

# ERa 基因多态性与月经过少中医证候的相关性

牛金美<sup>1</sup>, 林晓华<sup>1\*</sup>, 金哲<sup>2</sup>

(1. 河北省中医院, 石家庄 050011; 2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

**[摘要]** **目的:**探讨雌激素受体 a (estrogen receptor- $\alpha$ , ERa) 基因 1 号内含子 PvuII, XbaI 基因多态性在月经过少不同中医证候间的分布情况。**方法:**采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 分析方法检测月经过少患者外周血 ERa 基因多态性, 比较不同中医证候间的 PvuII, XbaI 基因型、等位基因计数的分布差异。**结果:**① ERa PvuII 基因型 PP, Pp, pp 及 XbaI 基因型 XX, Xx, xx 在月经过少不同中医证候间的分布经 Fisher 确切概率法检验均有统计学差异 ( $P < 0.001$ )。其中 pp 基因型在的构成比依次为: 肾虚 (72.5%), 血虚 (7.14%), 血瘀 (6.25%); xx 基因型的构成比依次为: 肾虚 (78.75%), 血虚 (28.57%), 血瘀 (6.25%)。② P, p 和 X, x 等位基因频率在不同中医证候间的频率分布经  $\chi^2$  检验差异均有显著性 ( $P < 0.001$ )。p 等位基因构成比: 肾虚 (83.75%), 血虚 (50%), 血瘀 (50%); x 等位基因构成比: 肾虚 (88.75%), 血虚 (64.29%), 血瘀 (50%)。**结论:**在月经过少患者中, ERa 基因多态性与月经过少中医证候存在相关性, p 和 x 等位基因可能是肾虚证型月经过少的危险因素; pp 和 xx 基因型是肾虚证月经过少的易感基因多态性。

**[关键词]** 月经过少; 中医证候; 雌激素受体 a; 基因多态性

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0177-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080177

**Relation Between Estrogen Receptor- $\alpha$  Gene Polymorphisms and Different Traditional Chinese Medicine Syndromes of Hypomenorrhea** NIU Jin-mei<sup>1</sup>, LIN Xiao-hua<sup>1\*</sup>, JIN Zhe<sup>2</sup> (1. Hebei Province Hospital of Tradition Chinese Medicine, Shijiazhang 050011, China; 2. Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

**[Abstract]** **Objective:** This study was undertaken to find out the polymorphism variations in the estrogen receptor- $\alpha$  gene PvuII (rs2234693) and XbaI (rs9340799) in the different traditional Chinese medicine (TCM) syndromes of hypomenorrhea. **Method:** This case-control study used the polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis to find out the results. **Result:** ① The differences of genotype frequencies of ESR1 rs2234693 PP/Pp/pp genotype carriers were statistically significant among the different TCM syndromes of hypomenorrhea. The ESR1 rs9340799 XX/Xx/xx genotype carriers were statistically significant too ( $P < 0.001$ ). The study showed that the genotype frequencies of ESR1 pp and xx genotype were higher in the kidney deficiency than other TCM syndromes of hypomenorrhea. ② The differences of allele frequencies of ESR1 P/p and X/x genotype carriers were statistically significant ( $P < 0.001$ ) among the different TCM syndromes of hypomenorrhea. The study showed that the genotype frequencies of ESR1 p and x alleles were higher in the kidney deficiency than other TCM syndromes of hypomenorrhea. **Conclusion:** The results of the present study suggested that the ESR1 rs2234693 and rs9340799 gene were associated with the different TCM syndromes of hypomenorrhea. Patients with high frequencies of the p allele and x allele were more likely to respond to the hypomenorrhea with the kidney deficiency syndrome. The study showed that the ESR1 pp genotype and xx genotype were more susceptible to the kidney deficiency syndrome of hypomenorrhea.

