

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.13.042

基因组学技术推动中医药精准医学研究现状分析与展望*

秦田雨¹ 董笑克¹ 孙文² 吴丽丽² 秦灵灵³ 潘雅婧¹ 宋紫临¹ 张程斐¹ 刘铜华^{4Δ}

(1 北京中医药大学第二临床医学院 北京 100029; 2 北京中医药大学教育部中医养生学重点实验室 北京 100029;

3 北京中医药大学科技处 北京 100029; 4 北京中医药大学研究生院 北京 100029)

摘要: 中医药具有精准医学的核心“个体化诊断和治疗”要素。基因组学技术在中医药基于体质的精准预防、个体化诊断与药物、针灸治疗、药物复杂性、包括中医药干预人体微生物环境等方面已经有较多应用。这与精准医学通过分析人群基因信息、生活方式、环境因素等了解疾病发生发展机制、针对相关靶点开发药物的方法及目标相匹配。未来将在整合各组学技术、结合中医药自身特色等方面应用于中医药精准医学研究,为实现中医药现代化及精准治疗的目标提供助力。

关键词: 精准医学; 中医药; 基因组学

中图分类号: R2-03 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)13-2597-04

Analysis on Current Research on Genomics Promoting Precision Medicine of Chinese Medicine and Prospects*

QIN Tian-yu¹, Dong Xiao-ke¹, SUN Wen², WU Li-li², QIN Ling-ling³, PAN Ya-jing¹, SONG Zi-lin¹, ZHANG Cheng-fei¹, LIU Tong-hua^{4Δ}

(1 Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China;

2 Key Laboratory of Chinese Medicine Health-Keeping of Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing

100029, China; 3 Technology Department of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China;

4 Graduation School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT: Chinese medicine is equipped with the key factor of precision medicine, individualized diagnosis and treatment. Genomics have been widely applied in many aspects, including precision diagnosis based on constitution, individualized diagnosis, drug administration and acupuncture, research on the complexity of medicine, as well as Chinese medicine intervening microbe environment in human body. All of these are matched up with the method and object of precision medicine of learning about mechanism of occurrence and development of disease via analyzing group gene information, life style and environmental factors, and developing medicine focusing on related targets. In the future, more efforts will be collected on integrating each omic technology, taking the feature of Chinese medicine in to consideration, assisting achieving the goal of realizing Chinese medicine modernization and precision medicine.

Key words: Precision medicine; Chinese medicine; Genomics

Chinese Library Classification(CLC): R2-03 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)13-2597-04

随着精准医学目标的提出,医学由依靠循证医学标准化诊断和治疗的年代,开始迈向个体化诊疗时代。而中医药在预防、诊断、治疗各个程序上的个体化传统,使得中医药可作为实现精准医学可供挖掘的宝库。同时基因组学技术把生物体看做一个完整的系统进行基因层面的研究,已经在中医药现代化过程中广泛应用。本文就基因组学技术在中医药精准医学中的研究策略以及应用前景进行综述,包括中医药干预人体微生物环境,中医药基于体质的精准预防、个体化诊断与药物、针灸治疗,以及药物复杂性等方面。

1 中医药精准医学概念与基因组学的优势

1.1 精准医学的定义

个体化治疗^[1,2]是实现“精准医疗”的基础。2011年著名基因组学家 Maynard V. Olson 在《走向精准医学》美国国家智库报告中把精准医学定义为:“根据每一位患者的特点调整医学治疗措施;根据患者不同的疾病生物学基础、疾病易感性和治疗反应,将患者分为不同亚群。”在治疗疾病中,精准医学依旧着眼于疾病共有规律,同时精确到疾病不同亚型,并且针对不同的分子基础进行最适合的药物或其它治疗。有学者认为,精准医学的范畴应包括“疾病诊断和人体状态辨识方面的精准”、“对药物与治疗手段作用把握的精准”和“在临床应用上对药物或其他治疗手段与疾病和人体状态对应的精准把握”三个方面^[3]。

