

生物代谢表型研究进展

周小伟, 钟瑞敏, 郭红辉*

(韶关学院 英东食品科学与工程学院, 广东 韶关 512005)

摘要: 生物代谢表型的概念被广泛应用于药物代谢组学和营养基因组学中, 并且为个人治疗提供新的研究方法。与模糊的代谢表型的概念不同, 生物代谢表型有着明确的定义。生物代谢表型主要由生物体的基因组、肠道菌群、生活环境及外源物的摄入共同决定, 并且可以用 4 个标准进行描述: 代谢物的有无、代谢物的含量(浓度)、代谢物之间的比值及代谢概况。依据这 4 个标准所建立的模型在生物学研究中很有意义, 作者在最后将这一模型应用于黄曲霉毒素 B1 的研究中, 试图为该模型的应用提供新的思路。

关键词: 生物代谢表型; 药物代谢组学; 营养基因组学; 黄曲霉毒素 B1

中图分类号: Q 591.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673—1689(2015)07—0673—06

Review on Metabotype

ZHOU Xiaowei, ZHONG Ruimin, GUO Honghui*

(Yingdong College of Food Science and Technology, Shaoguan University, Shaoguan 512005, China)

Abstract: Metabotype concept has been widely used in pharmacometabonomics and nutrigenomics, which also provides a new bioanalytical territory for personalized treatment. Different from the metabolic phenotype, metabotype has a clear definition. Metabotype is mainly determined by the genome, the intestinal flora, environment and the intakes, which can be described by four criteria, i. e., metabolites, their concentrations, their ratios and the metabolic profiles. The model established via the four criteria, which is useful in the biological field, was applied to study Aflatoxins B1 in this paper, providing a new perspective for its application.

Keyword: metabotype, pharmacometabonomics, nutrigenomics, Aflatoxins B1

生物代谢表型(Metabotype)的概念^[1]最初由Gavaghan CL等人于2000年提出。为了描述遗传基因不同导致的生化及生理信息差异,他们将生物代谢表型定义为“基于对细胞类型、生物体液及生物组织的分析,用多种参数近似的描述处于特定生理

状态的生物体”。生物代谢表型与代谢表型(Metabolic Phenotype)略微不同,可以说,生物代谢表型涵盖了代谢表型。随着研究的推进,代谢表型概念的使用是个逐步广义化的过程。外源物在机体内的代谢状态可由代谢表型描述。生物体的基因与

收稿日期: 2014-09-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(81172655);广东省高等学校高层次人才项目(2011-128)。

作者简介: 周小伟(1986—),男,江西吉安人,助教,主要从事食品营养与卫生研究。E-mail:zxwqub@163.com

* 通信作者: 郭红辉(1977—),男,河南西华人,教授,主要从事食品营养与卫生研究。E-mail:guohh1999@126.com

其所处的环境因素相互影响,这种共同作用赋予了生物体在这特定的生理状态下的独一无二的生物代谢表型。因此,如果需要考察某种因素对生物体的影响,研究其特殊的生物代谢表型有着重要意义。生物代谢表型主要由生物体的基因组、肠道菌群、所处环境及其摄入的外源物共同决定^[2]。目前,生物代谢表型通常由4个指标来描述,分别是:代谢物的有无、代谢物的浓度、代谢物之间的比值以及代谢物的整体信息。在这4个指标中并没有生物体的基因及环境信息,然而基因及环境的影响却能在这四个指标中体现出来。

在研究生物代谢表型的方法中,质谱(mass spectrometry, MS)、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、红外光谱、库伦分析、紫外吸收及荧光散射等手段可用于代谢物的检测,魔角转角核磁共振技术(magic angle spinning(MAS)NMR)可对完整的组织进行检测^[6]。在研究生物代谢表型的研究中,最常用的是质谱及核磁共振技术。

值得指出的是,Johnson CH在给生物代谢表型的定义上走的更远。他将基因、环境及肠道微生物信息包括进生物代谢表型中,虽然目前为止这些信息还不能被完整的获得,但这种更加全面的概念却能精确的描述生物代谢表型。

1 生物代谢表型的决定因素

生物体的生物代谢表型由其基因组、肠道菌群、生活环境(包括压力、膳食及生活方式)及外源物(包括药物、化妆品、环境污染及食品添加剂等)的摄入共同决定。这些因素在每一个个体中的不同决定了每个生物体都有独一无二的生物代谢表型。

