· 中西医结合学术进展 ·

系统生物学在中医证候模型评价方法中的应用与研究进展

袁　顺[1]　王　宁[2]　孟丹丹[1]　马　婷[1,3]

摘要　模型评价是动物模型发展的基础,是体现中医证候动物模型的重复性、客观性、公认性的首要环节。系统生物学是以系统论和实验、计算方法整合不同级别的生物信息研究生命系统内各组成成分的构成,以及特定条件下各组分的相互关系与相互作用的研究。作为中西医结合发展的桥梁,系统生物学在中医证候本质、中药复方疗效物质基础、针灸效应物质基础等中医药领域获得广泛应用。在秉承中医传统医疗特色的前提下,通过探寻疾病特点与证候表征的客观内涵,综合更多的生物学信息与模型动物的生理、病理特点,系统生物学改进了模型评价标准中原有的缺陷,进一步规范了中医证候动物模型评价体系。本文梳理了中医证候模型评价研究现状以及系统生物学的核心特点,借鉴系统生物学运用于中医药研究的核心优势,总结了系统生物学方法在中医证候动物模型评价中的应用,扩展其应用的特色内涵,探讨系统生物学促进中医证候模型评价体系规范性发展的可行性,为推进中医药标准化的进程及中医基础理论的临床应用与发展提供科学依据。

关键词　系统生物学; 模型评价; 证候; 中药复方; 针灸; 思路方法

Application and Progress of Systems Biology in Evaluation of TCM Syndrome Models

YUAN Shun[1], WANG Ning[2], MENG Dan-dan[1], and MA Ting[1,3]　*1 College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250355); 2 Institute of Traditional Chinese Medicine Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250355); 3 Shandong Provincial Traditional Chinese Medicine Classical Prescriptions Collaborative Innovation Center, Jinan (250355)*

ABSTRACT　Model evaluation is the basis for the development of animal models, and it is the first link to reflect the repeatability, objectivity and recognition of TCM syndrome animal models. Systems biology is composed of the components in the life system, as well as the relationship and interactions of the components under specific conditions by integrating different levels of biological information with system theory, experiment and calculation methods. As a bridge for the development of traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine (WM), systems biology is widely used in the fields of TCM syndromes essence, the material basis of the curative effect of Chinese herbal compound prescriptions, and the material basis of acupuncture and moxibustion effects. Under the premise of TCM characteristics by exploring the objective connotation of disease characteristics and syndrome representation, integrating more biological information and physiological and pathological characteristics of model animals, the original defects of model evaluation standard were improved, and the evaluation system of TCM syndrome animal model was further standardized. The current situation of TCM syndrome model evaluation and the core characteristics of systems biology were reviewed in this article, the application of systems biology method in TCM syndrome animal model evaluation was summarized, the characteristic connotation of its applica-

基金项目: 山东省中医药科技发展计划(No. 2019-0039); 山东中医药大学优秀青年科学基金-重点项目(No. 2018zk18)

作者单位: 1. 山东中医药大学中医学院(济南 250355); 2. 山东中医药大学中医文献与文化研究院(济南 250355); 3. 山东省中医经典名方协同创新中心 (济南 250355)

通讯作者: 马　婷, Tel: 0531-89628060, E-mail: mastermt77@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200904. 335

中国中西医结合杂志

tion was expanded, and the feasibility of promoting the standardization development of TCM syndrome model evaluation system by systems biology was discussed, thus providing scientific bases for promoting the process of TCM standardization and clinical applications of TCM basic theories.

