

• 中药现代化论坛 •

可用于中医药系统研究的药物高内涵筛选分析

闫秀川¹, 刘成海^{1,2*}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院 上海中医药大学肝病研究所, 上海 201203;

2. 上海高校中医内科学E-研究院, 上海 201203)

摘要: 药物高内涵筛选分析是系统生物学时代的一项领先技术, 具有活体、动态、多指标的综合特点, 能够全面反映细胞组学的整体变化, 非常适用于中药的复杂成分组成和多靶点作用途径的研究。因此, 积极将该技术应用于中医药研究, 对发现中药的有效组分和毒性成分, 阐明中药的复杂作用机制, 促进中医药理论的发展均有重要意义。

关键词: 药物高内涵筛选分析; 中医药现代化; 系统生物学

中图分类号: R285.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2008)08-1121-04

High content screening analysis for systematic study on traditional Chinese medicine

YAN Xiu-chuan¹, LIU Cheng-hai^{1,2}

(1. Liver Disease Institute, Affiliated Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,

Shanghai 201203, China; 2. E-Institute of TCM Internal Medicine, Shanghai Municipal

Education Commission, Shanghai 201203, China)

Abstract: High content screening (HCS) analysis is an advanced technique in the era of systematic biology, which can comprehensively reflect the changes of cell with live, dynamic, and multiparametric characters. It is a good tool to study the complex ingredients and mechanism of traditional Chinese medicine (TCM). Application of the technique would contribute to the discovery of effective ingredients, elucidation of mechanism, and development of TCM theory.

Key words: high content screening (HCS) analysis; modernization of traditional Chinese medicine; systematic biology

随着还原论的现代医学从器官到细胞再到基因乃至分子一步步解析的深入, 20 世纪的生物学也经历了从宏观到微观的不断发展过程。然而人们在为医学科技飞速发展取得的成就欢欣鼓舞的同时, 面对大量的研究数据以及现代医学的实际困境、迷惑和疑问也与日俱增——人们曾经寄予厚望的基因研究并没有能够真正解开疾病的奥秘, 分析和还原的研究思路正在受到越来越多的质疑, 此时, 系统生物学作为对现代还原的一个“反动”诞生了^[1]。

目前, 有关系统生物学的定义还没有一个统一的说法, 归纳起来^[2], 应包括以下几个基本特征: 由假设驱动的、量化的研究, 并因组学技术平台的应用而具有高通量的特征, 既涵盖了纳米科学到生态

系统的不同尺度, 同时又具有跨学科的显著标志; 系统生物学研究的最终目的是解析生命的复杂性, 利用整体性、系统性研究手段来发现和揭示生命活动的本质规律。

中医学是一门复杂科学, 历史悠久, 文化积淀深厚。几千年来在防病治病的过程中, 形成了独特的理论体系, 积累了宝贵的经验财富, 为中华民族的繁衍生息做了巨大的贡献。然而, 中医学发展的近现代之路一直坎坷曲折, 甚至曾经一度陷入生存和发展的困境, 其中一个重要原因就是在现代医学作为主流医学的今天, 中医学缺少“现代语言”来沟通与交流。

1 中医学与系统生物学具有某些相似的特点

中医学本身蕴涵了系统生物学思想, 其在疾病

收稿日期: 2008-03-05

基金项目: 国家自然科学基金(30772869); 上海市重点学科建设项目(Y0302); 上海市教育委员会E-研究院建设计划(E03008); 教育部新世纪优秀人才资助计划(NCET-04-0437)

作者简介: 闫秀川(1981—), 男, 河北邯郸人, 博士研究生, 研究方向中医药防治肝纤维化。

E-mail: yanxiuchuan@126.com

* 通讯作者 刘成海

的诊治过程中强调把人作为一个整体,而不局限于一个器官、一种疾病;系统生物学也克服了以往“还原论”的缺点,不再孤立单一的看待生命,而是从系统整体的角度去思考解决生命科学问题。二者虽然认识生命的角度不同,但有着相似的思维方式。

具体来讲,中医学强调整体论,从望、闻、问、切对神色、形态、症状、体征信息的收集观察,到进一步分析证候,宏观朝向人的健康;而系统生物学,从器官到组织、细胞、基因,各种微观的研究也朝向人的健康,朝向疾病的防治^[2]。