1.1 基因对生物代谢表型的影响

基因是遗传的物质基础,其通过复制传给下一代,使得亲代与子代有相似的性状。然而,基因的细微改变,也会使同种生物的生物代谢表型产生变化。在区分不同的酵母突变体时,传统的方法是研究它们在不同的培养基上的生长曲线。然而,Raamsdonk^[3]发现有一些不同的酵母突变体,它们的生长曲线非常相似。但通过核磁共振波谱进一步研究,发现这些不同的突变体的代谢型态是不同的。在人体中,AKT1 G205T基因型态会影响与肥胖相关的代谢表型。研究表明,在基础代谢下,带有GG基因型态的男性与带有T等位基因的携带者比,具

有更低的最大耗氧量和更高的身体脂肪含量、皮下脂肪含量和胰岛素含量^[4]。过氧化物酶体增生物激活受体在人体代谢及一些疾病中,例如血脂异常、II型糖尿病和肥胖,扮演重要角色。在分析II型糖尿病患者后发现,过氧化物酶体增生物激活受体与体重指数(body mass index)、高密度蛋白胆固醇及瘦素等密切相关^[5]。因此,在同一物种的不同个体中,无论基因的差异能不能体现在表观型态上,其代谢表型却能充分体现将其基因型态的差异。

1.2 肠道菌群对生物代谢表型的影响

人体肠道菌群能提供生长发育所需的营养,并对调节上皮组织发育和体内免疫系统有重要作用^[6]。研究人体微生物组学和微生物在体内的分布及组成,对于了解人类基因与个体的多样性有重要作用^[7]。在对超重儿童肠道菌群组成的预测研究中发现,肠道菌群的紊乱一般先于超重出现。在早期,正常体重儿童肠道中双歧杆菌的数量比超重儿童更多,而超重儿童中,其早期肠道中金黄色葡萄球菌的数量更多^[8]。因此,特定的肠道菌群会影响儿童的体重,从而影响儿童的生物代谢表型。人体肠道中有大约 10^{13} ~ 10^{14} 个微生物,其基因组总和至少是人体基因组的100倍。Steven R. Gill, et al^[9]通过对两个健康成年人粪便中的DNA进行分析,丰富人们对糖、氨基酸和外源物代谢途径,甲烷形成及维生素合成机制的了解,更加全面的展示了肠道菌群对人体代谢的影响。

1.3 生活环境对生物代谢表型的影响

不同的压力环境会引起生物体的不同反应。对在慢性束缚下的大鼠进行研究表明,其血浆中的乳酸、胆碱、N-乙酰糖蛋白和饱和脂肪酸含量升高,而不饱和脂肪酸、血糖及高密度脂蛋白胆固醇含量降低^[10]。近年来,人们也越来越明确了膳食对生物代谢表型的影响。在中国、日本、英国及美国4个国家的17个人群中年龄在40~59之间的4630个个体进行分析后,Elaine Holmes, et al^[11]发现,因为膳食、心脏病/中风发生概率的差异,东亚人群和西方人群的尿液中代谢物组成非常不同。其中,尿液中的丙氨酸及马尿酸可以反映膳食及肠道菌群的情况,同时也与个体的血压相关。健康的生活方式对人体机能十分有益。与对照人群相比,进行Tuebingen生活方式干预的人群个体内脏脂肪含量降低,并且胰岛素敏感性提高。虽然这种生活方式干预不能预防II型糖尿

病和心脏病,对治疗却有积极的影响^[12],表明健康的生活方式对人体机能十分有益。生活环境对生物体的影响表现在外观和代谢情况上,每个人的生活环境都不可能完全相同,所以,通过研究环境对生物代谢表型的影响,有助于区分不同个体间生物代谢表型的差异,从而为未来开发个人治疗(personal therapy)提供基础。

