· 中西医结合学术进展 ·

中西医结合研究的思维及方法学亟待创新
——运用细胞行为组学进行中医药研究的探讨

曾以德[1, 2] 陈少宗[1] 刘保延[1, 3] 周雪忠[2, 4] 兰 天[1, 2] 薛玺情[1, 2] 赵 润[2]

摘要 组学技术在近年来中西医结合的发展中发挥了重要作用。由于生理或病理状态是由生命体最基本的单位：细胞的行为表现聚合而形成的，所以凭借各种组学所产生的分子信息必须在细胞层面加以整合，并延展到人体整体层面才能体现中医学理论的精髓。细胞行为是细胞内蛋白网络中所有蛋白活性受到外界调控后在细胞层面的总体表现。精细量化细胞的各种行为可以解析不同蛋白通路在细胞行为上的占比，并将各种分子组学信息和细胞行为紧密连结。笔者首次倡导基于细胞行为组学来研究中医药生物学基础的策略，旨在探寻适合中医学理论的研究方法，以全面体现中医学理论内涵及其实践在现代科学中的意义。

关键词 中西医结合；中医学理论；中医药；研究方法；细胞行为组学

Innovative Methodology on the Integration of Traditional Chinese and Western Medicine Approaches——A Brief Discussion Regarding Utilizing Cell Actomics on Traditional Chinese Medicine Research

Tseng Yiider[1, 2], CHEN Shao-zong[1], LIU Bao-yan[1, 3], ZHOU Xue-zhong[2, 4], LAN Tian[1, 2], XUE Xi-qing[1, 2], ZHAO Run[2] *1 Research Institute of Acupuncture and Moxibustion, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250355); 2 Innovative Institute of Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250355); 3 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 4 School of Computer and Information Technology, Beijing Jiaotong University, Beijing (100044)*

ABSTRACT The omics techniques has played a significant role in the development of the integration of Chinese and Western medicine. Physiological or pathological states are formed by the aggregation of the behavior of the most basic unit of life: the cell. Molecular information that generated by the various omics and integrated at the cellular level must extend to the whole human body. Therefore, it can embody the true spirit of Chinese medicine (CM) theory. Cellular behavior is the aggregate performance of all proteins in the intracellular protein network at the cellular level after external regulation. Detailed quantification of cellular behavior can explain the proportion of different protein pathways, and link various molecular omics information closely to cellular behavior. This paper firstly advocates the strategy of studying the biological basis of CM based on cellular behavioral omics, in order to find research methods suitable for TCM theory, fully embodies the connotation of CM theory and the significance of practice in modern science.

KEYWORDS integrated Chinese and Western medicine; Chinese medicine theory; Chinese medicine; research method; cell actomics

中医学理论的思想体系是“天人合一”，强调整体观念，是指人体自身与周围环境之间应该保持和谐稳定的交流，才能持盈保泰[1, 2]。在这种思维下，中医学遵循“阴阳平衡”“五行调和”的原则，对身体内不同的部位分别进行“补”（激活）与“泻”（抑制），希冀能够在各经络、脏腑间进行调和，使自身在外邪、情志等病因的影响下仍能保持平和[3]。以这样的哲学思想体系指导下所发展的中医学与西医截然不同。西方科学遵从还原论，其所衍生出来的生物化学以及分子生物学仅能对中医学的物质基础（如中药的复方）进行组分拆解、个别探讨，却无法对中医学理论进行全面性的支撑与平衡性的解读[4]。因此，中医学的科学性无法以目前的科学语言来合理解析和体现。若要借助现代科学来发展中医学，其当务之急即在于找出

基金项目：国家重点研发项目（No.2019YFC1712105）；山东省自然科学基金重大基础研究项目（No.ZR2020ZD17）

作者单位：1. 山东中医药大学针灸研究院（济南 250355）；2. 山东中医药大学中医药创新研究院（济南 250355）；3. 中国中医科学院（北京 100700）；4. 北京交通大学计算机与信息技术学院（北京 100044）

