

# 临床药理学知识模型构建研究\*

沈柳 侯丽 康宏宇 吴萌 郑思 李姣

(中国医学科学院/北京协和医学院医学信息研究所 北京 100020)

**[摘要]** 分析临床药理学知识表示与模型研究现状, 阐述临床药理学知识模型构建技术路线、知识来源、模型框架和具体方法, 以非小细胞肺癌为例介绍模型应用并对可行性进行验证, 最后提出不足并展望未来发展方向。

**[关键词]** 临床药理学; 知识模型; 非小细胞肺癌; 精准医学

**[中图分类号]** R-056 **[文献标识码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-6036.2018.04.012

**Study on Building of Clinical Pharmacology Knowledge Model** SHEN Liu, HOU Li, KANG Hong-yu, WU Meng, ZHENG Si, LI Jiao, Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College, Beijing 100020, China

**[Abstract]** The paper analyzes the current status of knowledge representation and knowledge models in clinical pharmacology, and expatiates the technical route, knowledge source, model framework and building methods of the clinical pharmacology knowledge model. Taking the non-small cell lung cancer as an example, it introduces that knowledge model application and verifies its feasibility, finally points out the shortage and discusses future trends of the study.

**[Keywords]** Clinical pharmacology; Knowledge model; Non-small cell lung cancer; Precision medicine

## 1 引言

临床用药中同一药物作用于不同个体产生的反应可能有明显差异, 其中一些患者可以有良好的治疗效果而另一些患者可能疗效甚微, 甚至出现严重不良反应。患者的基因、生活环境、生活习惯、社会环境等因素的差异都可能是这些药物反应个体差异产生的原因, 基因因素通常是这些个体差异的主要原因。研究药物基因组学和临床药理学对于提高

治疗效果、减少患者不良反应的出现有十分重要的意义。以 2003 年美国批准上市的吉非替尼 (Gefitinib) 为例, 该药对表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 基因突变患者的疗效更好, 而针对无 EGFR 突变的患者, 进行化疗的效果则会更优。

当前有许多药物基因组学、药学相关的知识库或知识组织系统, 如药物银行 (DrugBank)、药物基因组学知识库 (The Pharmacogenomics Knowledgebase, PharmGKB) 和一体化医学语言系统 (The Unified Medical Language System, UMLS) 中的一些本体资源等。目前的知识组织系统如 UMLS 虽整合多个生物医学领域的词表或词典, 但它是包括生物医学这个大领域的概念与关系, 不是针对临床药理学领域的知识进行表示, 相关概念关系过于宽泛, 缺乏针对性, 通常该类非针对性的知识组织系统十分

**[修回日期]** 2018-03-30

**[作者简介]** 沈柳, 硕士研究生; 通讯作者: 李姣, 副研究员。

**[基金项目]** 国家重点研发计划“精准医学本体和语义网络构建”(项目编号: 2016YFC0901901)。

庞大,直接应用会降低机器分析和用户使用的效率。目前基于语义网、本体等知识模型的知识组织方式,针对临床医生、临床药师用药参考的临床药理学领域的知识表示或知识模型的研究十分有限,因此构建临床药理学知识模型研究具有现实意义。本研究将探讨临床药理学知识模型的构建背景与目标、构建方法和系统体系并且以非小细胞肺癌治疗药物作为示例说明知识模型的概念关系,以期作为海量数据整合、管理的参考,促进疾病的精准预防、诊断与治疗。

