

· 述 评 ·

中西医结合医学与未来新医学发展

吕爱平¹ 张 弛²

中医药源于丰富的临床实践,至今仍然具有旺盛生命力。随着时代的进步和科技发展,西医学诊疗技术也快速发展。这两种不同的医学体系相结合而形成的中西医结合对我国健康事业的发展起到了积极作用,也成为我国医疗卫生事业的基本工作方针。当前,医学科技与现代信息技术等的交叉融合正在改变诊治模式^[1]。笔者从系统科学角度出发认为,当信息量积累到一定程度,“1+1”的相互作用,可能产生新的内容,这可能就是未来的新医学,也是追求的“1+1>2”的效果。源于传统,突破传统,是从中西医结合医学走向未来新医学的路径。本文结合笔者团队在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和肿瘤等领域的研究,重点讨论新医学如何基于中医学辨证、西医疾病诊断和医学大数据建立一种新的健康分类方法,并在新分类的基础上,讨论组合药物、组合治疗模式,以及展示新医学分子与分子之间、分子与人体之间相互作用的动力学关系。期望通过这三方面特征的呈现,尝试构建一种新医学的理论框架。

1 新医学的健康分类方法

健康状态的分类是医学本质属性的重要起点。健康与否的分类依据主要根据“数据”信息。西医主要依靠现代解剖学、病因病理学的“数据”进行疾病的分类^[2]。然而,目前现代医学的疾病分类很难适应如今的临床实践。首先,目前的分类方法对于疾病的精确诊断存在挑战。以神经内科常见的帕金森病(Parkinson's disease, PD)为例,在1991年PD的诊断正确率为76%^[3],而到2014年依据病理学诊断作为金标准的PD诊断正确率仅提高了1%^[4]。第二,目前的分类方法不能有效评估临床前疾病症状。在疾病表现出临床症状前,人体生物学已经发生改变,疾病通常比症状出现的时间早得多^[5]。例如阿尔茨海默症患者出现失忆与思维紊乱症状的数年或数十

年之前,其脑部分子层面已发生改变。但是目前的诊断标准难以对临床前阶段提供准确分类标准和治疗方法^[6]。第三,疾病的复杂化也为疾病的精确诊断造成阻碍。一项大型横断面研究发现复杂疾病与诊断错误呈明显正相关关系^[7],而在全球范围约1/3的成年人患有多重疾病,65~84岁人群的多重疾病患病率为65%,并且随着年龄的增长,多重疾病患病率也随之增加^[8],复杂疾病现况急需新的疾病分类方法。最后,特别值得提出的是,目前的疾病分类似乎并未完全精确的指导临床实践,疾病治疗药物很多,但是在现实的临床实践中并不能对所有的个体患者采取最有效精准的治疗方案,临床单一干预也通常难以取得令人满意的疗效^[9]。

相比于现代医学,中医证候分类以机体特有的信息为依据进行分类,使得分类更加细化。以RA为例,寒证和热证是中医辨证的典型证候,在既往的研究中,笔者曾收集RA患者的血样进行基因组和代谢组学检测,采用全基因组序列基因芯片进行检测,发现寒证与热证RA患者之间的基因表达存在差异,寒证与Toll样受体信号通路有关,热证则与钙离子信号通路、细胞黏附分子,过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)信号通路以及脂肪酸代谢途径相关联^[10, 11]。在应用超高效液相—飞行时间质谱方法(ultra performance liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry, UPLC/Q-TOF-MS)的代谢组学研究中,发现RA寒证和热证患者分子水平的差异主要在于对细胞凋亡的调节,热证患者活化细胞凋亡的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)-8被激活,而寒证患者的细胞凋亡通过核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2 related factor, Nrf2)途径被抑制^[10]。这些组学数据充分说明了RA患者存在证候亚组分类。

事实上,证候分类不仅仅是疾病下的二级分类,它超越现代某种疾病的定义范围,为“共病”找到对应的解释。例如RA、冠状动脉疾病(coronary

作者单位:1.香港浸会大学中医药学院(香港 999077);2.北京中医药大学东直门医院中医脑病研究院(北京 100700)