1.4 外源物对生物代谢表型的影响

对人体而言,外源物通常指药物、化妆品、环境污染物及食品添加剂等。对小鼠的研究发现,过去作为指甲油原料之一的邻苯二甲酸二丁酯会削弱小鼠体内的琥珀酸降解机制,促使体内琥珀酸含量增高,导致线粒体机能发生障碍^[13]。黄曲霉毒素(Aflatoxins)主要由黄曲霉和寄生曲霉产生,能污染多种农作物,其中玉米、花生最易受污染。而黄曲霉仅产 B1 和 B2。黄曲霉毒素 B1(AFB1)是目前已知致癌性和毒性极强的真菌毒素之一,变质的玉米和花生产生的黄曲霉毒素可以经由食物链进入人和动物体内,危害人体健康。此外,黄曲霉毒素性质稳定,其产生的黄曲霉菌在自然条件下较易生长繁殖,并产生具有毒性的黄曲霉毒素,此毒素可对人类造成致突变危害、肝癌危害等。外源物通过影响机体的代谢途径,改变个体的生物代谢表型,从而达到增强或减弱机体某种功能的效果。

2 生物代谢表型的描述

生物代谢表型为人们用数学语言描述生物体提供了一个新的概念。然而,目前用来描述生物代谢表型的数学模型非常有限。Nabil Semmar 提出采用 4 个标准描述一个生物体的代谢表型,分别是:代谢物的有无、代谢物的含量(浓度)、代谢物之间的比值及代谢概况。这 4 个标准可以分别或者综合起来描述生物系统,并可以在不同的生物领域中作为生物标志物。

从生理学方面来说,生物代谢表型可体现在性别、年龄和生物多样性上;在营养学方面,动物和人体不同的膳食结构、植物的次级代谢产物都与生物代谢表型相关;在医学方面,生物代谢表型可指示不同的病症及中毒程度等;在环境学方面,用植物的次级代谢产物概况描述的生物代谢表型可用来分析不同的条件下(温度、光照、湿度等)植物的生理状态。

2.1 代谢物的有无

特殊代谢物的有无是分析代谢组学的重要指标,对生物代谢表型的分类有重要参考价值。对 B6C3F1 小鼠和 SD 大鼠尿液的 ¹H NMR 图谱进行分析发现,在小鼠尿液中存在胍酸和三甲胺,而大鼠尿液中却没有。因此,胍酸和三甲胺的出现与否可作为区分这两种动物的指标。水果及豆类也可以根据其次级代谢物进行分类,黄酮醇、黄酮、黄烷酮、异黄酮、黄烷醇及花青素分别在洋葱、香菜、柑橘、豆类、绿茶及黑莓中含量较高。在丙烯工业中,如果人体过多的暴露活性烷化剂,就会在体内产生 DNA 加合物,例如在工人的白细胞中就可能检测到氧化苯乙烯-O-6 鸟嘌呤。

2.2 代谢物的浓度

动物中一些代谢物的浓度与其年龄、性别及体重等密切相关。例如,雌性大鼠体内甘油三酸酯含量比雄性大鼠高,此外随着大鼠年龄的增加,体内柠檬酸和 2-酮戊二酸逐渐减少,而牛磺酸和肌酐逐渐增加。肥胖人群粪便中短链脂肪酸含量比正常人群的高大约 20%;低温会导致植物花青素的合成能力降低;温度每上升 10 ℃,橘树向空气中释放的 β 萜烯足烯就会增加 5~6 倍。

2.3 代谢物之间的比值

代谢物的比值经常被用来描述人群的生理状态。超重人群体内醋酸与丁酸及醋酸与丙酸的比值比正常人的要高。对高加索人的尿液进行代谢组学分析后发现,其女性体内的高加羟皮质醇与皮质醇的比值比男性的要高,这个比值也可指示 CYP3A 的酶活。另外,乳酸水平与血糖水平的比值可作为癌细胞的生物标志物之一,在有氧环境下,血糖向乳酸的转化会激发癌细胞增殖的信号路径,而癌细胞在代谢血糖及谷氨酰胺上能力更强。

2.4 代谢概况

代谢概况也可以用来区分动物的种类、年龄、性别及生理状态。大鼠体内的甲酸、肌酐、马尿酸、二甲基、二甲胺、富马酸二甲酯等的含量比小鼠高,而牛磺酸和甜菜碱含量相对较低。给 SD 大鼠断水 48 h 后发现其体内牛磺酸、马尿酸、2-酮戊二酸、琥珀酸和柠檬酸的含量降低,而肌酐含量升高。与“代谢物有无”这个标准不同的是,代谢概况更能准确详尽的描述生物代谢表型,其提供的大量代谢组学数据为系统生物学建模提供了数据基础。而“代谢