## 2 相关研究现状

### 2.1 临床药理学知识表示

临床药理学是以人体为对象,研究药物与机体相互作用规律的科学。它以药理学和临床医学为基础,阐述人体对药物的代谢规律、药物与人体及药物之间的相互作用规律,对药物的安全性、有效性进行研究与评价<sup>[1]</sup>。临床药理学为指导临床的合理用药奠定基础,随着发展其研究内容越来越丰富,包括药物安全性、临床药物代谢动力学及临床药理学、遗传药理学、药物相互作用等<sup>[2-3]</sup>。国际上药学相关的知识表示与知识组织已经有比较成功的探索,如 RxNorm 是药品标准的“知识图谱”,它是临床药物标准命名表,以规范化形式(活性成分+剂量+剂型以及商品名称)来表示临床药物,用于共享数据,支持临床药物系统间的语义互操作<sup>[4]</sup>。此外《药事管理的标准医学术语集》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)主要适用于编码与药品、生物制品和其他医疗产品(如医疗设备和疫苗)相关的不良反应<sup>[5]</sup>,推动各国卫生当局和制药行业之间的产品安全性信息交流及监测。目前现有的药学相关知识表示主要围绕药物或其不良反应的规范化进行,对于药物和其他实体(如疾病、药物)间的关系表示研究较少,但这类研究是构建支持查询、推理的医学知识图谱的基础,对于临床用药过程中药物安全、疗效控制具有十分重要的意义。医学知识库如 DrugBank 主要涉及药物相关特征和药物靶标等信息, ClinVar 主要包括人类基因

变异和疾病关系信息, SIDER 主要涉及药物化学成分和药物不良反应及药物适应症,这几类知识库都广泛应用于基础和临床研究中。如果可以综合患者的疾病、遗传特征和药物相互作用等关键信息,可能对患者疾病的精准诊治提供更多数据支持。因此临床药理学知识模型的建立可以作为整合这些数据的工具,为药物的有效、安全应用和及时监测提供更全面的参考。

### 2.2 临床药理学知识模型

临床药理学知识模型应包含生物学多学科、多维度、多领域的知识结构框架,利用本体间的相互映射、语义关系组织来构建相互关联的知识体系,形成多层次、可推理的知识模型。目前已有学者对该类整合多学科本体信息知识模型进行一些探索并取得一定成效,使某些领域的医学知识的表示更加规范与全面。Michel Dumontier 等人<sup>[6]</sup>对药理学领域和遗传学领域的知识整合进行探索并构建药物基因组学本体。对于多学科领域的知识整合是精准医学发展的基础。该研究对于药物、基因、疾病等数据设计整合方案,以药物治疗为中心,包含药物基因相互作用、药物导致的不良反应。Sirarat Sarnitivijai 等<sup>[7]</sup>将药物不良反应、解剖部位、基因相关本体进行关联,构建新的知识网络。其首先利用数据挖掘方法从美国食品药品监督管理局不良事件报告系统提取与络氨酸激酶抑制剂相关的不良反应信息,这些信息已经过国际学用语词典(Medical Dictionary For Regulatory Activities, MedDRA)的标准化表示。在临床医生审编后将这些经 MedDRA 标准化的信息放入药物不良事件本体(Ontology of Adverse Events, OAE)的合适层级结构中,建立与 MedDRA 和解剖部位本体的语义关联,解剖部位知识组织由 Uber 解剖学本体(Uber Anatomy Ontology)提供。在完成上述步骤后,再与 GO 进行语义关联,描述该不良事件可能发生的分子机制。该类知识模型构建的思路、本体选取、本体间的语义关联情况都十分值得借鉴。Richard D. Boyce<sup>[8]</sup>构建药物基因组学的语义模型,利用 FDA 提供的包含药物基因组信息的药物标签提取药物——生物标记物关

系,用以指导概念间语义关系的构建。领域专家根据标签的描述,设定几大类关系:描述类、引用关联类和行为指导类。其中描述类包括药物的药代动力学和药效动力学的改变;引用关联类包括药物的有效成分、联合用药情况、患者患病情况、遗传变异信息及与一些药物基因组数据库的关联;行为指导类包括药物剂量调整、身体检查推荐、监测推荐和药物种类的推荐。国际上的临床药理学知识表示针对点与侧重点不尽相同,本研究旨在辅助临床医生用药参考,设定临床药理学知识模型框架,在知识模型指导下整合药理学、药物基因组学、遗传学、解剖学等数据,从而在药物治疗过程中有更加综合全面地考虑。本研究参照现有领域本体、专著、药物相关数据库,设定 3 大类核心概念,包括化学成分与药物、分子机制、疾病与表型。最后将 DrugBank、ClinVar 和 SIDER 中关于非小细胞肺癌的数据应用于该模型中,进而在数据填充方面验证模型的可行性。

