

氨基酸衍生物类凝胶因子的合成及成胶能力评价

王可可^{*}, 梁宇, 陈希, 姜明燕

(中国医科大学附属第一医院药学部, 沈阳 110001)

摘要 以 L-丙氨酸和 L-苯丙氨酸为母体, 与不同碳链长度的饱和酰氯进行酰胺反应, 合成了一系列有机凝胶因子, 并通过¹H NMR 和 MS 对其结构进行鉴定。通过测定最小胶凝浓度和相转变温度, 比较凝胶因子分子结构与胶凝能力间的关系, 结果表明, 8 种凝胶因子均可在大多数油相中形成有机凝胶, 氨基酸手性碳原子的空间位阻及羧酸端酯基的增大均可导致胶凝能力的下降, 而碳链长度的增加则使有机凝胶胶凝能力增强。有机凝胶因子分子结构对胶凝能力影响规律的发现为开发新型有机凝胶释药系统提供了理论基础。

关键词 有机凝胶释药系统; 凝胶因子; 胶凝能力; 最小胶凝浓度; 相转变温度

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)03-0320-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140312

Synthesis and gelation ability assessment of amino acid derivative gelators

WANG Keke^{*}, LIANG Yu, CHEN Xi, JIANG Mingyan

Department of Pharmacy, First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Abstract A series of amino acid derivative gelators based on carbonyl chloride with different carbon chain lengths were synthesized using L-alanine and L-phenylalanine as precursors. The structures of the products were verified by FT-IR, ¹H NMR and MS, respectively. In order to investigate the correlations between gelation ability and molecular structure, minimum gelation concentrations of organogelators and gel-sol transition temperatures of organogels were determined. The results indicated that: (i) these eight organogelators could produce gel in most oils; (ii) the increase of the amino acids chiral carbon atom steric hindrance and esterification degree of carboxylic acid group could lead to the decline of gelation ability; (iii) and the increase of carbon-chain length could strengthen the gelation ability. Overall, the relation between the gelator chemical structure and its gelation ability established during our work provides a theoretical basis for the development of a new organogel drug delivery system.

Key words organogel drug delivery system; gelator; gelation ability; minimum gelation concentration; gel-sol transition temperature

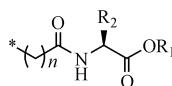
有机凝胶(organogel)是指小分子有机化合物(凝胶因子)在较低浓度下, 通过氢键、静电力、疏水力以及 π - π 键相互作用等分子间的非共价键, 自组装成具有三维网络结构的聚集体^[1]。有机凝胶具有对温度、湿度、光、pH 等敏感的特性, 当环境发生变化时, 即可产生相转变。对温度敏感的有机凝胶在高温时通常为溶胶状态, 而随着环境温度降低, 溶解在有机溶剂中的凝胶因子形成超分子结构, 并逐渐长大形成网状结构, 整个体系表现为溶胶向凝胶的相转变, 并最终形成凝胶态^[2]。

有机凝胶由溶剂和溶解在其中的凝胶因子组成, 凝胶因子的种类、用量等决定了体系的胶凝能力。目前, 应用于药学领域的凝胶因子主要有: 脂肪酸衍生物、氨基酸衍生物、卵磷脂、聚乙烯、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯共聚物等^[3-4]。其中, 尤以脂肪酸衍生物和氨基酸衍生物制备的有机凝胶可用于皮下植入药物储库系统, 作为长效缓释药的载体。

目前, 越来越多的研究者将有机凝胶应用于药物缓释系统, 由于其具有生物相容性好、长效缓慢

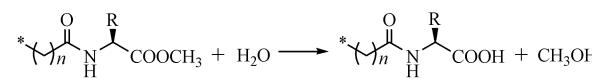
释药、增加蛋白多肽类药物稳定性特点,作为新型的药物载体被广泛研究。有研究者表明,以 L-丙氨酸甲酯、乙酯等凝胶因子制备的有机凝胶,具有良好的体内、体外生物相容性,及适宜的相转变温度,可作为皮下注射给药的载体^[5]。L-丙氨酸衍生物为凝胶因子制备的供皮下注射的红花油有机原位凝胶,可应用于控制醋酸亮丙瑞林的长效释放^[6],且制剂在 50 d 内可持续阻碍睾酮的分泌。以 N-硬脂酰-L-丙氨酸甲酯为凝胶因子制备的利凡斯的明-红花油有机凝胶,在皮下注射之后,药物释放可持续 11 d,且在 8 周的评估周期内生物相容性良好^[7]。另外,以较短碳链取代的丙氨酸衍生物为凝胶因子制备的大豆油氟比洛芬有机凝胶,其体外释放可达 1 周^[8]。可见,这类有机凝胶为药物的长效释放提供了广阔前景。