中医药学是系统生物学和个性化医学历史最长的临床实践,其主要特点包括整体论的哲学思想、丰富的临床实践及其理论的模糊性,它所提出的阴阳、表里、寒热、虚实八纲辨证正是了解人体生理和病理功能状态的系统论方法,而“君、臣、佐、使”的复方配伍原则对系统生物医学实践也具有重要的启发作用。系统生物学直接以临床面临的重大科学问题为切入点,在系统理论指导下,把人体作为一个系统来进行研究,借鉴反向工程学的思路,采用“自下而上”的研究策略,通过大规模提取反映人体系统特性的各类生物信息和数学建模,深入研究基因组信息与环境信息在人体水平上的相互作用,从而阐明发病机制,研究新的诊断和治疗技术^[4]。中医学古老,而系统生物学现代,两者在解决生命科学的问题上殊途同归,关键问题是要寻求契合点。

2 系统生物学技术为中医药现代化研究提供方法论

中医药现代化研究需要现代科学技术。基于中医学与系统生物学的诸多共性,可以将系统生物学技术借鉴到中医药现代化研究中来。系统生物学在现代科技基础上发展而来,其吸纳了很多先进技术,在过去的时代里,组学技术在系统生物学研究中发挥了重要作用,同样在中医药现代研究中也占据了一席之地。要了解一个系统的基本规律,首先必须识别一个系统中所有的组成成分,建立其目标。同时还要了解它们在特定条件下的相互作用,以及这些相互作用的动力学机制。对生命系统而言,就是在基因组、转录组、蛋白组组和代谢组等各个层面开展组学研究,来发现参与生命活动的所有成分,并进一步研究这些成分的相互作用和网络调控^[2]。中医药正是可以利用这些先进的组学技术来解决一些自身存在的难题,尤其是代谢组学在中药研究中的应用已开展的十分广泛。如中药多成分、多靶点和作用的多样性,给其作用机制研究、安全性研究,以及中医治疗疾病的整体观念的理解等带来了相当的困难,而代

谢组学反应了机体状况的分子集合与其功能之间的关系,具有明显的整体反应性特点,能够将影响机体健康的因素反映出来^[5]。这一特点与中医治疗疾病的整体观念十分吻合。

科技飞速发展,新的生物学技术也不断涌现,中医药的创新和发展研究正是处于这样一个时代,因此,要勇于吸纳和应用新技术,尤其是要结合中医药自身特点去寻求更加适用、更加高效的系统生物学新技术。药物高内涵筛选分析(high content screening, HCS)技术的出现是系统生物学时代的另一项革新,与以往组学技术和高通量筛选技术不同,其是一项可基于整体细胞组学的研究技术,能够在微观上揭示生命的真谛,涉及生命和疾病的最本质内涵。它的不断开发与应用将为整个系统生物学乃至中医药学领域带来革命性的变化。

3 药物高内涵筛选分析

3.1 药物高内涵筛选分析(HCS)的含义:是指在保持细胞结构和功能完整性的前提下,尽可能同时检测被筛样品对细胞形态、生长、分化、迁移、凋亡、代谢途径及信号转导等多个环节的影响,从单一实验中获取大量相关的信息,确定其生物活性和潜在毒性。从技术层面而言,HCS是一种应用高分辨率的荧光数码影像系统,在细胞水平上实现检测指标的多元化和功能化的筛选技术,旨在获得被筛样品对细胞产生的多维立体和实时快速的生物效应信息^[6]。

3.2 HCS的生物学应用:第一台HCS仪于1999年由Cellomics公司科学家研制开发,最初主要应用于药物筛选。但随着对该项技术日益增进地了解,其灵活性和通用性亦逐渐被人们所认识,伴随着越来越多的制药企业、生物公司以及学术机构的加盟,高内涵筛选在应用的广度和深度上有了前所未有的进步。日前这项技术的应用已不仅仅局限于新药研发,而是遍及了整个生物学领域,HTStec 2005年的一份调查报告显示^[7]:目前在生物学领域应用HCS最广泛的是肿瘤学研究(67%的被调查者涉及此研究领域),其次是神经学、体外毒物学、免疫学以及心血管等研究。下面对该技术的一些主要生物学应用做一介绍。