1.2 中医药具备精准医学的核心要素

中医学用于人体状态描述和调控的辨证论治体系,强调病

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81373587)

作者简介:秦田雨,博士研究生,主要研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症的基础研究,

E-mail: 1014824344@qq.com, 电话: 13488683406

Δ 通讯作者:刘铜华,男,教授,博士生导师,主要研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症的临床和基础研究, E-mail: thliu@vip.163.com

(收稿日期:2017-08-31 接受日期:2017-09-29)

人作为整体的独特性,类似精准治疗的重点是精准而治疗置于其后,完美地体现了精准医学的核心“个体化诊断和治疗”要素。中药性味归经,十二经气周身流行,根据体质未病先防,同病异治、异病同治,因时、因地、因人制宜均在患者的独特性与整体性之间取得了平衡。

1.3 基因组学技术及其优势

基因组学技术是研究基因组的表达、基因的多样性、基因组功能的阐释的技术,在生物体内所有基因层面上进行核苷酸序列及基因功能分析。基因组层面的研究,不仅包括碱基序列的组成及改变,还包括 DNA 甲基化、染色质修饰这类非序列改变所导致的基因表达水平的变化。现在应用的基因组学技术有定量分析技术(包括实时荧光 PCR)以及高通量技术(包括基因芯片、测序)等;测序技术则包括宏基因组测序、全基因组重测序、外显子组测序、目标区域测序、全基因组 Bisulfite 测序、ChIP 测序、McDIP 测序、RRBS 测序等^[4]。方法上有全基因组的解析和经扩增的标记序列测定两种,前者测定体系中所有的 DNA 序列^[5];后者采用特异性引物扩增系统发育标记分子(如 16S rRNA),然后进行测序对生物群落的物种组分和丰度进行定性定量分析。

遗传因素及后天因素多样性复杂性决定了人群的个体差异性,同时也有群体的趋同性,基于趋同性以模块的形式进行基因测序,可以避免逐个样本测序耗时耗力的缺点。虽然功能性蛋白是生命活动的主要承担者,但是基因组作为遗传信息的载体及传递者掌握着下游蛋白产物的功能及表达,可以认为基因组是影响生命运作方式的主要因素;基因组学可以同时检测上万个基因,相对于 PCR 技术具有明显的高通量的优势,并且随着技术发展越来越可被广泛应用。

组学技术具有高通量、整体性、微观化等特点,其中“基于基因测序的靶向治疗”是精准医学的利器,通过分析患者的基因信息及其它影响因素,研究疾病形成机制,进而实现“基于基因测序的靶向治疗”。可见中医理论体系中的整体观呼应了“组学”从整体研究生物体生理病理功能的特点,又不失个体化。运用相应的组学技术手段研究生物体的各种物质在不同病理刺激下的变化及规律,已被广泛使用。

2 基因组学推动中医药精准医学创新研究

2.1 中医整体观

几千年前,中医提出整体观概念,是指世间万物是普遍联系的,不是孤立的。现代研究曾普遍认为人体的生物表型决定与遗传基因,但是近年来发现人的肠道内共生着数目庞大的细菌,越来越多的研究证据将焦点投到以肠道菌群为代表的共生菌领域,发现它们影响和调节宿主的代谢表型,参与以代谢性疾病为主的很多疾病,作为致病因素导致了这些疾病的发生^[6]。宏基因组克隆技术把微生态环境(肠道、口腔等)作为一个整体来研究,与中医整体观的理论体系相一致^[7]。肠道菌群可以影响药物的吸收、代谢与毒性的变化^[8];更进一步,肠道菌群可以作为中医药发挥治疗作用的靶点。Sun H 等^[9]用断奶獭兔研究发酵的玉屏风多糖和发酵的玉屏风多糖的免疫调节作用。发现发酵的玉屏风多糖的增强免疫作用优于未发酵的玉屏风多糖,这可能与前肠肠道菌群和肠屏障的改善有关。

