

· 论 坛 ·

从疾病中医证候分类到分子模块分类

张 弛¹ 张 戈¹ 陈可冀² 吕爱平¹

医学的重要特性之一是对人体健康状态的分类,并藉此进行相应的治疗。我国具有特色的疾病证候分类是中西医结合临床实践的重要模式^[1]。现代医学的疾病分类模式已被认识到存在诸多不足,譬如探知临床前状况的敏感度以及描述复杂疾病特异性均不够理想^[2,3]。随着对疾病和证候分子机制研究的深入,病证结合分类变得更加细化^[4,5]。然而,由于分类的特异性和敏感性不足,疾病证候分类方法依然很难全面准确地指导临床治疗。对于疾病证候分类,依旧面临着许多重要的命题:疾病间的复杂关系究竟如何?疾病与证候之间的复杂关系又是如何?证候间的复杂转换过程到底是怎样的?总之,很难精确地对人体健康状况进行分类,从而很难真正实现精准医疗和个体化医疗。

随着疾病和证候的分子网络研究方法学的不断发展,或许我们正处于人体健康状态分类革新的历史节点^[6,7]。本文试图在描述疾病分类的现实状况和疾病证候分类的基础上,重点讨论限制疾病分类和疾病证候分类拓展和应用的因素,进而提出基于分子模块分类的新的医学概念:分子模块医学。随着疾病和证候的分子网络研究成果的进展,分子模块将可能更有效地应用于人体健康状况的分类。

1 疾病分类:存在不足

现今的疾病分类方法基于病因病理和病位,并且主要有赖于传统病理学的进展^[8],早期的分类学研究多是基于形态学。靶向治疗与新药发现,提示分子靶点的生物网络却得到越来越多的应用^[9]。2008 年 Andrew L Hopkins 的《网络药理学》一文,充分说明生物网络在疾病治疗中重要作用^[10]。仅仅以基于传统病理学的疾病分类方法很难适应当代生物网络研究的发展。

首先,疾病分类法在很多情况下难以提供准确的诊断分类。尽管临床上误诊和漏诊的确切百分比难以

确定,但专家估计这个比例可能会达到了三分之一左右。Lucian Leape 在《医学的错误》一文中指出,尸检结果显示漏诊导致死亡的比例高达 35% ~ 40%^[11]。另一组数据同样来自尸检结果,Atul Gawande 则指出约三分之一误诊患者如果当初能得到正确的治疗,本有希望继续生存。研究更指出这一比例自 1938 年以来并未得到改善^[12]。

第二点,现今疾病分类还未能有效评估临床前疾病症状,目前也无方法来设计药物针对真正的临床前疾病。在临床前疾病阶段,重要的生物学变化已在人体悄然发生,虽然还没能引起易察觉的疾病临床症状^[13]。尽管临床前症状在疾病分类中被忽视,但实际上有这些临床前症状的人已经处于健康风险中^[14,15]。举例来说,科学证据显示临床前阶段的阿尔茨海默症患者,其脑部分子层面上的改变已在出现失忆与思维紊乱的数年或数十年前发生。然而,不断更新的临床指南很难就这些临床前阶段提供具体的分类标准和治疗方法^[16]。由此可见,传统的疾病分类方法还未充分认识到临床前疾病阶段这个领域的价值。

第三点,面对复杂性疾病,疾病分类更是难以精确分类。现今的疾病谱正在经历急剧变化^[17,18],疾病变得更加复杂^[19],很多人同时罹患多种疾病^[20]。在美国,约五分之四的医疗支出用于同时罹患 4 种或以上慢性疾病的患者^[21]。来自加拿大的报告描述了相似的情况,在 44 岁以下的成人中,患多种疾病的比例为 69%,而 65 岁以上人群则为 98%。年轻人群患疾病种类的均数为 2.8,老年人群则为 6.4^[22]。个体患有两种以上疾病产生了一个重要的临床问题:这些疾病是否存在共同病因^[23]? 共存疾病导致更坏的临床结局并需要更复杂的干预^[24,25]。但是在疾病分类中,仍未对这些多重疾病定义形成共识,对于患病风险也未很好地定义^[26]。很大程度上,人体可能罹患不同疾病、出现不适以及各种状态引发的健康问题^[27,28]。其中有些术语和概念与疾病分类系统相关,如国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)^[26]或是基层医疗国际分类(International Classification of Primary Care, ICPC)^[29],但仍有很多是不能在现行分类系统中被有效定义的^[30]。随着疾