本研究旨在对已有研究的凝胶因子进行合成步骤优化及结构改进,选用不同碳链长度和不同的氨基酸母体,通过甲基化、乙基化和羧酸化(见路线 1 和 2)在获得已知凝胶因子 SAM、LAM、LA、SA(化学结构见图 1)的基础上,合成了全新的以苯丙氨酸为基本基团的凝胶因子 SPM、SP(化学结构见图 1),并对凝胶因子的胶凝能力进行研究,以找到其结构与胶凝能力的关系,为获得新型、高效的有机凝胶载药系统提供依据。



LAM (*N*-lauroyl L-alanine methyl ester, R₁ = CH₃, R₂ = CH₃, n = 10)
 LAE (*N*-lauroyl L-alanine ethyl ester, R₁ = CH₂CH₃, R₂ = CH₃, n = 10)
 SAM (*N*-stearoyl L-alanine methyl ester, R₁ = CH₃, R₂ = CH₃, n = 16)
 SAE (*N*-stearoyl L-alanine ethyl ester, R₁ = CH₂CH₃, R₂ = CH₃, n = 16)
 SPM (*N*-stearoyl L-phenylalanine methyl ester, R₁ = CH₃, R₂ = CH₂Ph, n = 16)
 LA (*N*-lauroyl L-alanine acid, R₁ = H, R₂ = CH₃, n = 10)
 SA (*N*-stearoyl L-alanine acid, R₁ = H, R₂ = CH₃, n = 16)
 SP (*N*-stearoyl L-phenylalanine acid, R₁ = H, R₂ = CH₂Ph, n = 16)

Figure 1 Structures of synthesized organogelators



Scheme 2 Synthetic route of organogelators LA, SA and SP

1 材 料

1.1 试 剂

L-丙氨酸甲酯盐酸盐、L-丙氨酸乙酯盐酸盐、L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐(扬州宝盛生物化工有限公司);月桂酰氯、硬脂酰氯(东京化成工业株式会社);注射用大豆油、植物油(铁岭北亚药用油有限公司);辛酸/癸酸三甘油酯(德国 Sasol);肉豆蔻酸异丙脂、棕榈酸异丙脂(北京翰林化工有限公司);其余试剂均为市售化学纯。

1.2 仪 器

AV-600 型核磁共振仪, microOTOF-Q 飞行时间质谱仪(德国 Bruker 公司);X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司);FA1104 型电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司)。

2 方 法

2.1 SAM 的合成

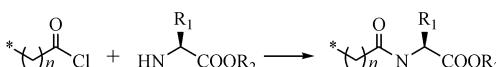
称取 L-丙氨酸甲酯盐酸盐 6.0 g(43.0 mmol)于三颈瓶中,加入氯仿 500 mL 及三乙胺 10 mL,搅拌溶解。称取硬脂酰氯 14.35 g(47.3 mmol),用少量氯仿稀释后,在氮气保护下滴加到三颈瓶中,反应过夜,获得的有机相依次用水、饱和 NaCl 溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液、1 mol/L HCl 溶液和水萃取后,保留有机相入无水 MgSO₄ 干燥,过滤,挥干溶剂,得粗品^[12],重结晶后,得到白色粉末状固体,收率 77.5%,mp 84~85 °C。

同法得到化合物 SAE、LAM、LAE 及 SPM。

2.2 SA 的合成

称取 SAM 1.85 g(5 mmol)于圆底烧瓶中,冰水浴条件下,加入适量甲醇搅拌直至完全溶解,随后加入 1 mol/L NaOH 20 mL 至反应液澄清。减压蒸馏除去甲醇,得乳白色固液混合物,用 1 mol/L HCl 溶液调节 pH 至 2~3,得到白色沉淀,抽滤,水洗 3 次,干燥^[13],得到白色粉末状固体,收率 96.1%,mp 115~117 °C。

