

· 学术探讨 ·

精准医学、基因多态性与心血管病证结合研究

薛 梅 史大卓 陈可冀

摘要 精准医学是生物和信息技术在医学临床实践的交汇融合应用,个体化医学的更精确定位与升华。基于精准医学理念,如肺癌、白血病、乳腺癌等疾病的基因诊断与靶向治疗、心血管疾病的基因诊断、基因多态性与病证结合研究均取得了较多进展,但也提示了很多问题。如何在大数据分析时代,将病证实质研究与精准医学有机结合,建立基于中医学基础理论,并符合中医学、中西医结合医学临床实际的方法学新体系,是中医药研究发展的难点和突破点,对推动中医药现代化具有重要意义。

关键词 精准医学;基因多态性;个体化医学;病证结合;心血管疾病

Research on Precision Medicine, Gene Polymorphism, and Combination of Disease Identification and Syndrome Typing on Cardiovascular Diseases XUE Mei, SHI Da-zhuo, and CHEN Ke-ji
Cardiovascular Diseases Centre, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT With the fusion and application of biological and information technologies in clinical practice, precision medicine has become a more precise positioning and sublimation of individualized medicine. Based on the concept of precision medicine, great developments have taken place in genetic diagnosis and targeted therapy of lung cancer, leukemia, breast cancer and other diseases, genetic diagnosis of cardiovascular diseases, and researches on gene polymorphisms and combination of disease identification and syndrome typing. However, there are still some problems. In the big data analysis era, how to organically combine precision medicine with essence research of syndromes, how to establish a new methodological system based on basic theories of Chinese medicine (CM) in accordance with clinical practice of CM and integrative medicine (IM) are both the difficulties and breakthrough points for Chinese medicine and pharmacy (CMP). They are of significance in promoting modernization of CMP.

KEYWORDS precision medicine; gene polymorphism; individualized medicine; combination of disease identification and syndrome typing; cardiovascular disease

DNA 双螺旋结构的发现、人类基因组计划可被称之为生命科学的第一次和第二次革命^[1],而其后基因组学与信息学的飞速发展“精准医学”的提出奠定了基础。2011 年 11 月美国医学院发表了题为“迈向精准医学”(towards precision medicine)的报告,首次详细阐述精准医学的概念:在疾病新分类基础上循病施治,创建适用于生物医学研究和疾病新分类的知识网络^[2]。2015 年 1 月,美国总统国情咨文演讲中

奥巴马提出“精准医学计划”,指出该计划将使人类向着治愈诸如癌症和糖尿病等顽症迈进,并使所有人获得可以使自身及其家人更健康的个体化信息^[3]。

精准医学是生物技术和信息技术在医学临床实践的交汇融合应用,也是医学科技发展的前沿方向和热点内容。2016 年 3 月 8 日,中国科技部发布了国家重点研发计划“精准医学研究”等重点专项的指南,提出以我国常见高发、危害重大的疾病及若干流行率相对较高的罕见病为切入点,构建百万人以上的自然人群大型健康队列和重大疾病专病队列,建立多层次精准医学知识库体系和安全稳定可操作的生物医学大数据共享平台,研发新一代生命组学临床应用技术和生物医学大数据分析技术,进行疾病防治诊治方案的精准化研究。这其中囊括了心血管疾病、脑血管疾病、代谢性疾病、乳腺癌、食管癌、呼吸系统疾病、精神神经类疾

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(No. 81102722)

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管病中心 中国中医科学院心血管病研究所(北京 100091)

通讯作者:薛 梅, Tel: 010 - 62835628, E-mail: meiar@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 10. 1255

病、罕见病等一系列疾病的大规模人群队列研究和个体化治疗靶标研究。

精准医学作为新型医疗模式,是个体化医学的更精确定位与升华,在临床中已有较为典型的以精准医学模式进行的医疗实践,如肺癌、白血病、乳腺癌等疾病的基因诊断与靶向治疗。如采用克里唑蒂尼对肺癌患者中 EML4-ALK 融合基因携带者进行靶向治疗,取得了较好的临床疗效^[4]。虽然非小细胞肺癌患者携带此基因者比较罕见(携带率 <5%),但患者对克唑替尼等靶向抑制剂高度敏感^[4],让广大肺癌患者看到精准医学治疗模式带来的曙光,而且对于并未携带此基因的患者,经过预先筛选后,可以避免盲目使用此类药物带来的巨大经济负担和毒副作用等。再如伊马替尼治疗携带 BCR-ABL 融合基因的慢性粒细胞性白血病患者^[5],氯吡格雷用于冠心病患者的抗血小板治疗时,由于 CYP2C19 基因多态性而产生不同疗效^[6],均是精准医学用于患者个体化治疗的最典型体现和最直接获益。