**[Key words]** hypomenorrhea; traditional Chinese medicine syndromes; estrogen receptor- $\alpha$ ; gene polymorphisms

**[收稿日期]** 20140803(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年科学基金项目(81403428);北京中医药大学自主选题项目(2011JYB22XS-032)

**[第一作者]** 牛金美, 主管护师, 从事中医辨证护理研究, Tel:0311-85992763, E-mail:65913887@qq.com

**[通讯作者]** \* 林晓华, 博士, 主治医师, 从事中医药治疗不孕症研究, Tel:0311-85992763, E-mail:linxiaohua1999@sina.com

月经过少是妇科常见病、多发病,月经过少是指月经周期基本正常,月经量明显减少;或者经期缩短不足2 d,甚至点滴即净者,称为“月经过少”。一般认为月经量少于20 mL称为月经过少。西医并无此病名,仅作为一个症状,散见于闭经、卵巢早衰等疾病中。月经过少患者如不及时就诊有可能发展成为闭经,并且严重的可发展成卵巢早衰,还可以影响孕卵在子宫内膜种植,导致反复流产、不孕等。目前随着辅助生殖技术的日益推广,众多学者认为月经过少与子宫内膜容受性相关,子宫内膜容受性差的患者临床多表现为月经过少。有关于月经过少的原因,目前大体分为,①内分泌因素:体内雌激素水平较低,使子宫内膜增生不足,出现子宫内膜菲薄;甲状腺功能亢<sup>[1]</sup>进时,由于甲状腺激素分泌过多而导致生殖轴功能紊乱,临床上易出现经量减少。②子宫内膜本身因素:由于子宫内膜炎、内膜结核等<sup>[2]</sup>导致子宫内膜自身状况差,而引发月经过少;多次人流术可导致严重的月经过少<sup>[3]</sup>;营养不良也可引起经量少;体质的不同、职业不同、情志及社会环境因素等也与月经过少密切相关。韦志炜<sup>[4]</sup>认为泌乳素升高是月经过少的一个重要因素,而且发现月经过少患者雌激素水平较低。袁瑞等<sup>[5]</sup>研究发现雌激素受体(ER)基因多态性与原因不明月经过少有关,可能是因为雌激素受体下降,而导致促进血管生成的血管内皮生长因子和血管内皮生长因子受体减少,血管形成减少而引起子宫内膜不能如期增生修复,最终引起月经过少。近年来有研究发现基质金属蛋白酶-11(MMP-11)及其抑制物参与了月经发生、内膜重塑、内膜血管形成等<sup>[6]</sup>。马秀兰<sup>[7]</sup>研究发现月经过少的可能与免疫因素有关,抗子宫内膜抗体和抗卵巢抗体在疾病发展中发挥了重要作用,而且证明不同中医证型间其分布有差异,二者在肾虚和血虚患者分布较高。本课题组前期研究发现月经过少与ERα基因1号内含子PvuII, XbaI基因多态性具有相关性,p和x等位基因可能是其危险因素;pp基因型和xx基因型可能是其易感基因多态性<sup>[8]</sup>。本研究探讨ERα基因多态性与月经过少不同中医证候的相关性,为中医治疗月经过少提供现代生物学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

**1.1.1 一般资料** 选取2011年3月—2012年10月在北京中医药大学东方医院就诊的110例月经过少患者,其中年龄最小23岁,最大39岁,平均年龄

(32.12 ± 3.26)岁。病程最短6个月,最长5年,平均病程(2.93 ± 2.69)年。将收集到的月经过少病例严格按照受试者纳入标准和排除标准进行筛选,签署知情同意。并经由两名医师辨证后确定患者中医证候分型。其中肾虚型患者80例,血虚型14例,血瘀型16例。其中年龄最小23岁,最大39岁,平均年龄(32.13 ± 3.45)岁。病程最短7个月,最长6年,平均病程(3.12 ± 2.34)年。血虚型14例,其中年龄最小27岁,最大36岁,平均年龄(33.14 ± 2.06)岁。病程最短6个月,最长5年,平均病程(2.73 ± 1.69)年。血瘀型16例其中年龄最小25岁,最大37岁,平均年龄(32.12 ± 3.26)岁。病程最短6个月,最长4年,平均病程(2.07 ± 0.83)年。3组患者在年龄、病程方面无统计学意义。

**1.1.2 疾病诊断标准** 月经周期基本正常,经量明显减少,或者行经时间不足2 d,甚或点滴即净者,一般认为经量少于20 mL者可诊断此病。经量估计根据月经失血图法计算经量,连续测量3次,取3次平均值。以总分 < 25分<sup>[9]</sup>为经量少于20 mL,诊断为月经过少。