KEYWORDS systems biology; model evaluation; syndrome; Chinese herbal compound; acupuncture; ideas and methods

中医证候动物模型是在辨证思想指导下,运用中医病因病机理论,构建与临床疾病症状表现和病理改变相似甚或一致的动物模型[1],其评价标准在动物模型研究中扮演了重要角色。随着中医证候动物模型的评价研究日益增多,并逐渐将西医病理研究与中医学理论相结合,推动了中西医研究共同进步与动物模型研究的繁荣发展。系统生物学是采用系统论方法研究生物学[2],以系统论和实验、计算方法整合不同级别的生物信息研究生命系统内各组成成分的构成,以及特定条件下各组分的相互关系与相互作用的研究。目前它串联并整合多种生物学方法技术的理念受到普遍认可[3],并且在中医药现代发展领域获得了广泛应用[4]。本文将总结系统生物学方法在中医证候动物模型中的应用,为推进中医药的标准化进程及中医基础理论的临床应用与发展提供科学依据[5]。

1 中医证候模型评价的研究现状 中医证候动物模型的实体模型研究早有相关记载,明代的兽医学经典著作《元亨疗马集》的“八证论”对动物的疾病证候表现已有了较详尽的描述[6]。模型评价研究更是动物模型发展的基础,是体现中医证候动物模型的重复性、客观性、公认性的首要环节。随着现代医学的发展,动物模型的评判模式吸收了中医特有表征分析方法与辨证理论,再根据现代医学思想,结合西医微观指标的病理表现,协调中西医的特征因素,使动物模型研究与评价体系在原有的实验研究基础上取得突破性进展。但是,文献检索发现中医证候模型的众多评价标准缺乏统一公认的体系,主要表现为忽略中医理念以及缺乏个性化指标的整体性和代表性(见表 1),其原因可能是中医经验医学的特性、证候的复杂性与不确定性、病证之间的弱关联性等多方面的特点导致中医评判模式主观性强且模糊因素太多[16],以及对普遍运用的西医微观指标是否与证候变化有明确联系[17],是否能代表整个证候特点等问题尚公认的论述。因此,在现代医学的探索中,系统生物学学科体系的开创及其内在特点受到了中医药学者的广泛关注[18]。

2 系统生物学在现代中医药研究中的应用

中医药研究的现代发展应以系统生物学为载体,融入实验生物学、生物信息学[19]、生物医学等前沿医学理念,及时更新或吸收先进科研成果,在中医传统医学思想与现代医学理论深入结合的角度,丰富医学研究者对中医思维的普遍认识。

2.1 系统生物学的核心特点 20 世纪初以“还原论”为指导的生物学研究将生命现象视为静态和孤立的,不仅缺乏对生物过程的整体和综合认识[20],而且也忽略了它们之间的动态联系,难以解释更高水平的生物现象[21]。在此基础上,系统生物学以其先进的方法理念应运而出。包括各组分结构(基因组学、蛋白组学、代谢组学、转录组学……)构成与相互作用以及各系统功能的作用机理的研究[22]。系统生物学将分析成千上万个基因和蛋白质的水平型研究和多重手段解析单个基因、蛋白质功能、结构、作用的垂直型研究结合起来,形成多层次的“研究模式”。

系统生物学以“整合”为指导思想,运用生物信息学和计算生物学分析生命系统内基础的“信息”交流,通过“干涉”的钥匙人为设置实验条件作用于被实验对象,定量描述和预测生物信息的交换规律及生物功能,综合研究各种思路、方法和多细胞生物的组分和层次,并揭示其动态相互关系。系统生物学的系统、整体理念与中医的整体观、辨证观多有契合之处,并综合应用数学、计算机科学等多学科知识及现代生物学的分析

表 1 中医证候模型评价方法应用概况表

评价方法	评价内容及不足	参考文献
数学分析评价	基于模糊数学评估和综合相关的证候表现建立量表,但缺乏中医特色	[7-9]
造模因素判定	基于中医“审因测证”理论,但缺乏特异性	[10]
以方测证反证	基于方证对应原理推测证候属性,但针对性不足,方证之间缺乏紧密性	[11,12]
生物标志物测定	检测病证对应微观生物学指征,但缺乏中医特色	[13]
结合临床诊断标准判定	将模型表现参照临床诊断标准,但存在动物种属不同,及诊断标准不统一的问题	[14]
依据造模后动物表征变化	观察模型宏观表现,及干预后的行为表现,但带有学者主观思想,缺乏客观性	[15]