### 3 临床药理学知识模型构建

#### 3.1 概述

知识模型 (Knowledge Model, KM) 是将知识进行形式化和结构化的抽象表示,以方便计算机理解与推理<sup>[9]</sup>。比较有代表性的知识模型有语义网络、概念图、资源描述框架 (Resource Description

Framework, RDF)、CommonKADS 知识模型框架、EXPECT 系统模型等<sup>[10]</sup>。本研究参考本体技术构建知识模型。本体是共享概念模型明确的、形式化规范说明<sup>[11-12]</sup>。生物医学本体定义生物医学领域的概念及属性,描述了概念之间的关系,明确表示医学领域的知识<sup>[13]</sup>。根据该知识模型的构建目的和覆盖范围选择概念和语义关系。临床药理学知识模型应包含临床中药物治疗和药理学的概念与关系,同时应包括疾病发生、发展、治疗等过程中分子机制的概念与关系。相关概念的获取需要遵循以下原则:概念清晰、复用专业词表概念、有领域专家指导。

#### 3.2 技术路线与知识来源

本研究技术路线,见图 1,首先确定研究的领域范畴,然后根据领域本体、领域数据库和专著等资源对其中的概念术语进行提取。提取的概念与术语可能存在语义交叉或重复的现象,因此需要进一步对概念进行归并去重处理。再根据领域知识设定概念层级,包括概念的层级关系和概念间关系的层级关系、在明确概念和概念间关系后,需要对概念和关系的 3 元组进行定义,如药物-治疗-疾病,基因-是...的诊断标记物-疾病等。概念及概念分类的选取参考美国国家癌症研究所、美国癌症协会、英国癌症研究中心及 UMLS 的相关概念设定及分类。

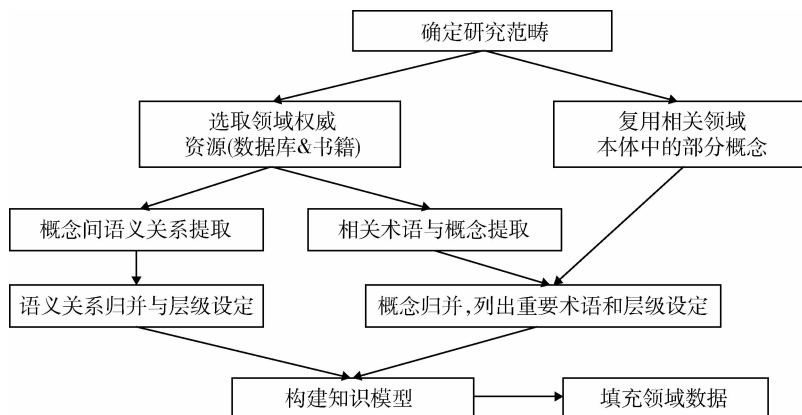


图 1 研究技术路线

### 3.3 知识模型体系

临床药理学知识模型中的概念与关系设定，见图 2，其中位于中央的为该模型内容的 3 大核心部分，即疾病与表型 - 分子机制 - 化学成分与药物以及三者之间的关系。图中虚线部分表示概念间的层级关系，如基因/变异是分子机制的下位类，其他的概念间关系用实线表示，实线上是概念间关系的具体表述。概念间关系设定是基于临床、生物信息学和现有生物医药数据库中对于疾病、基因和药物的关系描述需求，在进行概念归类后，设定共 34 类关系类型，图 2 所示的基本概念与关系是知识模型的核心设定，由于篇幅无法展开。知识模型的部分关系设定与示例，见表 1。