作者单位:1.香港浸会大学骨与关节疾病转化医学研究所(中国香港);2.中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者:吕爱平, Tel: (852) 34112457, E-mail: aipinglu@hkbu.edu.hk

病分子网络研究的积累,疾病的复杂性有望通过分子网络模式进行探知^[31,32]。

第四点,虽然针对疾病治疗的药物和治疗方法很多,但疾病分类似乎并没有能够准确地指导临床实践,更有许多复杂疾病接受单一疗法很难治愈^[33]。多组分干预已经在很多领域改善人类的健康,如心血管病^[34]、艾滋病^[35]以及心理疾病^[36]等。在美国,自从鸡尾酒疗法 1995 年后推出以来,艾滋病的病死率已经下降了 83%^[37]。笔者曾于 2015 年 6 月 15 日在国际临床研究注册网站 Clinicaltrials.gov 以“和”为检索词在选项“干预”中检索,在 138 100 项临床试验中,干预中出现“和”的研究项目占 72%,可见联合治疗被广泛应用并值得期待。然而联合治疗常常并非基于传统的病理学改变而是基于分子网络^[38,39]。理想的准确分类应能实现对治疗产生相同反应的患者归为一类,但目前归为同一疾病分类的患者病程与药物反应却大相径庭。许多疾病亚型虽然有不同分子机制,却被归为一类疾病,相反,归于不同疾病的却可能拥有相同的分子机制。

此外,当代的新药发现也常常并非基于传统病理学^[40],而是分子靶点^[41]或者分子网络^[42]。如曲妥珠单抗(赫赛汀®)是 17 年前获批的靶向治疗药物,首个获批的个体化药物,主要用于治疗乳腺癌亚型,也是通过分子诊断来确定适应症人群^[43]。和很多个体化药物一样,曲妥珠单抗针对具有特殊受体的靶向细胞进行治疗,而不是不加选择地破坏细胞⁽⁴⁴⁾。分子网络应

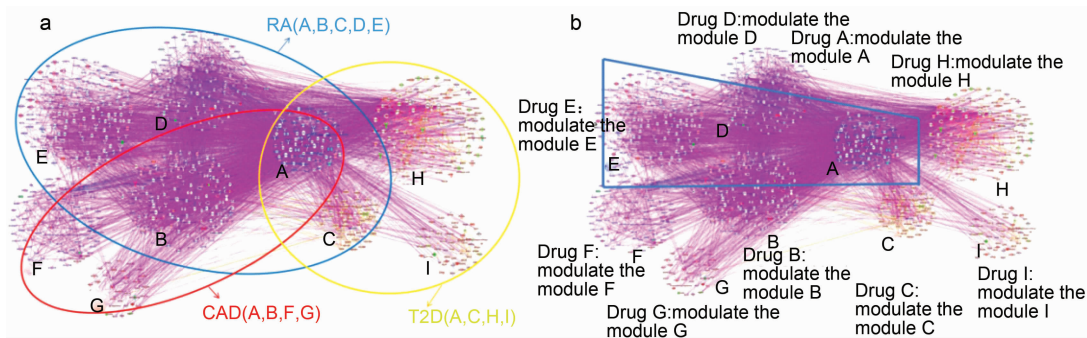
用在药物设计中的相关研究报告,其发表数量正在逐年增高^[45]。

如上所述,基于传统病理学的疾病分类,可能忽视了健康状态中的一些重要的细节^[46]。

2 疾病证候分类:更进一步

疾病中医证型分类将患有相关疾病的人群归属不同的中医证候类别,这一思路对于疾病分类大有帮助,使得分类更加细化,但这种分类方法依然难于全面用生物科学的语言来充分阐释^[47]。以下通过一个异病同证实例来展示疾病证候分类可能的研究及应用前景。