通讯作者：曾以德，Tel：0531-89628169，E-mail：ytseng@sdutcm.edu.cn

DOI：10. 7661/j. cjim. 20230216.099

中国中西医结合杂志

适宜的科学方法来扭转目前从分子层面解析中医药治病机制只能进行破碎化描述的问题，进而实现对中医学理论的系统性、现代化阐释。

1　现代医学无法对复杂疾病进行有效的控制

现代医学源于对病理的认知，由研究人员基于生物化学和分子生物学的技术手段对生理表现异常的组织进行功能排查，希冀能够从其内的各种细胞中找出致病的生物分子，并以这些分子作为药物靶点加以抑制，以阻断病因或减轻病症。在这样的模式下，所找出的靶点通常是导致细胞行为异常的蛋白。然而，细胞内约含有 25 000 种功能各异的蛋白，每一种蛋白大约都和另外一种以上的蛋白互相作用，在细胞内构成一个高度动态的蛋白质相互作用网络[5]。在这个网络中，由上、下游蛋白依次激活以传递信息，其中用以调控一种特定细胞行为的路径就是一条蛋白通路。

由于蛋白的互作关系形成一种网状结构，在网状结构的分支处，蛋白的活性能同时往不同路径传递而体现在两种或两种以上的细胞行为上；也就是说，一个蛋白通路能经由与其他通路共享的蛋白将其活性传递到另一个蛋白通路，进而影响到细胞的其他行为[6-8]。若是这种蛋白或是其上游蛋白被当成了疾病状态下的致病靶点，并以靶向药物调控，因而引起所控制的细胞行为改变。最终的结果就是与这个蛋白有关的细胞行为，不论是正常的或异常，都会起变化。所以在服药期间，与这个细胞相关的组织常因药物的作用而引发失衡，带来不良反应[9]。

倘若致病的因子相对单纯，一个靶点药或可直接阻断病因或减轻病症，使患者不受疾病症状的持续干扰甚或恢复健康。但若药物仅能阻断众多病因或病症的一部分，那么服药不仅无法完全治愈疾病、也不能使患者恢复正常生活，反而可能因为药物在蛋白网络的复杂作用，产生长远的不良影响。所以，以单靶点为目标的分子药难以治愈因生活习惯引起的慢性疾病，如高血压病、糖尿病等[10，11]。这些疾病的发生往往是身体因外感、内伤长期积累的综合反应，在与之相关的细胞里，整个蛋白信号网络都会因为所在细胞对胞外环境的持续妥协而处于一种不稳定的平衡。这种非稳态波及的并非单一靶点，所以慢性疾病的控制无法仅仰赖对一个特定靶点的调控。以后天形成的癌症为例，基因组学的研究证实每种癌症均含有数十种以上的基因突变[12]。这些基因对应的蛋白常会因其功能改变而波及通路下游转录因子的活性，造成癌细胞与其相对应的正常细胞间的转录图谱存在巨大的差异。

虽然目前生物医学的发展使得研究人员可以快速的获取大量分子信息，但是由于生物医学知识的破碎化，目前仅能对特定的蛋白设定其数量或活性的阈值，用来判定机体明显异常的状态[13]，并运用这些知识所揭示的特定疾病标识靶点来发展调节这些靶点的单分子药[14]，却不能整合这些信息，用以调整细胞的活动、指导药品的开发[15-19]以及医治如癌症等复杂的疾病[20-22]。

2　中医学的疗效必须获得现代医学的支持才能普及化

现代医学目前的困境在于其科学视野上的限制，使其所发展的单分子药无法有效的根治复杂疾病。同时，其发展的重点在于对已然发生的疾病加以诊治，所以不是一套可以全面性维护健康的系统。2 000 多年前的《黄帝内经》就提出“上医治未病，中医治欲病，下医治已病”的观念。“既病防变，未病先防”早已成为中医学的主要思想。由此看来，中医药的显著疗效在于着重以多方位的整体调节来使身体的功能保持平衡。以中药方剂为例，其药物配伍以功能分为君、臣、佐、使，各司其职共同调理身体。目前，由于单靶点药物的不足，现代医学已经开始研发两个靶点以上的靶向药，这与中医学整体观念的思维趋向一致[17，23]，希望能够凭借着对多个靶点的抑制，修正单分子药成效不彰的问题。

