

·文献综述·

唾液检测的应用进展

谢梦洲^{1,4}, 贺佐梅¹, 周小青¹, 吴正治^{1,2,3*}

(1.湖南中医药大学中医诊断国家重点学科, 湖南 2011 数字中医药协同创新中心, 湖南 长沙 410007;
2.广东医学院附属福田医院, 广东 深圳 518033; 3.深圳大学第一附属医院, 广东 深圳 518035;
4.抗肿瘤中药创制技术湖南省工程研究中心, 湖南 长沙 410007.)

[摘要] 唾液检测是一种近年兴起的、研究比较热门的医学检查方法。唾液中存在反映全身健康状况的生物标志物, 其蕴含着大量的生物信息。与尿液标本相比, 唾液具有可实时采样的优点。与血清标本相比, 唾液采集安全方便, 无创伤, 无血源性疾病传播的危险, 患者无痛苦, 易于接受。唾液检测正成为当前无创检验领域最具潜力和应用前景的研究热点。总结回顾唾液检测技术的发展现状, 及其在疾病诊治、药物水平检测、心理学研究、法医取证、职业和环境医学及中医辨证客观化研究方面的进展, 可为进一步研究提供参考。

[关键词] 唾液检测; 诊断; 生物标志物

[中图分类号] R76; R241

[文献标识码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.02.021

Advance on the Application of Salivary Diagnostics

XIE Mengzhou^{1,4}, HE Zuomei¹, ZHOU Xiaoqing¹, WU Zhengzhi^{1,2,3*}

(1.2011 Collaborative Innovation Center of Digital Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2.The Futian Hospital Affiliated to Guangdong Medical Institute, Shenzhen, Guangdong 518033, China; 3.The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518020, China; 4.Hunan Engineering Research Center for the Technology of Creation & Manufacture of Chinese Medicine for Anti-tumor, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] Saliva test is a kind of research popular in recent years. The biomarkers in saliva could reflect systemic health condition, it contains abundant bioinformations. Compared with urine specimen, saliva has the advantages of real-time sampling. Compared with the serum specimens, saliva collection is safe, noninvasive, no risk of spreading the blood-borne diseases, patients are easy to accept. Saliva test is becoming the most potential and application prospect in current noninvasive test field. Here it will be elaborated on the research progress in clinical diagnosis and therapeutic application, drug level monitoring, psychological research, forensics, etc. of saliva testing, to provide references for further study.

[Keywords] saliva testing; diagnosis; biomarkers

唾液样本采集具有简便性、无创性, 样本易于储存和运输, 相对于传统检测方式(血液、尿液、组织检测)具有明显的优势, 且唾液检测不仅可特异性的监测相关唾液腺的疾病(梗阻性、炎症性等), 还可对人整体机能状态进行评估, 因此唾液研究也成为广大研究者的关注热点之一。因研究者众多、研究成果繁杂, 本文分别从唾液检测在疾病、法医

取证、心理学研究、药物水平检测、中医辨证客观化研究等方面的应用将其作一总结, 明确唾液检测的发展现状, 总结目前取得的成果以及存在的问题, 为临床应用研究及日后的研究方向提供参考。

1 唾液检测的应用

1.1 疾病研究

[收稿日期] 2015-01-24

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81273665); 湖南中医药大学中医诊断国家重点学科开放基金项目(201401); 湖南省 2011 数字中医药协同创新中心。

[作者简介] 谢梦洲, 女, 在读博士研究生, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事中医诊断学研究。

[通讯作者] * 吴正治, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: szwz001@163.com。

唾液样本采集具有简便性、无创性,并且易于储存和运输。这种无创性采集对于血友病患者、婴幼儿、老年人等人群,相对于血液样本采集具有明显优势,也提高了需要频繁采样进行疾病进展监测、临床治疗效果监测患者的依从性,无需特殊训练的采血人员及特别的仪器,降低了病人及医护人员的交叉感染风险,尤其减少了人类免疫缺陷病毒(HIV)和肝炎病毒的感染率^[1]。唾液中包含的大量生物信息可应用于:疾病早期检测与诊断、治疗措施的制定、监测疾病的进展以及治疗效果的判断。

