

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.19.021

综 述

蛋白质芯片技术在中医药研究中的应用概况

侯江淇¹, 郭蕾^{2*}, 贺文彬², 张俊龙^{1,2}

(1. 山东中医药大学基础医学院, 山东省济南市长清大学科技园, 250355; 2. 山西中医药大学基础医学院)

摘要 蛋白质芯片具有高通量性、敏感性、可重复性、稳定性和自动化的特点, 相关技术目前已被广泛应用于生物医学研究的各个领域。蛋白质芯片技术在中医药研究中的应用主要集中于诊断辨证的客观化、针灸机理、药理机制及药效评价等研究, 以上研究从微观层面证实了针灸、中药对机体的调节方式是多途径、综合性的, 同时为从生理、病理、药理等微观机制的改变阐释中医药理论提供了可能。

关键词 蛋白质芯片; 针灸机理; 药理机制; 药效评价

蛋白质芯片技术是基因芯片技术发展的产物^[1], 因其具有高效、经济、高灵敏度、所需样品和试剂量少的特点被广泛用于生物医学研究的各个领域。蛋白质芯片在现代医学研究中主要用于疾病的早期诊断、病程监测、药物筛选等^[2], 同时在中医学诊断辨证、针灸机理、药理机制及药效评价的相关研究中亦有所应用, 尤其是在药理学机制、中药身份验证和识别的简化方面发挥了较大作用, 为加速中医学现代化和国际化进程提供了新的工具^[3]。现将蛋白质芯片在中医药研究中的应用概况综述如下, 以为其在相关研究中的进一步使用提供参考。

1 蛋白质芯片的概念及种类

蛋白质芯片是指将微量蛋白质固定于固相载体, 通过高灵敏度读取系统对样品溶液进行分析的技术^[4], 它能够同时检测实验中微量样品大量不同的参数, 具有高通量性、敏感性、可重复性、稳定性和自动化的特点, 可用于蛋白质表达谱分析、研究蛋白质间的相互作用、描述抗体特性、监测自身免疫性疾病的特异抗原、进行药物筛选等^[5]。

在蛋白质的生物活性研究方面^[6], 目前主要有分析芯片 (analytical microarrays)、功能芯片 (functional microarrays) 和逆向芯片 (reverse phase microarrays) 3 种蛋白质芯片, 它们都能监测蛋白

质的不同表达谱, 可运用于临床诊断。分析芯片中最普遍的是抗体芯片; 功能芯片常用来研究单个实验中整个蛋白质组的生物化学活性, 例如蛋白与蛋白之间、蛋白与 DNA 之间、蛋白与 RNA 之间、蛋白与磷脂以及蛋白与小分子之间的相互作用; 逆向芯片能检测出可导致疾病的变异蛋白及翻译后修饰, 用于确定药物的作用靶点。表面增强激光解析离子化飞行时间质谱技术 (SELDI-TOF-MS)^[7] 是将蛋白质芯片和表面增强的激光解析离子化质谱技术相结合以寻找差异表达蛋白质的常用直接检测法, 可对原始样品如血清、尿液等进行定性或定量的分析, 在医学研究中应用较广泛。

2 蛋白质芯片技术在中医药研究中的应用

2.1 诊断辨证研究

辨证论治是中医学的特色之一, 同病异治、异病同治的根本就在于证候的异同, 因此, 辨证在中医诊疗中具有非常重要的作用。传统辨证过程依赖望、闻、问、切四诊, 主观性较强, 缺乏规范、统一的客观指标, 而蛋白质芯片可同时研究整个组织或细胞的功能、结构、多样性及动态变化等, 与中医“证”的概念有类似处^[8], 该技术的发展为中医证候本质的研究和诊断指标的标准化提供了条件。如郝一鸣等^[9-12]运用 SELDI-TOF-MS 技术分析慢性肾功能衰竭 (CRF) 患者舌苔上清液及尿液中相关蛋白的表达与不同证型间的相关性, 发现 CRF 各证型组与对照组相比, 尿液蛋白有 49 个差

