

· 科学论坛 ·

温病理论与感染/传染性疾病:研究现状及发展建议*

袁天慧¹ 陈孝银² 何伟明³ 董尔丹⁴ 孟庆峰⁴ 毕明刚^{4**}

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405; 2. 暨南大学, 广州 510632;
3. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029; 4. 国家自然科学基金委员会, 北京 100085)

[摘要] 传统传染性疾病和新型传染病给人类的健康及社会发展带来新的威胁。中医药一直以来以其独特的视角和方法认识和防治传染性疾病, 如何传承与挖掘温病理论, 深入研究其理、法、方、药的科学内涵, 创新传染病防治方法值得深入探讨。2016年12月16—18日, 国家自然科学基金委员会医学科学部、政策局在南京召开了第173期“双清论坛”——温病理论与感染/传染性疾病, 探讨了温病理论与感染/传染性疾病的研究现状、发展趋势以及所面临的挑战, 明确了研究温病理论与感染/传染性疾病的重大战略意义, 初步凝练了我国在该研究领域亟需关注和解决的重要基础科学问题并提出了优先发展领域建议。

[关键词] 中医学科; 温病理论; 感染/传染性疾病; 双清论坛; 发展趋势

“双清论坛”是国家自然科学基金委员会(以下简称“基金委”)为推动创新文化建设、营造良好创新环境而举办的学术性研讨会, 目的是促进学科的交叉, 激励创新思想。“双清论坛”具有两层含义, 一层是基金委坐落在双清路上; 另一层含义, “双”是指“科学与民主”, “清”是“正本清源”, 即通过倡导科学的精神, 弘扬民主的作风, 汇聚专家学者的智慧, 从而为科学基金资助与管理政策提供决策依据。尽管在此之前, 已经举办过172期“双清论坛”, 但是, 中医学科的“双清论坛”还是首次。这也体现基金委紧跟国家发展战略的步伐, 越来越重视中医学科发展。温病理论体系是在明清时期逐渐发展成熟的, 特别是建国后的几十年在应对和抵御重大感染和传染性方面取得了重大的成效。

但是也存在着很多问题亟需解决, 例如欠缺对温病理论的深入挖掘, 名医名家经验方药的整理不够, 对于温病病因病机的现代阐述不明确, 对于有效方剂的疗效验证证据不足, 以及具体有效成分和作用机制不清。因此, 本次“双清论坛”以“温病理论与感染/传染性疾病”为主题, 邀请了来自中国中医科学院、复旦大学、四川大学、南开大学、北京中医药大

学、广州中医药大学等近25所高校、医院和研究室的30多位专家参加会议。重点就温病理论的传承与创新、温病的临床辨证论治特点(当前新发感染/传染性疾病的温病学特点)、温病的基础研究及相关方剂作用机制三方面展开研讨, 希望能够凝练和提出我国在该研究领域亟需关注和解决的重要基础科学问题, 研讨今后5—10年的重点资助方向。

1 传承温病理论, 聚焦感染/传染性疾病的战略意义

中医温病, 是指感受六淫之邪或疫毒之气, 以发热为主要表现, 起病突然, 传变迅速, 病情较重, 且多数具有感染性和传染性的一类疾病^[1]。温病理论对现代临床的指导意义主要在感染性疾病的防治。感染性疾病是由细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体、立克次体、寄生虫等病原微生物引起的疾病。在感染性疾病中占比最大的是传染病。传染病是由各种病原体引起的能在人与人、动物与动物或人与动物之间相互传播的一类疾病。在人类漫长的历史中, 传染性疾病始终是威胁人类生存、社会安定、经济发展的重大因素。

收稿日期: 2017-03-23; 修回日期: 2017-04-18

* 本文根据第173期“双清论坛”的讨论内容整理。

** 通信作者, Email: bimg@nsfc.gov.cn

流感的恐怖性在于,即使它的死亡率只有2.5%,但当可能感染的基数是全球72亿人口的时候,死亡人数也将是一个极其惊人的庞大数字。WHO公布的《发展中国家疾病控制优先项目》指出了人类卫生面临的四大挑战,其中第三项是新发病毒性疾病的大流行。而我国作为拥有14亿人口的发展中国家,人口基数大,人员流动性大,给传染性疾病的传播和流行提供了有利条件。

