

·药学前沿·

基因芯片技术在药物研究和开发中的应用

陆祖宏^{*}, 何农跃, 孙 啸

(东南大学吴健雄实验室, 南京 210096)

摘 要 基因芯片技术能够对细胞或生物体中核酸序列信息进行快速、高通量和低成本的检测和分析。基因芯片已在化学药物的筛选和评价, 新的药物作用靶分子的确定, 药物的代谢和毒性及其个体化差异的检测, 以及药物作用机理等方面得到了应用, 并将为在分子水平上建立现代中药理论方面发挥重要的作用。

关键词 基因芯片; 药物基因组; 中药现代化; 药物研究与开发

中图分类号: R914.2 R789 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2001)02-0081-01

随着人类基因图谱的日益完善和后基因组研究的进展, 世界正进入一个以生物信息为重要内容的生命科学时代。生物信息的应用已成为人们关注的重点, 并将成为人们生产和生活的重要部分。药物的研究和开发已经进入到基因信息时代, 药物基因组学是国际药学界的重要热点研究方向, 它将给目前的药物研究和应用模式带来一场革命。

生物信息的研究和应用取决于对生物信息进行快速检测和可靠分析的手段。在生命体中信息的阅读、贮存、转录和翻译均通过分子识别的规则来进行。核酸分子序列包含了大量可进行互补匹配的碱基, 应用已知序列的核酸探针与未知核酸序列进行杂交, 是分子生物学中基因检测的常用手段, 也是基因芯片工作的基本原理。基因芯片, 又称 DNA 微探针阵列 (microarray), 是在固体基片表面上集成已知序列的基因探针, 被测生物细胞或组织中大量标记的核酸序列与上述探针阵列进行杂交, 通过检测杂交探针的位置, 实现基因信息的快速检测。基因芯片技术能够对微量样本中的核酸序列信息进行快速、高通量和低成本检测和分析, 特别是其大通量并行化采集生物信息的特点是目目前其它分析技术所无法相比的^[1~5]。

基因芯片可应用于细胞和组织中基因表达谱

的检测, 不同个体中基因多态位点的筛选和检测, 基因组的突变检测, 以及微生物病原体基因的分析 and 检测等。基因芯片已经成为药物基因组学研究和应用的一种不可代替的工具, 在药物前体化合物的筛选和评价、新的药物作用靶分子的确定、药物的代谢和毒性分析及其个体差异检测、药物作用机理等方面得到了应用^[6~8], 并将在新药发现和开发、中药分子作用机制的研究等方面发挥越来越重要的作用。

1 基因芯片技术

基因芯片主要分为二类。cDNA 微阵列芯片和寡核苷酸微阵列芯片。前者用点样法把 cDNA 片段固定在基片表面上, 用标记的被测基因与 cDNA 阵列杂交。cDNA 芯片直接利用 cDNA 克隆库制备芯片, 制作技术较为成熟、成本较低, 可用于基因表达差异的检测。寡核苷酸是用点样法或在基片上直接化学合成的寡核苷酸探针阵列。通常与荧光标记的被测基因进行杂交和检测。寡核苷酸阵列芯片的特异性强, 可进行单个碱基错配的检测, 杂交信号检测的动态范围大, 杂交时间短。特别是在片合成法, 把微电子光刻技术与 DNA 化学合成技术相结合, 可以通过提高光刻的分辨率提高芯片上

* 收稿日期 2001-04-09 * 通讯作者 Tel: 025-3619983 E-mail: zhlu@seu.edu.cn Fax: 025-3619983

基金项目 国家重大基础研究项目 (No. G1998051200) 国家自然科学基金资助项目 (No. 61525102)

作者简介: 陆祖宏教授, 博士生导师, 东南大学, 教育部分子与生物电子学国家重点实验室 (吴健雄实验室) 主任

的探针密度,实现高密度芯片的标准化和规模化生产。目前,国际上已提出了多种技术用于基因芯片的在片合成,如光去保护并行合成法^[9],光刻胶保护合成法^[10],微流体模板固相合成技术^[11],分子印章多次压印合成的方法^[12]。美国 Affymetrix 公司制备的基因芯片产品在 1 cm^2 表面上可包含 300 000 种 20 至 25 mer 寡核苷酸探针,每个探针单元的大小已达到 $10\text{ }\mu\text{m}\times 10\text{ }\mu\text{m}$ 。其实验室芯片的阵列数已超过到 1 000 000 种探针。

