

• 综述 •

冠心病血瘀证的代谢组学及蛋白质组学研究进展*

黄小珊¹, 唐汉庆², 黄岑汉^{2△}, 刘燕平¹, 冯悦¹, 庞路路¹, 宁晚玲¹, 张世田²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000)

摘要: 冠心病是威胁人类健康的一种心血管疾病。古代中医文献并没有冠心病的病名, 目前认为冠心病心绞痛、心肌梗死属中医学厥心痛、真心痛、卒心痛等范畴。中医认为本病与痰浊、瘀血等病理产物阻滞心脉有关, 因此血瘀证是冠心病重要的中医证候。近年来, 医学专家们为进一步了解冠心病血瘀证的发病及证候演变机制, 利用代谢组学技术和蛋白质组学技术, 从代谢产物和蛋白质差异揭示冠心病血瘀证的证候本质, 揭示活血化瘀中药的作用靶点, 为今后新药物研发提供依据, 为冠心病血瘀证基础研究提供参考。

关键词: 冠心病; 心肌缺血; 代谢组学; 蛋白质组学

中图分类号: R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)06-0084-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.06.021

冠心病全称为冠状动脉粥样硬化性心脏病, 其大多由于冠状动脉血管发生粥样硬化导致血管狭窄或阻塞, 而引起的心肌组织缺血、缺氧、坏死。据报道, 冠心病已成为老年人因循环系统疾病住院的首因和死亡的“头号杀手”^[1-2]。因此, 进一步明确冠心病的发病机制、病理生理过程及预防治疗措施是非常有必要的。中医和西医是两个有着显著差异的医学体系, 但两者却可以通过优势互补, 造福人类, 研究表明, 将中医药及中医治疗方法运用于冠心病治疗对于缓解患者临床症状和提高患者生活质量有显著作用^[3-5]。尽管中医古籍中没有“冠心病”这个病名, 但是通过症状对比以及借助科学的统计学分析, 冠心病应属于中医学“厥心痛”“真心痛”“卒心痛”等范畴, 并总结出气滞、痰饮、血瘀、寒凝等是冠心病常见的致病因素, 临床上常见的冠心病证候是血瘀证, 血瘀证又包括气滞血瘀、寒凝血瘀、痰瘀互阻等。其主要临床表现有胸闷心痛, 表现严重者可心痛彻背、大汗淋漓、喘息不得卧, 患者的舌脉一般可表现为色紫黯, 脉弦涩等。美中不足的是现阶段关于冠心病中医分型的依据以及治疗方药仍多以个人经验总结为主, 缺乏科学化、标准化、客

观化^[6-7], 将科学的现代研究方法运用于中医药研究, 是弘扬传统医学, 促使中医诊断学客观化、规范化的迫切需要。现本文简要概述近年来新兴的代谢组学技术和蛋白质组学技术应用于冠心病血瘀证本质研究的进展。

1 代谢组学与蛋白质组学应用于中医药领域的意义

人类基因组计划是人类从本质上认识自身的需要, 人类基因组计划催生了一批后基因组学, 包括代谢组学和蛋白质组学等。近年来, 代谢组学技术和蛋白质组学技术被广泛应用于中医领域的研究。代谢组学通过提取患者或模型动物的尿液、血浆等代谢产物, 通过分析检测样品图谱, 揭示在中药作用下生物体内代谢方式改变和代谢产物的差异, 注重从整体角度研究生物体的功能水平, 与中医核心思想“整体观”相一致。将代谢组学应用于中医药研究具有广阔的前景, 因此近年来被广泛应用于中医证候、经络医学、中药作用靶点以及中药安全性评价等研究领域^[8]。蛋白质组学是从蛋白质层面出发, 通过提取不同证候患者或动物模型的血清或组织中的蛋白, 结合质谱鉴定分析, 比较不同证

* 基金项目: 国家自然科学基金(81460658)

收稿日期: 2016-10-21

作者简介: 黄小珊(1991-), 女, 广西百色人, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医诊法与辨证论治的客观化、规范化。

△通信作者: 黄岑汉, E-mail: hchg@ sina.com

候之间的差异蛋白,探寻中医病机本质及中医方药治疗疾病的作用机制,蛋白质组学从整体上分析病机与机体不同状况下细胞内蛋白质组成变化的研究特点与“整体观”和“辨证论治”等中医理论核心思想相吻合,因此其对研究中医病机理论发展及促进中医药现代化具有重要意义^[9]。

