

# 单核苷酸多态性与中医证候相关性研究进展\*

于婷婷, 李钰鑫, 阎美卉, 张章, 李森\*\*

(北京中医药大学生命科学院 北京 102488)

**摘要:**单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)是指DNA序列中单个核苷酸的改变,在个体层面上可导致疾病易感性不同、相同疾病下的临床表现不同、药物疗效不同等。证候是中医对疾病本质的认识,中医的辨证论治关注个体差异与机体症状的关联性,这与现代医学基于个体遗传背景下的精准医疗不谋而合。因此,本综述通过数据库检索,梳理遗传多态性和证候的研究进展,发现SNPs和多种中医证候均密切相关。但现研究也存在SNPs位点单一、无法反映遗传多态性彼此之间的交互作用等问题。作为一个新兴的研究领域,前沿的遗传多态性检测和分析方法可作为搭建SNPs与中医证候研究之间的桥梁,推进中医证候的现代化发展。

**关键词:**中医 辨证论治 单核苷酸多态性 精准医学

doi: 10.11842/wst.20210505002 中图分类号: R2-031 文献标识码: A

遗传多态性(gene polymorphism),主要包括DNA多态性,蛋白多态性,酶多态性等<sup>[1]</sup>,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)是DNA多态性的一种,指某单个核苷酸的改变导致DNA序列的不同<sup>[2-5]</sup>,经转录、翻译后,最终表达产生的功能差异使得不同的群体以及个体之间具有不同的个性<sup>[6]</sup>,比如疾病易感性不同、相同疾病下的临床表现不同、药物疗效不同等。现代医学为明确疾病异质性的原因、从遗传背景方面推进基于健康数据的精准医疗,进而指导临床个体精准化治疗。而传统中医中“证”的核心是在于不同体质的个体,不同体质的个体呈现出不同的证,在不同环境中证具有不同的状态,依据不同病机状态,实施辨证论治,达到治病救人的目的。辨证是论证的前提,辨别疾病的根本原因,对症下药,体现出因人论病的个性化。因此,现代医学的精准医疗中从SNPs入手与中医因人而异、辨证论治的思想不谋而合。此外,虽然SNPs和多种中医证候均密切相关,但现有的文章综述中关于单核苷酸多态性与中医证候的具体性研究却相对较少且稍显陈旧,其研究内容也

多存在SNPs位点普遍研究单一化、无法反映遗传多态性彼此之间的交互作用等一系列问题。本文通过系统综述近年来的一百余篇包括综述在内的文章,阐释了疾病证候和遗传多态性的相关性,结合本课题组相应的研究关于在人源细胞中检测不同中药的效果,以及具有不同SNPs背景下的实验模型对中药处理存在一系列不同的反应,进而表明遗传多态性在辨证论治中的可能作用,从而进一步探讨疾病与SNPs的关系。作为中医药未来一个新兴的研究领域,SNPs相关前沿的试验方法和检测手段或许可以搭建起遗传学与中医基础理论学科之间的桥梁<sup>[7]</sup>。

## 1 理论研究

目前对于SNPs与中医证的内在关联已逐渐成为引发人们关注的热点问题,是未来临床医学领域中的一个重点<sup>[8]</sup>。SNPs作为碱基替代的一种,在机体所有遗传信息当中的数目相当大<sup>[9]</sup>,现阶段已经实现其高通量检测。SNPs作为基因多态性最常见的形态之一,备受瞩目。西医主要从遗传的多态性的角度来认识

收稿日期:2021-05-05

修回日期:2022-02-13

\* 国家自然科学基金委员会面上项目(81973698):基于微电极阵列的中药注射剂与心律失常相关的作用评价和机制研究,负责人:李森。

\*\* 通讯作者:李森,副教授,硕士研究生导师,主要研究方向:中医药精准医疗,心肌细胞钙信号与中药活性研究,流行病学与卫生统计学。

疾病,与基因组中单核苷酸的缺失、插入以及重复序列不同,SNPs可起到遗传特异性标记的作用<sup>[10]</sup>,作为单个碱基替换的一种,其定位精准,更符合现代医学精准医疗的个性化理念<sup>[11]</sup>。