除基因芯片的制备以外, 基因芯片的技术还包括: 被检测生物样品的制备、基因物质的提取、扩增和标记, 在芯片上杂交及杂交结果的检测、基因芯片上寡核苷酸探针阵列的设计和杂交信号的分析等, 如图 1 所示。

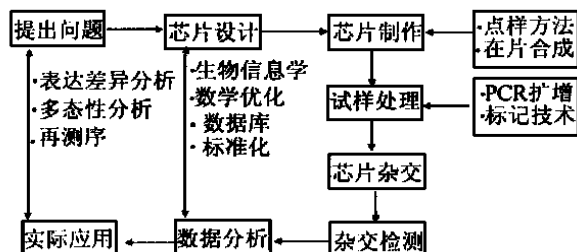


图1. 基因芯片的相关技术示意图

基因芯片的设计将直接影响所制备芯片的信息量、准确性、可靠性和容错性^[13, 14]。针对某一应用目标(如特定基因型检测或者寻找某一组织中的基因表达谱),从相关基因数据库中选取特异性基因序列,使之能够通过与基因杂交给出明确、可靠、易于分析的序列信息;根据已确定的基因序列,设计一组探针组合,使所设计的探针组合对靶基因的杂交特异性强,探针之间的关联性好。即使在杂交过程中产生个别错配的情况下,通过对杂交阵列信息进行综合分析,也可获得正确的信息;探针及其空间布局的优化,包括探针制备工艺的优化和探针杂交的优化等诸多方面。基因芯片杂交结果的检测有多种方法,但目前主要为荧光标记方法。根据获得的荧光谱图,进行数据分析,建立相应的数据库。采用多色荧光探针杂交技术可以大大提高芯片的使用效率、提高它的准确性和检测动态范围。

2 基因芯片在药物研究中的应用

药物的研究和开发通常有二种途径:早期的方法是应用模型动物或活体细胞进行筛选的方法。

通过化合物直接作用于模型动物或活体细胞, 确认其对疾病表型的反应。这种直接通过生物系统进行药物筛选的方法是非常有效的。它的缺点是很难给出清晰的药物分子作用机理和毒性机理。现代药物筛选则首先确定药物所作用的生物靶分子, 然后通过结构生物学的方法, 设计出一系列对靶分子具有抑制和激活等作用的化合物分子, 通过高通量的靶分子活性检测方法快速找出与所选靶分子特异性强, 作用效率高的化合物。然后对其再进行生物体代谢毒理分析和临床试验, 这种方法能够给出清楚的针对疾病过程药物的分子作用机理。但是, 生物体是一个十分复杂的分子网络体系, 仅仅针对少数几个靶分子来筛选化合物, 很难对药物的效率、特异性、代谢能力和毒性等进行客观综合评价。如何在药物筛选的初期, 在确定生物活性的同时, 能够对其毒性和化合物的体内代谢过程进行评估, 不仅可缩短药品的研发周期, 节约大量的研究资金, 同时能够研制出更为有效和安全的药物, 如图 2 给出了基因芯片技术在药物研究的应用示意图。

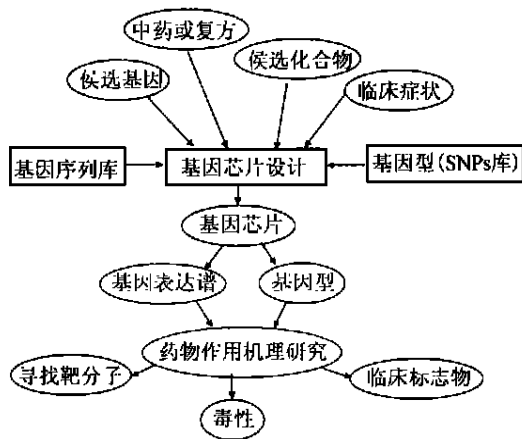


图 2 基因芯片在药物开发和评价以及中药现代化中的应用

2.1 基因表达谱差异的检测

基因芯片的一个重要应用是检测生物体中不同基因的表达水平, 基因芯片可以通过比较不同个体或物种之间以及同一个体在正常和疾病状态下基因表达的差异, 寻找和发现新的基因, 研究发育、遗传、进化等过程中的基因功能, 揭示不同层次上多基因协同作用的生命过程。这一方面有助于研究人类重大疾病如癌症, 心血管病等相关基因及其相互作用机理, 同时, 在药物研究方面, 通过检测药物作用对生物体中基因表达水平的影响, 从整个