2 冠心病血瘀证的代谢组学研究

代谢组学研究方向涵盖基因、环境、病因、药物等诸多因素综合作用于人体时的系统反应,现已成为生物学与医药学的研究热点。其具有“整体性研究”和“动态性研究”的特点。代谢组学所研究的人体内的差异小分子类物质可能正是中医分型的物质基础^[10]。代谢组学的研究过程有三个部分:首先制备样品,接着分离、检测与鉴定代谢产物,最后是后期的数据分析与模型建立^[11]。代谢组学样品主要是正常人、患者、动物模型的尿液、血液、唾液等机体代谢物,目前常用的代谢组学技术有核磁共振(NMR)技术和质谱(MS)技术,两者各有其优缺点^[12]。

2.1 血浆代谢组学研究

简维维等^[13]利用气相色谱-质谱联合技术检测该课题组制备的“心血瘀阻证”大鼠模型相关代谢指标,观察发现乳酸、果糖、丙氨酸、花生四烯酸、缬氨酸、琥珀酸、苹果酸、硬脂酸等8种代谢物差异表达,这与血液流变学涉及“血瘀”病理的相关指标变化相似,说明血液流变学指标与冠心病心血瘀阻证有关联性,而“心血瘀阻证”的代谢标志物群有可能是由这些差异小分子物质构成。魏星等学者^[14]通过临床研究,将研究对象分为3组即冠心病非血瘀证患者、冠心病血瘀证患者及健康人组,借助代谢气相色谱-质谱联用技术并采用多变量 MCTree 分析方法进行检测和观察,注意到与冠心病血瘀证密切相关的代谢标记物有氨基酸类(L-缬氨酸、甘氨酸、丙氨酸等),脂肪酸类(软脂酸、硬脂酸、花生四烯酸等),有机酸类(草酸、2-羟基丁酸、甲基丙二酸等),糖类(果糖、半乳糖、葡萄糖等),醇类(甘油、木糖醇等),以及其他类物质磷酸、尿素等。同时,通过采用单变量 t 检验进行分析,发现胆固醇、木糖醇极有可能作为冠心病血瘀证潜在的代谢标记物,提示冠心病血瘀证潜在的生物标志物存在于与氨基酸、脂肪酸、糖类代谢差异图谱中。王勇等^[15]采用心肌缺血

“血瘀证”小型猪模型,利用 NOESY 序列核磁共振技术,结果发现代谢物的差异主要表现在糖代谢与脂类代谢异常以及能量代谢中三羧酸循环(TCA)的失衡,这有助于预防冠心病血瘀证的发生。张红栓等^[16]选取经冠脉造影确诊的冠心病血瘀证患者,通过氢核磁共振(¹H-NMR)技术进行检测上述研究对象的血浆,与健康人相比,血瘀证的葡萄糖、低密度脂蛋白、酮体等10种代谢物高表达,而高密度脂蛋白、不饱和脂肪酸、苏氨酸、组氨酸相反。说明冠心病血瘀证患者机体发生显著的代谢变化,这些发生改变的代谢物可作为冠心病血瘀证的生物学标志物进一步研究。华何与等^[17]对符合纳入标准的冠心病心绞痛血瘀证患者的血浆进行¹H-NMR检测,发现这些患者的血浆¹H-NMR代谢谱存在差异,获得的结果显示差异小分子主要是一些氨基酸和脂类,而且通过这些代谢产物差异能明显区分健康人与心绞痛血瘀证患者,这也为中医血瘀证的诊断学提供新依据。史琦等研究人员^[18]针对冠心病血瘀证发生机制及其表现,将研究对象分为冠心病血瘀证组和健康人组,探讨冠心病血瘀证与氨基酸代谢、脂质代谢的联系,该课题组借用¹H-NMR技术和偏最小二乘-判别分析(PLS-DA)方法,获得的研究结果显示缬氨酸和丙酮有可能作为冠心病血瘀证的特异代谢产物,但需要更多样本量的进一步研究。王勇等研究人员^[19]针对心肌缺血血瘀证发病涉及糖代谢、脂代谢等代谢通路问题,选用课题组制备的心肌缺血血瘀证小型猪模型,借助¹H-NMR代谢组学技术和扩散编辑实验(LED)分析、主成分分析(PCA)方法检测相关指标,初步发现甘油、低密度脂蛋白、葡萄糖、乳酸、高密度脂蛋白含量改变,推测冠心病血瘀证发病与葡萄糖代谢紊乱和脂类代谢障碍相互影响加重有关,同时发现代谢组学结合模式识别技术在一定程度上能区别证候之间的差异,这为冠心病的中医分型提供科学依据,有利于推动中医诊断规范化进程。李宜等学者^[20]从临床上选取经冠脉造影确诊的86例不同证候的冠心病心绞痛患者和20例健康人,利用¹H-NMR结合PCA与PLS-DA技术检测血清代谢物,观察发现心血瘀阻证中葡萄糖、牛磺酸、乳酸、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白、氧化三甲胺、不饱和脂肪酸、 β -葡萄糖、脂类含量偏高,而缬氨酸、谷氨酸、胆碱磷酸、高密