2.2 中医体质学与未病先防

国医大师王琦教授提出的九体医学健康计划,将人群分成九大类。对各型体质的遗传信息进行分析,确定了 9 种体质的特征性基因谱;筛选出痰湿、阴虚、阳虚体质的特异性基因并揭示其对应的生理功能^[10]。痰湿体质外周血全基因组分析表明^[11],代谢相关的差异基因明显富集,阻断巨噬细胞泡沫化、细胞内磷脂稳态、阻断脂肪分解、细胞内胆固醇运输等相关功能基因下调,血管内皮细胞迁移等功能基因上调。差异基因信号通路显示痰湿体质具备动脉硬化、血栓形成、代谢紊乱等潜在风险的分子基础。由于先天因素和后天因素长期共同作用形成了体质,既相对稳定,又动态可调,所以从调整体质入手预防疾病的发生,这种预防模式更具有针对性,特别是对某些有遗传倾向的疾病,如心脑血管疾病、糖尿病等慢性疾病,基于个体基因特征的中医体质分型,针对性地预防调摄,将会减少患病率,减轻医疗负担。

2.3 证候诊断

“证候”是疾病过程中一系列有相互关联的症状。不同于传统证候,“微观辨证”是运用现代生物学技术,更准确地阐明证的物质基础,同时也强调“微观辨证”应在中医理论指导下进行,不可独立于“宏观经典辨证”存在。

目前基因组学在病证上的研究主要涉及证候的基因表达谱研究。Gao 等^[12]研究发现,miR-17、miR-196a、miR-181b 等可作为胰腺癌辨证依据。Zhang 等^[13]通过研究推测血清 miR-663 和 miR-583 可作为乙肝肝胆湿热证和肝肾阴虚证区分的标志物。有研究者^[14]招募了属于血瘀证的急性缺血性卒中(AIS)或不稳定型心绞痛(UA)患者,并分别将 UA 和 AIS 患者与健康对照组对照组的 miRNA 和 mRNA 表达进行比较,以获得血瘀证的差异表达 miRNA 和 mRNA。进一步使用生物信息学分析方法来鉴定与血瘀证相关的显著上调或者下调的 miRNA 和 mRNA,并使用 QRT-PCR 验证生物信息学分析结果。结果显示,与健康对照组相比,UA 和 AIS 患者中约 401 个 mRNA 和 11 个 miRNA 差异表达,其中 miR-199a-5p、miR-146b-5p 和 23 个靶向 mRNA 是血瘀证特征基因组中的关键基因,形成了血瘀证的生物标志物网络系统。基因复杂的相互作用决定了多个基因可能都参与了某一证候的形成,而多个证候可能都涉及到某一基因^[15]。研究人员可对不同证候下的基因表达情况进行对比分析,阐明其不同状态下的相互作用关系,逐步筛选验证决定证本质的关键基因;在一定程度上揭示病证生物物质基础及其分子机制,以便在临床中将患者根据基因类型分层,实施个体化治疗,科学、合理、安全用药,提高临床疗效。

2.4 中医治法

由于病因不同,受到饮食、环境、劳逸、易感基因等因素的影响不同,不同个体即使患有相同的疾病,在疾病发生发展过程中也会表现出不同的证候特点。“同病异治”是指由病机出发对同一疾病采取相应的治疗方法。张辉等^[16]发现不同中医治法均可以降低 CyclinB1、CyclinD1、CyclinE 和 CDK4 等基因在大鼠肝癌组织中过表达,推测抑制细胞周期调控基因过表达可能是不同治法治疗大鼠肝癌的共同机制之一。通过寻找不同治法影响下具有相同变化趋势的差异基因,进而推测同病异治的分子生物学理论基础。

2.5 中药复杂性

药物基因组学主要研究人类遗传多态性对药物反应的影响,是功能基因组学在医药学中的应用,从遗传本质上诠释基因多态性与药物效应的相关性,协助临床人员根据患者所属人群类型选择疗效最佳的药物和剂量^[17]。选用具有高通量微观化等优点的基因组学技术,满足了具有多途径、多环节、多靶点特色的中药在现代研究的实验需要,并进一步为靶向精准治疗提供依据。