中国中西医结合杂志

技术,推动了中医基础科研的现代发展[23]。

2.2　系统生物学在中医证候本质研究中的应用　证候是中医证候动物模型的关键组成要素之一[24],是对疾病发展过程中某一个阶段的病理概括。它包括疾病的病因、病位、病性和邪正关系。中医学认为"有诸形于内,必形于外"说明证候的外在功能表现必有其对应的内在物质基础变化[25],现代医学对证候科学内涵的深入挖掘,发现其本质是一个"动态时空""内实外虚""多维界面"的非线性复杂系统[26]和具有"多变性""模糊性""隐匿性""复杂性"多种特点[27]的综合反应状态。

由于缺乏对组学信息的整合与验证,以还原论为指导的探寻证候客观化指标的研究也存在着难以反映证候整体性特征的问题[28]。现代生物医学技术创新了具有中医思维的证候研究途径[29],系统生物学在证候标准化、客观化探索等方面取得进一步的进展[30],对中医药基础研究的现代化进行了多方式、多层次的探索,综合体现了现代医学的整体思想和辨证论治的特点[31]。比如,罗晨等[32]在系统生物学方法的角度探寻 HBeAg 阴性慢性乙肝中医证型的特异性靶向标志物,以提高临床上 HBeAg 阴性慢性乙肝的治疗水平。张少强等[33]将处于慢性心力衰竭加重期和缓解期不同证型的患者与健康人进行对照试验观察,探索导致证型差异的微观物质基础,并运用超高液相分析技术检测不同时期差异证型之间的内源性小分子代谢物,得到 3 种差异性代谢物质,揭示了慢性心力衰竭代谢途径紊乱的发病机制与中医证候之间的关联性。

2.3　系统生物学应用于中药复方疗效物质基础的研究　中药复方是中医临床辨证论治的重要载体。中医药的现代化发展让我们逐渐认识到中药复方的配伍规律及诸多成分在机体内发挥疗效的机制具有多层次、多途径、多靶点等特点[34]。中药复方由多味中药组成,中药之间"君臣佐使"配伍方式的复杂性[35]、与"升降浮沉"的不同药性属性、中药内化学成分的多样性[36,37],都给中药复方的研究进程带来巨大的困难。在中医药传统思想与现代医学理论协同发展的今天,对中药复方科学内涵的理解也需要被进一步的深化。

于此,张卫东等[38]认为单纯的经验累积与疗效观察的辨证,缺乏关于病证变化的客观实践指标,同时认为中药复方的临床应用缺乏可重复性和科学客观的机理阐释,在系统生物学理论的基础上构建了中药复方的化学物质基础和药理研究的现代研究体系。王梅等[39]认为系统生物学作为一种多维研究方法,可以将中草药成分的复杂性与生物活性的复杂性联系起来,并在药物的质量控制领域讨论了系统生物学作为一种为中草药现代化研究提供科学依据的有效技术手段,是提高中医药在全球范围内接受度的关键点。高月[40]将系统生物学方法应用于中药复方的"毒—效"整合分析研究中,并通过对参附方的常规毒理与生物学分析,阐述了中药复方的药理和毒性效应在人体中的复杂性作用特点。郑思思等[41]利用系统生物学方法挖掘防风干预中风中经络的相关分子机制,基于数据库分析发现防风通过调控离子通道以起到神经修复作用,从而改善脑损伤及神经免疫功能。系统生物学方法开通了方药对机体内部相关作用网络分析的便捷通道[42],并且与传统中医理念共通[43],更是验证了系统生物学于中西医之间的桥梁作用[44]。