生物体系的层次上, 研究药物对基因调控和表达网络的影响, 从而获得药物的分子机理和药物对不同生物分子途径的作用。基因表达芯片将为研究化学药物对细胞或组织中不同基因的相互作用提供一个高效的工具。

虽然许多疾病具有相似的表型, 其分子的机制可能相差很远。在肿瘤相关基因组中基因转录和表达水平将会产生很大差异。基因芯片可以方便地在整个基因组上扫描, 确定癌细胞中表达异常的基因, 对于肿瘤细胞进行分类和治疗, 寻找新的药物作用靶点是十分有价值的。Golub^[15] 等人应用 50 个 cDNA 探针组成的基因芯片, 通过检测基因表达的差异进行癌症分类和诊断, 成功地应用于人类急性白血病的分类。他们应用这种新方法在没有其它辅助诊断结果的情况下, 可以区分出急性髓细胞性白血病 (AML) 和急性淋巴细胞性白血病 (ALL)。并预期这种方法还能够给出新的白血病种类。

结合酵母和大肠杆菌的基因组序列信息, 通过组织表达差异来寻找药物作用位点, 可以进行药物的高效筛选, Gray 等^[16] 把基因芯片药物设计和组合化学集成在一起, 针对 Cdc28p 的活性位点设计新的化学抑制剂, 检测了它们在基因组水平上对生物体的影响, 获得二类结构。Duke 大学人类基因组中心的 Roses 教授, 用基因芯片技术, 鉴定了一种引起肌萎缩侧索硬化病 (Lou Gehrig 病) 的基因, 鉴定出一种载脂蛋白 E (apo E) 是引起该病的一个主要基因因子。这一新的药物靶点发现, 为新的化学药物设计提供指导。

现在, 人们已经清楚地认识到在细胞内药物和蛋白质的相互作用 (包括特异性和非特异性的相互作用), 将会改变细胞体系的基因动态表达水平。表 1 给出了一些药物对于某些基因表达的影响^[6]。

表达型基因芯片的应用将使新药物发现更为有效、安全和快捷, 特异性强, 降低制药厂对新药物投资的风险。Affymetrix 公司已经开始制作一个把所有已知的 EST 序列制备在一个 100 万种探针/ cm^2 的高密度基因芯片上, 这不仅可以使基因功能的研究和寻找新的基因, 同时对于诊断标志物, 药物分子机理和作用, 药物代谢, 安全评价 (临床试验前) 等方面提供功能更为强大的手段。

表 1. 部分化学药物对基因表达的影响

化学药物	药物作用后表达水平变化较大的基因
A cetaminophen	CYP1A 2 CYP2E1, CYP3A 4
Ciprofibrate	COX- II, 钙依赖性 CPLA ₂
Clofibrate	PPAR α , 乙酰 CoA 氧化酶, CYP4A1, CYBP (II)
Dexamethasone	芳基转硫酸 IV, 酪氨酸氨基转移酶, 羟基类固醇转硫酸 α , GST's, Yb1, Yb2, and Yb2, 金属硫因-I, -II and- III
Dimethylnitrosamine	补体 C3, 血清淀粉体 A, 2S8 核糖体蛋白, CYP7 MCL-1, 主要尿蛋白, IFN 诱导单核因子
Dopamine	CREM, CHOP, MKP-1
Fenofibrate	肾上腺质萎缩样蛋白, 肝细胞连接酶, PMP70, 载脂蛋白 A I, A II, and, A IV, 长链乙酰辅酶 A 合成酶
Gemfibrozil	1 β 羟基类固醇脱氢酶 IV, 乙酰 CoA 氧化酶
Lovastatin	CYP2B1/ 2 CYP3A1/ 2, CYP4A
Phenobarbital	5-氨基乙酰丙酸合成酶, 苯巴比妥诱导 P450, 纤维蛋白原 β 和 γ , 肾葡萄糖合成酶, 载脂蛋白 B, EF1 类似物, 补体因子 H 类似物
Phenytoin	N-CAD, 胶原 IV 和 VI c-jun, CRBP-2, Bcl-2, RAR α , TGFA β 2, EMX-2, PAX-3R75251 血浆睾丸酮, 血浆雌二醇, 血浆 17 α 羟孕酮
Tacrolimus	TGF β 1, 二聚糖, 肌健蛋白, 纤维粘连蛋白, 胶原质, PAL-1
Valproic acid	5, 10 亚甲基四氢叶酸, 叶酸结合蛋白
Wy14, 643	1 β 羟基类固醇脱氢酶 IV, α 2u-球蛋白, CYP2C11, P450 芳香酸, 短链 3-羟乙酰 CoA 脱氢酶, 短链特异性 3-酮乙酰 CoA 硫解酶, 乙酰 CoA 硫解酶, 乙酰 CoA 合成酶 苹果酸酶, 乙酰 CoA 氧化酶