心血管疾病因其高发病率、高病死率和高住院率,一直以来是医学研究领域的重中之重,此次中国国家重点研发计划围绕“精准医学研究”就单独提出了心血管系统疾病的队列研究和个体化治疗靶标研究。多年来,基于基因层面的心血管疾病个体化诊治已取得了不少进展。如围绕遗传性心脏病—心肌病,全外显子测序相继发现了致心律失常性右室心肌病致病基因 DSP、PKP、JUP、DSG-2、DSC-2 等,肥厚型心肌病致病基因 MYH7、MYBPC3、MYL2、TNNT2、TNNI3 等,扩张性心肌病致病基因 BAG3、GATAD1 等^[7-10]。虽然心血管系统疾病的诊断与治疗在精准医学道路上已取得较大的进步,但由于心血管疾病如冠心病、高血压病、心律失常等多是公认的多基因疾病,找到最特异性、个体化的诊断和治疗的靶点,仍然困难重重。

随着蛋白质组学、代谢组学结合大数据计算机分析技术的迅速发展,“精准医学”的内涵与范畴也日益深化,而基因组学领域涉及的基因表达、突变或表观遗传学的个体差异等一直是精准医学发展研究的重要内容。其中心血管疾病相关基因的多态性研究,是近年来中西医结合领域的一个热点。基因多态性是指人群中出现的先天的遗传变异,它可表现为高度重复序列拷贝数的不同,如短串联重复序列(STR);也可表现为单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP),即单个碱基的不同,如单个碱基的缺失、替换和插入^[11]。以“基因多态性”为关键词检索,在万方数据库中近 20 年(1998.1—2016.4)有超过

13 000 篇论文发表,近 10 年发表的以“基因多态性”和“心血管”或“冠心病”或“心绞痛”或“高血压”或“心律失常”为关键词的研究成果累计 1 341 篇;PubMed 数据库中近 20 年有超过 130 000 篇论文发表,近 5 年以“心血管”和“基因多态性”为主题词的研究成果有 485 篇。这其中涉及了心血管疾病的疾病易感性、预后、疗效、严重并发症的伴发、药物不良反应等与基因多态性的相关性,而纳入研究的基因多与公认的与疾病病因病理相关,或与药物作用靶点直接相关。以基因多态性与高血压病的相关性研究为例,涉及的基因包括血管紧张素原、血管紧张素转化酶、醛固酮合成酶、G 蛋白 $\beta 3$ 亚单位、缓激肽 $\beta 2$ 受体、低密度脂蛋白受体、转化生长因子 $\beta 1$ 等,在汉族、高加索、维吾尔族、哈萨克族等不同人群与高血压发病、左心室肥厚的发生、服用 ACEI 制剂是否发生咳嗽等不良反应的相关性,进行了系列研究^[12-18]。不同患者群体、不同基因所得到的结果并不一致,且基因多态性的突变率因不同种族人群差异较大。