中医很早便认识到疾病在不同个体发生、发展和转化的差异与多样性,并将其原因归结为先天体质的差异。同时,传统中医也意识到从体质层面进行干预可以显著降低疾病的易感性,进而开展早期预防或改善恶性疾病的预后<sup>[12-15]</sup>,可能包含的信息比单一西医遗传学所能检测到的更加丰富。证候,即证的外候,在中医学里也被简称为证或者候<sup>[16]</sup>,它揭示个体疾病发展演绎的某个特定时期,也反映了当时机体所处的特定内外环境以及人体的不同疾病状态。证候是中医对不同疾病本质的认识。中医里所讲求的辨证论治更加关注个体差异与机体症状的关联性<sup>[17]</sup>,早在《黄帝内经》中就认识到机体体质差异会导致证的多样,体质不同的人对疾病的易感性也有所差异,《灵枢·五变》中以木材作比:“夫一木之中,坚脆不同,坚者则刚,脆者易伤,况其材木之不同,皮之厚薄,汁之多少,而各异耶。”即证与体质和遗传环境相关。现阶段随着医疗水平的提高,传统的以“病”为核心的医学模式已经逐渐开始转化为以“人”为导向的个性化治疗<sup>[6]</sup>。中医认为,同一疾病处于不同的发展时期,可以表现出不同的证型;而不同的疾病在其发展过程中又可能因病因、病机以及病位的相似而呈现出相同的证型<sup>[18-20]</sup>。因此中医治疗更强调因人而异,具体临床诊疗时根据不同情况又分别采取“同病异治”或“异病同治”的原则<sup>[21]</sup>。中医的诊疗原则不仅仅落脚于病的相同与否,其更多关注点在疾病整体演绎的机理不同,故中医“证”的关键是在于不同体质的个体,依据不同病机基础,实施辨证论治<sup>[6]</sup>。现代研究表明单核苷酸的多态性在证的不同表现形式上同样扮演着重要角色,证与机体的遗传多态性和表型多样性密切相关<sup>[22]</sup>。而机体彼此之间最根本的特征也会影响疾病的出现、发生和转归。中医根据证候对症下药的方式与现阶段我们通过SNPs来谋求治疗的靶向性和个性化,进而得到更为精准的治疗方案的理念是相契合的。以机体体质和证候受SNPs的影响为切口,将SNPs与中医证候结合起来,从而实现个性化治疗的精准定位,值得进一步深入研究及商榷。

遗传多态性具有相对的稳定性和表型与基因的

关系则可以是一对多<sup>[11]</sup>,不同的SNPs既可表现为同一表型,也可表现为不同表型。遗传多态性主要源自于父母,而表现型却依赖于内外环境<sup>[23]</sup>。中医证候的表型具有动态性,其动态性主要体现在即使相同疾病的同一证候在不同个体,甚至同一个体的不同发病阶段,也可能表现出不同的临床症状<sup>[24-25]</sup>。比如消渴症,也即临床的糖尿病(T2DM),虽然为消渴,但实际中医证却不同,不同的中医证型多态性表现与基因的SNPs有关,现有研究表明2型糖尿病患者阴虚燥热型与脂联素基因(aPM1)-11377G/C遗传多态性有关,具有该遗传型的各个体之间存在的形态学、生理学等的生理多态性的差异从某种意义上可反映T2DM病人的中医证候分型<sup>[26]</sup>。李靖等研究表明新疆维吾尔族和汉族2型糖尿病病人的中医证的不同分型和转录因子7类似物2(TCF7L2)全部遗传因子的rs290487位点多态性均存在内在关联<sup>[27]</sup>。在高伟等人撰写的关于研究TCF7L2遗传因子与T2DM关系的文章中提及转录因子7类似物2(TCF7L2)的常见的生物物种与个体之间的各种差异,在不同的种族中几乎都与2型糖尿病显著相关,这些研究在一定程度上从SNPs角度揭示了中医证与特定遗传多态性的关系<sup>[28]</sup>。随着现代医学在基因组学层面的不断探索,人们已经逐渐认识到许多疾病的发生与转归受多个易感基因与环境因素共同影响<sup>[29]</sup>,这种多基因观点论与中医学的整体观相互印证,为我们探索精准医疗的多靶点治疗的优势与研究潜力提供了证据。

现阶段SNPs作为构成核苷酸序列的基础,目前多集中于个体间生理特征等的差异性研究与证候易感性的研究,基因多态性在临床预防及诊疗方面的应用价值尚未被完全发掘。只有进一步探索表型与基因的关系,以及机体实际的临床治疗效果与基因的关系,才能真正的发挥出中医辨证论治与基因精准治疗的长处,进一步探究中医证与SNPs的研究才更具现实意义。

## 2 研究现状回顾

笔者通过计算机检索维普中文期刊全文数据库、中国知网、万方数据库等近20年的文献<sup>[30]</sup>,通过人工检索,提取文献基本情况、中医证型、涉及基因与结局指标等关键词,共检索到一百余篇相关文献。仍以各学者研究较多的二型糖尿病这一疾病为例,杨国宗等