同法得到化合物 LA 及 SP。



Scheme 1 Synthetic route of organogelators LAM, LAE, SAM, SAE and SPM

获得的目标化合物的结构通过¹H NMR 及 MS

进行分析确证,结果见表1。

Table 1 Experimental data of synthesised organogelators

Gelator	Yield/%	mp/°C	MS(<i>m/z</i>)	¹ H NMR(CDCl ₃ ,300 MHz) δ
LAM	80.4	57-58	285.2	6.08(1H,d, <i>J</i> =3.0 Hz,NH),4.63-4.58(1H,m,CHCH ₃),3.75(3H,s,CH ₃ O),2.19(2H,t, <i>J</i> =4.5 Hz,CH ₂ C ₁₀ H ₂₁),1.65-1.60(2H,m,CH ₂ C ₉ H ₁₉),1.40(3H,d, <i>J</i> =3.2 Hz,CH ₃ CH),1.31-1.22(16H,m,C ₈ H ₁₆ CH ₃),0.87(3H,t, <i>J</i> =3.5 Hz,CH ₃ CH ₂)
LAE	78.1	42-44	299.2	6.00(1H,d, <i>J</i> =6.6 Hz,NH),4.64-4.54(1H,m,CHCH ₃),4.21(2H,q,OCH ₂ CH ₃),2.21(2H,t, <i>J</i> =7.1 Hz,CH ₂ C ₁₆ H ₃₃),1.65-1.61(2H,m,CH ₂ C ₁₅ H ₃₁),1.40(3H,d, <i>J</i> =5.8 Hz,CH ₃ CH),1.31-1.24(16H,m,C ₈ H ₁₆ CH ₃),0.88(3H,t, <i>J</i> =6.3 Hz,CH ₃ CH ₂)
SAM	77.5	84-85	369.3	6.01(1H,d, <i>J</i> =3.2 Hz,NH),4.63-4.58(1H,m,CHCH ₃),3.74(3H,s,CH ₃ O),2.20(2H,t, <i>J</i> =4.7 Hz,CH ₂ C ₁₆ H ₃₃),1.64-1.59(2H,m,CH ₂ C ₁₅ H ₃₁),1.39(3H,d, <i>J</i> =6.2 Hz,CH ₃ CH),1.28-1.22(28H,m,C ₁₄ H ₂₈ CH ₃),0.87(3H,t, <i>J</i> =5.0 Hz,CH ₃ CH ₂)
SAE	75.2	71-73	383.3	6.03(1H,d, <i>J</i> =8.6 Hz,NH),4.61-4.56(1H,m,CHCH ₃),4.24-4.17(2H,q,OCH ₂ CH ₃),2.21(2H,t, <i>J</i> =7.8 Hz,CH ₂ C ₁₆ H ₃₃),1.65-1.61(2H,m,CH ₂ C ₁₅ H ₃₁),1.40(3H,d, <i>J</i> =5.9 Hz,CH ₃ CH),1.31-1.24(28H,m,C ₁₄ H ₂₈ CH ₃),0.88(3H,t, <i>J</i> =6.5 Hz,CH ₃ CH ₂)
SPM	70.0	75-76	445.4	7.31-7.08(5H,m,ArH),5.86(1H,d, <i>J</i> =6.2 Hz,NH),4.94-4.87(1H,m,CHCH ₂ Ph),3.73(3H,s,CH ₃ O),3.19-3.05(2H,m,CH ₂ Ph),2.17(2H,t, <i>J</i> =7.7 Hz,CH ₂ C ₁₆ H ₃₃),1.60-1.56(2H,m,CH ₂ C ₁₅ H ₃₁),1.30-1.20(28H,m,C ₁₄ H ₂₈ CH ₃),0.88(3H,t, <i>J</i> =6.6 Hz,CH ₃ CH ₂)
LA	97.2	94-96	271.2	8.04(1H,d, <i>J</i> =9.3 Hz,NH),4.21-4.11(1H,m,CHCH ₃),2.07(2H,t, <i>J</i> =5.4 Hz,CH ₂ C ₁₀ H ₂₁),1.49-1.42(2H,m,CH ₂ C ₉ H ₁₉),1.27-1.18(19H,m,C ₈ H ₁₆ CH ₃ ,CH ₃ CH),0.86(3H,t, <i>J</i> =7.3 Hz,CH ₃ CH ₂)
SA	96.1	115-117	355.3	8.04(1H,d, <i>J</i> =9.7 Hz,NH),4.16-4.11(1H,m,CHCH ₃),2.07(2H,t, <i>J</i> =6.0 Hz,CH ₂ C ₁₆ H ₃₃),1.49-1.42(2H,m,CH ₂ C ₁₅ H ₃₁),1.27-1.17(31H,m,C ₁₄ H ₂₈ CH ₃ ,CH ₃ CH),0.85(3H,t, <i>J</i> =6.5 Hz,CH ₃ CH ₂)
SP	94.6	94-96	431.3	8.08(1H,d, <i>J</i> =8.9 Hz,NH),7.28-7.18(5H,m,ArH),4.42-4.38(1H,m,CHCH ₂ Ph),3.03-2.82(2H,m,CH ₂ Ph),2.02(2H,t, <i>J</i> =7.8 Hz,CH ₂ C ₁₆ H ₃₃),1.39-1.34(2H,m,CH ₂ C ₁₅ H ₃₁),1.26-1.18(28H,m,C ₁₄ H ₂₈ CH ₃),0.85(3H,t, <i>J</i> =6.1 Hz,CH ₃ CH ₂)