于华芸等^[18]检测大黄对大鼠肝脏基因表达的影响,结果表明,脂代谢过程有 31 条基因差异表达,防御反应有 21 条基因差异表达,表明大黄发挥“泻火解毒”作用是通过调控花生四烯酸代谢和机体防御反应实现的。崔宁^[19]利用基因芯片技术检测脾虚水湿不化模型大鼠在黄芪及其组分干预下肝全基因表达谱的变化,结果显示谷胱甘肽代谢途径、PPAR α 信号通路、糖异生途径、水转运等过程的相关基因水平差异明显。黄芪及其拆分组分的健脾祛湿功效是通过调节抗氧化机制、物质能量代谢机制和水转运过程实现的。

在归经理论的研究中,袁琳^[20]选用 SHR 大鼠作为肝阳上亢症的模型,采用基因芯片检测,发现分别有 30 和 16 条天麻作用于肾、肝的差异基因,分别有 26 和 15 条钩藤作用于肾、肝脏的差异基因。双向层次聚类分析显示天麻的药性更趋向于肝脏,丰富了中药“引经配对”理论的生物学内涵。在中药四气五味^[21]的研究中,李琳^[22]运用基因芯片技术研究枳实与热药干姜、寒药大黄对模型大鼠肝基因的影响,筛选出差异基因后进行基因 GO 和 KEGG 通路分析,以及 RT-PCR 技术验证。结果显示,枳实、大黄、干姜组与模型组比较有 507 条共同差异表达基因,枳实、大黄组,枳实、干姜组分别与模型组比较共有 672 个和 867 个共同差异表达基因,中药枳实对大鼠基因的调控介于寒性药大黄和热性药干姜之间,并且枳实与干姜的共表达基因数大于与大黄的共表达基因数,与生化结果吻合,可以认为枳实药性微温,解决了枳实药性的争议。苦味受体广泛分布于消化、呼吸、心血管、内分泌等多系统,介导诸多生理功能,是揭示中药苦味属性和药性生物机制内涵的适宜靶点,未来可运用基因组学技术,探索苦味受体相关基因和蛋白表达,诠释苦味或苦寒中药的“性味-药效”关联机制,助力揭示中药苦味属性或苦寒药性的科学内涵^[23]。

中药制剂质量评价中的物种成分分析近年来引起了广泛注目,是对包含多个生物物种的混合体系进行的物种鉴定。目前最重要的分析技术是元基因组学,基于高通量测序和大数据挖掘技术鉴别制剂中的物种、有毒品、伪品、杂质或受保护物种成分,为中药制剂提供评价依据。澳大利亚学者^[24]2012 年首次应用元基因组学研究思路对中药制剂物种成分进行分析,应用高通量测序技术检测出 15 种进口中药制剂完整包含的动植物种类。2014 年,有研究^[24]对传统中药复方制剂六味地黄丸进行了高通、大数据的物种成分系统性分析,鉴别出了处方和非处方物种,成为不同厂家生产的制剂比较分析、质量评价的全新方法和参考。陈士林^[25]首次提出本草基因组学(Herbgenomics)概念,即对中药药物生物遗传信息及其调控网络进行组学研究,从中药和人体基因组水平研究中药及其对人体作用机制的新兴学科,为中药道地基因资源保护和品种改良创新奠定基础。