1.1.1 感染性疾病 唾液检测在感染性疾病中的应用研究是相当广泛的,包括细菌、病毒、寄生虫、真菌性感染性疾病。可以应用唾液进行细菌感染性疾病的病原学、治疗药代学的检测,Haririan H等^[2]分析侵略性牙周炎和慢性牙周炎的微生物时,发现唾液检测可作为潜在的方法代替龈下菌斑的检测。Troeltzsch M等^[3]对1985年~2013年公开发表的有关涎腺炎治疗的临床文献进行系统评价,发现唾液中包含引起涎腺炎的所有细菌谱,并且头孢菌素类及氟喹诺酮类抗生素在唾液中具有显著的药代动力学特性,这有助于指导细菌性涎腺炎的治疗用药。唾液检测对HIV抗体检测的敏感性和特异性高(95%~100%),与血液检测具有同样的准确性,因为HIV患者的唾液分泌物中具有大量抗感染活性功能的蛋白^[4-5],因此唾液检测已广泛应用于HIV病毒的检测。此外,唾液检验在结核杆菌、幽门螺杆菌、志贺氏菌、变形链球菌、登革热病毒、人乳头瘤状病毒(HPV)^[6]、细小病毒、轮状病毒寄生虫感染性疾病(在利什曼原虫病、疟疾等)以及真菌感染性疾病的诊断方面均有相关研究报道。可见,唾液检测在感染性疾病不但具有诊断价值,并且可以为临床治疗方案的制定提供指导。但是,有关致病微生物、代谢产物或药物浓度在唾液中的检出浓度与血液中浓度的具体相关性尚无准确标准。

1.1.2 肿瘤 唾液检测可作为肿瘤辅助诊断途径之一,增加诊断的特异性和敏感性。几乎所有的肿瘤性疾病,其早期诊断是良好预后的关键所在,因此唾液检测在肿瘤研究领域大有用武之地。目前,唾液已作为口腔鳞状细胞癌(OSCC)的诊断媒介,其唾液分析物如蛋白质、mRNA、DNA已被用于OSCC的诊断。OSCC患者唾液中可检出lncRNA、miRNAs、CA125,乳酸脱氢酶水平增高、硝酸盐和亚硝酸盐增多,唾液皮质醇分泌增多表明唾液中的激素可作为

OSCC临床分期的指标^[7-11]。在食管癌患者唾液中miRNA-144高度表达,可作为食管癌早期诊断的基因标志物^[12]。唾液检测在肿瘤性疾病的各方面(诊断、病情变化监测、临床分期、治疗效果检测)均具有潜在应用前景。

1.1.3 心血管疾病 Mirzaii-Dizgah等^[13]通过发现,急性心肌梗死患者唾液中肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)水平比正常人水平明显升高,且CK-MB在唾液中的浓度与血液中的浓度呈很好的正相关性。Foo JY等^[14]发现,心衰患者唾液中氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)浓度较正常人高,而且唾液NT-proBNP免疫分析显示其具有很好的临床灵敏性(82.2%)和特异性(100%)。因此,唾液诊断可作为临床上诊断急性心肌梗死、心衰的一个简单易行的工具,可早期发现病情,早期治疗,减轻症状、降低病死率。

1.1.4 内分泌性疾病 内分泌性疾病患者的唾液中往往能检测到相关特异性生物标志物。临床上唾液1,5-AG已成为评价短期血糖控制情况的可靠指标(与血糖水平及糖化血红蛋白水平呈负相关),也可作为糖尿病全国性的普查指标^[15]。1型糖尿病患儿唾液N-乙酰基-β-D-氨基己糖苷酶的活性较正常儿童明显增高^[16],2型糖尿病患者唾液多聚免疫球蛋白受体(pIgR)、肌动蛋白相关蛋白3(Arp3)、碳酸酐酶同工酶(CA VI)以及白介素1受体拮抗剂(IL-1Ra)出现下调,而丝束蛋白2(PLS-2)、人白细胞弹性蛋白酶抑制剂(LEI)、免疫球蛋白丁(IGJ)链出现上调^[17]。诊断库欣综合征的一个非常可靠的方法就是通过测量唾液皮质醇夜间升高水平。然而,唾液皮质醇的测量在肾上腺机能不足方面的诊断尚未建立^[18]。