几十年来,国内外众多学者将中医证候现代化的研究作为中医研究的重要方向,寻找可能的特异性基因组学、蛋白质组学标志物,力图使中医证候和辨证施治更加科学化、客观化。证作为机体对致病因素做出反应后所处的一种功能状态,既与致病因素的性质、强弱有关,更与患者个体的体质因素有关,即中医所谓同病异证、异病同证。而基因组学认为基因表达差异及基因序列的多态性又决定了个体的差异,因此,中医领域专家普遍认为证候与基因表达差异及基因多态性之间存在着密切的内在联系^[19]。作为每一种证候,可能包揽上百种以上疾病,而分子模块分型与证候分型也很不同,因此要找到其相关基因位点,需要限定病种,缩小范围,进行病证结合研究。目前,围绕心血管疾病中医不同证型与基因多态性的研究已开展了很多工作。有研究报道,DD 型血管紧张素转换酶基因可能是冠心病血瘀证发病的易感基因^[20],ApoE 第一内含子增强子 BspLI 位点的 G/G 基因型可能是冠心病痰证及痰瘀互阻证的易感基因型之一^[21],ApoE $\epsilon 4$ 等位基因也与冠心病痰瘀证密切相关^[22],脂联素基因 rs1063537 基因多态位点与痰湿体质高血压病患者脂联素的水平密切相关^[23],重度血瘀证与 CYP2C19 *2 突变不仅与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者氯吡格雷抵抗密切相关,并增加了介入术后再发心血管事件的危险^[24]。

在国家自然科学基金重大研究计划重点项目的支撑下,自 2003 年始,以陈可冀院士为首的课题组以在

血小板活化、血栓形成过程中起重要作用的血小板膜糖蛋白 I b、II b-III a (GP I b、GP II b-III a) 为切入点,研究基因多态性与冠心病、血瘀证的相关性。位于 GP II b-III a 的 PLA1/ PLA2 多态是研究最多的位点,不同人群研究结果并不一致^[25-28],有研究报道美国、芬兰、沙特阿拉伯人群中该位点与冠心病的发病相关,而来自德国、韩国、瑞典人群调查中,该基因型与冠心病发病和严重程度无关。欧美人群中 PLA1/ PLA2 的突变型等位基因 PLA2 表达率高达 15%,而本课题组研究中纳入的 251 例病例中表型均为纯合子原生型^[29],与冠心病、血瘀证无相关性。*Logistic* 回归分析证实 GP II b 的 HPA-3 位点是冠心病独立危险因素^[30],位于 GP I b 的 HPA-2 多态位点与冠心病无相关性,并未找到与血瘀证相关的基因多态位点^[31]。

具有种族特异性和个体差异的基因多态性研究,具有重要的临床意义,是精准医学研究内容重要的组成部分,而结合学者们和本课题组前期研究结果,关于精准医学,包括基因多态性与疾病、证候的研究给我们诸多启示:

1 大数据分析与方法学突破

许多疾病的产生是由多基因与环境相互作用的结果,那么作为复杂的多基因疾病如冠心病、2 型糖尿病,要想获得基于精准医学的个体化诊治,是否能够获得特异性、精准的基因标志物,或是多个特异性基因共同组成的表达谱,是其关键和难点。全外显子组或基因组测序实际花费已降至 1 000 美元,成本的急剧下降为大规模遗传学检测提供了可能,而大规模协作、大生物标本库、大数据库为后续的分析提供了可靠、方便的数据来源,但如何在错综复杂的数据中,进行有效分析和解释,挖掘出有实践价值的临床线索,需要全新的方法学支撑。这对方法学的突破提出了更高的要求,也是国家层面和科研工作者一直提倡的多学科(包括医学、信息学、计算机科学等)紧密合作的意义所在。

2 病证实质研究与精准医学的有机结合

中医学的“辨证论治”是将四诊(望、闻、问、切)所收集的资料、症状和体征,通过分析、综合,辨清疾病的病因、性质、部位,以及邪正之间的关系,概括、判断为某种性质的证,根据辨证的结果,确定相应的治疗方法。中医治疗的辩证求因、审因论治,同病异治和异病同治观念,实际上正是个体化治疗和精准医学的精髓体现。中医学基于辨证的个体化治疗与现代医学基于基因组学的精准治疗,在根本理念上是一致的,但由于完全不同的基础理论体系,目前基于基因组学对中医证候的探索并未取得令人满意、突破性的进展。