基金项目: 国家自然科学基金 (81573853)

* 通讯作者: glqz123@163.com, (0351) 3179842

异蛋白峰,舌苔样本有 7 个差异蛋白峰,从客观指标方面证明了 CRF 患者与健康人之间的差异;同时研究还发现,肝肾阴虚组、脾肾气虚组、脾肾气阴两虚组、脾肾阳虚组、肝肾阴虚组 5 个 CRF 不同证型间也存在差异蛋白峰,这些差异蛋白可能是 CRF 存在不同证型的生物学基础。根据以上研究,该学术团队建立了 CRF 中医湿证尿液蛋白预测模型并初筛了舌苔蛋白标志物,为中医 CRF 的证候客观化提供了实验依据。林巧等^[13]应用细胞因子蛋白芯片技术分析白细胞介素 2 (IL-2)、干扰素 α (IFN- α)、白细胞介素 4 (IL-4)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP-1)、转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1) 7 种细胞因子与慢性肝病中医证型的相关性,结果显示, TIMP-1、TGF- β 1、sICAM-1 因子在血瘀证中显著升高,这一结论与中医认识的肝炎、肝硬化的病理基础是瘀血内阻的观点相符合。Song 等^[14]应用 SELDI-TOF-MS 技术检测健康人和慢性乙型肝炎不同中医证型患者的血清蛋白表达谱,并寻找慢性乙型肝炎潜在的生物标记物,结果在虚证组、实证组、健康组找到 4 个表达差异明显的蛋白峰,这 4 个可能的蛋白标记物中有 3 个在虚证组呈过表达,蛋白质质荷比分别为 1216m/z、3168m/z、4187m/z, 1 个 (5032m/z) 在实证组表达增加,经过敏感性和特异性分析,证实 4187m/z 和 5032m/z 两个蛋白能用来区分虚实证候。王海宝^[15]采用 SELDI-TOF-MS 技术和弱阴离子交换蛋白芯片对肝肾亏虚型和气滞血瘀型膝骨性关节炎患者的蛋白质谱进行分析,发现与健康组相比,膝骨性关节炎患者有 6 个蛋白的表达存在差异,这些患者特有的差异蛋白可用于该病的临床诊断;同时肝肾亏虚型膝骨性关节炎患者与气滞血瘀型膝骨性关节炎患者相比也有 5 个显著性差异蛋白,可用于这两个证型的区分。赵健等^[16]应用 WCX2 蛋白芯片结合 SELDI-TOF-MS 技术检测肺癌患者血清蛋白,在气阴两虚和气滞血瘀两组患者的蛋白质谱中共筛选出 6 个表达差异的血清蛋白,其中以质荷比为 3952.05m/z 建立的诊断模型可用于区分肺癌气阴两虚和气滞血瘀证,其敏感性为 66.67%, 特异性为 100%。晏雪生等^[17]采用多肿瘤标志物蛋白芯片技术对 32 例不同证候原发性肺癌患者和 30 例健康人血清中 12 项肿瘤标志物进行比较,包括糖类抗原系统 CA19-9、CA242、CA153、CA125,神经元特异性烯醇化酶 (NSE),癌胚抗原 (CEA),铁蛋白 (Ferritin),甲胎蛋白

(AFP),生长激素 (HGH),人绒毛膜促性腺激素 (HCG),游离型前列腺特异性抗原 (free-PSA) 及前列腺特异性抗原 (PSA),探讨肺癌患者多项肿瘤标志物的表达量与中医虚实证候的关系,结果表明,肺癌患者不论虚实证候均可见多种肿瘤标志物升高,但以实证 (气滞血瘀、痰浊阻肺、热毒炽盛) 升高为主,虚证 (气阴两虚) 的升高幅度显著低于实证,并提示 CA19-9、CEA、CA242 等肿瘤标志物可能是肺癌“实邪”的物质基础。刘姬艳等^[18-19]用强阴离子交换 (SAX2) 蛋白芯片结合 SELDI-TOF-MS 技术,对肺结核阴虚火旺证、肺阴虚证、气阴两虚证、阴阳两虚证 4 个证型间的差异蛋白峰进行了分析,结果显示,4 种证型各有明显的差异蛋白质峰,这对促进肺结核证候分型标准化有一定意义,同时提示该技术可作为传统四诊之外的辅助性证候分型诊断方法。