2.2 基因多态性与药物的应用

人类基因组计划完成的图谱仅仅包含了一组特定个体的完整的基因序列。个体与个体之间的基因组 DNA 有千分之几的差别。人们相信, 这种差别决定了个体对于疾病的易感性和对于特定药物的代谢能力的差异。单核苷酸多态位点 (SNPs) 是一种最重要的 DNA 水平的差异, 单核苷多态性 (SNP) 是 1 种二等位基因的, 是指基因组内特定核苷位置上存在两种不同的碱基^[17], 国际上许多大的制药公司都在建立人类基因组多态库。SNP 计划首先希望鉴别出已知基因编码区的 α SNP, 并找出 α SNP 对基因功能的影响。中国人基因多态性的研究也已经启动。

在通过美国 FDA 的批准并进入市场以前,大部分药品要进行了数以千计病人长达五年甚至更长时间的安全性研究以及临床的检验。但是,它们仍然会引起十分严重和不可预测的不良反应。根据美国医学学会杂志 1998 年发表的研究报告,在 1994 年大约有 220 万病人对药物产生不良反应,其中 106 万人死亡。

基因型与药物有效性关系是药物基因组学的一个重要研究内容。药物的研究和开发正在从一种药物适用于所有人群的时代,转变成根据基因组的差异开发出以适用于某一个体或人群的个体化药物。一个全新的医疗和药物的概念将会出现在世人面前,基因芯片将为这一变革提供了手段。

在发达国家中已经开发出一些可以检测个体与药效关系的基因检测试剂,并已用于临床。瑞典的 Gemini Genomics AB 公司开发了一种基因检测试剂来决定是否采用 ACE 抑制剂进行治疗,ACE 抑制剂是高血压治疗中应用较广的药物。根据美国国家卫生院统计,在美国每年约有 2400 个儿童和成人死于急性淋巴性白血病,adverse topurine 是一种特效药。但是,大约有 10%~15%的儿童对于该种药物的代谢太快或太慢。代谢太快则正常的剂量就不可能获得好的疗效,而代谢太慢则药物可能积蓄到致死量,产生过大的毒性。为此,应用一种基于基因检测的 TPMT 技术,来判断病人是否可以采用 adverse topurine 治疗,并为病人选择适合的化疗药物的剂量。但对于大部分毒性很大的其它肿瘤化疗药物,目前尚无测试的方法。

基因芯片技术的飞速发展以及人们对于 SNP 功能认识的加深,有可能在未来的 10 年内为每一个人建立一个基因多态位点的档案。Affymetrix 公司在 1999 年生产出 GeneChip (r) HuSNP (tm) Mapping Assay 基因芯片,可以同时检测覆盖 22 条常染色体及 X 染色体的 1500 个已知位点 SNPs,为分析 SNPs 提供了便捷的方法。Wang 等^[18]应用凝胶测序法和高密度基因芯片,对 2.3Mb 人类基因的 SNP 进行筛查。确定了 3241 SNPs 位点,其中 2227 位点用来构建基因图。在此基础上,发展了一种可以用于同时检测 500 人类 SNPs 的基因芯片,显示了大规模鉴别人类基因型的可能性。Nalushka 和范建斌等^[19]用高密度芯片在 75 个非洲和北欧居民的 28Mb 的基因序列中获得了 1480 个等位基因,对人

类基因中 SNP 的性质、图像以及频率进行了系统和全面的扫描,并寻找他们与血压异常性疾病的关。芯片鉴别出 874 个人类 SNPs。其中 22% 用 DNA 测序方法进行确认,检出 SNP 的最低平均等位频率为 11%。其中在编码区 SNPs (cSNPs) 有 387 个,54% 会导致蛋白质序列的变化,可引起蛋白质变化的 SNPs 占总的 SNPs 38%。应用个体的基因信息档案,来为该特定病人群体确定最佳的药物将会成为现实。基因组的变异和缺失能够引起人类一些疾病或提高人们对于某些疾病的易感性。检测这类基因突变将开发出新的基因药物,通过基因药物的治疗来弥补人类基因组中缺陷。