中医和西医各有所长，不能够完全放掉中医学既有的成果，以西医来主导公共卫生应尽的责任。然而，为了使中医学个体精准医疗的疗效能进一步的扩大，并使各地中医医疗水平均衡发展，中医学需要进一步发展[24]。现在是一个全球化、信息化、以及大数据的时代，中医学要持续性的发展必须大量借助现代医学已经搭起的平台才能有效的与国际接轨，更要以科学的方法进行数字化、数据化为中医药研究的标准化以及系统化提供条件。如若中医学不加紧在系统化以及数据化上面寻求变革，当现代医学循着中医学的思维发展出与中医学理论相似的诊疗手段，将会导致中医学的发展受到更多限制。

因为复杂疾病的发病和中医药治疗疾病的机制都是经由多方面相互影响、相互作用所产生的，所以现代生物医学中可以同时检测多个方面的组学技术应是最适用于中医学研究的一种方法。以中西医结合来建立中医学的数字化与数据化资源与平台，并以生物技术的语言来与现代科学沟通，可能是中医现代化的一条必由之路。

3　以现代科学来了解中医必须能够整合各种组

中国中西医结合杂志

学信息

在还原论的思维下，现代的生命科学总是聚焦于研究基因与蛋白这些没有生命，仅有“开”与“关”这两种活性状态的生物基础物质，忽略了生命体能随着外界刺激而产生适当反应的本质[15]。虽然目前的生命科学技术已具备解析基因与蛋白、不同蛋白以及蛋白与特定细胞行为之间彼此关系的能力，并据此构建了调节各种细胞行为的蛋白通路[6，25-27]。但这种以基因、蛋白为靶点的研究范式无法直接整合在更高维度中解释各蛋白通路之间如何相互调节、反馈，以应对外界复杂的环境并展现生命体的机动性和整体性[28]。这个短板使得现代科学在目前无法注解“生命体是一个有机的整体”这一中医学自古以来就一直强调的整体观。

虽然现代生物技术已发展出一系列的组学技术，包括基因组学、蛋白组学、转录组学和代谢组学等，期望能够全面性的涵盖各种蛋白通路信息来体现生物体的总体特性。这些技术的精进不仅使得整合生物学对信息的收集取得全面性的成功，同时也使得如中药药性及药效的解析等中医学研究在质量上获得跳跃式的进步[29]。组学的应用能对生物的各种分子信息进行系统性的收集，满足中医学对机体进行系统性、整体性论述的初步要求。但是，这种以基因、蛋白为靶点的研究范式仍然无法将基因、蛋白及蛋白通路所获得的信息进行更高维度的整合，无法进一步解释蛋白网络如何对其内不同的蛋白通路进行动态调节来应对外界的复杂刺激，据此掌握有机生命体的整体活性[30]。因此，现代化的中医学研究还需要发展新的科学方法来整合各种组学得到的分子信息，以完整的解析如中药复方在各个蛋白靶点上作用后所体现的整体分子机制等各种中医学理论与方法。

4 中医药生物学基础的研究对象应以生命体的基本单位细胞为主

中医学重视有机整体，探究中医学理论与方法的研究必然是以生命体为本。因此，中西医结合的研究对象当然也应该以生命体为主要对象。在这样的思维指导下，以生命体最小的单位：细胞为焦点的研究也应值得重视。令人惋惜的是目前基础科学这一领域主要通过生物分子等物质来认识生命，细胞仅被当成蛋白的载体，用来探讨单一蛋白以及蛋白通路是否参与了决定细胞大小、形状、生长、运动等简单的细胞表型以及直观的细胞功能[31-33]。这种以蛋白功能为主、细胞行为为辅的生命科学研究策略使得对生命体的认识仅止于皮毛。体现细胞生命力的不在于每条被单独聚焦的蛋白通路，而是整个蛋白网络的动力学[13]。当与外环境达成稳态后，细胞的一切行为是其内部相互作用的蛋白网络在细胞层面的总体表现。然而，任何以单一蛋白或特定蛋白通路为主的研究都无法预测由整个蛋白网络一起规范的细胞行为。因此，若无法将这个非线性、无形的蛋白网络所展现的信息描述清楚，将无法了解生命，生命科学也就无法逃脱因还原论所衍生的知识破碎化困境。