度脂蛋白含量偏低,说明冠心病心血瘀阻证血清代谢物不同于其他证型,今后有望能通过血清代谢差异区分不同证候的冠心病心绞痛人群。严蓓等^[21]采用该课题组制备的心肌缺血心血瘀阻证与气阴两虚证的大鼠模型,运用气相色谱-飞行时间质谱(GC-TOF-MS)测定血浆内源小分子,与正常大鼠对比,发现模型组中羟脯氨酸、柠檬酸等化合物改变明显,两种不同证候对比,缬氨酸、丝氨酸等化合物改变明显,说明不同证型机体内的小分子物质基础有差异。吴德坤等^[22]为进一步阐释冠心病血瘀证的病理生理过程,该课题组在前期的急性心肌梗死血瘀证代谢组学相关研究的基础上,利用生物信息分析的方法分析代谢产物,结果表明急性心肌梗死血瘀证病理过程涉及氨基酸合成、转运及三羧酸循环,这为预防和治疗急性心肌梗死血瘀证提供新的研究思路。

2.2 尿液代谢组学研究

王娟等研究人员^[23]通过从临床上选取 28 例符合纳入标准的冠心病不稳定型心绞痛血瘀证患者和 23 例健康人,基于 ¹H-NMR 和 PLS-DA 技术,对比尿液代谢物,发现一些与冠心病不稳定型心绞痛血瘀证相关联的代谢产物脯氨酸、柠檬酸、异亮氨酸、牛磺酸等。刘胤敏等^[24]采用动物实验,通过观察课题组制备的心肌缺血大鼠模型尿液代谢指标,发现葡萄糖、果糖等代谢物有差异性改变,糖代谢紊乱可能是心肌缺血发病的危险因素之一。张红栓等^[25]为探讨代谢组学方法在中医学中的运用,选取符合纳入标准的冠心病心绞痛痰浊证、血瘀证患者,通过采用 ¹H-NMR 结合 PLS-DA 技术检测上述研究对象的尿液样本,获得的结果显示两种证型代谢谱之间有差异,说明通过从尿液代谢中可以寻找出特异生物标志物,进而区分冠心病心绞痛不同中医分型。

3 冠心病血瘀证蛋白质组学研究

Wilkins 和 Williams 在 1994 年首次提出蛋白质组学的概念,蛋白质组学是在整体水平上研究细胞内全部蛋白质的组成及其活动规律的学科,21 世纪科学研究已开始进入后基因时代,而蛋白质组学研究将成为 21 世纪生命科学研究的主旋律。将蛋白质组学技术引入中医学研究领域,可以直接研究中医学型的特点与细胞蛋白质整体动态变化之间的

内在联系,为中医辨证分型及用药提供客观依据^[26]。蛋白质组学的样品来自于待测动物模型或者患者的血浆和组织等,其研究方法有很多,常用的有双向凝胶电泳、生物质谱技术、生物传感芯片质谱、蛋白质芯片、生物信息学方法等等,随着新技术和方法的不断创新突破,蛋白质组学研究必将取得重要突破^[27]。