物的有无”是确定生物标志物的良好参考标准,其突出特点是分析简便,在检测生物的生理状态方面快速有效。

3 生物代谢表型的应用

3.1 在药物代谢组学中的应用

对于同一种病症采用相同的疗法,也可能会因为病人的不同而产生完全不同的疗效。产生这种结果的原因是多方面的,其主要原因是治疗效果对病人的生理状态有极大的依赖,例如,病人的基因型态、生理因素及环境因素等,这种生理状态即是病人的生物代谢表型。

针对不同病人开发个人诊疗手段是未来医学的发展趋势。药物代谢组学即是通过分析生物代谢表型,预测药物在体内的代谢状况^[14]。作为开发个人诊疗的重要手段,药物代谢组学认为人体代谢型态的多样性是药物产生不同疗效或副作用的主要原因^[15]。

Clayton TA et al.^[16]对一种镇痛药——对乙酰氨基酚的代谢研究结果表明,药物的代谢状态、肝损伤情况及个体用药前的生物代谢表型之间确实存在着联系。他们发现在摄入对乙酰氨基酚前,个体的生物代谢表型(基于对摄入对乙酰氨基酚前个体尿液的代谢组学分析)与对乙酰氨基酚的代谢状态有十分明确的联系。如果人体分泌相对较多的对甲酚-O-硫酸,则在摄入对乙酰氨基酚后,会分泌相对较少的对乙酰氨基酚-O-硫酸及相对较多的对乙酰氨基酚-O-葡萄糖苷酸。这是因为对甲酚及对乙酰氨基酚都是芳香酚化合物,其在结构上类似,因此有竞争硫酸的作用。可以想象,如果在膳食中缺少含硫氨基酸以及体内对甲酚分泌较多,则在摄入对乙酰氨基酚后就有可能产生对这种药物的中毒反应^[17-18]。因此,这一研究为药物代谢组学在人体中的有效应用提供了证据,为开发个人诊疗迈出了实质性的一步。

然而,用药前的生物代谢表型似乎并不能充分预测药物的代谢情况。另一项独立的研究分析了58名健康志愿者接受对乙酰氨基酚治疗的情况。研究采用丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)及伽马谷氨酰转移酶(GGT)作为肝损伤指标,发现用药前的尿液代谢概况并不能预测肝损伤情况。通过分析用药前后尿液代谢概况的差异对预测肝损伤却十分有效。对不同时期的生物代谢表型进行分

析可有效的预测药物副作用的发生,为预防和治疗药物副作用提供依据。

人体肠道的微生物菌群是影响生物代谢表型的重要因素。给无菌(Germ-free)大鼠摄入大豆异黄酮后,并不能在其尿液中检测到有药物活性的大豆异黄酮代谢物,而在大鼠中接种可产生雌马酚的人体肠道菌群后在其尿液中检测出了这些有活性的代谢物。

作为常用的免疫抑制药物,他克莫司是肝脏及肾脏移植患者的首选。但是,这种药物的治疗指数范围狭隘,并且产生的个体差异很大。Phapale et al.^[19]通过分析在用药前4个个体尿液的代谢概况,发现个体的生物代谢表型对预测他克莫司的代谢十分有效,这对他克莫司在临床上的用量具有指导意义。

3.2 在营养基因组学中的应用

传统营养学旨在了解营养物质的结构和性质,研究其对人体的营养效果^[20]。这类研究主要集中在对营养物质的分析上,而对其与人体的相互作用缺乏考虑。所有人有一个平均的膳食需求是大多数营养学研究的前提假设,这些研究并不依据不同的营养需求将人群进行分类。因此,当人群的营养需求差异显著时,这类营养学研究结果就会失效^[26]。因此,传统营养学所面临的问题日益明显,相同营养膳食在不同个体中的效果不尽相同,功能性食品在一些人群中也不能发挥疗效。研究营养物质对生物体代谢的影响以及进一步研究营养物质对个体的影响成了现代营养学的重要任务。营养基因组学以个体差异为前提,研究膳食及营养干扰对代谢系统的影响^[21]。

虽然人类的基因都相差无几,但基因中的密码子序列却存在差异,在超过1%的人群中存在大于一千万个单核苷酸突变^[22]。一些常见的单核苷酸突变在至少一半的人群中存在5%的概率。因此,分析基因中的单核苷酸突变是营养基因组学的研究手段之一。