1.1.5 自身免疫性疾病 唾液检测在自身免疫性疾病(例如干燥综合征、多发性硬化症、乳糜泻等^[19])也有特征性的生物指标。干燥综合征(SS)患者唾液蛋白检测显示乳铁蛋白、β2微球蛋白、溶菌酶C以及半胱氨酸蛋白酶抑制剂水平均增加,而唾液中的淀粉酶和碳酸酐酶均减少^[20],此外,因SS及其他原因(神经系统失常、药物、放射损伤等)导致的口干症,检测唾液中的细胞因子、嗜铬素A(CGAs)、分泌性免疫球蛋白A(SigA),也可以有助于口干症的诊断及疾病状态的检测^[21]。

1.1.6 其他系统疾病 唾液检测还可用于神经系统疾病(脑瘫、阿尔茨海默病)、遗传性疾病(囊性纤维化)、肾脏疾病、厌食症、贪食症、蛋白质-能量营养不

良等各系统疾病的研究^[22-25]。

1.2 心理学研究

传统的心理评估大多采用问卷调查、心理测试等非客观手段,若将唾液研究应用于心理学研究,有望通过测定唾液生物标志物的浓度,从微观分子水平对人体心理状态进行客观化的评估。Sigurdsson B等^[26]对534名男性受试者进行社区调查,对其中65名具有抑郁症状患者及69名随机对照正常男性的唾液进行测定,结果发现夜间唾液中睾酮水平明显升高,这与男性抑郁症的患病具有相关性,同样存在的问题是这种相关性还有待进一步的量化研究。

1.3 药物水平的检测

唾液检测可对体内的药物水平进行无创实时监测,对治疗具有监护价值(例如普鲁卡因酰胺,其唾液浓度和药物作用间的相关性比血浆浓度更好^[27]),亦可应用于药代学和药效学研究。但是唾液中药物浓度与血药浓度的相应关系尚不明确,并且不同的药物透过唾液-血液屏障的程度不一,这为实验研究带来了困难。非法药品使用的快速检验,也可以通过直接检测唾液中的甲基苯丙胺、可卡因、3,4-二亚甲基、疏水性多孔硅阵列实现^[28]。也可用来检测毒性药物羟丁酸(GHB)水平,因为唾液中药物的含量与血液中的含量具有相关性^[29]。

1.4 法医取证

唾液检验已被广泛用于法医取证。因为唾液比血液及尿液等其他体液中获取的DNA的质量和产量都比较好,且存储时间相对长,降解不显著^[30]。外源性DNA倾向于存在于受害者的唾液中,因此唾液检测可提供有价值的法医证据^[31],对犯罪嫌疑人唾液斑进行DNA鉴定,可推断犯罪嫌疑人的性别、年龄甚至自然发色^[32]。

1.5 职业和环境医学

唾液生物标志物在职业压力性疾病和重金属中毒的诊断尚占有重要地位。与职业压力有关的唾液生物标志物可分为2种:唾液皮质醇增高(与慢性压力有关),唾液IgA和溶菌酶减少(与急性压力有关)。职业金属,例如铅和镉,也可从唾液中检测出来,唾液中的镉浓度比血液中的浓度高。然而在分析铅中毒时,仅限于高铅暴露中毒。

1.6 中医辨证客观化研究

唾液为涎、唾二者合体,涎为脾之液,唾为肾之液,故由脾肾所主,国内目前有许多研究是基于“唾液-脾肾相关”假说而建立的。中医理论认为,“口为

脾之官”、“脾气通于口”,一般认为脾对唾液的作用是主要的、较为直接的^[33]。脾与胃以膜相连,通过经脉相互络属而构成表里相合关系,脾与胃纳运相成,升降相因,燥湿相济,共同完成水谷精微的受纳、转运。《素问·经脉别论》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”,涎唾为人体津液代谢的形式之一,其正常与否,是人体脏腑功能活动正常与否的重要反应之一,因此可以通过观察唾液的变化来窥测消化系统、呼吸系统、泌尿系统等各系统疾病状况。唾液变化与血液生理变化密切相关,人体血液蛋白总量升高,唾液蛋白含量也相应升高,这为中医“津血同源”的理论提供了佐证。唾液检测在中医辨证客观化研究方面也有大量研究应用。