3.2.1 细胞周期:细胞增殖是生命的基本特征,种族的繁衍、个体的发育、机体的修复等都离不开细胞增殖。而细胞增殖是通过细胞周期来实现的,一个细胞周期包括间期和有丝分裂期,间期又可分为3期,即DNA合成前期(G₁期)、DNA合成期(S期)与DNA合成后期(G₂期)。细胞周期的常规测定方法有同位

素标记法和流式细胞仪测定法。HCS 使用细胞核(DNA content)、非磷酸化和磷酸化 Rb 3 种标记物,对细胞进行分析,以获得细胞周期变化的信息。

极光激酶(aurora kinases)是负责调控细胞有丝分裂的一类重要的丝氨酸/苏氨酸激酶。近年来,随着极光激酶相关研究的不断深入,人们逐渐认识到极光激酶在细胞有丝分裂以及肿瘤形成中的重要功能。在细胞有丝分裂中,极光激酶参与了诸如中心体成熟分离、纺锤体组装和维持、染色体分离以及胞质分裂等多个事件^[8]。

应用 phosphohistone H3 高通量探测分析,Barabasz 等^[9]通过观察化合物在有丝分裂标记物 P-组蛋白 H3 水平上的效应,辨别了极光激酶家庭成员抑制剂特性,运用这种方法,发现筛选出的一些化合物可以将细胞阻断在 M 期。Wilson 等^[10]联合应用 DNA 染色(DAPI)和 phosphohistone H3 高通量探测分析,发现一活性化合物通过抑制微管聚合,能够使有丝分裂停止。

3.2.2 细胞毒性检测:无论是研发新的药物,还是研究药效或作用机制,药物的毒性研究都是一个必需的环节,为了避免不必要的精力和经济浪费,首先要对研究药物进行毒性分析,在此基础上再进一步研究其药效和作用机制。以往对细胞毒性的研究多采用与细胞增殖相关的方法,如检测 DNA 合成的³H-thymidine 掺入法或 5-溴脱氧尿嘧啶掺入法,或采用与细胞外环境变化相关的 MTT 或 Alamar Blue 法。而 HCS,应用 Multi-parameter Cytotoxicity 1 试剂盒,从细胞核的大小或形态学、细胞膜的通透性及溶酶体物质变化 3 个方面来综合反映和评估化合物对细胞的毒性作用。

Vogt 等^[11]在一项研究中对比了化学比色法和 HCS 在细胞毒性研究方面的不同,选择了两个机制不同,但在临床上均广为应用的抗肿瘤药物博来霉素和紫杉醇,应用两种肿瘤细胞系,同时用化学比色法和 HCS 观察药物的毒性,结果表明化学比色法不足以显示两种药物的毒性差异,相反,HCS 可在对细胞数量、线粒体物质和细胞核的形态的综合评价中分析出毒性的差异。

3.2.3 细胞凋亡:细胞凋亡是正常机体细胞在受到生理和病理性刺激后出现的一种自发的死亡过程,它在多细胞生物的组织分化、器官发育、机体稳态的维持中有着重要的意义。机体在产生新生细胞的同时,衰老和突变的细胞被通过凋亡机制而清除,使器官和组织得以正常的发育和代谢。细胞凋亡也参与

一些病理过程,如肿瘤、自身免疫性疾病、病毒感染和神经退化性疾病等。

HCS 应用混合荧光染料,开发了两种算法来研究细胞凋亡。一种是通过细胞核的形态、细胞膜的通透性以及溶酶体物质 3 个通道,来获取细胞毒性的特征性信息;另一种是通过 3 个信号——细胞核是否固缩,细胞膜通透性是否增加,以及 Annexin V 是否染色,来判断和定义不同的细胞事件。如 Annexin V 阳性且细胞膜通透性不增加表示细胞凋亡;Annexin V 阳性且细胞核不固缩表示细胞凋亡早期;Annexin V 阳性且细胞核固缩表示细胞凋亡晚期。

在细胞凋亡检测技术方面,Lovborg 等^[12]比较了经典的和新技术方法的异同,他们认为:区别凋亡和其他形式的死亡是一个复杂问题,需要细胞生化 and 形态学两方面的信息,而基于图像的高内涵技术可同时满足这两方面需求。