近年来,急性传染病,特别是呼吸系统传染病,时常侵犯人类的健康,如非典型性肺炎(非典)、甲型H1N1流感、H7N9禽流感等传染病的大流行造成全国甚至世界范围内的恐慌及经济发展停滞,严重影响到社会的安定和发展。以2002年底发生的“非典”为例,根据世界卫生组织2013年8月15日公布的统计数字,截至8月7日,全球累计非典病例共8422例,涉及32个国家和地区,全球因“非典”死亡人数919人,病死率近11%,我国共确诊非典型肺炎病例5327例,死亡349人。“非典”期间,百姓谈“非”色变,社会恐慌情绪严重,正常的经济生活秩序受到了严重破坏,对人民身心健康和社会经济发展都造成了极大影响。据亚洲开发银行(ADB)统计,因受“非典”影响,全球在此期间经济总损失额达到590亿美元,其中中国内地经济的总损失额为179亿,占中国GDP的1.3%,中国香港经济的总损失额为120亿美元,占香港GDP的7.6%^[2]。除了对宏观经济的震荡,传染病大流行对第三产业,特别是旅游业、交通运输业、餐饮业、娱乐业及零售业等服务行业以及对外贸易、劳务输出等也造成了一定程度的冲击^[3]。

由于细菌耐药、缺乏有效的抗病毒药物及抗真菌药物不良反应大、疗程长、费用昂贵等原因,使得某些感染性疾病的治疗非常棘手,病死率极高。美国每年至少有200万例由一种或多种抗菌药物耐药细菌引起的严重感染,其中20000—30000例死于此类感染^[4]。目前,抗生素的滥用已成为全球化的问题,我国情况尤其严重。世界卫生组织的调查显示,我国住院患者抗生素使用率高达80%,而外科手术时更是95%以上病例会使用抗生素,远高于WHO建议的30%,显然我国已成为滥用抗生素最多的国家之一^[5]。而目前在国际上引起恐慌的“超级细菌”的出现,正是由于抗生素药物的过度使用使细菌迅速适应了抗生素的环境,而发展出多重耐药性甚至泛耐药性。由于大多数的抗生素都对“超级细菌”无效,其导致的感染性疾病无法被抗生素控

制,用药困难,治疗难度大,死亡率高。在上世纪60年代,全世界每年死于感染性疾病的人数约为700万,而这一数字到了本世纪初上升到了2000万。由于大多数抗菌、抗病毒药物的单靶点作用方式,目前临床上避免耐药性的方法通常是多药联用,但这只能延缓却无法解决细菌耐药性的问题。“超级细菌”的出现,意味着抗生素的黄金时期即将过去,我们必须寻求多靶点、抗耐药的新型药物。

1.1 中医药防治温病有独特优势

中医防治温病有着丰富的临床经验,并形成了系统的理论体系,必须努力传承发展。温病理论有效指导着临床外感热病的治疗,现代临床多用于感染性疾病及多种传染病的辨证论治。温病辨证理论体系经历了有序的传承与发展,产生了一批经典的学派,并且形成了各自的学说,其中以三焦辨证、卫气营血辨证、特殊病因学说(疫毒、山岚瘴气)为代表的理论和方法引领着认识温病发生发展过程,对临床辨证的基本思路起着指导作用。

国医大师周仲瑛教授认为,温病大致可以分为肺系和胃系两类,以温热证或湿热证为主要证候,涉及现代医学的急性感染性、传染性疾病。周老在治疗感染性疾病的时候,强调整体、辨证及个体化治疗,着重于人的整体抗病功能的调整^[6]。中医防治方案研究与辨证论治相结合是防治新发突发传染病的有效途径。比如,仝小林教授等在治疗SARS中,提出了除热务尽,毒炎并治;解毒活血,贯彻始终;通腑泻肺,下不厌早;中药配合,撤减激素和预防截断,发于机先。曹彬教授等治疗甲型H1N1流感的RCT研究表明,“麻杏石甘汤—银翘散组方”加达菲片剂具有良好疗效,显示出中西医结合治疗的优势。基于临床试验以及循证医学的方法研究证实中医药确有疗效,尤其是在减轻症状,改善预后等方面具有优势。