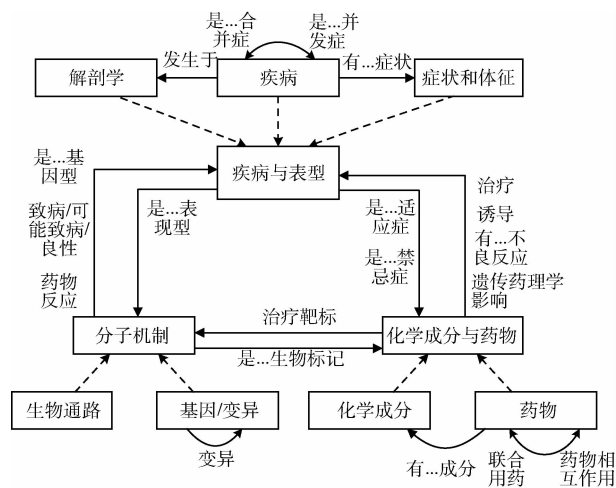


图 2 临床药理学知识模型 (部分)

表 1 知识模型部分关系设定与示例

关系	上位类	定义域	值域	定义	示例
不良反应的生物标记	是...的生物标记	基因	疾病	拥有该基因组/变异, 服某药可能产生不良反应	The presence of this single nucleotide polymorphism in VKORC1 is associated with reduction in acenocoumarol metabolism and increased risk of drug-related hemorrhage.
诊断生物标记	是...的生物标记	基因	疾病	拥有该基因组/变异, 则患有某种疾病	Human TP53 gene has been used as a biomarker for diagnosis of chronic lymphocytic leukemia.
药效生物标记	是...的生物标记	基因	药物	拥有该基因组/变异, 对某药物的药效会有影响	Human TP53 protein has been used as a biomarker for measuring the efficacy of iloprost in the treatment of lung neoplasm.
耐药性生物标记	是...的生物标记	基因	药物	拥有该基因组/变异, 对某种药物会产生耐药性	EML4 - ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors.
遗传药理学相关不良反应	遗传药理学影响	药物	疾病	服用该药物可能受基因突变影响产生某不良反应	Patients who carry this SNP are at a higher risk of experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir.
遗传药理学相关药效	遗传药理学影响	药物	疾病	服用该药物可能受基因突变影响产生治疗某种疾病的药效改变	Patients with this genotype have reduced metabolism of acetylsalicylic acid.
协同作用	药物相互作用	药物	药物	临床上会利用药物间协同作用增加疗效	Zoledronic acid is synergic with vinblastine to induce apoptosis in a multidrug resistance protein - 1 dependent way
拮抗作用	药物相互作用	药物	药物	临床上会利用药物间拮抗作用减轻不良反应	In vitro evidence suggests that antagonism may occur between erythromycin (a bacteriostatic drug) and penicillins (bactericidal drugs) when they are used against staphylococci

### 3.4 构建方法

3.4.1 概述 本研究利用 Protégé 本体编辑软件, 根据斯坦福大学医学院开发的 7 步法构建该知识模型。

3.4.2 确定其专业领域和范畴 临床药理学领域知识包括 3 大部分范畴, 即化学成分与药物、分子机制和疾病与表型。

3.4.3 考查复用现有本体的可能性 目前成熟的本体有很多, 还有很多相关的语义模型<sup>[8]</sup>可以参考, 根据本研究中知识模型涉及到的领域范围, 参考临床药物标准命名表 RxNorm<sup>[4]</sup>、解剖学基础模型 (Foundational Model of Anatomy, FMA)<sup>[14]</sup>和人类表型本体 (Human Phenotype Ontology, HPO)<sup>[15]</sup>, 复用其中的部分知识, 包括英文名称、定义、UMLS 编码、同义词和概念关系等。

3.4.4 列出本体中的重要术语 根据第 1 步的领域和范畴界定, 列出其中最主要的概念术语化学成分与药物包含下位类药物和化学成分, 分子机制包括基因/变异和生物通路, 疾病与表型包括解剖部位、疾病、症状和体征 3 大部分。