在此，笔者提出一种崭新的策略：细胞行为组学，来解决目前以中西医结合研究中医时造成研究结果碎片化，因而无法连接中医学理论的棘手问题。细胞行为组学以单种细胞的行为研究（细胞行为学）为枢纽，聚合组织内各种细胞的行为在更高的维度来反映组织的生理与病理。其中，细胞行为学研究在于检验单种细胞对外来刺激的反应，而这个外来刺激包含了组织微环境最初存在的外源刺激，以及临近细胞受相同外源刺激后所产生的应激反应作为新的刺激源对该细胞的影响。由于一个组织最终展现出来的状态是在外源刺激下其内部各种细胞交互作用后各种细胞行为的总汇，这种对于组织内各种细胞的行为进行深入研究的方法可以准确的反映组织的生理与病理。同时，外源刺激所导致的行为变化是细胞内蛋白网络在外来刺激下产生新的动态平衡的结果，也正是细胞行为学研究的重点。在细胞的蛋白网络中，一种蛋白活性的改变常能导致多种细胞行为的变化。反之，这些细胞行为的变化可以用来共同规范这个蛋白的活性。若是能对各种细胞行为的变化特征进行详细分析，各种特定蛋白的活性应可经由不同的细胞行为来共同规范。这种降维分析或可整合组学技术所产生的大量信息，为生命活动和疾病机制的系统性揭示提供新策略。

综上，细胞行为组学是一种多层次、多维度的学科，可以用来联系组织内每种细胞的生物分子活性、信号通路、细胞行为、乃至组织的生理及病理信息，系统地解释中医学理法方药及其治疗疾病的机制。

5 细胞行为组学可以解释组织生理及病理

组成组织的各种细胞在组织微环境的影响下产生的行为总合就是组织生理或病理的表现。例如，当胃肠道所产生的激素，如胃泌素、胰泌素、胃抑肽、肠血管活性肽、胰高血糖素样肽等进入胰脏成为胰脏微环境的外源刺激，胰脏的 β 细胞就会分泌胰岛素[34]。又例如，肺癌是由肺脏的免疫细胞、成纤维细胞、表皮细胞等在不稳定的状态下长期互相诱导积累而成[35]。最初，在肺脏的慢性炎症导致局部的免疫细胞持续产生炎症因子，促使成纤维细胞逐渐转变

中国中西医结合杂志

为肌成纤维细胞[36-38]。肌成纤维细胞进一步受到炎症因子的刺激后，分泌细胞外组织蛋白使临近的组织间质纤维化，同时分泌特定的细胞因子增强局部的炎症反应。最终，在炎症因子与肌成纤维细胞的细胞因子彼此相互增长的恶性循环下，肺表皮细胞最终发展成肿瘤[36，39，40]。在这个例子里，炎症因子是初始的外界刺激，成纤维细胞的应激反应则以两个阶段来表现。第一阶段是转变为肌成纤维细胞，第二阶段则不仅改变临近组织的机械性质使其纤维化、也分泌特定的炎症因子。所以组织生理与病理是其内各个细胞在受到胞外环境和临近细胞间的刺激后，产生的应激反应及级联反应的总体表现。