研究者通过研究脂联素基因(aPM1)近侧启动子区单核苷酸多态性也即启动RNA聚合酶和转录因子区域的遗传信息片段的SNPs<sup>[31-34]</sup>与2型糖尿病患者中医证型的关系,同时从中医辨证上,将实验组的120名T2DM患者和对照组的50例正常人分为气阴两虚、阴虚燥热和阴阳两虚三组,利用PCR技术,分析得出以下三个结果:第一、T2DM病人的“阴虚燥热型”与aPM1-11377G/C遗传的多种表现形式密切相关;第二、T2DM病人的中医证候分型从某种意义上可以被aPM1-11377G/C遗传的多种表现形式体现出来;第三、该证候的关键在于患者机体对胰岛素敏感性下降、动脉斑块及血清APN水平,影响T2DM发病进展。aPM1(脂联素基因)与多种疾病相关联,在西医临床上还比较常见,如目前临床上常见的肥胖、脑卒中、冠心病、糖尿病等,其中糖尿病涉及的SNPs主要为aPM1-11377G/C基因<sup>[26]</sup>。这个研究可以看出遗传多态性与中医不同证型的关系,个体对疾病的易感性很大程度上与SNPs等遗传有关。有趣的是,除了aPM1-11377G/C的遗传多态性影响二型糖尿病的进展,还有学者通过研究T2DM病人的证候分型与TCF7L2这一遗传因子中rs290487不同位点的DNA序列的差异,发现仍可能存在一定的根本关联性。如吴天敏等人通过选择174名新发T2DM病患,和50名正常人作为对照,通过观察新发T2DM患者的中医辨证分型与其发病密切相关的遗传因子TCF7L2的SNPs的关联程度,通过PCR扩增技术,得出新诊断T2DM痰热互结型这一证或多或少的受TCF7L2遗传因子rs7903146位点SNPs突变型T对偶基因的影响<sup>[35]</sup>。由此可见,即使相同证型也可能受到多个不同的SNPs的影响,不同遗传背景对同一疾病的同一证型的影响仍存在值得探索的空间。

吴金虎等学者通过分析70例脑卒中患者的CYP2C19遗传多态性发现,同一群体中该基因上存在多个对偶基因,且对偶基因的频率大于1%的现象与中医证型的分布呈现相关性。通过PCR扩增技术,提取其遗传物质的DNA序列,得出缺血性脑卒中病人的中医证型分布与CYP2C19\*2遗传多态性具有较明显的关联;而此病证中病人的最关键的分型正是气虚血瘀证型,气虚血瘀证型缺血性脑卒中病患大部分存在CYP2C19\*2基因在结构上发生碱基对组成或排列顺序的改变,并且呈正相关<sup>[36]</sup>。CYP2C19在肝药酶的第

二亚家族中是不可缺少的一份子,肝药酶P450酶系统也被称作肝微粒体混合功能酶系统<sup>[37]</sup>,在肝脏中分布广泛,能促进多种药物在体内发生代谢转化,从而影响药物药理作用。CYP2C19的遗传物质经过检测,经美国心脏病学院和美国心脏病协会推荐的检测定级为IIb类<sup>[38]</sup>,所以目前是否应将其作为临床的常规检查尚无统一论。此外通过赵友云、刘粤等学者观察研究慢性丙肝病人的中医证型与IL-28B遗传多种表现形式的联系<sup>[39-40]</sup>,李京涛等的关于探求慢性丙肝患者的中医证型和丙肝病毒1b亚型NS5A aa变异、白细胞介素-28B SNPs的关联性<sup>[41]</sup>,李竖霞等关于难治性慢性丙肝病患的中医证型与白细胞介素-28B SNPs的关联性研究和难治性慢性丙肝的中医证型与HLA-DP基因的SNPs的相关性探索等一系列相关研究发现<sup>[42-43]</sup>,慢性肝炎证型患者,证型除了与相应的基因有关外,还受机体年龄,肝功能等的影响。多种基因和生活环境等复杂因素共同影响疾病的发展与进程。

对其他疾病探索如孙丙银通过一些长期使用激素导致股骨头坏死的患者的中医证候与CYP1A2遗传信息多种表现形式的相关性研究,发现在CYP1A2G2964A位点上表现出AG+GG这一基因组合的患者中激素性股骨头坏死病人在发病时表现出筋脉瘀滞证这一证型的比例更大;其中AA这一基因组合形式与肝肾亏损这一中医的证有因果关系<sup>[44]</sup>。赵宁<sup>[45]</sup>等通过标签单核苷酸多态(TagSNP)的方式选出具有代表性的SNPs,分析上海地区人群中HMOXI基因3个标签SNPs位点(rs8140669T/A、rs9607267T/C和rs20170749G/A多态),利用PCR-RFLP对单核苷酸多样性位点开展基因分型,同时采用一定的中医手段对已确诊原发性高血压(EH)的患者进行相应的干预,得出上海地区人群中HMOXI遗传多态性和血压变化与EH发病存在一定关系,且中医对原发性高血压治疗效果相当明显,适合在实际临床治疗中推行使用。马晓勇等人<sup>[46]</sup>利用PCR-RFLP技术对宁夏地区400名慢性胃炎患者外周血液中的COX-2-765G/C进行遗传因子分型,探究得出COX-2-765G/C的碱基序列的可遗传变异或许与慢性胃炎脾胃湿热证、脾胃虚弱证等中医证型有关系;环氧酶-2-765G/C\_GG以及CC基因型个体在受试总体中所占的比率也许与慢性胃炎中医辨证要点的虚实辨证存在关联性<sup>[47-50]</sup>。古联等人在一系列中风群体的中医证型分别与TOLL样受体的不同SNPs位