3.4.5 定义分类概念和概念分类层次 利用自顶向下的方法, 从最大的概念开始, 再将这些概念进行细化。如疾病与表型下位类的疾病中非小细胞肺癌可以根据分型、分期和组织类型分类。

3.4.6 定义类的属性 定义概念的注释属性, 即其来源、映射、描述、同义词等相关属性。在本体中概念间关系也通常作为对象属性出现。

3.4.7 定义属性的分面 属性的分面即属性取值类型、范围等相关内容。

3.4.8 创建实例 可以提取病历数据和开放获取的数据库中的数据对知识模型进行填充与验证。本研究提取了 DrugBank, SIDER, Clinvar 中的非小细胞肺癌的数据进行模型填充。

## 4 非小细胞肺癌临床药理学模型应用

### 4.1 概述

非小细胞肺癌是除小细胞肺癌外的所有肺上皮癌。最常见的非小细胞肺癌类型包括鳞状细胞癌、大细胞癌和腺癌。肺癌基因突变的发现推动了分子靶向治疗对于改善转移性癌症患者存活的研究进展<sup>[16]</sup>。其中常见的非小细胞肺腺癌的亚型可以按照特定的变异类型分为: EGFR、MAPK、PI3K 信号通路基因异常 3 种类型, 以此探究药物敏感性和对激酶抑制剂的耐药性的机制<sup>[17]</sup>。

### 4.2 分类

根据知识模型体系的设定, 将非小细胞肺癌相关概念与概念间关系填充至模型中。首先, 药物方面对非小细胞肺癌治疗药物进行分类, 分为化疗药物、免疫治疗药物、分子靶向药物 3 大类。其中分子靶向治疗的兴起和广泛应用引领着肺癌治疗的发展方向。因此对于靶向药物又细分为 4 大类: 靶向 ALK 基因变异、BRAF 基因变异、EGFR 基因变异的细胞和靶向肿瘤血管生长的药物。此外, 针对分子机制分为基因/变异和信号通路, 对于基因的变异, 参考 Linda Huang 等专家<sup>[18]</sup>构建的癌症基因组学数据分类模型, 分为 3 个主要大类: 拷贝数变异 (Copy Number Variation, CNV)、单核苷酸突变或插入缺失等变异及基因融合。对于知识模型第 3 大类疾病与表型, 为更清楚表示疾病或症状体征的发病部位, 将解剖学也纳入其中。考虑到临床治疗过程中不同类型肺癌药物治疗方案的针对性, 将非小细胞肺癌的分类从 3 个维度进行描述, 即癌症的分期、分级和组织学分类。从癌症组织学分类角度, 非小细胞肺癌包括肺腺癌、肺大细胞癌、肺鳞状细胞癌、未分化非小细胞肺癌和其他非小细胞肺癌; 从癌症分级角度, 分为非小细胞肺癌 1 级、2 级 3 级和 4 级; 从癌症分期角度, 分为 0 期、I 期、II 期、III 期、IV 期和隐匿期。非小细胞肺癌分类层级, 见图 3。