比如基因多态性研究,本课题组既往在 GP I b、GP II b-III a 的候选多态位点中(全部位于外显子)并未找到与冠心病血瘀证相关的基因多态性表达,推究其原因可能与 GP I b、GP II b-III a 多达数百个的基因多态位点,未能逐一检测有关,或证候与其中的数个多态性的联合表达有关。首先,这其中存在与西医疾病与基因多态性相关性研究的共性问题,那就是不同基因多态性与疾病相关的这种危险性增加,是否就有显著的临床意义,还是仅仅类似于吸烟、过量饮酒、肥胖等危险因素的提示作用? 不同基因多态性的危险性是否可以叠加? 其次,中医的证候是对四诊(望、闻、问、切)信息表达的疾病病理生理变化整体反应状态的概括^[32],即证候是一种动态变化过程,或作为偏于某种证候体质的人群,更容易发生某种诸如血瘀证、阴虚证、阳虚证等证候,但这种证候是可以改变和转化的;而对于每一个个体而言,其基因多态性终生不变。那么临床血瘀证治疗后症状消失,与其相关的基因多态性并未发生改变,又该如何理解? 或如前所设想,基因多态性只是某些多基因疾病、某种证候的危险因素,但不能作为确诊的标准。证候的这种可变化性,与表观遗传学的动态性具有更好的相容性,可能具有更好的深入研究价值,目前已有学者进行了初步的探讨:如冠心病血瘀证患者与健康人比较,差异基因 *KLF5* 和 *LRP12* 的启动子甲基化状态比较无明显区别^[33];消痰散结方逆转胃癌细胞系 P16 基因甲基化发挥抗肿瘤作用^[34]。因此,关于理论层面上,证候与基因多态性的相关性研究还有待于进一步思考,以指导后续进一步的研究工作。再次,患者往往是多个疾病、多个证候合并出现,如冠心病合并高血压、冠心病合并糖尿病,证候如气虚血瘀、痰瘀互结、气阴两虚等,这就要求研究过程中谨慎设置对照组。如果只设立健康对照组与疾病组,XX 证、非 XX 证组与健康对照组,进行基因组学、蛋白质组学分析(包括新近较热的 *micRNA*、*lncRNA* 表达谱检测),考虑到合并疾病和合并证候的影响,为增加其结果的可靠性和精确程度,应该严格选择单一疾病或单一证候的典型患者,或极大地扩大样本量,进行亚组分层分析结合 *Logistic* 分析以排除合并病、证等混杂因素的影响,从而取得更可靠的实验结果。

另外值得一提的是,位于内含子的基因多态性,或者某些只有碱基发生改变而相应编码的蛋白未改变的基因多态性,在目前 *Genebank* 的报道中,不在少数,那么这些对于疾病的发生有无特殊的价值和意义,还是可以忽略不计? 目前尚未有学者进行深入研究或报

道,在未来全基因测序技术用于大规模临床研究时,也为这些方向的研究提供了可操作性。

3 中药多靶点干预与更高的方法学要求

中药针对不同疾病多环节、多靶点的治疗优势,实际上也是中医学整体治疗观的体现,尤其针对多基因调控的疾病具有不容忽视的优势。围绕这一观念,中医领域在十几年间进行了很多有意义的探索,如三七总皂甙对大鼠心肌缺血基因表达谱的影响^[35],通心络对气虚和气滞型大鼠血管内皮损伤相关基因表达谱的影响^[36]。本课题组在构建冠心病血瘀证差异基因表达谱基础上,进一步筛选出目标基因 *Gelsolin*、*Actin-cytoplasmic 2* (*Actin γ*)、*Fibrinogen β* 进行验证,发现活血化瘀药物芍药苷、川芎嗪体外联合应用对聚集、活化后的血小板具有明显抑制作用,同时能明显降低活化后血小板 *Gelsolin* 含量^[37]。从病证实质研究的基因、蛋白差异表达谱构建,到药物多靶点干预后基因、蛋白的特异性改变,同时中医药研究已取得了较多的工作积累,值得关注的是这些通路在所研究的“病”“证”中起到了怎样的作用?所占权重如何?哪些是占绝对优势的关键通路?在基于基因组学、蛋白质组学、代谢组学的精准医学大数据时代,这些是中医药进一步深入研究必须要思考的问题,而这其中的原理与机制,比单纯的西医治疗更为复杂,需要更为先进、切合中医药特点的专用数据分析方法。此前,国内许多知名学者也进行了开创性的研究工作和方法学探讨^[38-40],如中医方剂药物代谢组学^[41,42],中医证候数据挖掘技术^[43,44],真实世界中医药效果比较研究^[45],从中草药中寻找活性化合物的配体垂钓方法^[46],从主观症状的客观规律探索中医证候分类的科学基础^[47]等。在既往坚实的研究基础上,借助精准医学的大数据分析技术,建立基于中医学基础理论,并符合中医学、中西医结合医学临床实际的方法学新体系,也许就是中医药研究取得历史性进展的突破点,而它对推动整个中医药的现代化研究也具有无可替代的重要意义。