通讯作者:吕爱平, Tel: 00852-34112457, E-mail: aipinglu@hkbu.edu.hk

DOI: 10.7661/j.cjim.20230818.243

artery disease, CAD) 以及 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是现代医学中三种截然不同的疾病, 但依据中医学中“异病同治”思维, 患上上述疾病的患者如果均确诊为相同证型例如血瘀证, 则可以接受同样的中药治疗。是否可以寻找 3 种疾病存在的共同机制通路? 对此笔者将患有 RA、CAD 及 T2DM 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), 通过构建分析网络, 发现 RA 与 CAD 存在共同的作用通路; 在 RA 与 T2D 同证的研究中发现了黏附分子的介入、氧化应激反应、细胞因子、T 淋巴细胞、凋亡与炎症等过程介导的两种疾病的共性表达^[12, 13]。一个更能支持异病同证的案例, 是笔者提出的重新定义疾病的 ReDisX 机器学习算法, 该算法可根据患者个体基因表达谱的异质性疾病进行重新分类, 并且评估不同的疾病是否具有相同或相似的基因表达谱, 通过分析 RA 与 CAD 两种疾病发现了其患者之间的跨亚群同质性, CAD 的 C 集群与 RA 患者同质, 另外颗粒酶 B (granzyme B, GZMB) 可以作为生物标记来划分亚群, 这也为靶向药物的新应用提供了可能^[14]。以上这些研究为疾病证候分类提供了科学基础。事实上, 证候分类的内涵远不止于此, 对于疾病前状态的捕捉也应该在证候识别上给予关注。

精准的分类是提高疗效的重要前提, 笔者临床试验研究结果证实, 相较于 RA 热证患者, 使用指南推荐的改善病情类药物对于治疗关节发冷、疼痛的 RA 寒证患者疗效更为显著^[15, 16]。通过随机双盲双模拟试验再次验证了病证结合可以帮助寻找精确适应症这个假设。结合多来源数据分子网络, 定义的新医学病证分类作为一种新的分类概念, 不仅可以精准分类患者的证型从而对证治疗提高疗效, 还可以为上市后药物获得新的适应症提供可能^[17, 18]。上市后药物获得新的适应症也就是常说的“老药新用”, 其前提要基于相同“分类”。根据这些信息可以发现既往的疾病分类可能不再是药物适应症的围墙, 未来不同的疾病之间可以采用相同的药物进行治疗。

现代医学疾病分类与中医辨证紧密结合, 不断累积的大量医学数据加速了新分类的诞生。以中医药领域组学的研究为例, 在中国知网上以“组学”+“中药”, “中医”+“证候”等关键词组合进行粗略检索, 迄今为止大约有超 5 000 篇相关研究发表, 且发表量呈逐年递增趋势。在精准的人工智能技术的辅助下,

高通量数据的可用性、可访问性和可解释性已经可以实现。这些研究数据不断增强生物医学的解释和发现能力, 它们已成为新医学诊断、预后、药物研发以及患者治疗的不可或缺的一部分^[1, 19]。因此分类应该有新的方案, 既不同于证候分类, 也不同于现代疾病诊断的分类方式。

2 新医学中的组合干预模式

当庞大的医学数据指向更精准的新分类时, 更加精准的个性化治疗也应运而生。不设置围墙的新分类带来的另一个重要变革, 可能是个体化的组合干预的研发。面对目前复杂的疾病现况, 很多使用单一药物进行治疗往往难以取得令人满意的疗效。人的身体生理功能通过复杂紧密联系的分子网络维持, 单一药物的干预通常会受到庞大的多通路网络的限制^[20]。如今多组分干预已经在很多领域改善人类的健康, 如心血管病和心理疾病等^[21, 22]。因此, 新医学中组合干预已成为新的追光点。