2.6 针灸研究

对比针灸治疗前后机体基因差异表达谱,可以推测针灸治疗的作用机理。段冬梅^[26]使用大鼠基因组基因芯片检测抑郁症大鼠海马应用电针之后的差异基因表达,发现电针刺激印堂和百会穴通过调节 21 个基因表达改善了抑郁相关表现,进一步使用 RT-PCR 的方法验证了其中的 Vgf, Igf2, Tmp32, Loc500373, Hif1a, Folr1, Nmh 和 Rtn 基因在抑郁状态下的上调或下调改变通过电针刺激而缓解。JM Garcivivas^[27]等在腧穴埋线联合艾灸对肥胖女性脂肪组织脂肪因子和基因表达影响的研究中,在干预前后检测了血清瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子和抵抗素的表达,使用 cDNA 基因芯片检测基因表达,并通过后续 RT-PCR 技术进行基因分析。结果发现脂肪组织在腧穴埋线联合艾灸治疗后的差异基因多与脂质代谢,嗅觉转导和 γ -氨基丁酸信号通路等机制有关,并通过这些生物过程改善肥胖和胰岛素抵抗。因此,使用基因组学技术可以进一步完善针灸治疗理论,为针灸精准治疗机理及应用奠定理论基础。

3 小结与展望

精准医学概念的提出,使得基础医学研究更要紧密结合临床需求建立基于大数据的科研环境,要求我们必须改变以症状、部位、器官为依据诊断疾病的思维方式,重新思考疾病本质,从而实现疾病的精准诊断和评估、预防及治疗,在这个过程中如何确立统一而个体化的标准是今后的研究方向之一。

精准医学目前面临着患者基因型与治疗效果之间不完全匹配的挑战。关键在于如何阐明基因的生物学意义,将基因组研究就结果与形态、功能研究结果进行直接关联,并考虑环境影响。在整体观、动态化方面,目前还少有涉及,而这恰恰是中医辨证论治的核心,也是中医在探索精准医疗中的优势。中医学常采用比类取象的方法对人体状态进行描述,“从整体建立的状态描述体系”符合状态的系统和复杂性。微观动态方面,量子理论与中医理论思维工具相容,思维过程平行,研究范围趋同,量子理论的思维方式比中医理论更具先进性,因此可以试图从量子理论中寻找思路,同时重视中医特点与实质。

虽然基因组学有相比于其它组学不可代替的优势,然而不可否认两种及更多组学方法联合使用是阐明药物反应、生物学途径和新型生物标志物的有力工具,可以弥补一种技术的缺陷。在今后的研究中可以联合基因组学、转录组学、代谢组学、蛋白质组学等多组学方法,完善不同组织中的基因转录前后标志物的差异特征、健全和丰富数据库,一方面相互整合印证,互相补充,另一方面多维度、全面理解生物不同阶段的生命过程及机制网络,研究能够适用于中医理论规律的大数据算法,建立一套更加完整的中医药生物信息分析体系。“证候组学”^[28]提出就是一个很好方向,要求考虑证候不同要素、各种影响因素(心理、社会、环境等)进行建模,从而揭示复杂疾病的动态属性,包括证候的辨别、证候和相关的分子靶点识别、网状结构系统的构建与分析,最终达到最有效治疗,为从证候的诊断到中药处方的精准化和个体化提供了渠道。

参考文献(References)

- [1] Fradkin Je, Hanlon Mc, Rodgers Gp. NIH Precision Medicine Initiative: Implications for Diabetes Research[J]. Diabetes Care, 2016,