舌诊在传统四诊中占有重要地位,其中舌苔的颜色、质地、厚薄不同反映的脏腑情况也各异。目前舌苔上清液的蛋白芯片检测中,没有涉及样本舌苔在舌面的部位以及不同部位舌苔上清液蛋白表达水平与各证型间的关系,这与中医舌苔辨证不完全相符。有关舌苔中蛋白表达水平与中医证型的关系还需深入研究。利用蛋白芯片技术研究疾病的微观发病机制及相关标志物的不同表现,可提高辨证的准确性,如肿瘤标志物与虚实证候的相关性,但疾病的复杂性又体现为多证候的相兼,如慢性疾病后期多为虚实相兼,所以如何利用蛋白芯片检测出的数据反映相兼证候、证候主次及比例还有待思考。

2.2 针灸机理研究

针刺和灸法是中医治疗方法中“简、便、廉、验”的代表,对众多急、慢性疾病都有很好的疗效,自古以来就在中医临床中占据重要地位。虽然与重视微观结构及其改变的现代医学相比,经络、穴位的物质基础仍不明确,也因此治疗疾病时存在争议,但中医学是一门实践医学,所以我们认为探索针灸发挥作用的方式可能较研究其物质基础更有实际意义。易受乡等^[20]通过无水乙醇灌胃制作大鼠胃黏膜损伤模型后,电针大鼠双侧足三里、梁门、四白穴,运用抗体蛋白芯片检测从大鼠胃黏膜上皮细胞提取的蛋白样品,结果发现,针刺治疗组在磷酸化水平上调 1.5 倍的蛋白信号转导通路中,可激活细胞周期调控信号转导通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKS) 信号途径、细胞凋亡信号途径、黏附分子信号途径、非受体酪氨酸激酶信号途径、受体酪氨酸激酶信号途径等 6 条信号转导通路,且

MAPKS 信号转导途径和细胞周期调控信号转导通路的关键蛋白均被激活,可形成有效信号转导,表明电针足阳明胃经(穴)促进胃黏膜损伤修复的过程是多通路、多途径的,而且可能与 MAPKS 信号转导通路有关。Tian 等^[21]应用抗体蛋白芯片技术观察了针刺督脉的大椎、人中、百会穴对脑梗死后脑组织修复的影响,发现在蛋白磷酸化下调的通路中,针刺治疗组有 5 条信号通路被激活,而对照组仅 2 条;在蛋白磷酸化上调的通路中,针刺治疗组仅激活了 1 条通路,而对照组激活了 4 条通路,而且被激活的蛋白都是信号通路中的关键蛋白,说明针刺相关穴位可促进损伤后脑神经的修复,其机制主要是调节相关蛋白的磷酸化水平,进而影响丝裂原活化蛋白激酶通路、细胞凋亡通路、细胞周期通路等信号转导通路的表达,达到促进脑组织损伤修复的目的。杨宗保等^[22]应用蛋白芯片技术研究艾灸梁门、足三里穴对急性胃溃疡模型大鼠损伤胃黏膜的修复机理,结果用弱阳离子芯片检测到 4 个表达差异的标志蛋白,其中促进分子量分别为 1354Da、5692Da 和 8432Da 的 3 个标志蛋白的表达,降低分子量为 3287Da 的标记蛋白的表达;弱阴离子芯片检测则显示,艾灸能增加 3 个标记蛋白的表达,分子量分别为 2412Da、3026Da 和 6475Da,表明艾灸促进受损伤胃黏膜修复的机制与调节胃黏膜细胞相关标记蛋白的表达有关。