2.4　系统生物学应用于针灸效应物质基础的研究　中医针灸治疗具有多靶点、多环节的整体性调节和双向性调节等的作用[45],而当下的指标检测显然无法解释针灸全面作用于人体和临床效应的机制[46]。随着系统生物学的兴起,发现针灸通过刺激腧穴、经络以达到人体气血阴阳协调和内外环境的和谐统一[47]。朱兵[48]借鉴系统生物学理念创立了系统针灸学和体表医学两个概念,对针刺镇痛的机制进行了探讨。张宾等[49]通过系统生物学方法研究,发现针灸治疗中风的作用是通过多途径、多信号通路共同影响并介导免疫反应而实现的。孙正基等[50]运用蛋白组学探讨胃肠病针灸前后血清蛋白谱表达的改变,通过比较患者组与对照组得出 2 742(m/z)和 2 767(m/z)是揭示针灸治疗胃肠病的关键差异蛋白。祝骥等[51]以佐剂性关节炎大鼠模型为实验对象,通过组学技术检测发现电针刺激穴位对佐剂性关节炎具有显著疗效,并通过细胞内信号传导和能量代谢实现其治疗作用。由此可见,系统生物学以揭示各组分性质和运行规律为内在要求的特点,必将促进针灸现代化更大的发展[52]。

3.　系统生物学理论在中医证候模型评价中的应用及特色

3.1　系统生物学理论在中医证候模型评价中的应用　系统生物学立足于整体层次并运用系统性研究方法揭示生命本质和疾病衍化过程是其研究体系的核心优势,以其方法技术辅助加深对疾病病理机制的理解并作为评价标准客观性的补充,助力中医药动物实验体系的微观物质基础的科研发展。例如,王寅虎[53]利用系统生物学方法探究胆汁淤积型肝硬化小鼠模型 Tregs($CD4^+Foxp3^+$调节性 T 细胞)在疾病衍化过程中的作用,发现了 Tregs 缺陷和肝硬化小鼠模型的病理关联关系,并确立了 $CD4^+$T 细胞的靶向治疗方式。

Lin Z 等[54]通过微生物谱和代谢组学分析肠道菌群与脾阳虚综合征之间的关联,认为肠道菌群通过参与机体代谢变化的调控,在脾阳虚综合征的发病机理中发挥重要作用。该研究表明,在系统生物学的辅助下分析不同动物种属或不同疾病症候人群的客观本质,论证不同种属或症候群自身的特异性,有助解决模型所选动物与疾病人群体质不符的问题。

刘进娜等[55]以中医证候学为基础,运用系统生物学研究 2 型糖尿病演变大鼠模型中医方药干预前后的动态指标群变化,发现中医证候衍化与氧化应激、炎症反应等一系列病理变化的关联性,进而总结出中医方证治疗体系的优势。牧亚峰等[56]从组学技术角度阐述甲状腺疾病的中医药研究现状,认为整合系统生物学研究平台可进一步发挥中医药的治疗优势及扩宽疾病的研究思路。由此可见,系统生物学汇集多学科知识,将中医药理论与现代生物学技术有效结合,交融互惠,实现了中医特色和现代医学的科学客观性优势互补与现代中医药模型研究的规范化发展。

3.2 系统生物学理论在中医证候模型评价应用中的特色 系统生物学在秉承中医传统医疗特色的前提下,通过探寻疾病特点与证候表征的客观内涵,综合更多的生物学信息与模型动物的生理、病理特点,改进了模型评判标准原有的缺陷,进一步规范了中医证候动物模型评价体系。

首先,系统生物学理论在中医证候模型评价中可以改善中医证候病因的模糊性和多重性等问题,孙安会[57]通过组学技术探讨冠心病急慢性血瘀证心肌细胞生物代谢网络变化,为了解不同诱发或致病因素导致疾病发生发展提供了理论依据。利用生物学技术纯化复杂的中医病因,创新依据造模因素评价的方法,解决了“一因多证”的问题。

其次,利用系统生物学探寻动物模型的中医证候表征特点与机体微观分子变化的联系,可有效解决部分疾病的证候表现欠缺,以及疾病与证候之间关联性较弱的问题。伦龙威[58]分析脾肾阳虚证和气虚证的肾病代谢组学指纹图谱,发现了其内在物质基础与证候特点之间的微观联系。杨力凝[59]利用系统生物学方法探究抑郁症动物模型海马组织的病理生理机制以及疾病代谢和蛋白的改变,为寻找其潜在的药物靶点提供依据。