在药物治疗领域, 组合干预通常指使用 1 种以上的候选药物进行药物干预, 这些药物可能与分子网络中的多个靶点相互作用, 因而组合用药通常比单一药物有更高的疗效和安全性^[23]。以 RA 为例, 其发病具有复杂的病理生理学分子网络, 单药治疗通常不能达到满意的疗效^[24]。病证结合下的组合干预思路为提高疗效找到了新的答案。在笔者的一项化学结构算法联合随机对照试验的研究中, 首先通过研究药物靶点对疾病信号网络的潜在影响, 预测了 RA 指南推荐用药来氟米特联合中药川芎的活性生物碱提取物川芎嗪治疗 RA 这个组合干预, 川芎在中医临床实践中也作为活血化瘀类药物常常应用于 RA 的临床实践, 进一步通过随机对照试验验证后, 结果显示来氟米特组 ACR20 缓解率 [58.8% (45.4%, 72.3%)] 低于来氟米特联合川芎嗪组 [78.7% (68.5%, 89.0%)], 且组合用药组的骨侵蚀评分更优 [(1.12 ± 0.30) 分 vs. 0.34 ± 0.20) 分, $P < 0.05$], 为 RA 患者的组合干预治疗提供了新的思路^[25]。

笔者从治疗 RA 的中草药中寻找有效的协同化合物, 通过构建整合了药代动力学相似性、靶网络和功能分析的模型的方法, 预测白茅苣 (imperatorin, IMP) 合用 β -谷甾醇 (β -sitosterol, STO) 可能是 RA 治疗有效的组合^[25]。进一步研究发现 IMP 合用 STO 的联合治疗后, IMP+STO 组的组织学评分明显低于模型组, 然而单用 IMP 或 STO 与模型组比较差异无统计学意义, 说明 IMP 与 STO 的组合使用通过作用于多个靶点可有效减轻胶原诱导 RA 的症状^[26]。

不仅在 RA 领域,组合干预也广泛应用于癌症的治疗。临床上有效的癌症疗法通常是多靶点的,笔者的一项尚未发表的研究针对卵巢癌组合药选择进行尝试,对常用 6 种化疗药物组合,通过算法选择后按单药(6 种可能方式)、2 种药物混合(15 种可能方式)和 3 种药物混合(20 种可能方式)进行比较,再将药物组合与卵巢癌细胞体外孵育来进行抑制功效评估,最后 2 种 3 个药物的组合的抑制效果显示为最佳有效组合,但该结果还需要进一步的临床验证。

组合应用除了挖掘药物与药物间的最优搭配,还可以通过联合不同的药物递送方式,以开发出最优的临床治疗措施。例如,目前临床上治疗 RA 的药物和方法多样,炎症关节中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的过度表达是 RA 患者病理微环境的重要特征,有些 RA 药物治疗虽然有效但也可能导致肝肾功能受损和高疾病负担。局部的关节内注射治疗较全身治疗可能具有相对的优势,提高局部药物的生物利用度,降低药物的全身毒性是非常值得探索的^[27]。因此笔者基于单硬脂酸三聚甘油(tripolymerol monostearate, TGMS)开发了一种新的多功能生物响应性水凝胶系统,用于靶向给药补骨脂素,以恢复关节腔的微环境。代谢组学数据证实补骨脂素凝胶对 RA 的疗效,该研究结果为 RA 治疗提供了新的治疗策略和思路^[27]。因此,笔者认为可以拓展“组合”的视角,既可以挖掘已有药物的组合应用提高疗效,也可以组合不同治疗手段即药物作用途径,其目标就是为了提供更加精准的个体化治疗。现今,组合干预已经不仅仅是停留在研究层面,目前治疗艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的鸡尾酒疗法便是药物组合干预的成功案例,是目前全世界治疗人体免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的有效疗法^[28]。以上案例充分说明了干预的组合使用能够实现对疾病的控制,体现了组合干预的光明前景。

当然,新医学的组合干预还面临很多的挑战,明确药物组合相互作用是其中非常重要的工作。在特定的药物浓度范围内,协同作用是常见的药物间联合作用,也是新医学特别致力于追求的目标。然而协同作用并不总是容易发现,在一项联合药物靶向治疗癌细胞的研究中,研究者测量了 2 025 对药物组合在 125 种癌细胞系中的作用,发现只有 5.2% 的细胞系存在协同作用^[29],不过这种协同组合的预后潜力却可以得到充分证明^[30]。此外,当前许多复杂疾病涉及多种细胞类型、组织和器官的生理回路失调^[31],