细胞的外源刺激可以是物理刺激或是化学刺激，但也可以是这两种刺激的组合。物理刺激以力学信号为主，由细胞与邻近细胞间的挤压拉扯或是经由细胞外间质蛋白传导的机械力产生。化学信号则是细胞自身的自分泌、邻近细胞的旁分泌、或是组织间质中出现的细胞因子、趋化因子等。而细胞的应激反应亦是物理性的、化学性的、或是两者组合的，如胞体动作、能量变化和因子释放等。重要的是，一种细胞因刺激所产生的应激反应会转变成组织中新的刺激源，因而产生级联反应。如此，以一个组织或生理功能系统中的各种细胞为对象，研究在这个系统受到原始刺激后，展现最终生理或病理现象的这一过程中，各种细胞的行为反应的学科就是“细胞行为组学”。细胞行为组学就是把经由同一个组织或生理功能系统中不同种类的细胞因外环境刺激所产生的应激反应，以及这些反应间的级联反应、迭代关系和群体模式研究清楚的学问。

6 细胞行为组学可以分析蛋白网络的时空动态

每一种细胞行为都是由特定的蛋白通路来调控的[41，42]，而不同的蛋白通路会经过共同参与的蛋白交织成复杂的蛋白网络。正因如此，研究细胞的生理或病理变化不应仅对各个独立蛋白通路的活性进行简单的线性叠加[43]。因此，尽管目前组学技术获得了大量的生物分子信息，但是在蛋白信息间的非线性关系没有厘清之前，笔者难以据此对更高维度的细胞行为做出准确的预测。更值得注意的是，各种分子组学所收集的生物信息不是即时动态的信息，而是大量细胞间的平均值；同时，它们也无法注解这些信息是在细胞的哪一个部位产生的。这些失去时间调控以及空间分布的静态信息难以解构对时空有着高度精准要求的生命活动[44]。

如前所述，细胞行为通过胞体运动、能量变化和信息传递三种方式来共同表征，展现在细胞生命的各个进程中。而目前科学技术及设备的发展足以支持细胞行为组学的研究，显微影像学能够高精度的记录在组织培养中活体单细胞在特定刺激下的各种胞体行为，并对其进行详细的时空量化分析[45]。例如，细胞实时运动状态以及介入的蛋白通路可经过胞体和细胞核间彼此精细的相对运动而界定[46]。又如，细胞能量的状态可以由其线粒体的形态来表征：“线”形的线粒体表示 ATP 的产能处于高位，“粒”形则表示 ATP 产能处于低位[47]。此外，除了细胞的直接接触外，外泌体和囊泡等也能将信息传递至临近细胞，而能够观测、分析外泌体和囊泡等的光学技术近来也如雨后春笋般的发展。细胞的显微影像可以经由精密的人工智能聚类分析来表征它们不同的形态行为，并用这些状态的差异来规范其关联的蛋白活性，并由概率图模型和因果推理等方法导出不同蛋白通路对这些细胞行为贡献的占比。这个结果可以经由分子生物学的前沿技术如新近发展的单细胞测序、单细胞蛋白检测等进一步验证。由于蛋白网络中很多蛋白均参与了多种细胞行为的调控，细胞行为学可以把它们的活性经由上述步骤导出。

细胞行为学仰赖细胞行为的直接观测与分析，其所得到的结果就是对细胞内所有生物分子活动最自然、最客观的实时整合。因此，细胞行为的精确描述恰是整合生物分子活性和细胞功能状态的终南捷径。

7 结语

细胞行为组学遵循中医的整体性，采用现代科学方法进行中西医结合研究，能在组织层面以个别细胞行为的总成来了解中医施治所用的复杂外源刺激如何以非线性叠加的方式来调节人体，同时在单细胞层面研究复杂外源刺激的个别成分对细胞干预的分子机制。因此，笔者首次提出细胞行为组学，旨在策略发展出适合中医学理论的创新研究方法学，从分子、细胞到组织各种不同的维度来全面阐述中医防治疾病的机制。只有系统性地以中西医结合掌握中医施治的刺激源在各种维度下对组织的影响，才能完整的解析中医各种手段的具体效应，了解中医学理论在现代科学中的意义。

利益冲突：无。

参 考 文 献

[1] 欧阳锜 . 论中医平衡理论的产生及实用价值 [J]. 中医药学报，1983，2：4–5.