**1.1.3 证候诊断标准** 参照全国高等中医药院校规划教材《中医妇科学》<sup>[10]</sup>、《中药新药临床研究指导原则》(2002年版)的诊断标准及证候分型标准拟定,肾虚证:经量素少或渐少,色黯淡,质稀;腰膝酸软,头晕耳鸣,足跟痛,或小腹冷,或夜尿多;舌淡,脉沉弱或沉迟。血虚证:经来血量渐少,或点滴即净,色淡,质稀;或伴小腹空坠,头晕眼花,心悸怔忡,面色萎黄;舌淡红,脉细。血瘀证:经行涩少,色紫黯;有血块;小腹胀痛,血块排出后胀痛减轻;舌紫黯,或有瘀斑、瘀点,脉沉涩或沉弦。痰湿证:经行量少,色淡红,质黏腻如痰;形体肥胖,胸闷呕恶,或带多黏腻;舌淡,苔白腻,脉滑。

**1.1.4 纳入标准** ①年龄在20~39岁。②每个月经周期总经量 < 20 mL。病程在3个月经周期以上。③激素水平检测在正常范围。④检查前3月未接受任何激素治疗,检查前2月未接受中医药治疗,个体间无血缘关系。⑤近期(1年内)无宫腔操作史(宫腔镜检查除外),宫腔操作术后均曾有正常月经来潮史。凡符合上述5项标准者,即可纳入。

**1.1.5 排除标准** ①有妊娠可能性者或已妊娠者。②哺乳期妇女。③合并有精神病、语言障碍或智力障碍者不能表述自己病情者。④伴有子宫肌瘤、子宫内膜异位症、闭经溢乳综合征、多囊卵巢综合征、卵巢早衰、高泌乳素血症、宫腔粘连(Asherman综合

征)等的患者。⑤有心脑血管病、糖尿病、结核病、甲状腺、肾上腺等内分泌疾病,乳腺增生等外科疾病,先天性疾病及癌症患者等。凡有上述标准之一者,即予排除。

**1.1.6 设计调查表** 参照全国高等中医药院校规划教材《中医妇科学》<sup>[3]</sup>,《中药新药临床研究指导原则》(2002年版)的诊断标准及证候分型标准,设计月经过少患者中医证候调查表,包括一般情况,月经史及孕产史,中医症状和体征条目,实验室检查,知情同意五部分。病情资料主要包括现病史、既往史、家族史、职业等。中医病症条目包括月经周期、经色、经质等主要症状及痛经、二便、带下等兼证及舌脉等30项内容。

## 1.2 仪器与试剂

**1.2.1 主要仪器** Eppendor 9700型PCR仪(宝杰罗生物科技有限公司),Eppendorf 5810R型离心机(深圳市万千科技有限公司),Eppendorf 5417c型离心机(济南博鑫生物技术有限公司),紫外分光光度计(N. ultrospec2000 Pharmacia Biotech公司),测序仪(美国ABI 3730XL)。

**1.2.2 主要试剂** XbaI酶(ER0683,fermentas),PvuII酶(ER0635,fermentas),Taq酶(51206,纯度95%),dNTPs(51206,纯度2 mmol·L<sup>-1</sup>),Mg<sup>2+</sup>(51206,纯度25 mmol·L<sup>-1</sup>),基因组提取试剂盒(120522),胶回收试剂盒(60202),DNA 100 bp Marker(70503),引物及探针试剂盒(合成),均为北京天恩泽生物工程技术服务公司。

## 1.3 研究方法

**1.3.1 DNA的提取** 取研究对象空腹血5 mL,用EDTA抗凝,样本编号,记录。采用蛋白酶K消化-饱和氯化钠盐析法提取外周血白细胞DNA,-20℃保存备用。

**1.3.2 ERa基因PvuII,XbaI多态性检测** 主要采用PCR-RFLP方法,①PCR引物设计:引物由天恩泽技术服务有限公司合成。上游引物序列:5'-CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCCTATTCTC-3';下游引物序列:5'-TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTCGATTATCTGA-3'。②PCR检测:总反应体系为20 μL,由PCR Master Mix 11.2 μL,上游引物1.0 μL,下游引物1.0 μL,模板DNA 1.0 μL,灭菌水5.8 μL。混匀后按下述循环扩增:96℃预变性3 min,96℃变性20 s,60℃退火30 s,72℃延伸20 s,72℃保温延伸5 min,共25个循环。取扩增后的产物8 μL,加10×Loading Buffer 1 μL,上样于2%含溴化