在细胞凋亡中,无论是死亡受体通路、线粒体通路,还是内质网通路,3 种信号途径的最终执行者是 Caspase 家族蛋白,其中 Caspase-3 作用极为重要,因此有关 Caspase-3 活化的问题是凋亡研究中的一个重要方面。Fennell 等^[13]在十字孢碱和依托泊苷诱导的 NT2 神经前体细胞凋亡的研究中,通过应用 HCS 对标记不同部位的 3 种染料检测,再联合应用选择性的 Caspase 抑制剂,发现十字孢碱和依托泊苷诱导的 NT2 神经前体细胞凋亡主要是通过 Caspase-3 或 Caspase-7 来发挥作用的。

3.2.4 分子转位:生命活动的正常进行和疾病的发生发展,均离不开细胞间的信息传递。现代生物研究更是深入到了分子水平,随着研究的不断深入,细胞信号转导成为了各种研究的共同通路,通过研究细胞间的这种信息交流,不仅可阐明生命的生理和病理机制,了解疾病的发生发展,更重要的是可以发现一些兴趣靶点,开发有效的治疗药物。

HCS 可以深入到细胞信号转导的各个水平,观察潜在化合物或分子的可能作用模式,并通过客观的图像和数据给出最有说服力的证据。Bertelsen 等^[14]运用 HCS 通过同时检测和定量 NF- κ B/p65/Rel A 以及 p38 和 c-Jun 的磷酸化形式的核质转位来进行炎症通路的研究。

Borchert 等^[15]应用高内涵方法分析人原代细胞上的 Wnt/Fzd 通路活化问题,以原代的人前造骨细胞为模型,通过观察转录因子 β -catenin 从胞浆向核内的转位阐明 Wnt/Fzd 通路的活化。

3.2.5 蛋白耦联受体:许多和生理病理相关的受体

能够通过内吞作用的重吸收机制重返细胞膜。铁传递蛋白受体(transferrin receptor)和G蛋白耦联受体是重要的两种。G蛋白耦联受体(GPCR)广泛表达于各种细胞的表面,能够结合种类繁多的配体,如神经递质、激素、光子、气味分子、趋化物和各种生长因子等。几十年来,基于此受体研发的新药数以万计,据估计大约有80%的已知激素和神经调节因子都是通过GPCR发挥作用的,大约40%的畅销药物是以GPCR为靶点的^[16]。接下来,针对GPCR的激动剂和拮抗剂的小分子筛选仍将是新药开发的重点,令人兴奋的是针对GPCR功能方面的药物研究也已经展开。

HCS针对GPCR开发了通用的试剂,Ghosh等^[17]应用GPCR分析筛选小分子多肽血管加压素2受体(VR2)的激动剂,细胞用终浓度500 nmol/L的待筛选多肽刺激30 min后,由于激动剂刺激可使VR2内化入内涵体,而绿色荧光蛋白标记的 β -arrestin和VR2一起转入内涵体从而被检测到。

4 展望

虽然迄今为止,第1台显微镜的诞生只有一个世纪,第1台激光共聚焦显微镜的诞生也仅仅只有20年,但是荧光探针技术在联合了机械自动化,整合软件技术的高内涵领域中的应用还是全新的。因此,这项技术的进一步应用和发展,有理由值得期待和瞩目。

中药具有多种组分,其作用往往具有多途径(靶点)的特点,这也是其对复杂病理具有较好综合疗效的重要原因^[18]。HCS的诞生和应用为系统研究中医药提供了一种新工具。将HCS用于中医药研究存在很多优势:首先,HCS可以从固定细胞或活细胞方面深入研究整个细胞的生命功能,强调把细胞作为一个整体来研究,使结果更具客观性和综合性;其次,HCS可以针对中药多组分、多成分的特点,进行高通量筛选,尤其在药物毒性和药效筛选方面,便于早期发现可开发利用的中药有效组分,大幅度提高工作效率;再次,HCS可以从细胞水平的多个靶点、多个层次探讨中药的作用机制,有利于阐明中药作用的具体环节。

当然,HCS也存在诸多问题。如HCS目前还是一项新技术,在国内应用尚处于起步阶段,很多应用还不是很成熟,这一方面需要更多地向发达国家学习。另外,中药本身成分复杂,制备工艺落后,目前的实验研究,特别是复方研究,多停留在制备药物血清的水平上,因血清本身含有大量的已知和未知细胞

