

§ United States Patent 7338948 Use of quetiapine

表 S5 基于 pathway 谱的 Olanzapine 关联疾病预测(前 10)

	MeSH 登录号	疾病名称	关联性得分	Z 值	文献证据 PubMed 登录号
†	D012559	精神分裂症	30.68263801	5.569559893	
*	D001321	自闭症	27.05886872	5.010179365	18685284
†	D001714	躁郁症	25.2017857	6.051704279	
*	D001289	注意缺陷伴多动障碍	23.49486972	8.065690677	18928414
	D002534	脑缺氧	23.48840267	5.258304012	
*	D009765	肥胖	22.86035375	6.272612904	16493121
*	D004829	全身性癫痫	21.77393877	10.23296746	10369616
*	D004409	药物性运动障碍	21.70411504	9.830313789	20868719
*	D008881	偏头痛	21.26583215	7.548725512	12167140
*	D003921	实验性糖尿病	20.59052645	6.54070015	9798083