周倩倩等研究人员^[28]将研究对象分为冠心病血瘀证组和健康人组,通过采用双向凝胶电泳联合质谱技术对上述研究对象进行蛋白质组学相关指标的检测,注意到冠心病血瘀证主要涉及脂质代谢和炎症反应蛋白的异常变化,其中,视黄醇结合蛋白 4、载脂蛋白 E、载脂蛋白 A1、CD5 抗原样蛋白、结合珠蛋白、血清白蛋白根据推测是与冠心病血瘀证关系密切的差异蛋白。赵慧辉等^[29]该课题组借助高解析离子淌度质谱结合纳升级超高效液相色谱技术检测冠心病气虚血瘀证、非气虚血瘀证患者和健康人血浆中的蛋白,观察发现冠心病不稳定性心绞痛气虚血瘀证可能与炎症反应相关,其发病涉及心肌受损、凝血因子异常、脂代谢紊乱与氧运输障碍等多因素,同时通过与正常人血清比较,初步发现血清淀粉样蛋白(SAA)等 3 种蛋白及补体 C6 在心绞痛气虚血瘀证患者中高表达,而凝溶胶蛋白(GSM)等 6 种蛋白低于健康组,肌动蛋白只在冠心病不稳定性心绞痛气虚血瘀证患者中表达,提示这些差异蛋白谱有可能就是形成冠心病不稳定性心绞痛气虚血瘀证的内在物质基础。王勇等^[30]为探寻冠心病心肌缺血血瘀证的发病机制,采用课题组基于冠脉 Ameroid 环缩术法制备的心肌缺血血瘀证小型猪模型,借助双向凝胶电泳和基质辅助激光解析/电离-飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)技术检测模型动物心肌组织蛋白,初步发现热休克蛋白 27(HSP27)等 4 种差异蛋白,根据实验数据推测氧化应激及其引起的心肌损伤是心肌缺血血瘀证早期主要发病因素之一。刘蕾等研究人员^[31]通过观察荧光差异凝胶电泳技术检测的心肌缺血血瘀证小型猪模型相关蛋白质指标,初步发现白蛋白、肌球蛋白等多种蛋白发生异常改变,提示心肌缺血血瘀证本质可能与这些差异蛋白点有关联,而其之间的关系仍有待进一步研究。郭淑贞等^[32]选择该课题组制备的心肌缺血气虚血瘀证小型猪模型,借助双向凝胶电泳-

质谱技术对上述动物模型进行蛋白定量,发现多个蛋白点发生改变,提示心肌缺血气虚血瘀证的主要特征蛋白存在于这些差异蛋白中。此外,根据相关数据推测能量代谢异常是心肌缺血气虚血瘀证的发生、发展中的重要环节。区文超等^[33]通过临床研究,选取符合纳入标准的9例冠心病患者和11例健康人,将上述纳入对象分为患者组和健康人组,利用二维凝胶电泳结合MALDI-TOF-MS技术鉴定,结果表明冠心病的发病和疾病发展可能与血小板蛋白Plastin-2等血小板蛋白质组有关。仇琪等^[34]利用Western-blot法检测急性心肌缺血大鼠模型相关蛋白质指标,结果发现可以通过发生改变的蛋白质群了解心肌缺血疾病的进展和证型变化。肖隋熙等^[35]将研究对象分为冠心病血瘀证组和非血瘀证患者组,运用同位素标记相对和绝对定量(iTRAQ)技术分离鉴定蛋白质,其中有27个明显表达差异的蛋白点,推测冠心病血瘀证与免疫反应和血小板参与凝血反应的亢进等有相关性,这为探求冠心病血瘀证病理生理学基础以及特异性标志蛋白表达提供新思路。姚笛等^[36]借助MALDI-TOF-MS技术检测纳入组(冠心病急性心肌梗死血瘀证组、痰瘀证组和正常组)相关蛋白质指标,发现不同证型冠心病间存在差异蛋白,这为研究不同证型冠心病本质及证候之间联系提供新方向。周倩倩等研究人员^[37]将纳入对象分为冠心病陈旧性心肌梗死血瘀证组和健康人组,利用双向凝胶电泳联合质谱的技术定量血清中相关蛋白含量,发现患者组和正常组蛋白谱存在差异,而这些蛋白主要与炎症反应和脂代谢相关,提示冠心病陈旧性心肌梗死血瘀证发病可能涉及脂代谢和炎症反应蛋白的异常改变,蛋白质组研究技术为探求中医证候本质起到重要作用。