因子,无形中增大了阐明药物药效和作用机制的难度。因此,更多中药药理学方面的突破能够为HCS在中医药领域的应用提供更多支持和帮助。

中医药创新和发展需要现代科技手段来武装,要擅于吸收和应用更多的新技术为中医服务,HCS正是一种可用于中医药系统研究的新工具,将这一技术应用到中医药研究中来,将有助于阐明中医药的复杂作用机制和物质基础,提高中医药基础研究水平,推动中医药现代化和国际化进程。

参考文献:

- [1] 刘同奎. 系统生物学——21世纪生物学的主流研究方法[J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(12): 1-2.
- [2] 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.
- [3] 王永炎. 中医药研究中系统论和还原论的关联关系[J]. 世界科学技术——中医药现代, 2007, 1(9): 70-73.
- [4] 蒋功成. 系统生物医学与中医药现代[J]. 医学与哲学, 2006, 27(12): 13-15.
- [5] 刘昌孝. 系统生物学与中药现代化(二)[J]. 天津中医药大学学报, 2006, 4(25): 191-196.
- [6] 陈凯先, 蒋华良, 罗小民, 等. 后基因组时代的药物发现: 趋势和实践[J]. 中国天然药物, 2004, 2(5): 257-260.
- [7] Comley J. High Content Screening: emerging importance of novel reagents/probes and pathway analysis[J]. Drug Discov World, 2005, Summer: 31-53.
- [8] 李强, 吴燕华, 闫晓梅, 等. 极光激酶在细胞有丝分裂和肿瘤形成中的重要功能[J]. 生命科学, 2005, 17(5): 424-432.
- [9] Barabasz A, Foley B, Otto J C, et al. The use of high-content screening for the discovery and characterization of compounds that modulate mitotic index and cell cycle progression by differing mechanisms of action[J]. Assay Drug Dev Technol, 2006, 4(2): 153-163.
- [10] Wilson C J, Si Y, Thompsons C M, et al. Identification of a small molecule that induces mitotic arrest using a simplified high-content screening assay and data analysis method[J]. J Biomol Screen, 2006, 11(1): 21-28.
- [11] Vogt A, Kalb E N, Lazo J S. A scalable high-content cytotoxicity assay insensitive to changes in mitochondrial metabolic activity[J]. Oncol Res, 2004, 14(6): 305-314.
- [12] Lovborg H, Gullbo J, Larsson R. Screening for apoptosis-classical and emerging techniques[J]. Anticancer Drugs, 2005, 16(6): 593-599.
- [13] Fennell M, Chan H, Wood A. Multiparameter measurement of caspase 3 activation and apoptotic cell death in NT2 neuronal precursor cells using high-content analysis[J]. J Biomol Screen, 2006, 11(3): 296-302.
- [14] Bertelsen M, Sanfridson A. Inflammatory pathway analysis using a high content screening platform[J]. Assay Drug Dev Technol, 2005, 3(3): 261-271.
- [15] Borchert K M, Galvin R J, Frolik C A, et al. High-content screening assay for activators of the Wnt/Fzd pathway in primary human cells[J]. Assay Drug Dev Technol, 2005, 3(2): 133-141.
- [16] Granas C, Lundholt B K, Heydorn A, et al. High content screening for G protein-coupled receptors using cell-based protein translocation assays[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2005, 8(4): 301-309.
- [17] Ghosh R N, DeBiasio R, Hudson C C, et al. Quantitative cell-based high-content screening for vasopressin receptor agonists using transfluor technology[J]. J Biomol Screen, 2005, 10(5): 476-484.
- [18] 刘成海, 刘平, 胡义扬, 等. 中医药抗肝纤维化临床与基础研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(2): 112-119.

作者: 闫秀川, 刘成海
作者单位: 闫秀川(上海中医药大学附属曙光医院上海中医药大学肝病研究所, 上海, 201203), 刘成海(上海中医药大学附属曙光医院上海中医药大学肝病研究所, 上海, 201203; 上海高校中医内科学E-研究院, 上海, 201203)
刊名: 中草药 **ISTIC** **PKU**
英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS
年, 卷(期): 2008, 39(8)
被引用次数: 1次

参考文献(18条)