2.3 胶凝能力测定

取注射用大豆油、大豆色拉油、葵花油、花生油、橄榄油、辛酸/癸酸三甘油酯(GTCC)、棕榈酸异丙酯(IPP)和肉豆蔻酸异丙酯(IPM)各1 mL,分别加入对应凝胶因子25 mg,加热溶解后置25 ℃恒温水浴中静置4 h,记录现象。若静置过程中能够胶凝,则将系统加热熔化,继续加入一定体积油相;若静置过程中不发生胶凝,则向系统中加入适量的凝胶因子,重复以上操作。刚好发生胶凝或刚好不发生胶凝时的浓度,即为该凝胶因子在对应油中的最小胶凝浓度(MGC)^[14]。MGC是指室温下可使介质形成凝胶时凝胶因子的最小质量浓度(g/L),MGC越小,凝胶因子在该油相中的胶凝能力越强,反之则胶凝能力越弱。

2.4 相转变温度(TGS)测定

将合成的各凝胶因子在注射用大豆油中制成浓度均为5%的有机凝胶,采用倒流法测定其相转变温度^[15]。即从0 ℃开始,恒温15 min后将试管倒置,若无液体流动,则判定未发生相转变;若有液体流下,则判定已发生相转变,相转变温度即为当前温

度与前一温度的中间值,升温速率为每次2 ℃。

3 结果与讨论

合成的凝胶因子在多种油相中均可形成有机凝胶,其中SAM在大豆油中形成的有机凝胶如图2所示,可见SAM可使大豆油在室温下发生胶凝形成凝胶。各凝胶因子的胶凝能力见表2,不同的凝胶因子结构对其胶凝能力有显著影响。结构中氨基端碳链长度增加(月桂酰C₁₂→硬脂酰C₁₈)有利于增强凝胶因子的胶凝能力,如LAM和SAM在注射用大豆油中的最低胶凝浓度由43.9 g/L降低至20.0 g/L,在其余各种油相中也表现出类似胶凝能力;同时,结构中氨基酸羧酸端酯基的大小也决定了凝胶因子的胶凝能力,羧酸优于甲酯优于乙酯,如LA、LAM和LAE在注射用大豆油中的最低胶凝浓度分别为15.0,43.9,134.4 g/L;更为重要的是,氨基酸种类的改变对凝胶因子胶凝能力的影响更为显著,SPM在各种油相中均显示出较弱的胶凝能力,甚至无法使IPP、IPM成胶,这可能是由于苯丙氨酸衍生物结构中苯基的空间位阻较大,不

利于与凝胶因子形成分子间氢键而导致的。

而相同凝胶因子在不同介质中也具有不同的胶凝能力。其中,各凝胶因子在注射用大豆油、色拉油和葵花油中具有较高的胶凝能力;在 GTCC、橄榄油和花生油中的胶凝能力较弱;而在 IPP、IPM 中则存在不成胶的现象,在此两种油相中胶凝能力最弱。这是由于这些油相的内部结构不同造成的,GTCC、IPP、IPM 由中、长链的脂肪酸酯组成,注射用大豆油、色拉油、葵花油、橄榄油及花生油等植物油均由饱和脂肪酸(硬脂酸、棕榈酸等)和不饱和脂肪酸(油酸、亚油酸等)组成^[9-10],脂肪酸链长度以及饱和脂肪酸链与不饱和脂肪酸链的比例等决定了其与凝胶因子碳链间作用的作用强度和分子