在中医学中,有一个概念称为“异病同治”。罹患类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)以及 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)的患者可能接受同样的治疗措施。譬如患上上述疾病的患者如果均确认为血瘀证,则都可以用活血化瘀法来治疗。这就表示按照中医证型分类,3 种疾病都存在某些共同的偏离机体平衡的分子网络。在本课题组前期研究中^[48,49],对患有 RA、CAD 及 T2D 的患者与健康志愿者(对照组)的外周血 RNA 进行差异表达基因分析(differently expressed genes, DEGs)比较,并应用生物信息学来预测这些疾病间共同的信号通路和分子网络。研究发现了上述两种疾病或者 3 种疾病间共同的生物学机制与网络,而不仅支持了异病同治概念,同时也为用分子网络定义疾病证候分类提供了科学基础(图 1)。



注:1a: A 为与对照组比较,RA、CAD 和 T2D 基于差异表达基因的共同分子网络,节点以蓝色标示;B 为与对照组比较,RA 和 CAD 基于差异表达基因的共同分子网络,节点以紫色标示;C 为与对照组比较,RA 和 T2D 基于差异表达基因的共同分子网络,节点以橙色标示;D、E 为 RA 与对照组比较差异表达基因的分子网络;F、G 为 CAD 与对照组比较差异表达基因的分子网络;H、I 为 T2D 与对照组比较的差异表达基因的分子网络;D、F、H 为与细胞功能相关的分子网络;E、G、I 为与疾病和不适相关的分子网络;D、E、F、G 为网络 B 的生物功能亚网络,紫色节点;H、I 为网络 C 的生物功能亚网络,橙色节点;1b: A、B、C、D、E、F、G、H、I 为分子模块,每个模块可以被单一药物调节(也就是药物 A-I),药物组合可以基于患者的分子模块组合而产生。如果某位患者具有 A、D、E 模块特征(这位患者可能不能确诊某种疾病,或是归类于某种中医证型,但是能通过分子模块分类),就可以通过药物 A + D + E 组合来治疗。

图 1 基于差异表达基因的 RA、CAD 和 T2D 功能网络关系

3 分子模块分类:未来方向

分子网络不仅丰富了人类对于人体整体状况^[50,51]和药物作用^[52]的理解,并且有助于提高药物设计能力^[53]。分子网络高度多样性,甚至无所谓的“规则”来进行限制;模块则是网络中一组高度相关的亚网,相对松散的网络,它具有更强的关联性^[54]。它将不同的分子网络结合在一起,亦将分子网络和生物功能联系起来。在过去十年的时间,分子模块功能研究取得重要进展,模块真实性和显著性已经达成广泛共识^[55,56]。

分子模块分类是应用分子网络技术鉴别出具有生物功能的分子模块来对人体健康状态进行分类的新方法。分子模块是通过寻找机体不同层面异质性而组成的模块,同时模块组分因某种特征组合在一起,并能实现与其他特征区分开来^[54]。基于这些特点,分子模块可以定义机体状况,不论是单一疾病、还是多个疾病甚至包括其他未定义的健康状况等。

尽管现在很多患者得到了相应的疾病诊断分类,但依然疗效不佳。症结是其相应的治疗措施建立在相对宽泛的疾病分类的范畴^[57]。通常药物设计都是围绕“一个药物、一个靶标、一种疾病”的原则^[58]。基于分子模块分类的医学模式(称为分子模块医学)可以打破这一规则壁垒。在图 1b 中,每个分子模块可被单一药物调节(如药物 A、B、C、D、E、F、G、H、I)。如果一位患者表现出 A、D、E 模块特征,则可以使用 A + D + E 的组合药物来治疗。通过分子模块精确选择药物组合疗法、健康产品组合或者合用天然药物,患者将从中受益。分子模块不仅关注现在已经被定义的疾病,更可以关注未被定义的非健康状况。