点间关联性的研究中发现证型的干扰因素除 SNPs 外,还可能受性别、地区等因素的干扰<sup>[51-54]</sup>。王洪琦等通过不同恶性肿瘤 HSP70 基因表达与中医热证关系的研究发现 HSP70 基因在多种、癌组织中呈高度表达,其表达的程度受患者获得恶性肿瘤时所经历的不同证候状态影响,尤其与中医热证关系密切<sup>[55]</sup>。蒋卫民等通过对 102 例高血脂病人的载脂蛋白 E(ApoE)全部基因组合形式开展检查,观察到相比于肾阳虚证和痰阻遏证患者,肝肾阴虚证病人携带 E3/4+E4/4 不同基因型的个体在全部个体中所占的比率以及  $\epsilon 4$  对偶基因出现的频率更高,气滞血瘀证患者携带 E3/4+E4/4 遗传因子占全部对偶基因数的比率与  $\epsilon 4$  对偶基因的频率也远超过浊阻遏证,进而得出 E3/4+E4/4 此种基因组合和  $\epsilon 4$  对偶基因具有证的特异性的结论<sup>[56]</sup>。吴依芬等通过对血瘀证、浊证、非血瘀证冠心病患者及正常人的 GNB3 基因组合形式等的分组检查,发现冠状动脉粥样性心脏病血瘀证、痰浊证更容易出现在 GNB3 遗传因子 825TT 遗传型的人群中<sup>[57]</sup>。Junfeng Zhang 等学者通过研究多个不同的 SNPs 与中医治疗胃癌(GC)的相关机制,得出 GC 证的形成与 EGF、TGFA、EGFR 基因多态性有关的结论<sup>[10]</sup>。SNPs 对于某些疾病的易感性以及药物的临床疗效确有显著性影响,对于临床个体化诊疗方案进行相应调整、兼顾给药安全性和有效性具有重大参考意义。

从分子水平 SNPs 出发研究中医证的变化已经越来越受人们关注,一种遗传性状可以由多个不同的遗传物质改变所引起,许多疾病的发生和发展是由多种不同的基因以及后天环境来共同调控和影响的,这与中医学的整体观念和思想相一致<sup>[58]</sup>,故而弄清遗传性状与遗传物质的关系,在基因层面,可以体现出中医药的优势;从整体出发,有助于搭建中医辨证与西医的桥梁,能更好弥补西医临床研究所忽略的一些问题。

中医从体质角度在治未病和既病防变方面对于疾病有着独到的认识见解<sup>[59-60]</sup>。中医的证候指机体的病症在发展过程中受体质、内心状态、外界因素等多因素交互作用条件下的整体反应。证候一直处于动态变化中,不是永久和一成不变的,有些长可持续数日,短则仅持续数小时,所以中医在针对特定时期的具体证候更加讲究“辨证论治”。所以当我们运用中医治疗时,仅仅浮于疾病外在表现管中窥豹、不求甚

解是行不通的,针对同一种证固守同一方药抱令守律、不知变通也是行不通的。在这一点上,与我们基因水平 SNPs 的疾病诊疗研究是相互契合的。因为单一疾病具体表现形式可能由多种基因位点和其他的复杂因素共同作用,药物发挥药理作用也可能涉及多个器官和系统、发挥多种功能的复杂过程,而单个 SNPs 与实际表型之间的关系无法代表 SNPs 间精密复杂的交互作用,虽然这使基因多态性与药物疗效评价的难度进一步扩大,但同时也体现出了我们探讨中医的证与 SNPs 间的关系意义重大<sup>[61]</sup>(表 1)。

### 3 不足

虽然 SNPs 与证的研究有一定的进展,但是尚存在许多不足。

第一,中医证候的研究本身存在一定的难度与局限性。目前关于 SNPs 与相应的证的研究更多是单一性的研究,单纯研究某一位点 SNPs 与中医证间的联系也只能认识证候问题的一部分。而中医“证”的变化多种多样。同病异证、异病同证基于相应证的变化应运而生<sup>[8,62]</sup>，“证”可以受时间和空间改变的影响,同时证型判断某种程度上也具有一定主观性,因此,单一的 SNPs 无法体现和多样的证的关系,这令变化多端的中医证候与 SNPs 的相关性研究难度进一步增加。