1.6.1 唾液蛋白组学与中医辨证客观化研究 唾液蛋白组学与中医证型的相关性研究方面已有一定进展。舌苔是中医辨证的主要依据之一,张晓丽等^[34]将唾液蛋白质组学技术运用于中医舌苔原理与微观辨证学的研究,发现不同舌苔与唾液蛋白质组具有相关性,并认为舌苔原理研究的进一步突破,有赖于以分子整体观为基础的技术方法学的突破。曹美群等^[35]对比乳腺癌肝郁气滞证和肝肾阴虚证患者唾液蛋白质得到差异蛋白指纹图谱,并建立相关病证结合分子诊断模型。张晓丽等^[34]还用蛋白质组学质谱技术筛选胃癌、慢性胃炎及消化性溃疡患者不同舌苔的唾液蛋白质差异表达谱,进一步得到了消化系统疾病患者不同舌苔的唾液蛋白指纹质谱。蛋白质是生命活动的本质,而“证”是在中医理论的指导下,对疾病发展到某一阶段的病因、病位、病性、正邪关系及病势等所作的高度概括,反映了疾病发展过程中各阶段的病理变化实质。因此,作为人体疾病某一阶段病因病位病性本质概括的“证”,必有其蛋白质组水平上的生命物质基础^[36]。将唾液蛋白组学与中医的证候研究相结合,有助于中医病证结合分子模型的建立。然而,当下研究尚有一定局限性,样本容量偏少,距离指导临床应用尚言之过早。

1.6.2 唾液代谢组学与中医辨证客观化研究 唾液的代谢组学研究是当今唾液研究的前沿领域,唾液代谢组学研究可为中医辨证提供客观化依据。霍云华^[37]对亚健康状态人群进行流行病学调查及其脾气虚证唾液代谢组学研究,发现亚健康脾气虚证唾液的代谢谱明显偏离正常人群,同样证实了“脾在液为涎”的中医理论具有科学性。然而,这方面研究尚

未深入,其结果的内在机理尚有待于进一步探究。

1.6.3 唾液中其他成分与中医辨证客观化研究 王文静等^[38]发现脾气虚组相对于非脾气虚组患者的酸刺激后唾液淀粉酶活性明显下降,丁维俊等^[39]发现肾阳虚患者相对于平和质者唾液菌群明显失调,这类证候与人体生态化的关联性指标可望为中医诊断提供新的参考指标。然而,当前此方面的研究相对较少,研究方向尚不明确,各项研究控制条件不一,缺少齐同可比性,权威性研究成果缺乏,尚需继续深入研究。

目前,针对唾液与人体生理、病理的关联研究,唾液的蛋白组学及代谢组学及唾液中各种生物标志物的研究是中医现代化研究的热点之一,有望为中医辨证客观化的实施提供理论依据。系统生物学是当前生命复杂体系研究比较公认的科学思维方式和研究手段,其采用系统的、综合的思路和手段从整体水平上动态地对一个集合体系(细胞、组织或生物体)的存在特征、活动规律和相互联系加以阐述^[40]。这一研究思路与中医学的整体观、个体观、动态观非常吻合,因此,广大生命科学研究者认为“组学”研究有可能成为中西医汇通的纽带^[41]。

2 讨论

将唾液检测应用到临床,是人类健康事业的一个重大飞跃,使唾液检测不再局限于实验室的研究,而是与临床实际应用相结合,对于口腔局部病变以及全身各系统病变的诊断发挥着很大的作用。

然而,唾液检测仍面临很多挑战。(1)正常人与疾病患者唾液中的成分及含量尚无统一的区分标准;(2)唾液中含有大量血清成分,尽管唾液检测及其与血液指标之间的相关性引起了广泛关注,但目前尚无标准化的研究;(3)唾液中的生物标志物能够反映某种疾病的存在,但尚缺乏此标志物与该疾病的确切诊断模型,说服力不够;(4)将唾液研究与中医病证研究相结合是相对空白地带。针对以上问题,我们可从以下方面进行改善:首先对正常人(不同年龄、性别、地区)的唾液标本进行大样本化研究,明确正常人体唾液中含有何种唾液成分及其相应的正常值范围,以及唾液与血液的相关性分析,建立数据库;其次进行多地区、多中心、多疾病的唾液标本大样本量分析,对比分析相应疾病与正常人唾液的成分及含量的差别;将相应疾病患者与正常人的唾液差异建立判别模型,采用大样本、多中心进行反复临