中国中西医结合杂志

[2] 钱玺，张宗明 . 中医全科医学的哲学反思和现实思考 [J]. 医学与哲学，2020，41（21）：75–79.
[3] 张灿玾 .《内经》五行学说解析 [J]. 山西中医学院学报，2004，5（3）：6–11.
[4] 陈竺 . 系统生物学——21 世纪医学和生物学发展的核心驱动力 [J]. 世界科学，2005，3：2–6.
[5] Barabási AL，Gulbahce N，Loscalzo J. Network medicine：a network-based approach to human disease[J]. Nat Rev Genet，2011，12（1）：56–68.
[6] Tucker CL，Gera JF，Uetz P. Towards an understanding of complex protein networks[J]. Trends Cell Biol，2001，11（3）：102–106.
[7] Antal MA，Böde C，Csermely P. Perturbation waves in proteins and protein networks：applications of percolation and game theories in signaling and drug design[J]. Curr Protein Pept Sci，2009，10（2）：161–172.
[8] Xin P，Xu X，Deng C，et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. Int Immunopharmacol，2020，80：106210.
[9] Lounkine E，Keiser MJ，Whitebread S，et al. Large-scale prediction and testing of drug activity on side-effect targets[J]. Nature，2012，486（7403）：361–367.
[10] 陈可冀 . 关于高血压病的中西医结合研究 [J]. 中国中西医结合杂志，2010，30（5）：453.
[11] 《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》编写组 . 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南（2022 年版）[J]. 中国糖尿病杂志，2022，30（1）：2–51.
[12] Vogelstein B，Papadopoulos N，Velculescu VE，et al. Cancer genome landscapes[J]. Science，2013，339（6127）：1546–1558.
[13] Levy ED，Pereira-Leal JB. Evolution and dynamics of protein interactions and networks[J]. Curr Opin Struct Biol，2008，18（3）：349–357.
[14] Drews J. Drug discovery：a historical perspective[J]. Science，2000，287（5460）：1960–1964.
[15] 李梢，王永炎 . 医学研究中系统论与还原论的关联关系 [J]. 北京中医药大学学报，2005，28（5）：1–5.
[16] Maggiora GM. The reductionist paradox：are the laws of chemistry and physics sufficient for the discovery of new drugs?[J]. J Comput Aided Mol Des，2011，25（8）：699–708.
[17] Medina-Franco JL，Giulianotti MA，Welmaker GS，et al. Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery[J]. Drug Discov Today，2013，18（9-10）：495–501.
[18] Chen J，Li H，Wu Q，et al. Organization of protein tyrosine kinase-7 on cell membranes characterized by aptamer probe-based STORM imaging[J]. Anal Chem，2021，93（2）：936–945.
[19] Miao R，Chen HH，Dang Q，et al. Beyond the limitation of targeted therapy：improve the application of targeted drugs combining genomic data with machine learning[J]. Pharmacol Res，2020，159：104932.
[20] Savage P，Pacis A，Kuasne H，et al. Chemogenomic profiling of breast cancer patient-derived xenografts reveals targetable vulnerabilities for difficult-to-treat tumors[J]. Commun Biol，2020，3（1）：310.
[21] Zugazagoitia J，Guedes C，Ponce S，et al. Current challenges in cancer treatment[J]. Clin Ther，2016，38（7）：1551–1566.
[22] Mittal BV，Singh AK. Hypertension in the developing world：challenges and opportunities[J]. Am J Kidney Dis，2010，55（3）：590–598.
[23] Ramsay RR，Popovic-Nikolic MR，Nikolic K，et al. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases[J]. Clin Transl Med，2018，7（1）：3.
[24] 陈少宗，齐向华，祝世讷 . 系统中医学视域下的中医精准医疗 [J]. 山东中医杂志，2019，38（6）：503-507，518.
[25] 朱玉贤，李毅，郑晓峰，等 . 现代分子生物学（第 5 版）[M]. 北京：高等教育出版社，2019：230–236.
[26] Qian B，Liu X，Ye Z，et al. Phosphatase-associated protein MoTip41 interacts with the phosphatase MoPpe1 to mediate crosstalk between TOR and cell wall integrity signalling during infection by the rice blast fungus magnaporthe oryzae[J]. Environ Microbiol，2021，23（2）：791–809.
[27] Xie R，Kessler T，Grosch J，et al. Tumor cell network integration in glioma represents a stemness feature[J]. Neuro Oncol，2021，23（5）：757–769.
[28] 张志远 . 析《周易》与辨证论治 [J]. 辽宁中医杂志，1993，8：17–19.
[29] 张伯礼，王永炎 . 方剂关键科学问题的基础研究——以组分配伍研制现代中药 [J]. 中国天然药物，2005，