5,10-甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)在人体中参与了叶酸的代谢,而这种酶基因中存在的一种普遍单核苷酸突变(C677T等位基因)会导致酶活性的降低。在携带这种纯合子基因人群的血浆中,半胱氨酸的含量会很高,因此,这类人群需要摄入足量的叶酸来降低血浆中半胱氨酸的浓度^[23]。在低

胆碱膳食下,携带单核苷酸突变(MTHFD1-G1958A)的绝经前妇女比非携带人群更容易产生胆碱缺乏症状^[24],且低胆碱的膳食更容易使这类人产生功能紊乱或损伤^[25]。

作为一种硒蛋白,硒蛋白P(Selenoprotein P, SePP)有转运及抗氧化的作用,其在体内两种存在形式的蛋白相对分子质量分别为 5×10^4 和 6×10^4 。Méplan et al. 通过考虑 SEPP-1 基因上的单核苷酸突变,研究了硒膳食补充与这两种亚型的 SePP 蛋白在人体内丰度之间的关系。实验以健康志愿者、结肠癌患者及对照人群为研究对象,收集他们在摄入硒前后的血浆,并用免疫印迹(Western Blot, WB)研究血浆中两种亚型 SePP 蛋白的含量。结果显示,在健康人群中,两种亚型 SePP 蛋白的丰度与 SEPP 基因中单核苷酸突变有关,但这种关联却不存在与硒摄入之后;在大肠癌患者中,相对分子质量为 6×10^4 的 SePP 亚型蛋白含量相对较少^[26]。因此,研究者认为,相对分子质量为 6×10^4 的亚型蛋白有利与减少大肠癌的发生,并且硒对于预防癌症有一定作用。

4 展 望

每个生物体是不是都有自己独特的生物代谢表型,生物代谢表型是否存在,Michael Assfalg, et al^[27]。对不同人在不同时间的尿液进行 NMR 分析后发现,在个人的代谢图谱中存在着一些特殊的不变的特征,这些特征可以指向个人,因此个人的生物代

谢表型确实存在。

生物代谢表型为个人治疗提供了很好的研究方向,并且生物代谢表型的应用可以更加广泛。比如说,目前黄曲霉毒素 B1(AFB1)的毒理研究主要有两个重要问题有待解决:1)为什么雄性大鼠对 AFB1 的敏感性比雌性的大? 2)为什么肝脏的毒性比肾脏的大? 生物代谢表型就提供了很好的思路:可以针对性别差异,对雄性及雌性大鼠建立生物代谢表型(比如,雄性大鼠的生物代谢表型为 M,雌性为 F),再给雄性及雌性大鼠摄入 AFB1,建立对应的生物代谢表型(比如,摄入 AFB1 的雄性大鼠的生物代谢表型 MO,摄入 AF 的雌性大鼠的生物代谢表型 FO),AFB1 对雄性大鼠的影响则表现在 MO-M 上,AF 对雌性大鼠的影响则表现在 FO-F 上。比较 MO-M 与 FO-F 的差异,也许可以为找出反应性别差异的代谢物,为进一步的研究提供方向。另一条思路是:大鼠在摄入 AFB1 后,由于个体的差异,每个大鼠表现出的肾毒性程度是有轻有重的。针对肾毒性的轻重,对大鼠建立生物代谢表型(比如,肾毒性重的生物代谢表型为 H,轻的为 L),对比 H 与 L 的差异,可以尝试找出反应肾损伤差异的代谢物。

生物代谢表型为整合生物体的代谢信息提供了很好的模型。也许在将来可以将生物代谢表型与基因型态、蛋白水平的表达及转录水平的表达相结合,这种有机的结合为系统生物学的进一步发展提供研究基础,也许可以促使生物学研究迈出一大步。

参考文献:

- [1] Gavaghan C L, Holmes E, Lenz E, et al. An NMR-based metabonomic approach to investigate the biochemical consequences of genetic strain differences: application to the C57BL10J and Alpk; ApfCD mouse[J]. **FEBS Letters**, 2000, 484(3): 169-174.
- [2] Johnson C H, Patterson A D, Idle J R, et al. Xenobiotic metabolomics: major impact on the metabolome [J]. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, 2012, 52: 37-56.
- [3] Raamsdonk L M, Teusink B, Broadhurst D, et al. A functional genomics strategy that uses metabolome data to reveal the phenotype of silent mutations[J]. **Nature Biotechnology**, 2001, 19(1): 45-50.
- [4] McKenzie J A, Witkowski S, Ludlow A T, et al. AKT1 G205T genotype influences obesity-related metabolic phenotypes and their responses to aerobic exercise training in older Caucasians[J]. **Experimental Physiology**, 2011, 96(3): 338-347.
- [5] Burch L R, Donnelly L A, Doney A S F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- δ genotype influences metabolic phenotype and may influence lipid response to statin therapy in humans: a genetics of diabetes audit and research tayside study[J]. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2010, 95(4): 1830-1837.
- [6] Eckburg P B, Bik E M, Bernstein C N, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. **Science**, 2005, 308(5728): 1635-1638.
- [7] Turnbaugh P J, Ley R E, Hamady M, et al. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world[J]. **Nature**, 2007, 449(7164): 804.

- [8] Kalliomaki M, Collado M C, Salminen S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight[J]. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 2008, 87(3): 534-538.
- [9] Gill S R, Pop M, DeBoy R T, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome [J]. **Science**, 2006, 312(5778): 1355-1359.
- [10] Chen J, Luo H, Zhao X, et al. Study of the plasma metabolic phenotype in rats with chronic immobilization stress[C]//**Natural Computation, 2008. ICNC'08. Fourth International Conference on. IEEE**, 2008, 2: 665-669.
- [11] Holmes E, Loo R L, Stamler J, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure[J]. **Nature**, 2008, 453(7193): 396-400.
- [12] Kantartzis K, Machann J, Schick F, et al. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malign obesity [J]. **Diabetologia**, 2011, 54(4): 864-868.
- [13] Corona G, Rizzolio F, Giordano A, et al. Pharmaco - metabolomics: An emerging “omics” tool for the personalization of anticancer treatments and identification of new valuable therapeutic targets [J]. **Journal of Cellular Physiology**, 2012, 227(7): 2827-2831.
- [14] Wilson I D. Drugs, bugs, and personalized medicine: pharmacometabonomics enters the ring [J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 2009, 106(34): 14187-14188.
- [15] Clayton T A, Lindon J C, Cloarec O, et al. Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment [J]. **Nature**, 2006, 440(7087): 1073-1077.
- [16] Clayton T A, Baker D, Lindon J C, et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 2009, 106(34): 14728-14733.
- [17] Winnike J H, Li Z, Wright F A, et al. Use of pharmaco-metabonomics for early prediction of acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans[J]. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 2010, 88(1): 45-51.
- [18] Bowey E, Adlercreutz H, Rowland I. Metabolism of isoflavones and lignans by the gut microflora: a study in germ-free and human flora associated rats[J]. **Food and Chemical Toxicology**, 2003, 41(5): 631-636.
- [19] Phapale P B, Kim S D, Lee H W, et al. An integrative approach for identifying a metabolic phenotype predictive of individualized pharmacokinetics of tacrolimus[J]. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 2010, 87(4): 426-436.
- [20] Rezzi S, Ramadan Z, Fay L B, et al. Nutritional metabonomics: applications and perspectives [J]. **Journal of Proteome Research**, 2007, 6(2): 513-525.
- [21] Zeisel S H. Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline[J]. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 2007, 86(3): 542-548.
- [22] McVean G, Spencer C C A, Chaix R. Perspectives on human genetic variation from the HapMap Project [J]. **PLoS Genetics**, 2005, 1(4): 54.
- [23] Gibney M J, Gibney E R. Diet, genes and disease: implications for nutrition policy [J]. **Proceedings of the Nutrition Society**, 2004, 63(3): 491-500.
- [24] Kohlmeier M, da Costa K A, Fischer L M, et al. Genetic variation of folate-mediated one-carbon transfer pathway predicts susceptibility to choline deficiency in humans [J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 2005, 102(44): 16025-16030.
- [25] da Costa K A, Kozyreva O G, Song J, et al. Common genetic polymorphisms affect the human requirement for the nutrient choline [J]. **The FASEB Journal**, 2006, 20(9): 1336-1344.
- [26] Méplan C, Nicol F, Burtle B T, et al. Relative abundance of selenoprotein P isoforms in human plasma depends on genotype, se intake, and cancer status[J]. **Antioxidants & Redox Signaling**, 2009, 11(11): 2631-2640.
- [27] Assfalg M, Bertini I, Colangiuli D, et al. Evidence of different metabolic phenotypes in humans [J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 2008, 105(5): 1420-1424.