间氢键的结合程度等,进而造成了凝胶因子在其中 MGC 的差异。

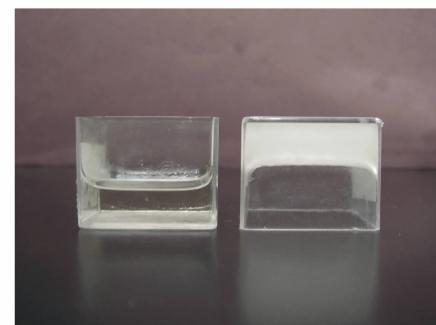


Figure 2 Photography of soybean oil and soybean oil/SAM organogel at 25 °C

Table 2 Minimum gelation concentration (MGC, g/L) in different oils at 25 °C (n = 3)

Oil	LAM	LAE	SAM	SAE	LA	SA	SP	SPM
Injectable soybean oil	43.9	134.4	20.8	40.0	15.0	6.3	12.5	83.3
Salad oil	60.5	137.0	20.0	37.5	15.0	7.5	12.5	83.3
Sunflower oil	43.9	100.3	20.8	36.4	27.3	9.5	17.9	90.9
Peanut oil	48.3	114.5	27.3	45.0	37.5	40.0	15.8	90.9
Olive oil	53.3	147.2	25.4	35.7	33.3	30.8	14.3	83.3
GTCC	80.6	188.3	19.1	50.0	13.6	3.1	13.6	90.9
IPP	100.5	-	31.8	59.1	55.0	25.0	27.3	-
IPM	110.2	-	29.8	70.0	55.0	30.8	16.7	-

GTCC: caprylic/capric triglyceride; IPP: isopropyl palmitate; IPM: isopropyl myristate

图 3 初步表现了凝胶因子 SAM 在油相中形成的分子间氢键结构^[11],可见,氨基酸羧酸端及手性碳上的取代基越大其空间位阻越大,因而形成分子间氢键的难度加大,胶凝能力减弱。同时氨基端碳链长度的增长,可提高其与油相的亲和性,有利于与油中长链脂肪酸分子间形成相互缠绕,使形成的三维网状结构更加牢固,胶凝能力增强。这与 LAM、LAE、SAM 和 SAE 在各油相中表现出的胶凝能力是一致的。

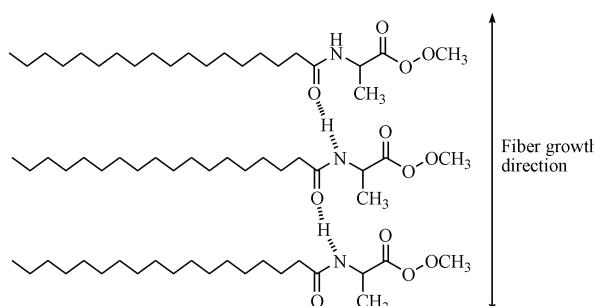


Figure 3 Intermolecular hydrogen bond between SAM molecular

通过倒流法测定的各凝胶因子在注射用大豆油中形成 5% 有机凝胶的相转变温度分别为 12 °C (LAM)、7 °C (LAE)、50 °C (SAM)、41 °C (SAE)、58 °C (LA)、74 °C (SA)、63 °C (SP)、9 °C (SPM)。由结果可见 T_{GS} 与凝胶因子的胶凝能力成正比,胶凝能力越强,相转变温度就越高。倒流法测定的相转变温度是凝胶三维网状结构破坏以及油相从凝胶中分离时的温度^[15],当凝胶因子的胶凝能力较弱时,形成的有机凝胶三维网状结构越致密,与油相的结合能力就越强,因此迫使油相分离所需的温度就越高,从而具有较高的相转变温度。除 MGC 外,有机凝胶的 T_{GS} 也从热力学的角度反映了凝胶因子的胶凝能力。

根据对已有凝胶因子的合成优化及结构改进,获得了 8 种氨基酸衍生物类有机凝胶因子,这些凝胶因子均可在大部分油相中形成有机凝胶。本研究首次对氨基酸衍生物类凝胶因子在多种注射用油中的胶凝能力进行了系统评价,找到分子结构与胶凝能力的关系,为获得具有适宜胶凝能力的有机

凝胶长效释药系统提供理论基础。结果显示,凝胶因子结构中氨基端碳链长度增加,胶凝能力增强;氨基酸羧酸端酯基大小影响凝胶因子胶凝能力,羧酸优于甲酯优于乙酯;氨基酸手性碳空间位阻增大,胶凝能力降低。