湿邪乃六淫邪气之中最善粘滞,最难祛除之邪气,且善夹杂其他邪气,相互为病。在温病学派当中,湿邪致病有着重要的研究意义,历代温病医家都对其有详细的论述^[7]。吴鞠通认为湿邪“藏垢纳污,无所不受,其间错综变化,不可枚举”,故有“盖土为杂气,兼证甚多,最难分析”之叹(《温病条辨·中焦篇寒湿》)。陈孝银教授指出湿邪是温病的重要病因,湿邪能够改变肠道微环境,下调天然免疫通路,使T细胞成熟分化失常,导致温病缠绵难愈^[8]。温病具有地域性特点,对于有地域特点而发的温病,应

结合其特殊的地理环境、气候条件乃至人群体质来进行治疗。岭南名医何梦瑶《医偏》认为南方地区“凡病多火”、“多湿”，对岭南温病学说的发展产生了深远的影响。

清热解毒是中医对抗“毒邪”和“热毒”用于治疗瘟疫、温毒等热毒病证的重要治法之一。陈道峰教授提出清热解毒中药可能是通过抑制机体固有免疫的激活，抗炎解热，减轻肺脏等组织损伤。虽然抗病毒和抗菌活性较弱，但对各种细菌病毒感染有较好疗效且其临床无耐药现象^[9]。中医药的优势在于能够介入病原体致病的多个环节，通过调节机体的免疫功能，抑制相关免疫炎症反应，改善临床症状。天然药物具有多靶点、多通路的特点，在治疗感染/传染性疾病中耐药风险低，在临床中有减少或者替代抗病毒药物的可能性^[10]。

1.2 温病理论指导下运用中药最具有抗菌耐药性的潜力

目前，临床上避免耐药性的方法通常是多药联用，但这只能延缓却无法解决细菌耐药性的问题。“超级细菌”的出现，意味着抗生素的黄金时期即将过去，我们必须寻求多靶点、抗耐药的新型药物。而中药因其多靶点多通路的作用方式，可以有效避免单一药物靶点导致的细菌、病毒进化以逃避药物疗效，有效避免广泛耐药性的出现。因此，中药的开发利用对于解决细菌耐药性的问题有巨大的潜力。

近年来，中药抗细菌耐药性的研究已有了初步进展。孔令博等对芪归银颗粒进行体外实验表明，芪归银颗粒对铜绿假单胞菌敏感株与多重耐药株均有抑菌作用，且能延缓最小抑菌浓度(Minimum Inhibitory Concentration, MIC)左氧氟沙星诱导的铜绿假单胞菌耐药性的产生^[11]。黄富贵等观察了涤痰汤对超级耐药菌的临床疗效，结果表明，涤痰汤对肺炎链球菌、嗜血流感杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌以及铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等都有着较好的抑制作用，抗菌活性较高，能够很好地抑制超级耐药菌形成酶的活性^[12]。李蔼文等研究发现黄芩对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌均有明显的抑制效果^[13]。贺立群等研究发现，黄芪、黄柏能显著抑制耐药铜绿假单胞菌菌株的增殖，焦栀子、黄柏能显著抑制弹性蛋白酶和蛋白水解酶的生成^[14]。吉小琼等发现虎杖可以抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、多重耐药铜绿假单胞菌的生长，但对产超广谱

β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌不具有抗菌效果^[15]。Wan Nor Amilah WA 研究发现柝叶粗提取物显示出对甲氧西林抗性凝固酶阴性葡萄球菌(MRCoNS)和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)具有显著抑制作用^[16]。尉景娟等研究发现，丹参素和丹参酮ⅡA对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的敏感菌株及耐药菌株均具有较强的抑菌作用^[17]。Venkatadri B等研究发现马兜铃对多药耐药细菌有良好的抗菌活性^[18]。彭苑霞等实验显示大黄和丁香以及大黄素和芦荟大黄素、丁香酚对金黄色葡萄球菌等多种临床多重耐药菌具有显著的抑制效果^[19]。