再次,采用系统生物学思路与方法,探索中医症状的客观物质基础,丰富证候四诊信息的科学客观性,整合发病相关的客观因素,改良量表评价模式,可完善症状诊断标准,优化中医证候依据宏观表现评价的方法。沈睿等[60]通过基因测序与代谢组学技术探讨胃癌脾胃虚弱证患者的系统生物学机制。发现患者舌苔菌群构成差异与代谢分子的关联关系,为解释胃癌脾胃虚弱证的病因形成找到了新的切入点。吕诚[61]利用系统生物学和多元统计方法分析 RA(类风湿关节炎)寒热证候表现的微观生物指征,完善了其临床诊断标准。

最后,运用系统生物学辅助方证内涵的客观研究,完善方证对应体系,加强方证之间的紧密性与针对性,探索“以方测证”评价措施的改进方法,解决“一证多方”的问题。梁博程等[62]基于系统生物学方法探讨强骨饮防治原发Ⅰ型骨质疏松症多靶点特点的相关分子机制,通过数据库筛选和靶标分析发现强骨饮与骨质疏松疾病之间的复杂关联机制是一种多级网络系统,以及对疾病的作用机制具有治病求本的特点。李晓娟[63]将系统生物学引入肝郁脾虚证-逍遥散(方证)体系研究中,通过大鼠下丘脑弓状核的全基因组 DNA 甲基化及其调控的方法,探寻肝郁脾虚证病程衍化的特有生物标志物与调控靶点,为方证研究体系认识与辨证论治研究提供了实验依据。

中医证候模型评价体系的发展应当充分结合先进生物学技术,坚持中医学理论特点探寻复杂疾病的一般性规律,针对机体的复杂性在整体层面上分析实验动物多水平指征变化,然后结合中医辨证理论审查动物证候表征信息,以人体疾病原型、临床证候的诊断依据为标准,结合临床实际综合进行判断,建立具有中医特色优势、科学合理的中医证候模型评价体系。

4 结语

系统生物学理论以研究技术的先进性以及与中医传统理论的共通性被中医科研工作者普遍接受,中医现代化实践以系统生物学为切入点在证候的客观本质、中药/复方的作用机制、针灸的效应机制等方面得到了广泛应用。系统生物学在中医药领域的有效探索给予我们将其运用于解决中医证候模型评价方法缺乏规范统一问题的启示,来发散思路开辟新的研究途径,促进中医药动物实验研究工作的创新性发展,筛选出更接近于临床的动物模型,丰富中医药实验体系,推动现代基础科研的进步与发展。

参 考 文 献

[1] 李思汉, 李书楠, 周福, 等. 关于中医证候动物模型研究的思考[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3357-3361.

[2] Wolkenhauer O, Kitano H, Kwang-Hyun C. Systems biology[J]. IEEE Control Systems Mag, 2003, 23(4): 38-48.