4 小结与展望

将代谢组学技术和蛋白质组学技术运用于传统中医证候研究促进中医药研究的深入发展,是中医诊断学现代化、客观化、规范化的一大进步^[38-40]。蛋白质组学和代谢组学都具有动态性的特点,而中医认识诊断疾病有整体观、时间观及辨证观特点,三者虽然表达方式不一样,但是有着相似的一点,那就是三者都从动态变化揭示机体的生理病理变化趋势。因此,代谢组学及蛋白质组学对中医“证”的本质的揭示等方面有广阔的应用前景,为冠心病

血瘀证新药研发提供新靶标^[41-42]。中医作为中华文化重要组成部分,却曾经遭到部分人的质疑,其主要是涉及到“精准医学”的问题,中医理论过于抽象,没有统一的标准可寻。如何提高中医诊断和理法方药研究的精准度,提高中医证候本质研究的质量,一直是中医研究人员渴望解决的问题。随着后基因组学的兴起,加之蛋白质组学和代谢组学与传统中医有着许多相似点,使之成为连接传统中医学与现代医学之间不可或缺的桥梁,相信随着代谢组学技术与蛋白质组学技术的日益成熟和广泛应用,用科学的依据阐述中医证候本质,将使中医迈向精准化医学得到进一步加速^[43-44]。

通过以上有关冠心病血瘀证代谢组学、蛋白质组学研究分析也发现存在一些需要探讨的问题,代谢组学和蛋白质组学从整体上研究疾病的发病机制,但中医证候是在中医理论指导下进行辨证得出,其证候组合往往复杂多变,例如血瘀证又可分为气滞血瘀证、气虚血瘀证、痰浊血瘀证、寒凝血瘀证等,导致蛋白质组学及代谢组学结果的多样性,所以现阶段仍很难将研究结果进行标准化、统一化^[45-47]。

此外代谢组学及蛋白质组学涉及到建立动物模型的问题,目前,大鼠、家兔和小型猪是最常被用于建立冠心病动物模型的动物,现有的建立动物模型的方法也大同小异,主要是通过高脂饲料喂养动物结合人工制造血管内皮损伤(球囊损伤法、免疫损伤法、外科手术法等),近年来最常用的外科手术法是部分结扎左冠状动脉法和冠脉Ameroid环缩术法,对比观察动物的行为习惯、皮毛颜色、足底颜色、耳廓颜色、舌体颜色等,此外,还要检测与冠心病相关的指标,例如血液流变学、血细胞、心电图、心动超声、冠脉造影等。再将获得的数据进行评分和统计学分析判断模型是否建立成功。综上,尽管冠心病血瘀证建立动物模型的方法日趋进步,但仍存在一些问题,建立动物模型成本较贵,在动物模型难以模拟出冠心病血瘀证患者疾病早期、疾病进展的整个动态过程,此外,外科手术对于麻醉的要求高,术后存活率低等。其次,模型建立成功与否缺乏统一的标准。动物的生理情况跟人类有差异,且中医诊断主要通过望闻问切四诊合参,在动物模型上,很难做到四诊合参,例如中医特色诊法脉诊无

法在动物模型身上开展。所以,如何建立低成本、高存活率、更为接近冠心病血瘀证的动物模型尚需要学界进一步探讨^[48-50]。

最后,随着组学实验的开展,研究人员将获得更多“大数据”结果,学界又将面临另一大难题挑战,代谢组学和蛋白质组学检测的结果均为大数据,如何从海量数据找到与冠心病血瘀证相关的、特征性的指标或指标群,使这样的指标或指标群具有更高的指向性作用并得到广泛的认同是需要面对的问题。以下是一些建议,以供学界讨论,建议首先应该扩充实验样本量以及实验范围,尽可能缩小数据之间的差异,确保整个实验过程是在中医理论的指导下结合现代科学技术完成,要求实验过程标准化,尽可能做到定量。其次是改进现有的统计学方法和分析数据的工具,据有关报道,运用云计算技术和生物网络可使我们更快捷精准查找到所需的生物学资料。最后,采用数据结合文献模式,总结出共性规律,建立数据比对库等信息平台。代谢组学和蛋白质组学两者的结果大都是经过与健康人或者不同证候病人采用标准的化学计量法对比得出,若将组学技术在中医证候学研究的进一步推广,将代谢组学和蛋白质组学检测出的定量结果应用于中医证候诊断,将可为临床医生提供更为标准、客观的诊断标准,有助于降低临床医生的误诊率。这样,才能使传统中医与现代科学技术完美结合,早日明确冠心病血瘀证的证候本质,降低发病率,减轻患者负担,同时促使中医迈向“精准化医疗”时代^[51-52]。