蛋白质芯片技术在针灸作用机理研究中的应用,证实了针刺和艾灸相关穴位能通过调节机体内某些信号通路中蛋白的表达治疗或改善某些疾病。这些研究避开对经络实质的探索,直接研究针灸取效的生物学机制,更有利于证明针灸的有效性。

2.3 药理机制研究

传统中药的归类以主要功效为主,如解表药、清热药、活血药、补益药等,每一味药又兼有其他功效,所以中药不同于化学合成类药物,单味中药的成分并不单一,其在机体内发挥作用的机制相应地也较复杂。蛋白质芯片的应用有利于研究成分复杂的单味药对机体发挥整体性调节作用的机制,有助于从微观层面认识中药,为中药有效成分的提取及新药开发提供可靠依据。盛磊等^[23]利用 R&D 蛋白芯片技术进行人参皂苷 Rh2 对人子宫异位内膜细胞磷酸化激酶影响的研究,发现人参皂苷 Rh2 对人子宫异位内膜细胞有促进增殖和抑制生长的双向调节作用,在浓度为 30 μ mol/L 时表现为抑制作用,相关磷酸化蛋白激酶的差异性表达主要涉及 Src 和 p38MAPK 通路,提示人参皂苷 Rh2 抑制人

子宫异位内膜细胞生长可能与抑制 Src/p38MAPK 通路有关。刘钊等^[24]应用液相蛋白芯片技术检测甘草酸和甘草总黄酮对脂多糖(LPS)诱导小鼠 RAW264.7 细胞表达的 IL-6、IL-10 和 TNF- α 等 23 种细胞因子的影响,首次发现了甘草酸能够抑制 LPS 诱导小鼠 RAW264.7 细胞表达 IL-1 β 、IL-3、IL-5、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13 和嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin),甘草总黄酮能够抑制 Eotaxin 的表达,初步揭示了甘草抗炎的作用特点。多药耐药是恶性肿瘤治疗所面临的较为棘手的问题,唐海桦^[25]采用 SELDI-TOF-MS 技术结合 CM-40 蛋白芯片,有效筛选出耐药细胞株 KBV200 中的特异性表达蛋白,该差异蛋白可能与口腔鳞癌的多药耐药机制有关,暂可作为药物初筛细胞模型的标志物;在此基础上进行的大黄素、板蓝根粗提物、岩黄连粗提物对口腔鳞癌多药耐药逆转的可能机制研究,则为肿瘤耐药逆转新药的研发奠定了实验基础。谭明会^[26]应用蛋白芯片技术探讨了红藻氨酸导致大鼠癫痫发病的可能机制,发现中药石菖蒲主要成分之一的 α 细辛醚可能通过抑制蛋白激酶 C α (PKC α)的表达来治疗癫痫。此外,还有学者利用蛋白质芯片技术研究了三七总皂苷配伍雷公藤多苷减轻心肌组织炎性浸润的机制^[27]、穿山龙治疗急性痛风性关节炎的可能机制^[28]等,为相关药物的临床应用提供了实验依据。

2.4 药效评价研究

中药复方在临床应用广泛,其对疾病的作用方式是多靶点、多途径、多层次的,通过中医辨证有针对性地选方用药可提高临床疗效,而蛋白质芯片技术不仅可以探索中药复方的作用靶点及机制,还可以结合相关基础研究精准用药,进而提高临床疗效。王海荣^[29]应用蛋白质芯片技术观察了芪连扶正胶囊(由黄芪、连翘、莪术、清半夏、天南星、白花蛇舌草、仙鹤草、全蝎、蜈蚣、壁虎、女贞子组成)配合 GP 方案治疗对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者生活质量及免疫功能的影响,通过观察治疗前后患者的临床症状及肿瘤标志物 CEA、CA125 的变化发现,配合芪连扶正胶囊的治疗组 CEA、CA125 水平显著低于仅用 GP 方案的对照组,证明该方可降低患者机体肿瘤的负荷、降低复发或转移率。阴虚内热是系统性红斑狼疮(SLE)的基本证型,赖梅生等^[30-31]应用滋阴清热方治疗阴虚内热型 SLE 患者,并对治疗前、中(治疗 6 周)、后(治疗 12 周)的病情活动度进行评分,同时检测外周血单核细胞(PBMC)基因及蛋白表