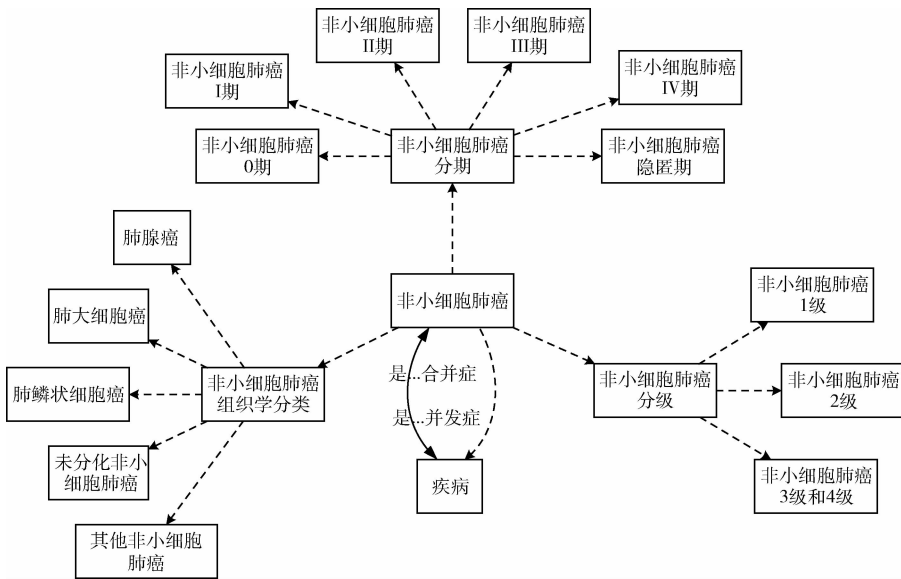


图3 非小细胞肺癌分类层级

### 4.3 示例

为更直观的理解该模型并利用现有开放数据库数据对模型的可行性进行初步验证，将 DrugBank, ClinVar 和 SIDER 中关于非小细胞肺癌的数据填充于该模型中。由于篇幅限制，仅列出其中部分数据，其中对于解剖部位与疾病、症状和体征的映射主要应用 MedDRA 进行关联，未在图中体现。药物

和其遗传药理学数据主要来自 DrugBank 的药物基因组数据库，药效生物标记和药物不良反应生物标记来源于 DrugBank 的药物基因组数据库和 ClinVar 数据库。不良反应和禁忌症的表示与 SIDER 中的描述形成映射，关于基因和变异的描述以及变异的致病性和产生药物反应的数据主要来自 ClinVar 数据库。数据样例，见图 4，如图所示非小细胞治疗药物伊立替康和顺氯氨铂的联合用药，患者的 UGT1A1