- 39(7): 1080-1084
- [2] 周玉梅, 陈琳, 柏琳等. 论中医个体化治疗与精准医疗[J]. 中医杂志, 2016, 57(12): 1073-1074
Zhou Yu-mei, Chen Lin, Bai Lin, et al. Individualized treatment and precision medical treatment of Chinese medicine [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 57(12): 1073-1074
- [3] 袁冰. 复杂性科学视野下的精准医学[J]. 医学与哲学(A), 2015, 36(12): 3-6
Yuan Bing. Precision medicine from the perspective of complexity science[J]. Medicine & Philosophy(A), 2015, 36(12): 3-6
- [4] 杨旭, 焦睿, 杨琳, 等. 基于新一代高通量技术的人类疾病组学研究策略[J]. 遗传, 2011, 33(08): 829-846
Yang Xu, Jiao Rui, Yang Lin, et al. New-generation high-throughput technologies based 'omics' research strategy in human disease[J]. Hereditas, 2011, 33(08): 829-846
- [5] 白虹, 宁康, 王长云. 运用基于高通量测序和大数据挖掘的元基因组学方法分析中药制剂的物种成分 [J]. 药学学报, 2015(3): 272-277
Bai Hong, Ning Kang, Wang Chang-yun. Biological ingredient analysis of traditional Chinese medicines utilizing metagenomic approach based on high-throughput-sequencing and big-data-mining [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2015(3): 272-277
- [6] Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut Microbiota: Association with NAFLD and Metabolic Disturbances [J]. Biomed Research International, 2015, 2015: 979515
- [7] 张旭, 赵宇峰, 胡义扬, 等. 基于功能元基因组学的人体系统生物学新方法: 中医药现代化的契机[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2011, 36(02): 202-212
Zhang Xu, Zhao Yu-feng, Hu Yi-yang, et al. A new method of human system biology based on functional metagenomics: the opportunity of modernization of Chinese Medicine [J]. World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2011, 36(02): 202-212
- [8] Swanson H. Drug Metabolism by the Host and Gut Microbiota: A Partnership or Rivalry? [J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43 (10): 1499-1504
- [9] Sun H, Ni X, Song X, et al. Fermented Yupingfeng polysaccharides enhance immunity by improving the foregut microflora and intestinal barrier in weaning rex rabbits [J]. Applied Microbiology & Biotechnology, 2016, 100(18): 8105
- [10] Wu Y, Cun Y, Dong J, et al. Polymorphisms in PPAR α , PPAR γ and APM1 associated with four types of traditional Chinese medicine constitutions[J]. J Genet Genomics, 2010, 37(6): 371-379
- [11] Wang J, Wang Q, Li L, et al. Phlegm-dampness constitution: genomics, susceptibility, adjustment and treatment with traditional Chinese medicine[J]. Am J Chin Med, 2013, 41(2): 253-262
- [12] Gao S, Chen L Y, Wang P, et al. MicroRNA expression in salivary supernatant of patients with pancreatic cancer and its relationship with ZHENG [J]. Biomed Research International, 2014, 2014 (9): 756347
- [13] Zhang H, Guan Y, Lu Y Y, et al. Circulating miR-583 and miR-663 refer to ZHENG differentiation in chronic hepatitis B [J]. Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine, 2013, (2013-3-10), 2013, 2013(9654): 751341