达谱的动态改变, 结果发现, 糖皮质激素配合滋阴清热方在改善患者自觉症状、中医证候积分等方面效果明显, 而且阴虚内热证 SLE 患者治疗前后均有凋亡相关基因的异常表达, 故认为滋阴清热方可能通过调节患者单核细胞蛋白表达而达到治疗作用。林心君等^[32]结合中医辨证论治理论, 根据糖尿病前期以阴虚燥热为主、中期多气阴两虚、晚期则为阴阳两虚、瘀血贯穿始终的病机规律, 探索并形成了滋阴清热、益气活血、疏肝健脾、补肾泄浊的石斛合剂序贯疗法治疗糖尿病, 并对糖尿病大鼠模型肝组织进行基因和蛋白表达谱芯片的检测, 结果显示, 序贯组糖尿病大鼠肝组织的胰岛素信号通路关键组分胰岛素 (INS)、胰岛素受体 (IR)、胰岛素受体底物 1 (IRS-1) 表达明显增加, 提示石斛合剂序贯疗法可能通过胰岛素信号途径、胰高血糖素信号途径、Wnt 信号途径等多靶点发挥其降糖效应, 从而纠正糖尿病大鼠糖代谢失衡。张国华等^[33]应用蛋白质芯片技术对比了天麻钩藤饮、温胆汤、血府逐瘀汤对高血压大鼠模型心肌组织中 p38MAPK、应激活化蛋白激酶 (JNK)、细胞外调节蛋白激酶 5 (ERK5) 表达的影响, 研究结果显示, 这 3 个复方对 p38MAPK、JNK、ERK5 蛋白的表达均有抑制作用, 其中血府逐瘀汤的抑制作用最明显, 这一结论在一定程度上揭示了中药降压的微观机制, 也证明了复方降压的有效性。盐酸多奈哌齐片是胆碱酯酶抑制剂, 临床用于治疗轻中度阿尔茨海默病 (AD) 患者。中药复方柴胡疏肝散经临床证明也可改善 AD 症状, 但其作用机制与盐酸多奈哌齐片是否相同还有待研究。戎志斌等^[34]利用蛋白质芯片质谱仪对柴胡疏肝散含药血清和盐酸多奈哌齐片含药血清进行了蛋白组学分析, 结果显示, 柴胡疏肝散组特有的蛋白表达峰有 7 个, 盐酸多奈哌齐片组特有的蛋白表达峰有 14 个, 提示柴胡疏肝散对 AD 的治疗机制可能不同于盐酸多奈哌齐片的抑制胆碱酯酶作用。

以上采用蛋白质芯片技术对于中药单一成分及复方作用机制的研究均验证了古代医案用药的合理性, 也为中药的辨证分型应用提供了理论依据, 还可提高中药使用时的针对性。

3 讨论

传统中医在对疾病的认识、辨证及处方用药中较现代医学宏观, 更重视个人经验的积累, 也因此为现代医学所诟病。蛋白芯片技术在中医药研究中的应用, 为从生理、病理、药理等微观机制的改变

阐释中医药理论提供了可能。应用针灸或中药后, 不同的蛋白表达被上调或下调, 从微观层面证实了针灸、中药对机体的调节方式是多途径、综合性的, 这与传统中医“盛者责之, 虚者责之, ……令其调达, 而致和平”的理论相符。