参考文献

- [1] Yang YJ, Cui WJ. Progress in the study on gelators and organogels [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2001, **9** (21): 632 - 639.
- [2] Zhu LW, Sun PD. Long-chain acyl glutamic acids and low-molecular weight organogels [J]. *Chemistry* (化学通报), 2007, (3): 233 - 236.
- [3] Terech P, Weiss RG. Low molecular mass gelators of organic liquids and the properties of their gels [J]. *Chem Rev*, 1997, **97** (8): 3 133 - 3 159.
- [4] Esch JH, Feringa BL. New functional materials based on self-assembling organogels: from serendipity towards design [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2000, **39** (13): 2 263 - 2 266.
- [5] Wang KK, Jia Q, Han F, et al. Self-assembled L-alanine derivative organogel as *in situ* drug delivery implant: characterization, biodegradability, and biocompatibility [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, **36** (31): 1 511 - 1 521.
- [6] Plourde F, Motulsky A, Couffin-Hoarau AC. First report on the efficacy of L-alanine-based *in situ*-forming implants for the long-term parenteral delivery of drugs [J]. *J Control Release*, 2005, **108** (2/3): 433 - 441.
- [7] Vinitiloiu A, Lafleur M, Bastial G. *In situ*-forming oleogel implant for sustained release of rivastigmine [J]. *Pharm Res*, 2008, **25** (4): 845 - 852.
- [8] Jia Q, Wang KK, Han F. *In vitro* investigation of the *in situ* organogel of flurbiprofen [J]. *Chin J Pharm* (中国药剂学杂志), 2009, **7** (5): 365 - 371.
- [9] Vivian V. Biodegradable *in situ* forming systems and sponge-like implants [D]. Berlin: Freie Universität Berlin, 2005.
- [10] Anda V, Jean-Christophe L. Organogels and their use in drug delivery-A review [J]. *J Control Release*, 2008, **125** (3): 179 - 192.
- [11] Wang WY, Qiu AY. Research advancement of oil of injection [J]. *China Oils Fats* (中国油脂), 2002, **27** (4): 82 - 84.
- [12] Anne-Claude C, Aude M, Pascal D, et al. *In situ*-forming pharmaceutical organogels based on the self-assembly of L-alanine derivatives [J]. *Pharm Res*, 2004, **21** (3): 454 - 457.
- [13] Santanu B, Yamuna K. First report of phase selective gelation of oil from oil/water mixtures. Possible implications toward containing oil spills [J]. *Chem Commun*, 2001 (2): 185 - 186.
- [14] Masahiro S, Teruaki S, Akio K, et al. New low-molecular weight gelators based on L-valine and L-isoleucine with various terminal groups [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46** (16): 2 741 - 2 745.
- [15] Motulsky A, Lafleur M, Couffin-Hoarau AC, et al. Characterization and biocompatibility of organogels based on L-alanine for parenteral drug delivery implants [J]. *Biomaterials*, 2005, **26** (31): 6 242 - 6 253.

· 新动态 ·

PhRMA:2014 全球精神疾病药物研发进展

PhRMA 最新发布的《2014 全球精神疾病药物研发报告》指出,目前全球生物制药公司在研的精神疾病药物共有 119 种,其中精神分裂症药物 36 个,抑郁症药物 29 个,治疗药品滥用的药物 20 个,注意力缺陷障碍/多动症药物 15 个,抗焦虑药物 15 个,自闭症药物 6 个。这些药物分别处于临床前或者等待 FDA 审批的阶段,其中大约 75% 处于早期临床研究阶段。

新型精神疾病治疗药物的研发受到多个难题的制约,比如对于已有药物在大脑中发挥治疗作用的机制的了解还不够深入;缺少可以帮助临床医师进行精确诊断、监测疾病进展和评估治疗应答水平的分子标记物;精神疾病本身的复杂性。因此精神疾病药物的开发进展缓慢,当前所用药物大多还是很多年以前开发的。

特别需要指出的是,目前开发精神疾病药物面临的一大难题是研究人员往往基于临床观察到的患者症状做出评价而不是病理学结果,这会导致临床试验无法进行最精确的受试者分组或统计结果的偏倚。当然,一些新的研究协作项目期望能够为精神疾病药物的开发带来突破,比如期望通过人类基因组学研究鉴定出潜在的基因指示物,帮助研究者搞清楚特定基因表达水平与不同精神疾病亚组人群的联系,相比患者的总体症状,或许可以发现与精神疾病更相关的治疗靶点。

(丁香园,本刊有删改)