通过基因芯片可以快速地检测和确定致病微生物的基因,鉴别不同亚型或突变株的病毒和细菌,分析和检测外源性基因组。特别是寻找确认病菌耐药基因将有利于帮助人们合理用药和合理治疗,开发新的抗耐药菌株的新药。Troesch 等^[19]应用基因芯片对具有重要临床价值的分支杆菌(包括肺结核菌及非典型分支杆菌)的所有基因型进行检测。分支杆菌在人体中能引起肺结核,通常用药物作为第一治疗方案。基因芯片可鉴别出抗利福平的分支杆菌种群。他们用基因芯片从 27 个不同临床表现病人的 70 株分支杆菌中分离出 15 种抗利福平的菌株。这将为用基因芯片诊断分支杆菌感染以及指导用药提供了有效方法,对于研制新型的检测试剂的研制,寻找高效的靶分子以及开发新一代药物具有重要的价值。

3 基因芯片在中药研究中的可能应用

中药是我国人民通过长期的实践和经验总结,被证明为十分有效的传统药物。从分子水平上弄清中药作用机理及其代谢过程是目前我国中药研究面临的一个重要问题。中药的药理作用一般认为是多靶点和多种机理协调共同作用的结果。通过分离和分析中药的有效化学成分,应用化学药物研究的方法研究其分子作用过程,能够发现一些重要的化学药物。然而,生物体中基因并不是独立地发挥作用的。生物体不同基因形成一个相互作用的复杂网络,对单个基因位点的作用可能对另外的基因表达产生影响。目前常规的生物化学和分子药理学分析和研究方法是很难搞清像中药复方这样复杂的机理。中医中药的研究应该从生物整体

系统的角度出发, 把分子水平的研究和中医中药的辩证思维方法将结合, 才能从根本上解决这一难题。

药物基因组学和基因芯片为人们从基因网络的层次上分析整个生物体系提供了一个重要的平台。基因芯片可以对细胞的整体基因组的情况进行分析, 使我们能够通过分析和研究药物对生物体基因组的作用, 从而, 有可能寻找多基因作用位点及其对生物体中基因网络的调控作用, 从分子水平上寻找出调节体内阴阳平衡的分子机制, 为验证传统的中药理论提供可能的途径。

我们设想用生物芯片进行中药研究过程包括为: 首先选择一个模型生物(如酵母)体系, 它有明确的基因序列, 已有较多的基因表达数据库, 并力图按照中医的理论对基因的网络及其功能进行分类、分析和解释。然后, 建立每一味中药对酵母细胞作用引起的分子表达谱的改变, 通过细胞内基因网络对该药物的反应, 进行对比和分析, 从分子水平上确定该味药物的性质, 建立基于酵母细胞的单味中药的基因表达谱数据库, 争取把单味中药的药性与其对基因的作用机制相对应, 并据此来划定每一味中药的性质。最后, 研究不同单味药物的组合作用, 不同的复方配伍对生物体基因表达谱的作用, 从而确定中药整体的作用机制。争取通过上述研究和资料积累, 从传统的中医中药理论出发, 在生物体基因网络与中药相互作用的角度, 建立现代的中医中药理论。

参 考 文 献

[1] 马立人, 蒋中华主编. 生物芯片[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000 232

[2] 陆祖宏, 何农跃, 赵雨杰等. 基因芯片的研究和应用. 见: 王保华, 罗立民主编. 生物医学电子高级教程(第一册)[M]. 南京: 东南大学出版社, 2001. 235-256

[3] Schena M. *DNA Microarrays*[M]. Oxford University Press, Oxford, 1999.

[4] Marshall A and Hodgson J. DNA chips: An array of possibilities[J]. *Nature Biotechnology*, 1998, **16**: 27-31.

[5] Ramsay G. DNA chips: State-of-the art[J]. *Nature Biotechnology*, 1998, **16**: 40-44.

[6] Bailey(1), Bondan A, Furness L. Pharmacogenomics -it's not just pharma logentics[J]. *Curr Opin BioTech*, 1998, **9**: 595-601

[7] Jones David A, Fitzpatrick FA Genomics and the discovery of new drug targets[J]. *Chemical Biology*, 1999 **3**: 71-76.

[8] Ingelman-Sundberg Magnus, Oscarson Mikael, Mclellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drugtreatment[J]. *Tips*, 1999, **20**: 342-349.