成功链接所有的分子信号通路与临床数据仍具有挑战性。因此,为了更好的挖掘开发组合药物治疗的潜力,需要优化现有的单靶点药物临床数据,创新系统生物学和医学方法,在先进的计算模型和系统生物学工具的帮助下,利用全面的体外、体内、临床前甚至人体临床试验在分子和网络水平预测药物的最佳组合及组合剂量。

3 新医学中的动力学

新医学还有一个重要的特征就是其动力学。与现代医学概念相比,动力学使得医疗实践更灵活^[32],它通过构建细胞分子层面,药物分子与人体分子之间的动力学关系从而更加快速精准地制定出最符合特定个体患者的诊疗策略^[33]。为了更好地理解动力学在医学中的作用,首先需要了解系统的概念。在生物医学中,系统是指相互作用分子和相互作用细胞群的网络,以及细胞组件相互作用形成的复杂网络,类似于一个复杂的电路^[34]。系统生物学认为,复杂网络是许多疾病的基础,这一观点越来越多地被证明在多种疾病中,例如基因、蛋白质、脂质和糖等实体相互作用,这些相互作用的过程几乎包含了所有的组织和器官,并可能对它们的功能产生影响^[34]。再例如目前的高血压病治疗,作用于各种组织和器官的多种药物:作用于心脏的 β 阻滞剂、作用于血管的血管紧张素转换酶抑制剂和作用于肾脏的利尿剂都已提供了确切疗效的证据,证明了血压是体内多个组织和器官之间相互作用的^[34]。在这些动力学网络的复杂关系上,笔者认为可以通过确定与特定问题相关的系统变量,然后设计合适的方法来生成可以参数化的验证模型并确定这些变量之间的相互作用^[35]。其实,动态理念在中医学的智慧中早见端倪,中医临床常见的“寒邪从表入里化热”“高热日久耗气伤津由实转虚”都是证候动态的过程,反映了人体状态的转归。证候的变化和临床结局存在重要关联,在一项高血压病患者痰湿证变化且体重趋势变化的研究中,通过比较蛋白和代谢物的变化,笔者团队寻找到了证候变化对应的潜在生物标记物^[36]。

为了更好地理解动力学网络的关系,笔者建立了网络模型示例来讨论网络干预的合理性,以更好地理解基于网络的疾病分类和干预。在这项研究中,基于 RA 发病机制中的 Wnt (wingless/integrated) 信号通路建立模型,该通路是调节 MMP-13 表达的有效途径, MMP-13 是负责关节软骨中 II 型胶原降解的关键因素之一。采用化学动力学反应方法建立了调控 MMP-13 的 Wnt/ β -catenin 动态网络的数学模

型, 详细分析其中相关的单个或多个参数的变化对模型 MMP-13 的动态影响。结果有趣的是, 不同的靶点组合似乎独立地获得了相同的效果, 该研究还展示了多参数如何引起网络模型动态行为的变化^[37]。动态模型的建立不仅可以辅助找出某一疾病的最优干预策略, 还可以精准结合个体患者的临床特征。例如, Smith-Magenis 综合征, 一种罕见的神经发育障碍, 调整节律转录调节因子是改善临床症状的重要途径^[38]。另外, 笔者基于 LogicTRN 框架重建昼夜节律基因调控的定量转录调控网络, 并成功筛选在动态尺度上有效调节昼夜节律输出的最佳基因组合, 这种调节昼夜节律长度的治疗方法也是受到中医传统昼夜节律中阴阳转化、卫气入阴出阳等理论的重要启发^[39]。

然而, 开展完善的动力学研究面临很多挑战。首先, 还未从深层次和广谱的生理、环境和时间变量中获得如此多的数据来解码相互作用。其次, 模型的构建需要大量的数据提取和整合。最后, 数据的标准化和管理需要临床领域的专业知识, 因此需要建立一个由临床专家、生物医学专家、数据科学家、计算机科学家、数学家和工程师组成的全面协作的生态系统。复杂的动力学间的相互作用正吸引人们的极大关注。随着未来中西医结合医学研究数据的增长、人工智能技术的发展以及各学科交叉的深入, 动力学将以多视角方法解决复杂的全系统问题^[40, 41]。新医学中动力学的构建一定可以极大助力未来临床快速精准的个体化治疗决策。