第二,准确定位证候的 SNPs 位点存在技术难度,影响疾病转归的因素繁冗复杂。不同证的发生与发展由多种基因和复杂因素共同调控,受遗传和环境等的多种因素交互影响,对于不同证选定对应确切的某些 SNPs 位点并不是特别容易。此外有些证候涉及遗传因子甚多,其 SNPs 位点更多,目前方法的成熟度很难一步到位找到与证候有关的全部特异性多态性位点,因此,这既是对技术的考量,也是对研究者的考量。在临床应用价值方面还有待于进一步的深入研究与发掘。

第三,目前阶段研究的样本量不足,受试人群的个体差异性对实验设计存在干扰。而且世界各地对某些基因多态性与中医证的相关性研究结论并不完全统一甚至相悖<sup>[63]</sup>,不同的结论可能与纳排标准、样本量大小、统计学方法、种族因素、群体遗传差异性以及环境暴露因素等有关。中医证型与基因型并非可以用简单的“一对一”来描述关系,而是需要复杂的基因数据以及数理统计分析来阐释 SNPs。在实际实验操

表1 文献报道的中医证与SNPs关系

疾病类型	证	基因/位点	样本数量	文献
胃癌	GC ZHENG	rs11466285、rs884225	387例胃癌患者	[10]
2型糖尿病	阴虚燥热型	aPM1-11377	120例T2DM患者	[26]
2型糖尿病	痰热互结型	rs7903146、rs12255372	174例新发2型糖尿病患者	[35]
慢性丙型肝炎	肝肾阴虚	rs12979860	105例CHC初治患者	[39]
慢性丙型肝炎	正虚邪恋型	rs12979860、rs8099917	58例CHC患者	[41]
难治性慢性丙型肝炎	肝郁脾虚	rs9277535	200例RCHC住院患者;100例非RCHC患者	[42]
难治性慢性丙型肝炎	肝郁脾虚证、肝肾阴虚证等	rs12979860	200例RCHC患者	[43]
激素性股骨头坏死	筋脉瘀滞证、肝肾亏损证	CYP1A2-G2964A	70例激素性股骨头坏死患者	[44]
慢性胃炎	脾胃湿热证、脾胃虚弱证等	COX-2-765G/C	400例慢性胃炎患者	[46]
中风	风痰瘀阻证	rs5744174	311例风痰瘀阻证患者、284例气虚血瘀证患者,605例健康对照患者	[51]
缺血性中风	风痰瘀阻证,气虚血瘀证	rs3764880	311例缺血性中风风痰瘀阻证患者、284例气虚血瘀,605例对照组	[52]
中风	风痰瘀阻证	rs2897827	595例中风患者	[53]
中风	气虚血瘀证	rs1927914、rs10759932、rs11536889	559例男性中风患者	[54]
高脂血症	肝肾阴虚证、脾肾阳虚证等	ApoE	102例高脂血症患者	[56]
冠心病	冠心病血瘀证、痰浊证	GNB3-825TT	22例血瘀证、23例痰浊证、22例非血瘀证冠心病患者及20名正常人	[57]

注:T2DM: type2 diabetes; CHC: chronic hepatitis C; HCV: hepatitis C virus; RCHC: refractory chronic hepatitis C; TCF7L2: transcriptionfactor 7 like 2; MS: metabolic syndrome; HMOX1: heme oxygenase 1; TOLL: Toll-like receptors; GC: gastric cancer.

作时,受试人群的个体差异性在我们设计实验对照时也是必须着重考虑的因素,通过在人群中观测大量的不同样本的表型,搜集中医的证的表现,是探寻SNPs与证之间关系的基础。现在一百余篇的文章可以看出几乎所有的研究者都是小范围内采集样本,或者就某地区的特定时间的样本量为依托,这样证据的说服力可能略有欠妥。

第四、对疾病系统性的研究缺乏。目前阶段我国对与SNPs相关的证候研究存在相当大的问题,即研究疾病的种类多而不精,多而不专,但是探索不同中医证彼此之间是否存在关联程度却略差,目前很少有研究者就某一证的不同表现形式展开各种深入探究,系统性缺乏,更多是各自为政,浅尝辄止,以中医消渴症为例,截至2020年10月,中国知网等平台谈及中医消渴的证候与SNPs的也不过五篇左右,但是对于影响该病的SNPs基因位点的研究却远不止一种,这说明,各种中医的证与SNPs的研究还处在不断尝试阶段,所得出的结论,明显削弱其说服力。

#### 4 展望与建议

现阶段通过研究中医的证与SNPs的关系,虽然存在一定的局限性,但每一个科研工作者却一直致力于

寻求突破。目前已有研究应用全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)与全表型组关联分析(phenome-wide association study, PheWAS)技术,基于遗传数据,对大量群体遗传信息的样本进行全基因组遗传标记基因分型,其中就包括SNPs的分型,以谋求得到合适的研究方案来分析庞杂多变疾病有关的基因因素,结合生物学,统计学等分析从而更准确且全方位的定位遗传基因,为证候的鉴定提供更为精准的证实<sup>[64]</sup>。虽然目前关于GWAS和PheWAS更为精准的深入研究还在探索进展中,但是在许多个体研究中,PheWAS已成为研究基因多态性对药物反应影响的强有力工具,将为我们提供发现药物效应的可能性,并可能从基因角度,扩展我们对新药物的靶点和作用的进一步认识,我们相信其将带来的前沿力量无可估计<sup>[65]</sup>。