床验证,敏感性和特异性高者可运用于临床;加大唾液检测在中医证候方面的研究,将系统生物学的方法应用于中医证候的客观化、量化研究,或许可为中医诊断现代化研究带来突破性的进展。

随着分子生物学及分子技术的不断提升,组学(基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、糖组学以及宏基因组学)的各项技术广泛应用于唾液成分的识别和表征,研究对象包括DNA、RNA、蛋白质、代谢物和微生物^[42]。这些新技术的应用,极大地推动了唾液检测学的发展。唾液的各种组学研究,将成为日后唾液研究的重点。我们可以预见,不久的将来,唾液检测可更多地用于临床,减轻病患痛苦,早期、快速地诊断疾病,以及辅助中医证候客观性判断,实现医学的重大突破。

参考文献:

- [1] Lee YH, Wong DT. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases[J]. *Am J Dent*, 2009,22(4):241-248.
- [2] Haririan H, Andrukhov O, Bertl K, et al. Microbial analysis of subgingival plaque samples compared to that of whole saliva in patients with periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2014,85(6):819-828.
- [3] Troeltzsch M, Pache C, Probst FA, et al. Antibiotic concentrations in saliva: a systematic review of the literature, with clinical implications for the treatment of sialadenitis[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014,72(1):67-75.
- [4] Dalaney DP, Branson BM, Uniyal A, et al. Evaluation of the performance characteristics of 6 rapid HIV antibody tests[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(2):257-263.
- [5] Arora G, Sheikh S, Pallagatti S, et al. Saliva as a tool in the detection of hepatitis B surface antigen in patients[J]. *Compend Contin Educ Dent*, 2012,33(3):174-176, 178.
- [6] Ravi Banavar S, G S V. Diagnostic efficacy of saliva for dengue - a reality in near future. A piloting initiative. *J Clin Diagn Res*, 2014,8(3):229-232.
- [7] Tang H, Wu Z, Zhang J, et al. Salivary, lncRNA as a potential marker for oral squamous cell carcinoma diagnostics[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2013, 7(3):761-766.
- [8] Yoshizawa JM, Wong DTW. Salivary micro RNAs and oral cancer detection [J]. *Methods in Molecular Biology*, 2013,936: 313-324.
- [9] Balan JJ, Rao RS, Premalatha BR, et al. Analysis of tumor markers CA125 in saliva of normal and oral squamous cell carcinoma patients: a comparative study [J]. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 2012, 13(5):671-675.
- [10] Bernabe DG, Tamac AC, Miyahara GI, et al. Increased plasma and salivary cortisol levels in patients with oral cancer and their association with clinical stage [J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2012, 65(10):934-939.