1.3 中医药对机体整理具有调节优势

人体免疫系统可以识别病毒的神经氨酸酶和血凝素，并产生相应的抗体来攻击病毒，但是一旦病毒的突变使得它的神经氨酸酶的结构发生了改变，机体原有的抗体就无法识别，针对原本神经氨酸酶的抗病毒药物也就失去了疗效，于是就产生了病毒的耐药性。病毒的高突变率，使得其耐药株更容易出现。单一靶点的抗病毒药物和疫苗，对于治疗病毒性疾病，特别是流感病毒，很容易因为病毒变异而失效。另外，针对疾病的易感性研究发现易感基因的存在，这说明某些人群对病毒更具易感性。易感人群作为传染病传播和流行的三大环节之一，增加了病毒扩散的速度和范围，在治疗中也应该重视人群的易感基因的调节。因此，真正能够抵抗病毒感染的，始终是机体自身的免疫功能以及降低宿主的易感性，也就是我们一直在强调的对人的治疗——治人。而中药的优势恰恰在于，能够调节机体免疫功能，在身体健康时可以提高机体免疫以抵抗病毒侵袭，在机体过度免疫状态下又能下调免疫功能，使机体有能力抵抗病毒、细菌的感染，而又不会过度反应损伤自身。

抗菌药物曾在人类抗感染治疗过程中发挥了关键性的作用，但是日益突出的多重耐药菌问题，也给临床治疗带来了极大的困难和挑战^[20]。中医药在抗感染治疗中，也具有扶正固本的作用，可增强机体非特异性免疫功能，增强机体防御和抗感染能力，从而减轻因感染引起的炎症反应。而中药因其多靶点多通路的作用方式，可以有效避免单一药物靶点导致的细菌、病毒进化以逃避药物疗效，有效避免广泛耐药性的出现。因此，中药的开发利用对于解决细菌耐药性的问题有巨大的潜力。

2 中医温病理论发展面临的困境

2.1 对于名老中医治疗经验总结挖掘不足

温病学的研究中,对于温病理论指导治疗疾病的名老中医经验的传承亟需挖掘和推广,对名老中医经验的有效方剂还需要加强总结和梳理。已经明确的名老中医有效方剂也多停留在临床应用上,缺乏对高质量的临床试验和作用机理的探讨。方剂中的有效物质成分有哪些,是通过什么途径发挥作用的等,这些都是中医温病学传承中的重要缺憾。

2.2 运用现代方法研究温病发病的病因病机不足

温病的病因病机研究是防治感染/传染性疾病的重要基础,运用现代科学方法研究温病病因病机的生物学基础,能够更有针对性的对感染/传染性疾病进行临床分型和中药治疗。但是,目前对于温病病因病机的研究主要还停留在对古籍的梳理和总结中,缺乏与现代技术相结合的对温病病因病机本质的研究。尽管已经开始注重卫气营血证的研究,但是也仅停留在整体动物的研究层面。因此,在卫气营血证的研究方面,可以开展多中心、大数据并且结合方法学的研究,从而建立经过临床验证的卫气营血证的诊断标准^[21]。

2.3 中医药防治温病的机制不清楚

中医药在防治这些重大、新突发感染/传染病在循证医学方面已经获得了一些临床有效的数据支持,但是这些方剂中的有效成分是什么,以及是通过什么机制起效的相关研究,仍需要进一步加强和深入。另一方面,某些治疗温病的经典名方,如银翘散原方,随着流感致病诱因的不断演变等因素,疗效已不能满足临床需求。中医药研究的最终目的在于提高临床疗效,而脱离临床实践研究药物的作用机制是本末倒置。因此,应以临床实践活动为基础,以临床疗效为载体,筛选经反复临床实践且通过科学研究验证、具有较好应用前景的方剂,再深入研究方剂的药效物质基础与作用机理。

2.4 防止温病发生和扩散的研究缺乏

在中医药治疗疾病中,强调“上工治未病”。尽管在温病的治疗中,很早就有“治未病”思想的应用,也多是集中在温病发生后,防止疾病传变和并发症的预防方面,这些都还是在被动的应对中。如何通过现代研究,寻找易感人群,积极应对温病的发生,构建中医药防治温病的预防体系,这对阻断传染性疾病的发生发展有非常重要作用。