4 总结

传统中医学辨证论治中蕴含着个性化治疗理念, 是中医学沿用至今的优势之一。其辨证论治的优势体现在临床疗效上, 但存在量化评价困难, 重复性较差, 基础研究较弱, 不清楚疾病深入机制等局限性。将中医证候分类与现代医学疾病诊断相结合, 是中国医学工作者具有原创思维的医学研究和实践工作, 是一种创新临床诊断模式。中西医结合经过不断探索、积累、补充、完善, 已经成为具有相对完整体系的动态医学。未来的中西医结合医学不是用其中一方面的框架和标准来束缚发展, 而是以开放的心态、创新的姿态, 通过中医、西医这人类文明的两大瑰宝的结合, 为维护人民健康提供强有力的保障。

在此基础上, 传统的中西医结合医学赛道也在数据科学技术的推动下迎来创新拐点, 步入“1+1>2”的落地爆发时代。在本文中, 笔者基于既往的工作, 提出了新医学的框架, 将医学的未来设想为分类、组

合干预和动力学之间的数据驱动的智能耦合。分类、组合和动力学这三大支柱将引领三个主要领域的创新: 重组健康状态、优化治疗和加速精准临床决策。发展未来新医学不仅有利于探究疾病发生发展机制, 为临床诊疗及药物开发应用提供新思路, 也有利于提升医疗水平。“问渠那得清如许? 为有源头活水来”, 鲜活的临床实践永远是新医学发展的最大源泉, 未来的新医学将有无限的可能。

利益冲突: 本文未存在竞争利益或其他可能被认为影响本文报道的竞争利益。

参 考 文 献

- [1] Tian S, Yang W, Grange JML, et al. Smart healthcare: making medical care more intelligent [J]. *Glob Health J*, 2019, 3 (3): 62–65.
- [2] 吕爱平. 疾病证候分类研究——以类风湿关节炎为例 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39 (2): 136–139.
- [3] Rajput AH, Ryzdalsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism—a prospective study [J]. *Can J Neurol Sci*, 1991, 18 (3): 275–278.
- [4] Adler CH, Beach TG, Hentz JG, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study [J]. *Neurology*, 2014, 83 (5): 406–412.
- [5] Megnien JL, Simon A, Garipey J, et al. Preclinical changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in men [J]. *J Hypertens*, 1998, 16 (2): 157–163.
- [6] Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123 (1): 1–11.
- [7] Aoki T, Watanuki S. Multimorbidity and patient-reported diagnostic errors in the primary care setting: multicentre cross-sectional study in Japan [J]. *BMJ Open*, 2020, 10 (8): e039040.
- [8] Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8 (1): 48.
- [9] 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.