此外,与SNPs相关的先进的试验方法和检测手段作为搭建基因多态性与中医证候研究之间的桥梁,可以结合药物干预反证中医证型的本质,建立不同代表证型的动物模型,进一步推进中医证候全面现代化的发展。而且现阶段中医的证与SNPs的关系研究也可以为未来的研究者提供一定的理论指导,现实意义较为显著。这些证据一方面可以阐释中医辨证论治的

思想,另一方面在推进治已病的同时可以达到《素问》中描述的:“圣人治已病治未病,不治已乱治未乱”<sup>[66]</sup>,能在未来更好的满足个体化的精准治疗。也许

不远的未来通过不断的研究,可以实现精准定位即使是不同疾病但归属统一中医证型分类下的各种SNPs的分布,从而更好的服务于人类。

## 参考文献

- 王永兵,何苗,程宏文. BRCA1、XRCC1 基因多态性与乳腺癌易感性研究进展. 中国医药导报, 2012, 9(33):30-31.
- 卢保德. 广西地区人群 XRCC4、TERT 基因单核苷酸多态性与膀胱癌易感性的关系. 南宁: 广西医科大学硕士研究生学位论文, 2016.
- 向彩岭. Smad7 基因 Rs4464148 位点单核苷酸多态性与胆管癌发生风险及预后关系的研究. 衡阳: 南华大学硕士研究生学位论文, 2017.
- 邹宁静. PLCE1 rs2274223 A>G 基因多态性与食管癌和胃癌易感性的 meta 分析. 石河子: 石河子大学硕士研究生学位论文, 2017.
- 杨小蕾, 邓丹琪. 系统性红斑狼疮易感基因单核苷酸多态性研究进展. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(2):12-14.
- 宋镇星. 论单核苷酸多态性与中医证的个体差异. 世界科学技术, 2004(6):39-43, 84-85.
- 薛梅, 殷惠军, 陈可冀. 从基因组学研究证候实质的若干思考. 中国中西医结合杂志, 2006(1):88-90.
- 宋剑南, 陈杲. 论载脂蛋白 E 及其基因多态性与中医痰瘀证候的关系. 中国中医基础医学杂志, 2002(12):13-15.
- 李东霞, 苏秀兰. 人类基因组的新型遗传标记:STR 和 SNP. 内蒙古医学院学报, 2006(1):61-66.
- Zhang J, Zhan Z, Wu J, et al. Relationship between Egf, Tgfa, and Egfr gene polymorphisms and traditional Chinese medicine zheng in gastric cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 731071.
- 陈鹏. 基因多态性与中医辨证关系研究的回顾与思考. 中国中西医结合杂志, 2003(11):852-854.
- 郑勇强. 2 型糖尿病危险因素与中医易感体质研究. 广州: 广州中医药大学博士研究生学位论文, 2014.
- 孙书玉. 胃癌中医辨证分型与体质分类相关性研究. 大连: 大连医科大学硕士研究生学位论文, 2018.
- 王阔. 冠心病心绞痛(胸痹心痛)与中医体质的相关性研究. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士研究生学位论文, 2010.
- Zhang J F, Zhan Z, Wu J, et al. Association among lifestyle, clinical examination, polymorphisms in CDH1 gene and Traditional Chinese Medicine syndrome differentiation of gastric cancer. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(5):572-579.
- Li Q, Guo Z, Deng X, et al. Curative effects of Zheng-based Fuzheng-huayu tablet on hepatitis B caused cirrhosis related to Cyp1a2 genetic polymorphism. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 302131.
- 马海骏, 刘世平. 急性心肌梗死中医证候与基因多态性的研究探讨. 四川中医, 2021, 39(1):45-48.
- 秦冰. 基于“异病同证”理论对慢性乙型肝炎与慢性胃炎脾胃湿热证相关特异性 microRNA 的验证研究. 成都: 成都中医药大学硕士研究生学位论文, 2018.
- 王洋. 论异病同治在血脉病中的应用. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士研究生学位论文, 2010.
- 张庆祥. 辨病论治与辨证论治关系探析. 辽宁中医杂志, 2005(2): 107-108.
- 古联, 陈卓, 龙建雄, 等. DNA 聚合酶 kappa(POLK)基因 rs5744724 多态性与缺血性中风气虚证及血瘀证的关联分析. 中华中医药学刊, 2021, 39(6):8-13.
- 古联, 梁琳梅, 陈卓, 等. T-box 转录因子 21 (TBX21) 基因 rs11657479 遗传多态性与缺血性中风火热证发生风险显著关联. 中华中医药学刊, 2021, 39(8):9-13.
- 韩志强, 邓德厚, 冯云辉, 等. 中医血瘀质证型肺癌与 CHRN4 rs7178270 基因多态性相关性临床研究. 中华中医药学刊, 2020, 38(6):90-93, 269.
- 赵慧辉, 王伟. 病证结合证候模型研究基本思路. 中华中医药杂志, 2006(12):762-764.
- 鲁法庭, 杨梅, 郑进, 等. 基于证机概念深入认识证相关理论. 辽宁中医杂志, 2011, 38(9):1763-1764.
- 杨国宗, 苏小惠, 吴小芳, 等. 脂联素基因近侧启动子区单核苷酸多态性与 2 型糖尿病患者中医证型相关性研究. 国际中医中药杂志, 2016, 38(3):204-208.
- 李靖, 刘浩, 杨立宏, 等. TCF7L2 基因 rs290487 位点多态性与新疆维吾尔族、汉族 2 型糖尿病中医基本证候关系分析. 疑难病杂志, 2018, 17(7):689-692, 696.
- 高伟, 张江义. TCF7L2 基因与 2 型糖尿病. 国际内分泌代谢杂志, 2009(6):408-410.
- 王桂香. 慢性胃炎脾虚证消化吸收障碍亚型差异表达基因生物信息学及临床研究. 广州: 广州中医药大学博士研究生学位论文, 2007.
- 曾华明. 国内三大中文期刊全文数据库述评. 农业网络信息, 2014(2):74-76.
- 刘静, 郭茜, 刘佳, 等. 中国东乡族 Ghrelin 基因多态性与 2 型糖尿病的相关性研究. 2008 内分泌代谢性疾病系列研讨会暨中青年英文论坛论文汇编, 2008:247.
- 周青. Calpain-10 基因(CAPN-10)单核苷酸多态性与 2 型糖尿病(T2DM)遗传易感性的实验研究. 铜陵职业技术学院学报, 2007(1): 45-46.
- 杨春香, 顾国浩, 卢大儒. RBP4 与 FOXO1 基因单核苷酸多态性与 2 型糖尿病的相关性研究. 中华检验医学杂志, 2009(10):1155-1160.
- 陈丽丽, 唐小平, 杨颖丞, 等. 2 型糖尿病患者 Foxp3 基因 rs3761548 单核苷酸多态性观察. 山东医药, 2016, 56(39):78-80.