3 温病理论与感染/传染性疾病中的关键科学问题与优先发展领域建议

3.1 关键科学问题

一是如何加强对名老中医经方验方的传承和学习,对名老中医思想经验的总结和挖掘,将中医辨证论治思想与现代科学技术方法相结合,对真正有效的临床方药进行作用机制的实验研究,证实疗效并推广应用。

二是如何将温病理论与现代感染/传染性疾病的临床防治相结合,阐明温病发病的病因病机,为基础理论研究提供新的突破口,将临床观察与实验研究交叉印证,更好地发挥中医温病理论治疗现代感染/感染性疾病的优势和特色。

三是如何对治疗温病的方剂进行抗菌、抗病毒的活性筛选、药效评价、药效物质基础、配伍规律及作用机制展开研究,阐明中药如何通过多部位、多途径及多靶点起到抗病毒作用的,发挥在温病治疗方面的独特优势,并为方剂配伍提供新思路 and 科学依据,更好地服务于中医的临床实践。

四是如何加强中药对泛耐药菌的抑制效果研究,阐述中药对泛耐药菌的抑制作用机制,筛选药物抗泛耐药菌的有效成分,为解决目前世界范围内细菌耐药性问题作出中医药的贡献。

五是如何促进中医药与多学科的交叉研究,基于温病理论指导下的疾病传变规律,结合系统生物学、网络药理学、化学生物学、信息生物学以及方法学等,从基因、分子、蛋白等层面探索揭示温病证候演变的生物学本质和特征以及疾病传变的生物学内涵。

3.2 优先发展领域建议

3.2.1 名老中医经方验方的作用机制研究

名老中医的思想经验是中医学的宝贵财富,他们用数十年临床经验所凝练出的效方验方亟需后辈传承和学习。将临床确证有效方剂结合实验验证,并进行方剂增效减毒配伍机制、作用机理研究,将临床经验转化为科学成果,广泛应用于临床治疗以造福患者,将是中医中药的重要发展领域。

3.2.2 温病病因病机的现代科学机制研究

传染病流行的三要素是传染源、传播途径、易感人群,对温病病因的阐释有助于甄别传染源,切断传播途径,提高易感人群抗病能力。国医大师周仲瑛教授认为,温病以温热或湿热为主要证候。由于湿

热环境更适宜细菌、病毒的增殖,六淫之中温病的主要病因——“湿”和“热”应重点研究。用现代科学方法研究温病病因和作用机理,可以更有针对性地对感染/传染性疾病进行临床分型和中药治疗,因此对温病病因病机的现代医学阐释应为中医药未来的重要发展方向之一。

3.2.3 中药抗病毒有效成分的分离、鉴定及作用机制的研究

病毒的高变异性使得针对其所致传染病的疫苗研发困难,失效较快,传染病预防难度大。中药抗病毒的主要作用机制与抗生素、抗病毒药物不同,以扶助人体正气,提高机体抗邪能力为主。中药通过加强机体对于病原体的防御能力,调节机体自身免疫功能,抑制过度免疫,保护相关组织器官的结构功能来发挥抗病毒抗菌作用,因此对新发传染病同样可以发挥作用。因此,对于病毒性传染病的预防和治疗,中药有着巨大的潜力。

3.2.4 中药方剂、药物、单体抗耐药性的机理

由于抗生素的滥用,“超级细菌”的广泛耐药性已经成为世界性难题,其导致的感染极难控制,治疗难度大,死亡率高。我们必须寻求抗耐药的新型药物,而中药因其多靶点多通路的作用方式,可以有效避免单一药物靶点导致的细菌病毒进化以逃避药物疗效,有效避免广泛耐药性的出现。因此,中药的开发利用对于解决细菌耐药性的问题有巨大的意义。