[3] 薛佳茜, 史锁芳. 系统生物学潮流下的中医学[J]. 时

中国中西医结合杂志

珍国医国药, 2020, 31(2): 383-385.
[4] 石岩, 庞立健, 刘创, 等. 基于系统生物学"进化树"中基因探讨特发性肺纤维化治疗新靶标构成[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1516-1519.
[5] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于加强中医药标准化工作的指导意见[N]. 中国中医药报, 2013-02-08(003).
[6] 明·喻本元, 喻本亨著. 元亨疗马集[M]. 北京: 中华书局, 1957: 186-195.
[7] 金锐, 张冰, 刘森茂, 等. 基于数据信息熵探讨糖皮质激素诱导的阳虚或阴虚证候动物模型的状态特征[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(1): 15-21.
[8] 尚冰, 丛培玮, 王蕊芳, 等. 对脾虚大鼠模型建立模糊数学评价体系的研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3): 64-66.
[9] 李爽姿, 王勤明, 李志更. 证候要素评价量表设计初探[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3605-3607.
[10] 王少贤, 白明华, 陈家旭, 等. 关于建立中医证候模型评价量表的思考[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 531-534.
[11] 范颖, 梁茂新. 基于症状辨证和药物反证判定造模动物证属性的不确定性[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(7): 1670-1675.
[12] 卢林竹, 胡志希, 李琳, 等. "以方测证"法在动物模型研究中的运用[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(5): 570-573.
[13] 陈玉龙, 张海艇, 李茹柳, 等. 脾虚大鼠唾液淀粉酶分泌障碍与 cAMP-PKA 信号通路关系的研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 836-839.
[14] 高振, 董竞成. 中医证候研究切入点探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(7): 19-23.
[15] 刘佳, 许可, 张兰. 肝郁脾虚证动物模型评价方法[J]. 中医药导报, 2019, 25(23): 120-122.
[16] 王文丽, 李冬梅, 施雷. 咳嗽变异性哮喘肝郁肺虚病证结合动物模型的建立和评价[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 667-671.
[17] 夏炳江, 童培建, 孙燕, 等. 地塞米松致骨质疏松肾阴虚型病证结合模型构建与评价的实验研究[J]. 中国骨伤, 2014, 27(8): 673-679.
[18] 张鹤, 张允岭. 展望系统生物学助力中医药研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 31-35.
[19] Gu P, Chen H. Modern bioinformatics meets traditional Chinese medicine[J]. Brief Bioinf, 2014, 15(6): 984-1003.
[20] Delker RK, Mann RS. From reductionism to holism: Toward a more complete view of development through genome engineering[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1016: 45-74.
[21] Kesić S. Systems biology, emergence and antireductionism[J]. Saudi J Biol Sci, 2016, 23(5): 584-591.
[22] Tavassoly I, Goldfarb J, Iyengar R. Systems biology primer: the basic methods and approaches[J]. Essays Biochem, 2018, 62(4): 487-500.
[23] Wang X, Zhang A, Sun H. Future perspectives of Chinese medical formulae: chinmedomics as an effector[J]. Omics, 2012, 16(7-8): 414-421.
[24] 谷浩荣, 付桥桥, 李小会, 等. 中医证候研究进展及趋势[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1340-1343.
[25] 胡学军, 蔡光先, 刘柏炎, 等. 蛋白质组学在中医"证"实质研究中的应[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(2): 87-91.
[26] 郭蕾, 王永炎, 张志斌. 关于证候概念的诠释[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 5-8.
[27] 苏式兵, 严广乐. 中医复杂性研究的探索[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2011, 13(2): 362-366.
[28] 赵瑜, 胡义扬. 证候生物学基础的研究——中医药研究的重要突破口[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(10): 1621-1625.
[29] 从系统生物学和复杂科学视角解读中医——上海中医药大学中医复杂系统研究中心学术思想概述[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(9): 1419-1424.
[30] 卢冬雪, 刘峰, 严晶, 孙志广. 基于系统生物学的中医证候研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(6): 131-135.
[31] Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare[J]. Genome Med, 2009, 1(1): 2.
[32] 罗晨, 林承宇, 梁惠卿, 等. HBeAg 阴性慢性乙肝中医证型与系统生物学相关指标研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(4): 681-684.
[33] 张少强, 鞠静, 朱明丹, 等. 慢性心力衰竭不同证型的代谢组学研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 507-509.
[34] 罗国安, 王义明, 范雪梅, 等. 从临床出发, 以信号通路为靶标的复方新药研发策略、途径与实践——六论创建新医药学[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(7): 1047-1068.
[35] 李海英, 贺鹏, 贺玉婷, 等. 中药复方配伍研究的关键问题及超分子化学解决对策[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2757-2762.
[36] 杜成智, 侯小涛, 郝二伟, 等. 植物类海洋中药化学成分及药理作用研究进展[J]. 广西科学, 2019, 26(5): 466-476.
[37] 陶益, 蒋妍慧, 李伟东, 等. 炮制对补骨脂中 12 种化学成分含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22