- 35 吴天敏, 陈金水, 严孙杰, 等. 新诊断2型糖尿病患者中医辨证分型与TCF7L2基因单核苷酸多态性的相关性. 中华中医药杂志, 2020, 35(2):937-941.
- 36 张宇, 王雄, 丁巧燕, 等. 70例脑梗患者CYP2C19基因多态性与中医证型分布的相关性. 中国医院药学杂志, 2020, 40(9):1033-1037.
- 37 Juan W, Hongliang J, Helei J, *et al.* Association between Cyp3a4 gene Rs4646437 polymorphism and the risk of hypertension in Chinese population: a case-control study. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20190296.
- 38 杨薇薇, 李攀, 陈韬, 等. CYP2C19基因型检测对PCI术后氯吡格雷应用的指导作用. 国际心血管病杂志, 2015, 42(1):13-15.
- 39 刘粤, 朱质斌, 黄亮, 等. 慢性丙型肝炎患者白介素-28B基因多态性与中医证候演化及肝纤维化的相关性研究. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6):331-333.
- 40 赵友云, 董瑞银, 李波, 等. 慢性丙型肝炎患者中医证型与白介素-28B基因多态性的关系. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(1):4-7.
- 41 李京涛, 魏海梁, 席奇, 等. 慢性丙型肝炎中医证型与HCV 1b亚型NS5A aa变异、IL28B SNP的关系. 长春中医药大学学报, 2015, 31(4):762-765.
- 42 韩竖霞, 郑毅, 彭晓明, 等. 难治性慢性丙型肝炎中医证型与HLA-DP基因SNP的相关性研究. 国际检验医学杂志, 2019, 40(1):4-7.
- 43 韩竖霞, 彭晓明, 赵友云. 难治性慢性丙型肝炎患者中医证型与IL-28B SNP的相关性研究. 中医药导报, 2019, 25(2):53-55, 59.
- 44 孙丙银, 赵宝祥, 韦标方. 激素性股骨头坏死中医证候与CYP1A2基因多态性的关联研究. 南京中医药大学学报, 2015, 31(3): 210-213.
- 45 赵宁, 张文俊, 罗云, 等. 上海地区人群HMOX1基因单核苷酸多态性与原发性高血压发病的关系及中医治疗方法研究. 陕西中医, 2013, 34(12):1607-1609.
- 46 马晓勇, 马玉宝, 楚国庆, 等. 环氧合酶-2-765单核苷酸多态性与宁夏人群慢性胃炎中医证型相关性研究. 河北中医, 2015, 37(11): 1631-1634.
- 47 徐叶光. 雷贝拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗慢性胃炎临床观察. 临床合理用药杂志, 2016, 9(19):85-86.
- 48 康三刚. 益气清热活血法治疗幽门螺杆菌相关性胃炎临床观察. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(27):184, 194.
- 49 关锡昊. 大柴胡汤加减治疗胃食管反流病的临床分析. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(27):186, 194.
- 50 张知礼. 四逆散合半夏泻心汤治疗肝胃不和型慢性胃炎疗效观察. 中医临床研究, 2016, 8(13):96-98.
- 51 王伟, 黄静妍, 谭金晶, 等. Toll样受体5基因遗传多态性与中风风痰瘀阻证显著关联的探讨. 辽宁中医杂志, 2016, 43(12):2495-2497.
- 52 古联, 周金英, 谭金晶, 等. Toll样受体8基因rs3764880多态性与汉族男性缺血性中风的关联性研究. 北京中医药大学学报, 2016, 39(2):122-127.
- 53 古联, 周金英, 陈清, 等. Toll样受体7基因rs2897827多态性影响汉族女性中风风痰瘀阻证的发生风险. 中华中医药杂志, 2016, 31(10):4219-4222.
- 54 古联, 黄静妍, 苏莉, 等. Toll样受体4基因多态性与汉族男性中风证型关联性研究. 南京中医药大学学报, 2016, 32(6):513-518.
- 55 胡晨霞, 王洪琦. 中医证候研究现状. 中华中医药学刊, 2007(5): 1003-1005.
- 56 蒋卫民, 唐蜀华, 赖仁胜, 等. 载脂蛋白E基因多态性与原发性高脂血症中医辨证的相关性研究. 中国中西医结合杂志, 2006(1):38-41.
- 57 吴依芬, 周迎春, 王刚, 等. 冠心病中医证型与GNB3基因C825T多态性的关联性分析. 四川中医, 2006(4):23-25.
- 58 庞博, 谷春, 吴敏, 等. 葡萄糖激酶调节蛋白基因rs780094多态性与冠心病痰瘀互阻证的关系探讨. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(7):1086-1090.
- 59 岑瀚. 中医体质与亚健康状态相关性的流行病学研究. 北京: 北京中医药大学博士研究生学位论文, 2007.
- 60 赵为民, 姚播. 中医治未病之养生内涵. 长春中医药大学学报, 2014, 30(5):764-766.
- 61 蒋卫民, 方祝元, 陈晓虎, 等. 不同证型高脂血症患者血脂康调脂疗效差异及与ApoE基因多态性的相关性研究. 江苏中医药, 2009, 41(6):17-19.
- 62 吴品萱, 王鑫杏, 刘燕, 等. 中医学的辨证论治与精准医学的比较. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(8):1219-1223.
- 63 高旭航, 郑玉群, 何志杰, 等. 基因多态性与糖尿病肾病关系研究进展. 陕西医学杂志, 2019, 48(11):1574-1577.
- 64 周欣, 薛文达, 吴颖昕, 等. 全基因组及全表型组关联分析在中医药研究中应用的可能性与前景. 中医杂志, 2016, 57(14):1191-1194.
- 65 Gu H F. Genetic and epigenetic studies in diabetic kidney disease. *Front Genet*, 2019, 10:507.
- 66 董志斌, 陈玉龙, 吕翠田. 中医治未病思想与肿瘤疾病的防治应用. 中医研究, 2014, 27(9):1-2.