任何表现在外的证候都有引起该证候的内在病理基础, 蛋白组学及相关检测技术的发展为中医证候的客观化、辨证标准的统一化提供了途径, 尤其是在同病异证微观机制方面的研究, 如学者们对慢性病毒性乙型肝炎、肺结核等传染性疾病蛋白标志物的探索以及恶性肿瘤的早期诊断、辨证用药等, 这些研究不仅有助于证实中医理论的科学性, 还能进一步指导临床选方用药。蛋白质芯片技术可检测样本有舌苔上清液、尿液、血清等, 同种疾病可选择不同的检测样本和不同的蛋白芯片, 但某一疾病的检测技术及项目在目前的研究中尚没有统一, 而检测项目的同一化可能对该技术的广泛应用及规范化的辨证分型有益。此外, 虽然蛋白芯片技术已用于 AD 等疾病的早期诊断和方剂的筛选^[35], 但有关中医脑病的报道仅有脑梗死后遗症、癫痫等, 对 AD 等现代疑难脑病辨证分型方面的研究较少, 利用该技术研究 AD 同病异证在蛋白表达层面的生物学基础并根据相关结果进一步研究与证候相应的方药量效关系尚有待关注。需要注意的是, 蛋白芯片检测结果可能出现很多差异表达的蛋白, 即假阳性情况, 这提示我们蛋白芯片技术在初步筛选差异性蛋白方面更具优势, 而最终确定哪些蛋白表达有怎样的差异还需要进一步结合蛋白免疫印迹法、免疫荧光、免疫组织化学等检测结果进行验证。

参考文献

- [1] HUDELIST G, SINGER CF, KUBISTA E, et al. Use of high-throughput arrays for profiling differentially expressed proteins in normal and malignant tissues [J]. Anticancer Drugs, 2005, 16 (7): 683-689.
- [2] TAO SC, CHEN CS, ZHU H. Applications of protein microarray technology [J]. Cmob Chem High Throughput Screen, 2007, 10 (8): 706-718.
- [3] LI SS. Commentary-the proteomics: a new tool for Chinese medicine research [J]. Am J Chin Med, 2007, 35 (6): 923-928.
- [4] 周勇. 受体蛋白质芯片技术的建立及在医药研究中的应用 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2006.
- [5] STOLL D, BACHMANN J, TEMPLIN MF, et al. Microarray technology: an increasing variety of screening tools for proteomic research [J]. Drug Discov Today, 2004, 3 (1): 24-31.