- [10] Van Wietmarschen H, Yuan K, Lu C, et al. Systems biology guided by Chinese medicine reveals new markers for sub-typing rheumatoid arthritis patients [J]. *J Clin Rheumatol*, 2009, 15 (7): 330–337.
- [11] Jiang M, Xiao C, Chen G, et al. Correlation between cold and hot pattern in traditional Chinese medicine and gene expression profiles in rheumatoid arthritis [J]. *Front Med*, 2011, 5 (2): 219–228.
- [12] Niu X, Lu C, Xiao C, et al. The Crosstalk of pathways involved in immune response maybe the shared molecular basis of rheumatoid arthritis and type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e0134990.
- [13] 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.
- [14] Yip HF, Chowdhury D, Wang K, et al. ReDisX, a machine learning approach, rationalizes rheumatoid arthritis and coronary artery disease patients uniquely upon identifying subpopulation differentiation markers from their genomic data [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 931860.
- [15] He Y, Lu A, Zha Y, et al. Differential effect on symptoms treated with traditional Chinese medicine and western combination therapy in RA patients [J]. *Comple Ther Med*, 2008, 16 (4): 206–211.
- [16] He YT, Ou AH, Yang XB, et al. Traditional Chinese medicine versus western medicine as used in China in the management of rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, 24-week study [J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34 (12): 1647–1655.
- [17] Lu C, Zha Q, Chang A, et al. Pattern differentiation in traditional Chinese Medicine can help define specific indications for biomedical therapy in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Altern Complement Med*, 2009, 15 (9): 1021–1025.
- [18] Zhang C, Zha QL, He YT, et al. The extraarticular symptoms influence ACR response in the treatment of rheumatoid arthritis with biomedicine: a single-blind, randomized, controlled, multicenter trial in 194 patients [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31 (1): 50–55.
- [19] Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24 (3): 773–780.
- [20] Gerstein MB, Kundaje A, Hariharan M, et al. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data [J]. *Nature*, 2012, 489 (7414): 91–100.
- [21] Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, et al. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy [J]. *Schizophr Bull*, 2002, 28 (1): 75–84.
- [22] 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.
- [23] He B, Lu C, Zheng G, et al. Combination therapeutics in complex diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20 (12): 2231–2240.
- [24] McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (23): 2205–2219.
- [25] Zhang C, Guan D, Jiang M, et al. Efficacy of leflunomide combined with ligustrazine in the treatment of rheumatoid arthritis: prediction with network pharmacology and validation in a clinical trial [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 26.
- [26] Guo Q, Li L, Zheng K, et al. Imperatorin and β -sitosterol have synergistic activities in alleviating collagen-induced arthritis [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108 (2): 509–517.
- [27] Wang K, Yin C, Ye X, et al. A metabolic driven bio-responsive hydrogel loading psoralen for therapy of rheumatoid arthritis [J]. *Small*, 2023, 19 (21): e2207319.
- [28] 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. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335 (15): 1081–1090.

- [29] Crunkhorn S. Identifying synergistic drug combinations [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21 (4): 260.
- [30] Jaaks P, Coker EA, Vis DJ, et al. Effective drug combinations in breast, colon and pancreatic cancer cells [J]. *Nature*, 2022, 603 (7899): 166–173.
- [31] Kotas Maya E, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility [J]. *Cell*, 2015, 160 (5): 816–827.
- [32] Jenkins DA, Sperrin M, Martin GP, et al. Dynamic models to predict health outcomes: current status and methodological challenges [J]. *Diagn Progn Res*, 2018, 2 (1): 23.
- [33] Liu N, Liu Y, Logan B, et al. Learning the dynamic treatment regimes from medical registry data through deep Q-network [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 1495.
- [34] Iyengar R. Complex diseases require complex therapies [J]. *EMBO Rep*, 2013, 14 (12): 1039–1042.
- [35] Apweiler R, Berssbarth T, Berthold MR, et al. Whither systems medicine? [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50 (3): e453.
- [36] Zhang C, Li L, Cheng S, et al. Weight changes in hypertensive patients with phlegm-dampness syndrome: an integrated proteomics and metabolomics approach [J]. *Chin Med*, 2021, 16 (1): 54.
- [37] Zhang C, Zhou W, Guan DG, et al. Network intervention, a method to address complex therapeutic strategies [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 754.
- [38] Boone PM, Reiter RJ, Glaze DG, et al. Abnormal circadian rhythm of melatonin in Smith-Magenis syndrome patients with RAI1 point mutations [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155a (8): 2024–2027.
- [39] Chowdhury D, Wang C, Lu A, et al. Identifying transcription factor combinations to modulate circadian rhythms by leveraging virtual knockouts on transcription networks [J]. *iScience*, 2020, 23 (9): 101490.
- [40] Toh TS, Dondelinger F, Wang D. Looking beyond the hype: applied AI and machine learning in translational medicine [J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 607–615.
- [41] Nguyen ND, Wang D. Multiview learning for understanding functional multiomics [J]. *PLoS Comput Biol*, 2020, 16 (4): e1007677.

(收稿: 2023-08-07 在线: 2023-09-04)

责任编辑: 邱 禹

中国中西医结合杂志社微信公众号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公众号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》及 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。



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