- [14] Liao J, Liu Y, Jie W. Erratum to: Identification of more objective biomarkers for Blood-Stasis syndrome diagnosis [J]. Bmc Complementary & Alternative Medicine, 2016, 16(1): 371
- [15] Guo Z, Yu S, Guan Y, et al. Molecular Mechanisms of Same TCM Syndrome for Different Diseases and Different TCM Syndrome for Same Disease in Chronic Hepatitis B and Liver Cirrhosis [J]. Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine, 2012, (2012-5-30), 2012, 2012(10): 120350
- [16] Zhang H, Guan Y, Lu Yy, et al. Circulating miR-583 and miR-663 Refer to ZHENG Differentiation in Chronic Hepatitis B [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 751341
- [17] 于华芸, 王世军, 季旭明, 等. 基因芯片技术研究大黄“清热泻火解毒”作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(07): 572-575
Yu Hua-yun, Wang Shi-jun, Ji Xu-ming, et al. Study of Gene Chip Technology on the Mechanism of Rhubarb in Clearing Heat, Purging Fire and Detoxification [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2010, 5(07): 572-575
- [18] 许庭郁, 秦川, 蒋立新. 药物基因组学在药学中的应用 [J]. 中国药业, 2006, 15(3): 71-72.
Xu Ting-yu, Qin Chuan, Jiang Li-xin. Application of pharmacogenomics in pharmacy [J]. China Pharmaceutical, 2006, 15 (3): 71-72
- [19] 崔宁. 基于全基因表达谱的黄芪及其拆分组分健脾祛湿机制研究 [D]. 山东中医药大学, 2015
Cui Ning. Study of the Mechanism of Strengthening Spleen and Removing Dampness of Radix Astragali and Its Separated Components Based on Whole Genome Expression [D]. Shandong University of Chinese Medicine, 2015
- [20] 袁琳. 天麻、钩藤归经理论的基因表达研究 [D]. 西南交通大学, 2010
Yuan Lin. The Research on Gene Expression for Meridian Theory of Gastradia and Uncaria[D]. Southwest Jiaotong University, 2010
- [21] 李琳. 基于能量代谢及基因表达的枳实寒热属性的研究[D]. 山东中医药大学, 2015
Li Ling. Study on Cold or Heat Property of Fructus Aurantii Immaturus Based on Energy Metabolism and Whole Genome Expression[D]. Shandong University of Chinese Medicine, 2015
- [22] 戴丽, 霍海如, 隋峰, 等. 基于苦味受体挖掘苦寒(味)中药药性的现代科学内涵[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2015(5): 923-928
Dai Li, Huo Hai-ru, Sui Feng, et al. Mining the modern scientific connotation of traditional Chinese medicine of bitter cold(taste) based on bitter taste receptor [J]. World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2015(5): 923-928
- [23] Coghlan ML, Haile J, Houston J, et al. Deep sequencing of plant and animal DNA contained within traditional Chinese medicines reveals legality issues and health safety concerns [J]. PLoS Genet, 2012, 8: e1002657
- [24] Cheng X, Su X, Chen X, et al. Biological ingredient analysis of traditional Chinese medicine preparation based on high-throughput sequencing: the story for Liuwei Dihuang Wan [J]. Sci Rep, 2014, 4: 5147