3.2.5 温病病理传变分子生物学本质及内涵的研究

温病辨证体系是以卫气营血、三焦辨证为指导,但对于现代重大感染/传染疾病传变规律,尤其是影响疾病转归的顺传和逆传的因素和生物学本质,是防止疾病恶化的关键,因此,深入研究卫气营血和三焦传变的共性规律及生物学本质,可以有效的防治感染/传染疾病的恶化,对发病后疾病的预后有重大意义。

致谢 感谢第173期“双清论坛”主席张伯礼院士、王新华校长、吴勉华校长、肖小河所长以及出席本次论坛的所有专家学者,共同总结了温病理论与感染/传染性疾病发展现状,凝练了该领域的关键科学问题,以及未来5—10年的优先发展建议。

参 考 文 献

- [1] 孟澍江. 温病学. 长沙:湖南科学技术出版社, 1987.
- [2] 王东. “非典”对亚洲及中国经济的影响. 亚非纵横, 2003, (3): 20—23.
- [3] 杨翠红,陈锡康. “非典”对GDP的影响到底有多大. 管理评论, 2003, 15(6): 4—8.
- [4] 肖舒心,徐晓刚. 最具威胁性的超级耐药菌. 中国感染与化疗杂志, 2014, (06): 473.
- [5] 郑璇. 国内外超级细菌的研究进展及防控措施. 中国畜牧兽医文摘, 2012, 28(1): 69—75.
- [6] 吴敏,顾刘宝. 温病防治中值得注意的几个问题. 南京中医药大学学报, 2003, 19(4): 193—196.
- [7] 高丹. 论温病从湿论治的方法浅析. 中华中医药学会、北京中医药大学. 第三次全国温病学论坛暨温病学辨治思路临床拓展应用高级研修班论文集, 2016: 4.
- [8] 陈佳. 基于饲养环境中温度湿度的变化对流感小鼠肠道菌群及免疫识别的影响探讨湿邪致病的本质(研究报告). 暨南大学, 2016, (6).
- [9] Xu YY, Zhang YY, Chen DF, et al. Polysaccharides ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 173: 81—90.
- [10] Wang C, Cao B, Liu QQ. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy maxingshigan-yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza; a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2011, 155(4): 217—225.
- [11] 孔令博,刘清泉,杨琦,等. 芪归银方对抗生素体外抑制多重耐药铜绿假单胞菌的作用. 世界中医药, 2014(3): 288—295.
- [12] 黄富贵,张件云,谭敏. 涤痰汤对超级耐药菌的临床疗效研究. 中外医学研究, 2015, 13(3): 145—146.
- [13] 李嵩文,谭俊青,王康椿,等. 5种中药颗粒剂与水煎剂对5种耐药菌株的体外抑菌作用比较. 检验医学, 2015, 30(6): 567—570.
- [14] 贺立群,夏飞,王平. 三种临床常用中药对临床铜绿假单胞菌分离株的作用研究. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2361—2363.
- [15] 古小琼,李朝金,赵峰,等. 虎杖对3种耐药细菌的抗菌效果分析. 检验医学与临床, 2012, 9(9): 1038—1041.
- [16] Wan Nor Amilah WA, Masrah M, Hasmah A, et al. In vitro antibacterial activity of Quercusinfectoria gall extracts against multidrug resistant bacteria. *Trop Biomed*, 2014, 31(4): 680—688.
- [17] 尉景娟,李惠芬,苏建荣. 八种中药单体对产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体外抑菌活性研究. 中华临床医师杂志, 2011, 12(5): 540—542.
- [18] Venkatadri B, Arunagirinathan N, Rameshkumar MR, et al. In vitro Antibacterial Activity of Aqueous and Ethanol Extracts of Aristolochia indica and Toddalia asiatica Against Multidrug-Resistant Bacteria. *Indian J Pharm Sci*, 2015, 77(6): 788—791.
- [19] 彭苑霞,刘晓强,温玲玲,等. 大黄等5味中药及单体成分对临床多重耐药菌的抑制作用. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 103—107.
- [20] 黄勋,邓子德,倪语星,等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1—9.
- [21] Bai G, Y Huo YY, Jiang M, et al. Integrated systems biology and chemical biology approach to exploring mechanisms of traditional chinese medicines. *Chinese Herbal Medicines*, 2016, 8(2): 99—106.