- [6] HALL DA, PTACEK J, SNYDER M. Protein Microarray Technology [J]. Mech Ageing Dev, 2007, 128 (1): 161-167.
- [7] 罗元明, 刘彦信, 郑德先. 蛋白质组学研究方法及其在生物医学中的应用 [J]. 基础医学与临床, 2003, 23 (2): 113-118.
- [8] CHO WC. Application of proteomics in Chinese medicine research [J]. Am J Chin Med, 2007, 35 (6): 911-922.
- [9] 郝一鸣, 洪名超, 王文静, 等. 慢性肾功能衰竭中医不同证型患者尿液相关蛋白研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (9): 1196-1199.
- [10] 程亚伟, 何磊, 廖萍, 等. 慢性肾衰中医不同证型舌苔中相关蛋白研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38 (7): 1264-1267.
- [11] 郝一鸣, 洪名超, 王文静, 等. 基于 SELDI-TOF-MS 技术的慢性肾衰竭 4 种舌苔相关蛋白研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28 (4): 1053-1056.
- [12] 郝一鸣, 洪名超, 王文静, 等. 基于表面增强激光解析离子化飞行时间质谱技术的慢性肾衰竭中医湿证尿液中相关蛋白研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (11): 1496-1499.
- [13] 林巧, 刘晋洪, 钟旬华, 等. 应用蛋白芯片技术研究乙肝病毒所致慢性肝病中医证型与细胞因子的相关性 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18 (3): 143-146, 195.
- [14] SONG YN, ZHANG H, GUAN Y, et al. Classification of traditional Chinese medicine syndromes in patients with chronic hepatitis B by SELDI-Based protein chip analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012; 626320. doi: 10.1155/2012/626320.
- [15] 王海波. 用蛋白芯片技术筛选膝骨性关节炎不同中医证型患者血清中标志蛋白 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27 (5): 934-936.
- [16] 赵健, 黄维华, 王远东, 等. 应用 SELDI-TOF-MS 技术于肺癌中医辨证的初步研究 [J]. 肿瘤基础与临床, 2008, 21 (5): 419-421.
- [17] 晏雪生, 李瀚旻, 彭亚琴. 肺癌肿瘤标志物与中医辨证分型的相关性研究 [J]. 湖北中医杂志, 2007, 29 (9): 11-12.
- [18] 刘姬艳, 王胜圣, 李兔坚, 等. 基于 SELDI-TOF-MS 的肺结核证候血清蛋白质指纹图谱的初步研究 [J]. 中华医学会结核病学分会. 中华医学会结核病学分会 2010 年学术年会论文汇编. 北京: 中华医学会结核病学分会, 2010: 288.
- [19] LIU J, LI Y, WEI L, et al. Screening and identification of potential biomarkers and establishment of the diagnostic serum proteomic model for the traditional Chinese medicine syndromes of tuberculosis [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155 (2): 1322-1331.
- [20] 易受乡, 田浩梅, 严洁, 等. 电针胃经 (穴) 大鼠胃黏膜修复相关蛋白磷酸化信号转导通路的多途径变化 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13 (41): 8075-8079.
- [21] TIAN HM, ZHANG H, ZHU JB, et al. Acupuncture activates signal transduction pathways related to brain-tissue restoration after ischemic injury [J]. Neural Regen Res, 2012, 7 (24): 1866-1872.
- [22] 杨宗保, 王晨光, 龚安, 等. 艾灸调节急性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞相关标志蛋白质表达的研究 [J]. 中国针灸, 2013, 33 (11): 1017-1021.
- [23] 盛磊, 郝树芳, 周洁芸, 等. 人参皂苷 Rh2 抑制实验性大鼠子宫异位内膜增殖及其作用机制探讨 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29 (5): 718-723.
- [24] 刘钊, 钟菊迎, 高尔宁, 等. 基于液相蛋白芯片的甘草有效成分抑制巨噬细胞细胞因子谱表达的研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (19): 3841-3845.
- [25] 唐海桦. SELDI 技术建立中药类肿瘤 MDR 逆转剂的快速筛选方法及 4 种中药逆转作用的体外研究 [D]. 桂林: 广西医科大学, 2009.
- [26] 谭明会. α -细辛醚治疗 KA 致痫大鼠药物作用机制的研究 [D]. 桂林: 广西医科大学, 2013.
- [27] 李振彬, 焦爱军, 刘文萍, 等. 三七总皂苷配伍雷公藤多苷对胶原诱导关节炎大鼠心血管损伤的保护作用 [J]. 解放军医药杂志, 2015, 27 (1): 52-55.
- [28] YAO L, DONG W, LU F, et al. An improved acute gouty arthritis rat model and therapeutic effect of rhizoma Dioscoreae nipponicae on acute gouty arthritis based on the protein-chip methods [J]. Am J Chin Med, 2012, 40 (1): 121-134.
- [29] 王海荣. 中药配合 GP 方案对非小细胞肺癌晚期患者生活质量及免疫功能的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31 (1): 140-142.
- [30] 赖梅生. 滋阴清热方对阴虚内热证 SLE 白细胞基因及蛋白表达谱的动态影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [31] 赖梅生, 范瑞强. SELDI 蛋白芯片技术在阴虚内热型系统性红斑狼疮诊断中的应用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30 (1): 26-29.
- [32] 林心君, 许茜, 刘赞, 等. 石斛合剂序贯法治疗糖尿病大鼠的基因和蛋白表达谱之糖代谢研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32 (12): 2857-2860.
- [33] 张国华, 杨光, 赵想玲. 血府逐瘀汤、天麻钩藤饮、温胆汤对自发性高血压大鼠心肌组织 MAPK 信号通路的影响 [J]. 山东医药, 2014, 54 (47): 28-30.
- [34] 戎志斌, 李映红, 许蕴, 等. 柴胡疏肝散含药血清蛋白质组学的初步研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8 (3): 283-286.
- [35] 陈云波. 应用液相蛋白芯片技术筛选治疗老年性痴呆方药初探 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.

(收稿日期: 2015-11-27; 修回日期: 2016-03-07)

[编辑: 崔家艳]