乙锭琼脂糖凝胶上电泳(1×TBE缓冲液,75 V,15 mA电泳30 min);切下目的片段,用天恩泽公司胶回收试剂盒(60202)回收于EP管中备用。③RFLP检测:应用限制性内切酶PvuII和XbaI分别对PCR产物进行酶切。取7 μL备用模板(PCR产物)做酶切,酶切体系(PvuII和XbaI相同)包括10×buffer 2 μL,切酶(PvuII或XbaI)1 μL,模板7 μL,灭菌水10 μL,37℃孵育4 h;分别取PvuII和XbaI酶切产物各10 μL,于2%琼脂糖凝胶(含溴化乙锭)上电泳(1×TBE缓冲液,75 V,15 mA电泳60 min)于紫外透射仪灯下观察结果。④限制性内切酶酶切分析,使用PvuII内切酶可分出3种基因型。PP型(CC型):终产物为1.3 kba的1条带,因T突变为C,而不能为PvuII内切酶所识别切开,故只有1条带。pp型(TT型):终产物为850,450 bp的2条带,因T未突变为C,能被PvuII内切酶切开,故有2条带。Pp型(CT型):终产物为1.3 kba,850,450 bp的3条带,部分有T突变为C,因此突变部分有2条带,而未突变部分只有1条带,总共有3条带。同样道理,使用XbaI酶切也可分出3种基因型。XX型(GG型):1.3 kba 1条带。xx型(AA型):900,400 bp 2条带。Xx型(GA型):1.3 kba,900,400 bp 3条带。(以上大写字母表示存在点突变而使该酶切位点消失,小写字母表示存在该酶切位点。)

**1.4 统计学分析** 采用拟合优度 $\chi^2$ 检验判断实验组与对照组各基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡,两组各基因型频率和等位基因频率分布检验采用 $\chi^2$ 检验或确切概率法(Fisher's Exact Test),并计算比值比(odds ratio, OR)和95%的可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。P<0.05为有统计学意义。均在SPSS 16.0软件包上完成。

## 2 结果

**2.1 ERa PvuII在月经过少不同中医证候中的分布** P等位基因型频率=PP基因型频率+(Pp基因型频率/2),p等位基因型频率=pp基因型频率+(Pp基因型频率/2),X及x等位基因型类似方法计算。

PvuII基因型在肾虚、血虚、血瘀型月经过少的分布经Fisher确切概率法检验有统计学差异(P<0.001),Pp基因型的构成比:肾虚型<血虚型<血瘀型,经Fisher确切概率法检验有统计学差异(P<0.001),肾虚型与血瘀型经卡方检验有统计学意义[P<0.001, OR=0.041, 95% CI(0.009, 0.2)];肾虚型与血虚型经卡方检验有统计学意义[(P<

0.001, OR = 0.048, 95% CI(0.01, 0.236)]; pp 基因型的构成比:肾虚型 > 血虚型 = 血瘀型,经 Fisher 确切概率法检验有统计学差异 ( $P < 0.001$ ),肾虚型与血瘀型经卡方检验有统计学意义 [ $P < 0.005$ , OR = 39.545, 95% CI(4.926, 317.454)],肾虚型与血虚型经卡方检验有统计学意义 [ $P < 0.005$ , OR = 34.273, 95% CI(4.229, 277.735)]。

表 1 不同中医证候中 ERa 基因 PvuII 分布

Table 1 Different TCM syndromes and estrogen receptor-a gene PvuII polymorphisms

中医证型	例数	基因型/例(%)			等位基因型/例(%)	
		PP	Pp	pp	P	p
肾虚	80	4(5)	18(22.5)	58(72.5)	26(16.25)	134(83.75)
血虚	14	1(7.14) <sup>1)</sup>	12(85.71) <sup>1)</sup>	1(7.14) <sup>1)</sup>	14(50) <sup>1)</sup>	14(50) <sup>1)</sup>
血瘀	16	1(6.25) <sup>1)</sup>	14(87.5) <sup>1)</sup>	1(6.25) <sup>1)</sup>	16(50) <sup>1)</sup>	16(50) <sup>1)</sup>