由于受到药物的疾病适应证的限制,目前难以全面有效使用已经上市的药物^[59]。通过对已有药物的分子模块标识研究,将有可能找到特定的以分子模块为靶标的药物,进而大大促进老药新用。以往在老药新用的研究中已经有了很多类似分子模块概念成功的案例。阿司匹林,最常见的非处方药之一,具有解热镇痛、抗炎、抗血小板等功效。近年来一些研究报道讨论了阿司匹林在预防癌症上的应用^[60]。老药新用的希望还远不止如此,2007 年自然杂志(Nature)的一篇文章指出 41 种药物被发现新的用途^[61],应该还有更多药物有新的用途。美国国立卫生研究院与英国医学研究理事会也都投入大笔基金,支持学者研究那些大型药企曾经宣告试验失败的药物,旨在探求那些已经前期投入巨资的药物是否可以改变其适应症再上市。实际上,由于从治疗

一个疾病转化为治疗另一个疾病的思路是非常困难的,老药新用这个概念自上世纪八十年代提出以来发展遇到瓶颈^[62]。分子模块分类可以帮助打破这一壁垒,从探索药物分子模块特征为老药新用赢得药品市场提供了的机遇。

分子模块分类带来的另一个变革可能是个体化的组合药物治疗的研发。所有的非健康状态都可以通过分子模块分类,并通过分子模块发现其发展过程中更多的变化,使之能够得到更有效的个体化的治疗。缺血性心脏病、高血压病、糖尿病因为存在一些共同的分子模块,其治疗措施在某一大部分可以相同^[63,64]。在过去二十年间,应用鸡尾酒疗法产生的在分子网络上的药物协同作用的思路已经被肯定^[65]。高效抗逆转录病毒疗法^[66]和合用达拉非尼与曲美替尼用于治疗黑色素瘤就是基于分子网络特征的结果^[67]。

以往建立的新药发现策略往往重视疾病的关键靶标的确立^[68]。然而,多种健康状况改变并非单靶标的变化,而是分子模块的改变^[69]。很多有效的药物实际上都是通过调节分子模块来实现,而并非单靶标。基于单一靶标的药物往往疗效不尽如人意^[70],原因就是即使患者被诊断分类到同一种疾病,但他们依然显示出不同的分子模块变化。

总之,分子模块分类可以在分子层面上重新定义健康状况,并有利于重塑临床实践。当然,实现分子模块医学的路依然很长,他的发展有赖于更多分子网络数据的积累,更多基础研究的深入。

[注:此文首次发表于 *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2016, 22(4): 243-250.]

参 考 文 献

- [1] Lu AP, Chen KJ. Integrative medicine in clinical practice: from pattern differentiation in traditional Chinese medicine to disease treatment [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(2): 152.
- [2] Robinson PN. Classification and coding of rare diseases: overview of where we stand, rationale, why it matters and what it can change? [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7(Suppl 2): A10.
- [3] Menche J, Sharma A, Kitsak M, et al. Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome [J]. *Science*, 2015, 347(6224): 1257601.
- [4] Lee E, Chuang HY, Kim JW, et al. Inferring pathway activity toward precise disease classification [J]. *PLoS Comput Biol*, 2008, 4(11): e1000217.
- [5] Ferreira AS, Lopes AJ. Chinese medicine pat-