1. 刘同奎 系统生物学—21世纪生物学的主流研究方法[期刊论文]-现代生物医学进展 2006(12)
2. 陈竺 系统生物学—21世纪医学和生物学发展的核心驱动力[期刊论文]-世界科学 2005(03)
3. 王永炎 中医药研究中系统论和还原论的关联关系[期刊论文]-世界科学技术-中医药现代化 2007(09)
4. 蒋功成 系统生物医学与中医药现代[期刊论文]-医学与哲学 2006(12)
5. 刘昌孝 系统生物学与中药现代化(二)[期刊论文]-天津中医药大学学报 2006(25)
6. 陈凯先;蒋华良;罗小民 后基因组时代的药物发现:趋势和实践[期刊论文]-中国天然药物 2004(05)
7. Comley J High Content Screening:emerging importance of novel reagents/probes and pathway analysis 2005
8. 李强;吴燕华;闫晓梅 极光激酶在细胞有丝分裂和肿瘤形成中的重要功能[期刊论文]-生命科学 2005(05)
9. Barabasz A;Foley B;Otto J C The use of highcontent screening for the discovery and characterization of compounds that modulate mitotic index and cell cycle progression by differing mechanisms of action[外文期刊] 2006(02)
10. Wilson C J;Si Y;Thompsons C M Identification of a small molecule that induces mitotic arrest using a simplified hihg-content screening assay and data analysis method[外文期刊] 2006(01)
11. Vogt A;Kalb E N;Lazo J S A scalable high-content cytotoxicity assay insensitive to changes in mitochondidrial metabolic activity[外文期刊] 2004(06)
12. Lovborg H;Gullbo J;Larsson R Screening for apoptosiaclassical and emerging techniques 2005(06)
13. Fennell M;Chan H;Wood A Muhiparameter measurement of caspase 3 activation and apoptotic cell death in NT2 neuronal precursor cells using high-content analysis[外文期刊] 2006(03)
14. Bertelsen M;Sanfridson A Inflammatory pathway analysis using a high content screening platform 2005(03)
15. Borchert K M;Galvin R J;Frolik C A High-content screening assay for activators of the Wnt/Fzd pathway in primary human cells 2005(02)
16. Granas C;Lundhoh B K;Heydorn A High content screening for G protein-coupled receptors using cell-based protein translocation assays 2005(04)
17. Ghosh R N;DeBiasio R;Hudson C C Quantitative cell-ased high-content screening for vasopressin receptor agonists using transfluor technology 2005(05)
18. 刘成海;刘平;胡义扬 中医药抗肝纤维化临床与基础研究进展[期刊论文]-世界科学技术-中医药现代化 2007(02)

本文读者也读过(10条)

1. 孙婉, 李敏, [SUN Wan, LI Min](#) 药物筛选技术的最新进展——高内涵筛选[期刊论文]-中国新药杂志2006, 15(1)
2. 赵金伴, 喻希, [ZHAO Jin-ban, Yu Xi](#) 化学技术的前沿——高内涵筛选技术的研究及应用[期刊论文]-化工技术与开发2008, 37(8)
3. 闫秀川, 沈丽, 周滔, 刘成海 丹参抗肝细胞凋亡活性成分的高内涵筛选[会议论文]-2009
4. 周飞, 林海霞, 常艳, [ZHOU Fei, LIN Hai-xia, CHANG Yan](#) CHO细胞体外微核高内涵筛选方法的建立及应用[期刊论文]-癌变·畸变·突变2011, 23(1)
5. 闫秀川, 沈丽, 周滔, 刘成海 丹参抗肝细胞凋亡活性成分的高内涵筛选[会议论文]-2009
6. 程肖蕊, 周文霞, 张永祥 开展中药复方研究的系统生物学思路[期刊论文]-中国中药杂志2008, 33(14)
7. 周兴旺, [ZHOU Xing-wang](#) 生物医学新兴学科与中药现代化——现代组合成分药物的研究[期刊论文]-中草药2007, 38(3)
8. 闫秀川, 刘成海 药物高内涵筛选分析——一种可用于中医药系统研究的新工具[会议论文]-2007
9. 叶立国, [YE Li-guo](#) 系统生物学范式: 中西医结合路径探讨[期刊论文]-科学技术与辩证法2009, 26(1)
10. 胡志峰, 肖诚, 何燕, 李平, [HU Zhi-feng, XIAO Cheng, HE Yan, LI Ping](#) 系统生物学将会促进中医药学的发展[期刊论文]-上海中医药杂志2007, 41(2)

引证文献(1条)

1. 刘成海 重视补虚化瘀中药对肝硬化肝脏微血管病变的影响[期刊论文]-中西医结合肝病杂志 2008(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200808001.aspx