[9] Pease A, Solas D, Sullivan E, et al. Light-generated oligonucleotide arrays for rapid DNA sequence analysis[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, **91**: 5022-5026.

[10] McGall C, Lahadie J, Brock P, et al. Light-directed synthesis of high-density oligonucleotide arrays using semiconductor photoresists [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1996, **93**: 13555-13560

[11] Maskos U, Southern EM. Oligonucleotide hybridization on glass supports: a novel linker for oligonucleotide synthesis and hybridization properties of oligonucleotide synthesized in situ[J]. *Nucleic Acid Res*, 1992, **20**: 1679-1684

[12] 陆祖宏, 何农跃, 赵雨杰. 制备化合物微阵列芯片的新方法及由该方法制备的化合物微阵列芯片[P]. 中国专利: CN98111220X, 国际专利: PCT/CN99/00013

[13] 孙 啸, 王 晔, 赵雨杰. 一种高密度基因芯片设计的新方法[J]. 电子学报, 2001, **29**(3): 293-296

[14] 孙 啸, 王 晔, 何农跃. 生物信息学在基因芯片中的应用[J]. 生物物理学报, 2001, **17**(1): 1-6

[15] Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring[J]. *Science*, 1999, **286**: 531-537

[16] Gray N, Wodicka L, Thunnissen A M, et al. Exploiting chemical libraries, structure, and genomics in the search for kinase inhibitors [J]. *Science*, 1998, **281**: 533-538.

[17] 张思仲. 人类基因组的单核苷酸多态性及其医学应用[J]. 中华医学遗传学杂志, 1998, **16**: 119-121

[18] Wang D, Fan J, Siao C, et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphism in the human genome[J]. *Science*, 1998, **280**: 1077-82.

[19] Halushka MK, Fan JB. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis[J], 1999, **22**: 239-247

[20] Troesch A, Nguyen H, Miyada G, et al. Mycobacterium species identification and rifampin resistance testing with high-density DNA probe arrays. *Journal of Clinical Microbiology*[J], 1999 **37**: 49-55

Application of Genechip Technology in Drug Discovery and Development

LU Zu-Hong, HE Nong-Yue, SUN Xiao
National Laboratory for Molecular and Biomolecular Electronics (Chien-Shiung Wu Laboratory), Southeast University, Nanjing 210096, China

ABSTRACT DNA microassay technology is a useful tool for rapid and low-cost detection and analysis of a large quantity of nucleic acid sequences in cell or tissue, which has been used for screening and evaluating of drug chemicals, and finding and selecting new drug target molecule, toxic mechanism of drugs, and drug interaction mechanism. DNA microassay technology will play important role in the modernization to establish the Chinese medicine.
KEY WORDS Genechip; Drug Discovery; Chinese medicine; Drug development and research

中国自 然科学核心期刊 最新排名 《中国药科大学学报》居药理学类核心期刊第 7 位

根据最新出版的 2000 年《中文核心期刊要目总览》(第三版)统计结果,《中国药科大学学报》已从 1996 年(第二版)药理学类核心期刊的第 13 位跃居至第 7 位,这是中国自然科学核心期刊的最新排名,也是对《中国药科大学学报》学术影响力的最新评价。

研究报告采用的检索工具是中国药文学文献光盘数据库、中国科学引文数据库,所涉及的医药期刊为 392 种和 776 种,从中选取 14 种为药理学类核心期刊,综合筛选的指标有被索量、被引量、载文量、被摘率、影响因子等。通过对统计结果作换算,并征求专家意见,各筛选指标的数据由它们在各分类学科中所统计的数据累加而成。评选委员为北京大学图书馆和原北京医科大学药学院、基础医学院的研究人员及鉴定专家,引文分析的来源刊为中国科学引文数据库,故其评选结果具有较高的权威性及客观性。

药理学类核心期刊表

序号	刊名	序号	刊名
1	药理学学报	8	中国药理学与毒理学杂志
2	中国药理学报	9	中国抗生素杂志
3	中国医院药理学杂志	10	中国药理学通报
4	中国药理学杂志	11	中国医药工业杂志
5	药物分析杂志	12	中国临床药理学杂志
6	新药与临床(改名为:中国新药与临床杂志)	13	现代应用药学(改名为:中国现代应用药学)
7	中国药科大学学报	14	中国新药杂志

(源引自《中文核心期刊要目总览》2000 年版)