- 912-914
- [6] Zhang Y, Ma AD, Jia HX, et al. Correlation between molybdenum target mammography signs and pathological prognostic factors of breast cancer[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(1): 219-225
- [7] Gity M, Arabkheradmand A, Taheri E, et al. Erratum: Magnetic Resonance Imaging Features of Adenosis in the Breast [J]. J Breast Cancer, 2017, 20(1): 116
- [8] Zhang H, Tan H, Gao J, et al. The use of sequential X-ray, CT and MRI in the preoperative evaluation of breast-conserving surgery[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3): 1275-1278
- [9] Sannachi L, Tadayyon H, Sadeghi-Naini A, et al. Non-invasive evaluation of breast cancer response to chemotherapy using quantitative ultrasonic backscatter parameters [J]. Med Image Anal, 2015, 20(1): 224-236
- [10] Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules :use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions[J]. Radiology, 1995, 196(1): 123-134
- [11] 张琨,张雄,杨晓丽,等.乳腺癌超声造影表现与病理组织分型及分级的关系[J].南昌大学学报(医学版), 2014, 54(10): 55-58
Zhang Kun, Zhang Xiong, Yang Xiao-li, et al. Correlation of Contrast-Enhanced Ultrasonography with Pathological Classification and Grading of Breast Cancer[J]. Acta Academiae Medicinae Jiangxi, 2014, 54(10): 55-58
- [12] 冷晓玲,黄国福,马富成,等.乳腺癌不同病灶大小、病理类型及组织学分级的超声造影差异 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(8): 561-565
Leng Xiao-ling, Huang Guo-fu, Ma Fu-cheng, et al. Contrast-enhanced ultrasonic discrepancy of different lesion size, pathological type and histological grading in breast cancer [J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2015, 26(8): 561-565
- [13] Muenst S, Mechera R, Däster S, et al. Pregnancy at early age is associated with a reduction of progesterone-responsive cells and epithelial Wnt signaling in human breast tissue [J]. Oncotarget, 2017, 8(14): 22353-22360
- [14] Sotgia F, Fiorillo M, Lisanti MP. Mitochondrial markers predict recurrence, metastasis and tamoxifen-resistance in breast cancer patients: Early detection of treatment failure with companion diagnostics[J]. Oncotarget, 2017, 8(40): 68730-68745
- [15] Tadayyon H, Sadeghi-Naini A, Czarnota GJ. Noninvasive characterization of locally advanced breast cancer using textural analysis of quantitative ultrasound parametric images [J]. Transl Oncol, 2014, 7(6): 759-767
- [16] Xu L, Li F, Liu Y, et al. Clinical and pathological portraits of axillary presentation breast cancer and effects of preoperative systemic therapy[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(4): 369-373
- [17] 高紫闻,陈国栋,张颖超,等.老年乳腺癌病理学指标表达与临床病理特征的关系[J].中国老年学杂志, 2016, 36(14): 3462-3464
Gao Zi-wen, Chen Guo-dong, Zhang Ying-chao, et al. Relationship between clinicopathological parameters and clinicopathological features in elderly patients with breast cancer [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 36(14): 3462-3464
- [18] 李晶,黄三钱,钟晶敏,等.ER/PR 阳性和阴性乳腺癌的定量蛋白质组学和生物信息学比较研究[J].现代生物医学进展, 2016, 16(32): 6387-6393
Li Jing, Huang San-qian, Zhong Jing-min, et al. Comparative Quantitative Proteomic and Bioinformatics Study on ER/PR Positive and Negative Breast Cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(32): 6387-6393
- [19] Nozoe T, Nozoe E, Kono M, et al. Further evidence to demonstrate the significance of serum appearance of anti-p53 antibody as a marker for progressive potential in invasive ductal carcinoma of the breast[J]. J Med Invest, 2017, 64(3.4): 241-244
- [20] Sahin S, Karatas F, Erdem GU, et al. Invasive Pleomorphic Lobular Histology Is an Adverse Prognostic Factor on Survival in Patients with Breast Cancer[J]. Am Surg, 2017, 83(4): 359-364
- [21] 罗丽芳,郑小红,邓劲瑶,等.乳腺癌超声征象与病理组织学类型及组织学分级的联系[J].实用癌症杂志, 2014, 14(5): 574-576
Luo Li-fang, Zheng Xiao-hong, Deng Jin-yao, et al. Correlation of Breast Cancer Ultrasonography Appearance and Pathology Type and Histological Grading[J]. The Practical Journal of Cancer, 2014, 14(5): 574-576
- [22] Altundag K. Prognosis of women with invasive pleomorphic lobular carcinoma compared with classical invasive lobular carcinoma: Still debatable issue[J]. J BUON, 2017, 22(4): 1086-1087
- [23] Ohashi R, Matsubara M, Watarai Y, et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: a comparison of cytopathological features with other lobular carcinoma variants[J]. Cytopathology, 2017, 28(2): 122-130
- [24] Ohta T, Nishioka M, Nakata N, et al. Five cases of axillary lymphnode metastatic breast cancer on contrast-enhanced sonography [J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(6): 1131-1137
- [25] Lai HW, Chen DR, Wu YC, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging with Sonography in the Prediction of Breast Cancer Tumor Size: A Concordance Analysis with Histopathologically Determined Tumor Size[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(12): 3816-3823

(上接第 2600 页)

- [25] 陈士林,宋经元.本草基因组学 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 3881-3889
Chen Shi-lin, Song Jing-yuan. Herbgonomics [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2016, 41(21): 3881-3889
- [26] Duan D, Tu Y, Chen L. Hippocampal gene expression in a rat model of depression after electroacupuncture at the Baihui and Yintang acupoints[J]. Neural Regeneration Research, 2014, 9(1): 76-83
- [27] Garciasvivas J M, Galavizhernandez C, Fernandezretana J, et al. Transcriptomic Profiling of Adipose Tissue in Obese Women in Response to Acupuncture Catgut Embedding Therapy with Moxibustion [J]. Journal of Alternative & Complementary Medicine, 2016, 22(8): 658-668
- [28] Wang Y, Xu A. Zheng: A systems biology approach to diagnosis and treatments[J]. Science, 2014, 346(6216): S13-S15