参考文献:

- [1] 杨永宗,刘录山. 中国动脉粥样硬化研究纪事(十)[J]. 中国动脉硬化杂志,2016,24(10):1073-1080.
- [2] 边素艳,刘宏斌,刘宏伟,等. 2005 至 2014 年因循环系统疾病住院的老年患者疾病谱分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志,2016,18(10):1049-1052.
- [3] 牛朝莲. 中西医结合治疗对改善急性心肌梗死患者微循环状态的效果研究 [J]. 医学理论与实践,2016,29(17):3007-3008.
- [4] 赵志玥,张明雪. 基于中西医学优势互补浅谈心肌梗塞的诊疗[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(10):2086-2088.
- [5] 高云鹏. 心律失常患者的中医治疗方案选择及效果观察 [J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(94):190-191.
- [6] 曲森. 中医学关于冠心病不同阶段四诊信息与指标客观化的规律研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2013.
- [7] 柳波. 中医药胸痹心痛简况 [J]. 实用中医内科杂志,2016,30(10):1-3.
- [8] 高鹏飞,刘卫红,吴俊珠,等. 代谢组学在中医药研究中的应用进展 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(21):284-288.
- [9] 周红光,陈海彬,周学平,等. 蛋白质组学是中医病机研究的重要技术平台 [J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(7):990-993.
- [10] 周耀中,王咏,戎靖枫,等. 代谢组学在冠心病中医辨证中的应用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(15):1738-1741.
- [11] 唐炳华. 医学分子生物学[M]. 9 版. 北京:中国中医药出版社,2014:291-293.
- [12] 罗和古,陈家旭. 代谢组学技术与中医证候的研究[J]. 中国中医药信息杂志,2007,14(5):3-4.
- [13] 简维雄,黄献平,陈清华,等. 基于气相色谱-质谱的大鼠心血瘀阻证血浆代谢组学研究 [J]. 中华中医药学刊,2009,27(4):796-798.
- [14] 魏星. 冠心病血瘀证代谢组学研究[D]. 长沙:中南大学,2012.
- [15] 王勇,李中峰,陈建新,等. 基于 NOESY 序列核磁共振技术冠心病心肌缺血血瘀证代谢组学的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(10):1364-1368.
- [16] 张红栓. 基于代谢组学的冠心病心绞痛痰浊证、血瘀证研究[D]. 广州:南方医科大学,2010.
- [17] 华何与,贾钰华,张红栓,等. 冠心病心绞痛三种血瘀证的血浆代谢组学研究 [J]. 热带医学杂志,2010,10(3):258-260.
- [18] 史琦,王伟,李友林,等. 基于代谢组学的冠心病患者血瘀证识别模式研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(5):513-516.
- [19] 王勇,李春,郭淑贞,等. 扩散编辑实验分析慢性心肌缺血血瘀证模型血清脂类代谢变化 [J]. 中华中医药杂志,2011,26(5):919-922.
- [20] 李宜. 冠心病心绞痛患者不同中医证候的血清代谢组学研究[D]. 北京:中国中医科学院,2011.
- [21] 严蓓,阿基业,郝海平,等. 心血瘀阻与气阴两虚证心肌缺血大鼠模型的代谢组学表征与辨识 [J]. 中国科学(C辑:生命科学),2008,38(12):1143-1151.
- [22] 吴德坤,郑景辉,王铁华,等. 大鼠急性心肌梗死血瘀证心肌组织代谢组学的生物信息学分析 [J]. 辽宁中医杂志,2016,43(3):630-632.
- [23] 王娟,李中峰,赵慧辉,等. 冠心病不稳定心绞痛血瘀证患者尿液代谢组学特征的研究 [J]. 北京中医药大学学