## Research Progress on the Association Between Single Nucleotide Polymorphisms and TCM Syndromes

Yu Tingting, Li Yuxin, Yan Meihui, Zhang Zhang, Li Sen

(School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

**Abstract:** Single nucleotide polymorphisms (SNPs) refers to the changes of a single nucleotide in a DNA sequence, which can lead to different susceptibility to disease, different clinical manifestations under the same disease, and

different drug efficacy at the individual level. The syndrome of traditional Chinese medicine (TCM) is the understanding of the nature of diseases in Chinese medicine, and TCM's treatment based on syndrome differentiation focuses on the correlation between individual differences and body symptoms, which coincides with modern precision medicine based on individual genetic background. Therefore, this review summarized the research progress of the relationship between genetic polymorphism and TCM syndrome and found that SNPs were associated with various TCM syndromes. However, there are also limitations that the current studies are mainly based on single SNPs and could not reveal the interaction between genetic polymorphisms. As an emerging research field, the novel genetic polymorphism detection and analysis methods can facilitate the research in SNPs and TCM syndromes, thereby promoting the modern development of TCM syndromes.

**Keywords:** Traditional Chinese medicine, TCM syndrome, Single nucleotide polymorphisms, Precision medicine

(责任编辑:周阿剑、李青, 责任译审:周阿剑, 审稿人:王瑀、张志华)