注:肾虚与血虚及血瘀组之间比较<sup>1)</sup> $P < 0.001$ (表 2 同)。

## 2.2 ERa XbaI 在月经过少不同中医证候中的分布

XbaI 基因型在肾虚、血虚、血瘀型月经过少的分布经 Fisher 确切概率法检验有统计学差异 ( $P < 0.001$ ), Xx 基因型的构成比:肾虚型 < 血虚型 < 血瘀型,经 Fisher 确切概率法检验有统计学差异 ( $P < 0.001$ ); xx 基因型的构成比:肾虚型 > 血虚型 > 血瘀型,经 Fisher 确切概率法检验有统计学差异 ( $P < 0.001$ ),肾虚型与血瘀型经卡方检验有统计学意义 [ $P < 0.001$ , OR = 55.588, 95% CI(6.849, 451.1914)],肾虚型与血

P 等位基因在不同中医证候间的分布经  $\chi^2$  检验有统计学意义 ( $P < 0.001$ );肾虚型的 P 等位基因构成比小于血虚型经  $\chi^2$  检验有统计学意义 [ $P < 0.001$ , OR = 0.194, 95% CI(0.083, 0.455)];肾虚型 P 等位基因构成比小于血瘀型,经  $\chi^2$  检验有统计学意义 [ $P < 0.001$ , OR = 0.194, 95% CI(0.086, 0.436)]。见表 1。

虚型经卡方检验有统计学意义 [ $P < 0.005$ , OR = 7.412, 95% CI(1.991, 27.589)]。

X 等位基因在不同中医证候间的分布经  $\chi^2$  检验有统计学意义 ( $P < 0.001$ );肾虚型 X 等位基因构成比小于与血虚型,经  $\chi^2$  检验有统计学意义 [ $P = 0.001$ , OR = 0.228, 95% CI(0.091, 0.57)];肾虚型 X 等位基因构成比小于血瘀型,经  $\chi^2$  检验有统计学意义 [ $\chi^2 = 27.478$ ,  $P < 0.001$ , OR = 0.127, 95% CI(0.054, 0.296)]。见表 2。

表 2 不同中医证候 ERa 基因 XbaI 分布

Table 2 Different TCM syndromes and estrogen receptor-a gene XbaI polymorphisms

中医证型	例数	基因型/例(%)			等位基因型/例(%)	
		XX	Xx	xx	X	x
肾虚	80	1(1.25)	16(20)	63(78.75)	18(11.25)	142(88.75)
血虚	14	0(0) <sup>1)</sup>	10(71.43) <sup>1)</sup>	4(28.57) <sup>1)</sup>	10(35.71) <sup>1)</sup>	18(64.29) <sup>1)</sup>
血瘀	16	1(6.25) <sup>1)</sup>	14(87.5) <sup>1)</sup>	1(6.25) <sup>1)</sup>	16(50) <sup>1)</sup>	16(50) <sup>1)</sup>

## 3 讨论

疾病易感基因多态性与中医证候学存在着共同的作用基础<sup>[11]</sup>。因此通过研究基因多态性遗传性质与中医证候的相关性是必要的,是有研究价值的。人类基因组的破译,为阐明疾病发生的分子机制,设计诊断、治疗和预防的新方法提供了可能性,也为中医药与现代生命科学沟通,寻求新的研究与发展领域开辟了新途径<sup>[12]</sup>。不同的证型可能存在不同的基因组学基础和背景,相关基因多态性表达可作为各证型之间不同临床表现的分子遗传学依据。而基因组学认为基因表达差异及基因序列的多态性

(即群体中正常个体的基因在相同位置上存在差别)又决定了个体的差异,可见证候与基因表达差异及基因多态性之间存在着密切的内在联系<sup>[13]</sup>。用基因多态性遗传标识与中医证候进行相关性研究是有意义的。