- [11] Shetty SR, Chadha R, Baibu S, et al. Salivary lactate dehydrogenase levels in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2012, 8(2):123-125.
- [12] Wu W, Hou W, Wu Z, et al. miRNA-144 in the saliva is a genetic marker for early diagnosis of esophageal cancer[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2013, 33(12):1 783-1 786.
- [13] Mirzaii-Dizgah I, Hejazi SF, Riahi E, et al. Saliva-based creatine kinase MB measurement as a potential point-of-care testing for detection of myocardial infarction[J]. *Clin Oral Investig*, 2012, 16(3):775-779.
- [14] Foo JY, Wan Y, Kostner K, et al. NT-ProBNP levels in saliva and its clinical relevance to heart failure [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):48 452.
- [15] Mook-Kanamori DO, Selim MM, Takiddin AH, et al. 1,5-Anhydroglucitol in saliva is a noninvasive marker of short-term glycemic control[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3): 479-483.
- [16] Zalewska-Szajda B, Dariusz Szajda S, Waszkiewicz N, et al. Activity of N-acetyl-β-D-hexosaminidase in the saliva of children with type 1 diabetes [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2013, 67:996-999.
- [17] Chan HH, Rahim ZHA, Jessie K, et al. Salivary proteins associated with periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *International Journal of Molecular Science*, 2012, 13(4):4 652-4 654.
- [18] Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10):3 647-3 655.
- [19] Condò R, Costacurta M, Docimo R. The anti-transglutaminase auto-antibodies in children's saliva with a suspect coeliac disease: clinical study[J]. *Oral Implantol (Rome)*, 2013, 6(2): 48-54.
- [20] Malamud D. Saliva as a diagnostic fluid [J]. *Dental Clinics of North America*, 2011, 55(1):159-178.
- [21] Ohyama K, Moriyama M, Hayashida JN, et al. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome[J]. *Oral Dis*, 2015, 21(2):224-231.
- [22] Subramaniam P, Mohan Das L, Babu KL. Assessment of salivary total antioxidant levels and oral health status in children with cerebral palsy[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2014, 38(3):235-239.
- [23] Goncalves AC, Marson FA, Mendonca RM, et al. Saliva as a potential tool for cystic fibrosis diagnosis[J]. *Diagnostic Pathology*, 2013, 8:46.
- [24] Spielmann n, wong d. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives[J]. *Oral Dis*, 2011, 17(4):345-354.
- [25] Fonteles CS, Dos Santos CF, da Silva Alves KS, et al. Comparative proteomic analysis of human whole saliva of children with protein-energy undernutrition[J]. *Nutrition*, 2012, 28(7-8): 744-748.
- [26] Sigurdsson B, Palsson SP, Aevarsson O, et al. Saliva testosterone and cortisol in male depressive syndrome, a community study. The Sudurnesjamenn Study [J]. *Nord J Psychiatry*, 2014, 68(8):579-587.
- [27] 李端.唾液中治疗药物的检测[J]. *国外医学.药学分册*, 1979, 05: 302-307.
- [28] Guinan T, Ronci M, Kobus H, et al. Rapid detection of illicit drugs in neat saliva using desorption/ionization on porous silicon[J]. *Talanta*, 2012, 99:791-798.
- [29] Paoli Gde, Walker KM, Pounder DJ. Endogenous γ-hydroxybutyric acid concentrations in saliva determined by gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2011, 35(3):148-152.
- [30] Nunes AP, Oliveira IO, Santos BR, et al. Quality of DNA extracted from saliva samples collected with the Oragene DNA self-collection kit[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12:65.
- [31] Karmodyova N, Durdiakova J, Celec P, et al. Prevalence and persistence of male DNA identified in mixed saliva samples after intense kissing[J]. *Forensic Science International*, 2013, 7(1):124-128.
- [32] 最新DNA分析可以发现犯罪嫌疑人的自然发色 [J]. *科学世界*, 2011, 02:11.
- [33] 李翠娟,孙理军,巩振东.代谢组学与"肾在液为唾"理论的研究思考[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(9):2 854-2 856.
- [34] 张晓丽,王济国,曹美群,等.消化系统疾病不同舌苔唾液蛋白质组学的初步研究[J]. *中国中医药科技*, 2010, 17(4):336-338.
- [35] 曹美群,李映红,吴正治,等.唾液蛋白指纹图谱在乳腺癌中医辨证分型中的应用初探 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2011, 21(4): 200-203, 207.
- [36] 曹美群,吴正治.基于ITRAQ和生物信息技术筛选乳腺癌肝郁气滞证和肝肾阴虚证唾液差异表达蛋白[A]. *中华中医药学会.朱文锋学术思想研讨会暨中医诊断师资班30周年纪念大会论文集*[C].长沙;中华中医药学会:2012:6.
- [37] 霍云华.亚健康状态的流行病学调查及其脾气虚证唾液代谢组学研究[D].广州:第一军医大学,2007.
- [38] 王文静."唾液淀粉酶负荷试验"测定方法的改进及其在脾虚证辨证微观化的应用[D].广州:广州中医药大学,2011.
- [39] 丁维俊,杨红亚,杨杰,等.肾阳虚证患者唾液菌群初步研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2007, 21(1):43-46.
- [40] Kitano H. Systems Biology:a brief overview[J]. *Science*, 2002, 295:1 662-1 664.
- [41] 徐舒,蔡红兵,孙学刚,等.中医证候现代研究的"组学"发展之路 [J]. *医学与哲学(人文社会医学版)*, 2011, 32(1):71-72.
- [42] Cuevas-Cordoba B, Santiago-Garcia J. Saliva:a fluid of study for OMICS[J]. *OMICS*, 2014, 18(2):87-97.