综上所述,我国人口基数大,临床资源丰富,具有开展精准医学研究最丰富的疾病种类和研究资源,而中医药领域也早已建立了相关数据库,更是积累了在世界范围内最全面、规范的中医研究病例资源,这是我国开展精准医学研究的巨大优势。精准医学为我们实现新的医学突破提供了前所未有的机会,这是充满挑战、机遇和变革的信息化医学时代,期待我们中医药研究能与时俱进,为患者的个体化预防、诊断、治疗,为提高人群健康水平作出更大的贡献。

参 考 文 献

- [1] Sharp P. Meeting global challenges: discovery and innovation (2014 - 02 - 13) [R/OL]. <http://www.aaas.org/page/meeting-global-challenges-discovery-and-innovation>.
- [2] 王欣.“精准医学”变革[J]. 中国医院院长, 2015, 12 (24): 30 - 34.
- [3] The White House Office of the Press Secretary. Remarks by the President in State of the Union. (2015 - 01 - 20) [R/OL]. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/20/remarks-president-state-union-address-january-20-2015>.
- [4] Perez CA, Velez M, Raez LE, et al. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation [J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(2): 110 - 115.
- [5] Deadman BJ, Hopkin MD, Baxendale IR, et al. The synthesis of Bcr-Abl inhibiting anticancer pharmaceutical agents imatinib, nilotinib and dasatinib [J]. *Org Biomolec Chem*, 2013, 11 (11): 1766 - 1800.
- [6] Zhang L, Yang J, Zhu X, et al. Effect of high-dose clopidogrel according to CYP2C19 *2 genotype in patients undergoing percutaneous coronary intervention—a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(3): 449 - 458.
- [7] Roma-Rodrigues C, Fernandes AR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy [J]. *Appl Clin Genet*, 2014, 7: 195 - 208.
- [8] Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33(4): 655 - 670.
- [9] Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50 (19): 1813 - 1821.
- [10] Kimura A. Molecular genetics and pathogenesis of cardiomyopathy [J]. *J Hum Genet*, 2016, 61 (1): 41 - 50.
- [11] 陈可冀, 薛梅, 王振华, 等. GP II b-III a 基因多态性与冠心病相关性研究 [J]. 医学研究杂志, 2006, 35 (12): 1 - 2, 110.
- [12] 叶琼, 吴可贵, 谢良地, 等. 血管紧张素原及血管紧张素转化酶基因多态性与高血压之间的关系 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2000, 17(1): 28 - 31.