- tern differentiation and its implications for clinical practice[J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(11): 818–823.
- [6] Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease[J]. *Nature Rev Genet*, 2011, 12(1): 56–68.
- [7] Wagner GP, Pavlicev M, Cheverud JM. The road to modularity [J]. *Nature Rev Genet*, 2007, 8(12): 921–931.
- [8] Wu JM, Montgomery E. Classification and pathology [J]. *Surg Clin North Am*, 2008, 88(3): 483–520.
- [9] Csermely P, Agoston V, Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26(4): 178–182.
- [10] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nature Chem Biol*, 2008, 4(11): 682–690.
- [11] Leape LL. Error in medicine [J]. *JAMA*, 1994, 272(23): 1851–1857.
- [12] Gawande A. Complications: a surgeon's notes on an imperfect science[M]. London: Profile Books, 2010: 288.
- [13] Megnien JL, Simon A, Gariepy J, et al. Preclinical changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in men [J]. *J Hypertens*, 1998, 16(2): 157–163.
- [14] Fried LP, Young Y, Rubin G, et al. Self-reported preclinical disability identifies older women with early declines in performance and early disease [J]. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54(9): 889–901.
- [15] Petrie EC, Cross DJ, Galasko D, et al. Preclinical evidence of Alzheimer changes: convergent cerebrospinal fluid biomarker and fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(5): 632–637.
- [16] Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's Dement*, 2012, 8(1): 1–13.
- [17] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2014, 384(9945): 743–800.
- [18] Indrayan A. Medical biostatistics [M]. CRC Press: Boca Raton, 2012: 1008.
- [19] Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases [J]. *Science* 1996, 273(5281): 1516–1517.
- [20] Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2012, 380(9836): 37–43.
- [21] Benjamin RM. Multiple chronic conditions: a public health challenge [J]. *Public Health Rep*, 2010, 125(5): 626–627.
- [22] Fortin M, Bravo G, Hudon C, et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice [J]. *Ann Fam Med*, 2005, 3(3): 223–228.
- [23] Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services [J]. *Ann Fam Med*, 2009, 7(4): 357–363.
- [24] Starfield B. Threads and yarns: weaving the tapestry of comorbidity [J]. *Ann Fam Med*, 2006, 4(2): 101–103.
- [25] Fortin M, Soubhi H, Hudon C, et al. Multimorbidity's many challenges [J]. *BMJ*, 2007, 334(7602): 1016–1017.
- [26] Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data [J]. *Med Care*, 2005, 43(11): 1130–1139.
- [27] Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer [J]. *Cancer*, 1996, 77(5): 834–842.
- [28] Ritchie C. Health care quality and multimorbidity: the jury is still out [J]. *Med Care*, 2007, 45(6): 477–479.
- [29] Bentsen BG. International classification of primary care [J]. *Scand J Prim Health Care*, 1986, 4(1): 43–50.
- [30] van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature [J]. *Eur J Gener Pract*, 1996, 2(2): 65–70.
- [31] Huang W, Wang P, Liu Z, et al. Identifying disease associations via genome-wide association studies [J]. *BMC Bioinform*, 2009, 10(Suppl 1): S68.

- [32] Del Sol A, Balling R, Hood L, et al. Diseases as network perturbations [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2010, 21(4): 566–571.
- [33] Ashley CE, Carnes EC, Phillips GK, et al. The targeted delivery of multicomponent cargos to cancer cells by nanoporous particle-supported lipid bilayers [J]. *Nat Mater*, 2011, 10(5): 389–397.
- [34] Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy *versus* monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials [J]. *Am J Med*, 2009, 122(3): 290–300.
- [35] Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(15): 1081–1090.
- [36] Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, et al. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorders: implications for state mental health policy [J]. *Schizophr Bull*, 2002, 28(1): 75–84.
- [37] Piot P, Bartos M, Ghys PD, et al. The global impact of HIV/AIDS [J]. *Nature*, 2001, 410(6831): 968–973.
- [38] Petricoin EF, Bichsel VE, Calvert VS, et al. Mapping molecular networks using proteomics: a vision for patient-tailored combination therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3614–3621.
- [39] Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: oncogene addiction—a rationale for molecular targeting in cancer therapy [J]. *Nature Clin Pract Oncol*, 2006, 3(8): 448–457.
- [40] van der Greef J, McBurney RN. Rescuing drug discovery: *in vivo* systems pathology and systems pharmacology [J]. *Nature Rev Drug Discov*, 2005, 4(12): 961–967.
- [41] Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? [J]. *Nature Rev Drug Discov*, 2006, 5(12): 993–996.
- [42] Butcher EC, Berg EL, Kunkel EJ. Systems biology in drug discovery [J]. *Nature Biotechnol*, 2004, 22(10): 1253–1259.
- [43] Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER₂ monoclonal antibody clinical program in HER₂-overexpressing metastatic breast cancer [J]. *Semin Oncol*, 1999, 26(Suppl 12): 71–77.
- [44] Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin) [J]. *Semin Oncol*, 1999, 26(Suppl 12): 60–70.
- [45] Csermely P, Kőrösmáros T, Kiss HJ, et al. Structure and dynamics of molecular networks: a novel paradigm of drug discovery: a comprehensive review [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(3): 333–408.
- [46] Ko TWK, Stephenson SL, Bahkali AH, et al. From morphology to molecular biology: can we use sequence data to identify fungal endophytes? [J]. *Fung Divers*, 2011, 50(1): 113–120.
- [47] Birch S, Alraek T. Traditional East Asian medicine: how to understand and approach diagnostic findings and patterns in a modern scientific framework? [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(5): 336–340.
- [48] Niu X, Lu C, Xiao C, et al. The crosstalk of pathways involved in immune response may be the shared molecular basis of rheumatoid arthritis and type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134990.
- [49] Niu X, Lu C, Xiao C, et al. The shared crosstalk of multiple pathways involved in the inflammation between rheumatoid arthritis and coronary artery disease based on a digital gene expression profile [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113659.
- [50] Stelzl U, Worm U, Lalowski M, et al. A human protein-protein interaction network: a resource for annotating the proteome [J]. *Cell*, 2005, 122(6): 957–968.
- [51] Zanzoni A, Soler-López M, Aloy P. A network medicine approach to human disease [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(11): 1759–1765.
- [52] Jia J, Zhu F, Ma X, et al. Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(2): 111–128.
- [53] Yıldırım MA, Goh KI, Cusick ME, et al. Drug-target network [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1119–1126.
- [54] Wagner GP, Pavlicev M, Cheverud JM. The road to modularity [J]. *Nature Rev Genet*, 2007, 8(12): 921–931.
- [55] Barabási AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization [J]. *Nature Rev Genet*, 2004, 5(2): 101–113.
- [56] Miller JA, Oldham MC, Geschwind DH. A systems level analysis of transcriptional changes in