中国中西医结合杂志

(21): 6-9.
[38] 张卫东, 刘润辉, 周俊杰. 系统生物学与中药方剂现代研究[M]. 北京: 科学出版社, 2017: 3-52.
[39] 王梅, 孙朋悦, 梁文, 等. 复方中草药进入欧洲市场的关键成功因素[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(2): 81-94.
[40] 高月. 有毒中药的毒效关系研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 655-656.
[41] 郑思思, 孙文军, 赵瑞珍, 等. 基于系统生物学分析防风治疗中风病中经络的作用机制[J]. 北京中医药, 2020, 39(5): 435-440.
[42] 柳润辉. 系统生物学在中药方剂现代研究中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2): 148-150.
[43] 林飞, 王阶. 系统生物学在经方配伍规律研究中的运用[J]. 中成药, 2014, 36(6): 1323-1325.
[44] 段绍杰, 姚树坤, 魏润杰, 等. 系统生物学——中西医结合的桥梁[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(12): 1418-1421.
[45] 陈少宗. 现代针灸学视域下的腧穴-靶器官相关规律解析[J]. 针刺研究, 2019, 44(8): 620-624.
[46] 张鸿嫣, 卢圣锋, 孙志岭, 等. 蛋白质组学在针灸研究中的应用[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7): 1708-1710.
[47] 陈少宗. 论现代针灸学的开放与创新——《系统针灸学》的启示[J]. 医学与哲学(A), 2016, 37(7): 79-81.
[48] 朱兵主编. 系统针灸学复兴《体表医学》[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 200-214.
[49] 张宾, 黄雁, 陈国铭, 等. 基于系统生物学的针灸治疗中风潜在作用机制探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 395-399,450.
[50] 孙正基, 丁宇, 张忠, 等. 胃肠病患者针灸治疗前后蛋白表达改变[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(6): 632-635.
[51] 祝骥, 董浙清, 吴敏, 等. 电针对佐剂性关节炎大鼠滑膜蛋白质组的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 971-975.
[52] Yan G, Zhang A, Sun H, et al. Dissection of biological property of Chinese acupuncture point Zusanli based on long-term treatment via modulating multiple metabolic pathways[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 429703.
[53] 王寅虎. 原发性胆汁性肝硬化模型鼠调节性 T 细胞的系统生物学分析及治疗靶点探究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2015.
[54] Lin Z, Ye W, Zu X, et al. Integrative metabolic and microbial profiling on patients with Spleen-yang-deficiency syndrome [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6619.
[55] 刘进娜, 谢鸣, 赵静, 等. 基于系统生物学和病证结合模型对中医证候表征的研究[J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(8): 913-928.
[56] 牧亚峰, 向楠, 曾明星, 等. 基于系统生物学组学技术的甲状腺疾病中医药研究与应用[J]. 中国医药导报, 2020, 17(15): 41-44.
[57] 孙安会. 冠心病血瘀证病因病势对心肌细胞能量代谢及病证网络模型的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
[58] 伦龙威. 慢性肾脏病 3-5 期患者脾肾气虚证与脾肾阳虚证的代谢组学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
[59] 杨力凝. 抑郁症的动物模型海马组织系统生物学研究与临床患者认知行为治疗疗效探讨[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
[60] 沈睿, 李美凤, 彭宇恒, 等. 胃癌患者脾胃虚弱证形成与舌苔菌群相关性研究[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2): 221-228.
[61] 吕诚. 类风湿性关节炎寒热证候分类的系统生物学基础[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
[62] 梁博程, 李敏, 王均华, 等. 基于系统生物学探讨强骨饮防治原发 I 型骨质疏松症的靶标和作用机制[J]. 中华全科医学, 2019, 17(6): 909-914.
[63] 李晓娟. 肝郁脾虚证—逍遥散(方证)弓状核的全基因组 DNA 甲基化及其调控[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

(收稿: 2020-07-28 在线: 2020-09-22)
责任编辑: 李焕荣
英文责编: 张晶晶

中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志