- [13] 李庆祥, 张宇清, 靳凤艳, 等. 醛固酮合成酶(CYP11B2) 基因 T(-344)C 多态性与高血压病相关性研究[J]. 高血压杂志, 2003, 11(3): 238-240.
- [14] 牛文全, 王建炳, 李素洁, 等. 北方汉族人群醛固酮合成酶基因多态性与高血压的关系[J]. 中国医学科学院学报, 2007, 29(3): 329-335.
- [15] 赵丹, 胡清华, 邓峰美, 等. 新疆哈萨克族转化生长因子 $\beta 1$ 基因多态性及其血浆水平与原发性高血压的关系[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(4): 463-468.
- [16] 张明华, 刘国树, 石岩, 等. G 蛋白 $\beta 3$ 亚单位基因 C825T 多态性与原发性高血压[J]. 高血压杂志, 2001, 9(4): 288-291.
- [17] Sawczuk M, Timshina YI, Astratenkova IV, et al. The-9/+9 polymorphism of the bradykinin receptor Beta₂ gene and athlete status: a study involving two European cohorts[J]. Hum Biol, 2013, 85(5): 741-756.
- [18] Lahoz C, Peña R, Mostaza JM, et al. Baseline levels of low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) and the A_{val} polymorphism of the low-density lipoprotein receptor gene influence the response of low-density lipoprotein cholesterol to pravastatin treatment[J]. Metabolism, 2005, 54(6): 741-747.
- [19] 赵丹, 胡清华, 邓峰美, 等. 新疆哈萨克族转化生长因子 $\beta 1$ 基因多态性及其血浆水平与原发性高血压的关系[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(4): 463-468.
- [20] 毛以林, 袁肇凯, 黄献平, 等. 冠心病血瘀证与血管紧张素转换酶基因多态性的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(9): 776-780.
- [21] 欧阳涛, 宋剑南, 李林, 等. 冠心病痰瘀证候与载脂蛋白 E 第一内含子增强子基因多态性关系的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(6): 414-417.
- [22] 方祝元, 蒋卫民, 朱长乐. 冠心病痰瘀证患者载脂蛋白 E 基因测序检测分布[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1021-1204.
- [23] 钱岳晟, 张怡, 周晓鸥, 等. 痰湿体质高血压病患者脂联素异常与脂联素基因多态性的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(5): 454-457.
- [24] 陈慧, 严威, 吴小盈, 等. 血瘀证和 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗和 PCI 术预后的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1245-1249.
- [25] Marz W, Boehm BO, Winkelmann BR, et al. The PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein III a is not associated with the risk of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2004, 47(11): 1969-1973.
- [26] Park S, Park HY, Park C, et al. Association of the gene polymorphisms of platelet glycoprotein I a and II b-III a with myocardial infarction and extent of coronary artery disease in the Korean population[J]. Yonsei Med J, 2004, 45(3): 428-434.
- [27] Abu-Amero KK, Wyngaard CA, Dzimiri N, et al. Association of the platelet glycoprotein receptor III a (PLA1/PLA2) genotype with coronary artery disease in Arabs[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2004, 15(1): 77-79.
- [28] Verdoia M, Casseti E, Schaffer A, et al. Relationship between glycoprotein III a platelet receptor gene polymorphism and coronary artery disease[J]. Angiology, 2015, 66(1): 79-85.
- [29] 薛梅, 陈可冀, 殷惠军. 汉族人血小板膜糖蛋白 IIIa PLA 基因多态性与冠心病血瘀证的相关性[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(4): 325-329.
- [30] 薛梅, 陈可冀, 殷惠军. 汉族人血小板 GPIIb HPA-3 基因多态性与冠心病的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(10): 1898-1902.
- [31] 薛梅, 陈可冀, 殷惠军. 汉族人血小板 GPIb HPA-2 基因多态性与冠心病血瘀证的相关性研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2008, 8(4): 196-202.
- [32] 田金洲, 王永炎, 时晶, 等. 证候的概念及其属性[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(5): 6-8.
- [33] 王萍, 王丽萍, 黄献平, 等. 冠心病血瘀证差异表达基因及其启动子甲基化状态的初步研究[J]. 中医杂志, 2013, 54(11): 949-952.
- [34] 郭维, 魏品康, 桂牧微, 等. 消痰散结方对胃癌细胞系 P16 基因甲基化的影响[J]. 中医杂志, 2010, 51(9): 833-836.
- [35] 张腾, 盛小禹, 刘亚和, 等. 三七总皂甙对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌缺血基因表达谱[J]. 中国药物与临床, 2003, 3(3): 229-233.
- [36] 吴以岭, 栗彦宁, 齐锦生, 等. 通心络对气虚和气滞型血管内皮损伤相关基因表达谱的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(21): 2268-2272.
- [37] Liu Y, Yin H, Jiang Y, et al. Correlation between platelet gelsolin and platelet activation level in acute myocardial infarction rats and intervention effect of effective components of *Chuanxiong Rhizome* and red peony root[J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2013: 985746.
- [38] 刘平, 季光, 陈凯先. 病证结合与中西医结合医学学科知识理论体系的构建[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(6): 565-570.
- [39] Jiao Y, Li SW, Shang QH, et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of the correlation of Chinese medicine syndrome evolution and cardiovascular events in patients with stable cor-

- (收稿:2016-05-04 修回:2016-06-18)

(以上名单按姓氏笔画为序)