- Alzheimer's disease and normal aging[J]. J Neurosci, 2008, 28(6): 1410–1420.
- [57] Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis[J]. Nature, 2003, 423(6937): 356–361.
- [58] Wermuth CG. Multi-targeted drugs: the end of the 'one-target-one-disease' philosophy? [J]. Drug Discov Today, 2004, 9(19): 826–827.
- [59] Oprea TI, Bauman JE, Bologa CG, et al. Drug repurposing from an academic perspective[J]. Drug Discov Today Ther Strateg, 2012, 8(3): 61–69.
- [60] Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomized controlled trials[J]. Lancet, 2012, 379(9826): 1602–1612.
- [61] Chong CR, Sullivan DJ. New uses for old drugs [J]. Nature, 2007, 448(7154): 645–646.
- [62] Harris L, Downar E, Shaikh NA, et al. Antiarrhythmic potential of chloroquine: new use for an old drug[J]. Can J Cardiol, 1988, 4(6): 295–300.
- [63] Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions [J]. Lancet, 2012, 380(9841): 601–610.
- [64] Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD[J]. Eur Respir J, 2008, 32(4): 962–969.
- [65] Pujol A, Mosca R, Farrés J, et al. Unveiling the role of network and systems biology in drug discovery[J]. Trends Pharmacol Sci, 2010, 31(3): 115–123.
- [66] Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy [J]. Science, 1997, 278(5341): 1295–1300.
- [67] Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations [J]. N Engl J Med, 2012, 367(18): 1694–1703.
- [68] Rask-Andersen M, Almén MS, Schiöth HB. Trends in the exploitation of novel drug targets [J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(8): 579–590.
- [69] Zhao S, Li S. A co-module approach for elucidating drug-disease associations and revealing their molecular basis [J]. Bioinformatics, 2012, 28(7): 955–961.
- [70] Bunnage ME. Getting pharmaceutical R&D back on target[J]. Nat Chem Biol, 2011, 7(6): 335–339.
- [71] Russell C, Rahman A, Mohammed AR. Application of genomics, proteomics and metabolomics in drug discovery, development and clinic[J]. T-her Deliv, 2013, 4(3): 395–413.

(收稿:2016-02-22 修回:2016-05-05)

《中国中西医结合杂志》获 2014 年“百种杰出学术期刊”荣誉称号

中国科技信息研究所(简称中信所)2015 年 10 月 21 日公布了最新的中国科技论文统计结果。《中国中西医结合杂志》再次获得 2014 年“百种杰出学术期刊”荣誉称号。自 2002 年中信所评选此荣誉称号以来,共计十三次评选中,我刊第十二次获得此荣誉称号。同时,我刊继续获评为“中国科技核心期刊”,并有 22 篇文章入选“中国精品科技期刊顶尖学术论文”(F5000)。