中国中西医结合杂志

3（5）：258–261.

[30] Garbis S，Lubec G，Fountoulakis M. Limitations of current proteomics technologies[J]. J Chromatogr A，2005，1077（1）：1–18.

[31] 高体玉，冯军，慈云祥. 单个活细胞分析的研究进展[J]. 科学通报，1998，43（7）：673–682.

[32] Oka N，Markova T，Tsuzuki K，et al. IL-12 regulates the expansion，phenotype，and function of murine NK cells activated by IL-15 and IL-18[J]. Cancer Immunol Immunother，2020，69（9）：1699–1712.

[33] Caicedo JC，Cooper S，Heigwer F，et al. Data-analysis strategies for image-based cell profiling[J]. Nat Methods，2017，14（9）：849–863.

[34] Campbell JE，Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2021，22（2）：142–158.

[35] Altorki NK，Markowitz GJ，Gao D，et al. The lung microenvironment：an important regulator of tumour growth and metastasis[J]. Nat Rev Cancer，2019，19（1）：9–31.

[36] Grivennikov SI，Greten FR，Karin M. Immunity，inflammation，and cancer[J].Cell，2010，140（6）：883–899.

[37] Thomson TM，Balcells C，Cascante M. Metabolic plasticity and epithelial-mesenchymal transition[J]. J Clin Med，2019，8（7）：967.

[38] Sahai E，Astsaturov I，Cukierman E，et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts[J]. Nat Rev Cancer，2020，20（3）：174–186.

[39] Kumar S，Weaver VM. Mechanics，malignancy，and metastasis：the force journey of a tumor cell[J]. Cancer Metastasis Rev，2009，28（1–2）：113–127.

[40] Huang J，Ding Z，Luo Q，et al. Cancer cell-derived exosomes promote cell proliferation and inhibit cell apoptosis of both normal lung fibroblasts and non-small cell lung cancer cell through delivering alpha-smooth muscle actin[J]. Am J Transl Res，2019，11（3）：1711–1723.

[41] Phillips CI，Bogyo M. Proteomics meets microbiology：technical advances in the global mapping of protein expression and function[J]. Cell Microbiol，2005，7（8）：1061–1076.

[42] Loebel C，Mauck RL，Burdick JA. Local nascent protein deposition and remodelling guide mesenchymal stromal cell mechanosensing and fate in three-dimensional hydrogels[J]. Nat Mater，2019，18（8）：883–891.

[43] Tischler J，Lehner B，Fraser AG. Evolutionary plasticity of genetic interaction networks[J]. Nat Genet，2008，40（4）：390–391.

[44] Sung MH，McNally JG. Live cell imaging and systems biology[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med，2011，3（2）：167–182.

[45] Wu PH，Arce SH，Burney PR，et al. A novel approach to high accuracy of video-based microrheology[J]. Biophysical J，2009，96（12）：5103–5111.

[46] Lan T，Yu M，Chen W，et al. Decomposition of cell activities revealing the role of the cell cycle in driving biofunctional heterogeneity[J]. Sci Rep，2021，11（1）：1–15.

[47] Chen H，Chan DC. Mitochondrial dynamics in regulating the unique phenotypes of cancer and stem cells[J]. Cell Metab，2017，26（1）：39–48.

（收稿：2022–11–09　在线：2023–04–11）
责任编辑：邱　禹

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