- 报,2012,35(4):284-288.
- [24] 刘胤敏. 复方丹参滴丸干预心肌缺血大鼠的代谢组学研究[D]. 上海:上海交通大学,2012.
- [25] 张红栓,贾钰华,华何与,等. 冠心病心绞痛痰浊证、血瘀证的尿液代谢组学研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(2):126-128.
- [26] 张焱,张庆荣. 蛋白质组学与中医证候研究的思考[J]. 长春中医药大学学报,2007,23(5):3-5.
- [27] 张树军,狄建军,张国文,等. 蛋白质组学的研究方法[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版),2008,23(6):647-649.
- [28] 周倩倩,李治国,黄力. 冠心病血瘀证的血清差异蛋白质组学研究[J]. 微循环学杂志,2012,22(1):13-16.
- [29] 赵慧辉,侯娜,王伟,等. 冠心病气虚血瘀证的蛋白质组学特征研究[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(6):489-492.
- [30] 王勇,啜文静,郭淑贞,等. 基于小型猪冠心病心肌缺血模型的血瘀证蛋白质组学研究[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(7):460-464.
- [31] 刘蕾,王伟,宋剑南,等. 心肌缺血血瘀证小型猪模型差异蛋白质组学研究[J]. 中华中医药杂志,2009,24(6):716-719.
- [32] 郭淑贞,啜文静,付帮泽,等. 基于双向凝胶电泳-质谱技术的小型猪心肌缺血气虚血瘀证血浆特征蛋白质研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(11):1349-1351.
- [33] 区文超,冯俊灵,靳丽君,等. 冠心病患者血小板蛋白质组学研究[J]. 内科,2016,11(3):350-354.
- [34] 仇琪. 基于蛋白质组学技术的大鼠心肌缺血气虚血瘀证相关生物学标志分子研究[D]. 北京:北京中医药大学,2010.
- [35] 肖隋熙,李杰,袁肇凯,等. 基于 iTRAQ 技术的冠心病血瘀证蛋白质谱研究[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(7):5-10.
- [36] 姚笛,王忆勤,何立人,等. 冠心病急性心肌梗死痰瘀证候的血清蛋白质组学分析[J]. 中华中医药杂志,2016,31(6):2091-2096.
- [37] 周倩倩,黄力. 冠心病陈旧性心肌梗死血瘀证的血清蛋白质组学研究[C]//第十一次全国中西医结合学会微循环学术会议会议指南及论文摘要. 烟台:中国中西医结合学会微循环专业委员会,2011:51-57.
- [38] 孙安会,袁肇凯,夏世靖,等. 中医证候系统生物学研究的现状和展望[J]. 中华中医药杂志,2016,31(1):200-204.
- [39] 栾依含,刘先利,宗文静,等. 心血管病中医证候蛋白质组学研究概述[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(9):1277-1280.
- [40] 刘姬艳,江婷婷,李继承. 中医证候研究中蛋白质组学技术的应用进展[J]. 中华中医药杂志,2016,31(1):196-199.
- [41] 朱明丹,袁宏伟,魏聪聪,等. 冠心病中医证候实质代谢组学研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2016,37(5):67-68.
- [42] 李开言,王军. 蛋白质组学在中医药高血压领域研究的进展[J]. 中医研究,2016,29(5):73-75.
- [43] 张卓. 浅谈提高中医药研究质量的现代方法[J]. 临床医学研究与实践,2016,1(19):154-160.
- [44] 仝小林,何莉莎,赵林华. 中医迈向精准时代的思考[J]. 中医杂志,2016,57(20):1715-1718.
- [45] 王忆勤,郭睿,许朝霞,等. 中医四诊客观化研究在冠心病诊断中的应用[J]. 中医杂志,2016,57(3):199-203.
- [46] 黄烁,任建勋,王少辰,等. 冠心病气虚血瘀证大鼠模型的建立[J]. 中国中药杂志,2016,41(9):1699-1705.
- [47] 朱宇伟,于庆云,刘培,等. 蛋白质组学在中医药科学研究中的应用进展[J]. 中国现代中药,2016,18(5):661-665.
- [48] 梁耀月,李佳佳,董世芬,等. 三种不同血瘀证动物模型的建立与评价[J]. 中国药理学通报,2016,32(10):1468-1473.
- [49] 耿亚,马月香. 冠心病中医证候动物模型研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(8):129-131.
- [50] 贾明贤,余婕,张媛,等. 冠心病动物模型建立研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2013,15(8):1735-1740.
- [51] 杨帅. 面向组学大数据的生物信息学研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院,2016.
- [52] 姚红娟. 冠心病代谢组学数据的处理与分析[D]. 北京:北京中医药大学,2011.

(编辑:徐建平)