关于月经过少的中医证候与基因多态性的研究,目前还没有文献报道,治疗多以辨证论治为基础给予中药,如王肯堂在《证治准绳》中指出本病的治疗原则为“经水涩少,为虚为涩,虚则补之,涩则濡之”。月经过少主要与肾、肝、脾三脏密切相关,治疗宜通过补益肝脾肾之不足,疏肝理气,化痰理气

瘀等使冲任通畅,胞脉充盈,则经行正常。王永炎等<sup>[14]</sup>认为本病分气血亏虚、肾阳亏虚、瘀滞胞宫、痰湿阻滞四证,分别应用四物汤、大补元煎、当归活血散、芍归六君子汤辨证治疗。金维新等<sup>[10]</sup>认为本病分血虚、肾虚、血瘀、痰阻四证,分别应用人参养荣汤加减、归肾丸、桃红四物汤、苍附导痰丸辨证论治。夏桂成<sup>[15]</sup>则认为月经过少主要因阴血虚、气滞、血寒、痰湿引起,故分别用小营煎、七制香附丸、温经汤、苍附导痰丸加减辨证治疗。本课题通过研究发现月经过少患者中,ER $\alpha$ 基因多态性与月经过少中医证候存在相关性,p和x等位基因,pp型和xx型可能是肾虚证月经过少的易感基因。通过本实验的研究,为月经过少中医证候学提供现代生物学诊疗依据,通过基因多态性与证候的相关性研究,期望将来可根据不同基因型,为疾病的诊断和病因学研究提供依据,为中医的治疗提供基础研究,为中医病证客观诊断、治疗和提供科学依据。

此外,笔者在进行调查问卷过程中发现月经过少可能与社会压力增加、不良的生活方式等有关。社会-心理等诸多不良因素共同作用,影响了机体内稳态,引起了基因表达模式的改变。因此月经过少患者应该注意以下几方面调护:首先要保持生活有规律,保持心态平和,尤其是对于血瘀证的月经过少患者更应该生活规律、调整心态。其次注意饮食均衡,营养丰富,尤其是对于血虚证的月经过少患者更应该加强营养。另外要防止受寒,一定要注意经期勿冒雨涉水,以免发生血瘀证月经过少。

[参考文献]

[1] 孙炜,李庆云,宋洪平,等. 甲亢患者性激素变化[J].

放射免疫学杂志, 2001,9(3):166-167.

- [2] 尧传翔. 人流后月经量少的临床特征与治[J]. 医学信息, 2009,1(5):32-35.
- [3] 袁萍,蒋荣超. 补肾益血汤治疗人流术后月经量少58例[J]. 中国中医急症, 2005,14(9):861-863.
- [4] 韦志炜. 153例月经过少患者的性激素检测结果分析[J]. 中外妇儿健康, 2011(5):50-53.
- [5] 袁瑞,乐爱文,姚珍薇,等. ER, PR, VEGF及其受体在原因不明月经过少发病机制中的作用[J]. 重庆医科大学学报, 2007,32(1):48-51.
- [6] Goffin F, Munaut C, Franken F, et al. Expression pattern of metalloproteinases in cycling human endometrium [J]. Biol Reprod, 2003, 69(3):976-984.
- [7] 马秀兰. EmAb和AoAb与月经过少的相关性及其在中医证型中的分布差异[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2008.
- [8] 林晓华,贾云波,金哲,等. ER $\alpha$ 基因多态性与月经过少相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2014,37(6):424-426.
- [9] 冯力民,夏恩兰,丛捷,等. 应用月经失血图评估月经血量[J]. 中华妇产科杂志, 2001,36(1):51-53.
- [10] 金维新,李竹兰. 中医妇科学[M]. 北京:科学出版社, 1994:112-115.
- [11] 董昌武,高尔鑫. 从易感基因的多态性探讨原发性高血压中医证候实质的思考[J]. 中医杂志, 2006,47(12):1-3.
- [12] 李戎,阎智勇,李文军,等. 创建“中医证候基因组学”的可行性[J]. 中国中医药现代远程教育, 2003,1(2):34-35.
- [13] 尹耀慧,易振佳,金益强. 证候基因组学深入研究的思考[J]. 湖南中医杂志, 2006,26(6):1-3.

[责任编辑 邹晓翠]