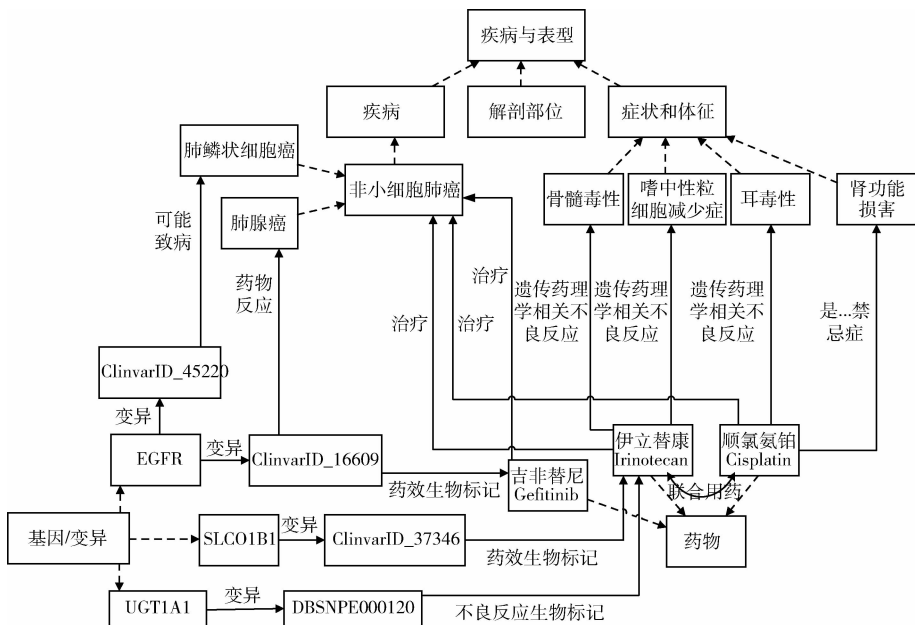


图4 临床药理学知识模型数据填充示例

基因发生 DBSNPE000120 中描述的变异时,可能会产生骨髓毒性和嗜中性粒细胞减少症,这些症状可以和 SIDER 中的不良反应症状产生映射。

## 5 结论

### 5.1 不足

本研究提出构建临床药理学模型的技术路线,构建方法和临床药理学知识模型体系,以非小细胞肺癌为例,将几个权威的涉及药物、基因、疾病间关系的数据库中数据填充至该知识模型中,以展示非小细胞肺癌相关的概念组织和数据的关联。在本研究实施过程仍然存在一些问题:(1)与权威且广泛应用的知识组织系统映射需要增加,方便数据的共享与系统间的互操作。(2)模型的完整性与实用性有待验证,模型的建立旨在指导临床医师用药,因此临床医学、药理学、遗传学和知识组织领域的专家对模型的指导和意见十分重要。(3)填充数据量较少,有些预设的知识模型中语义关系不适用或不出现在非小细胞肺癌领域中。今后的工作将对存在的问题做针对性的改进,建立更多与通用数据模型的映射和整合,利用专家咨询和问卷调查等方法,对模型进行多维度的评价并根据反馈进行改进,同时纳入更多的开放数据资源,如 PharmGKB, DisGeNET 以丰富语义表述,同时探索在病历中的应用,使整个模型更加完整和实用。

### 5.2 展望

随着计算机科学和信息技术的快速发展,健康医疗信息化的普遍应用,在医药服务、健康保健、医药卫生管理、医药研发、临床试验与科研等过程中产生大量的数据。医疗数据和组学数据的爆炸式增长,促进从大数据到知识的转化。在精准医学研究<sup>[19]</sup>的背景下,临床药理学研究与分子、基因层面信息的深度结合将会有更多新知识的发现。目前我国已经在精准医学研究领域开始构建大型的队列研究并建设大数据分析共享平台。从这些海量数据中挖掘潜在的健康医疗信息并转化为可用于临床诊治

的知识将产生巨大的实际效益。临床药理学知识模型的建立将分布在各类数据库中的药物数据资源按照知识组织系统模型重新整合,不仅可以提高医生的决策能力还可能促进新知识的产生,模型的完善和应用也将对临床医学和医学信息学领域产生十分重要的影响。

## 参考文献

- 1 徐淑云. 临床药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- 2 王怀良, 陈凤荣. 临床药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- 3 刘克辛. 临床药理学 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2012.
- 4 U. S. National Library of Medicine. RxNorm Overview [EB/OL]. [2018-01-24]. <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/rxnorm/overview.html>.
- 5 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. About MedDRA [EB/OL]. [2018-02-05]. <https://www.meddra.org/about-meddra/vision>.
- 6 Dumontier M, Villanuevarosales N. Towards Pharmacogenomics Knowledge Discovery with the Semantic Web [J]. Briefings in Bioinformatics, 2009, 10 (2): 153.
- 7 Sarntivijai S, Zhang S, Jagannathan D G, et al. Linking MedDRA<sup>®</sup> - Coded Clinical Phenotypes to Biological Mechanisms by the Ontology of Adverse Events: a pilot study on tyrosine kinase inhibitors [J]. Drug Safety, 2016, 39 (7): 697-707.
- 8 Boyce R D, Freimuth R R, Romagnoli K M, et al. Toward Semantic Modeling of Pharmacogenomic Knowledge for Clinical and Translational Decision Support [C]. San Francisco: AMIA Summit on Translational Science, 2013: 28-32.
- 9 Schreiber G T, Akkermans H. Knowledge Engineering and Management: the CommonKADS methodology [M]. Cambridge: MIT Press, 2000.
- 10 袁磊, 张浩, 陆剑峰. 面向领域知识的本体知识模型 XML 表示框架 [J]. 计算机工程, 2006, 32 (1): 186-188.
- 11 Gruber T R. A Translation Approach to Portable Ontology Specifications [J]. Knowledge Acquisition, 1993, 5 (2): 199-220.

(下转第 93 页)

息意识、信息能力、信息道德、信息安全的教育,培养学生对图书馆资源、网络信息资源的获取能力。注重理论课的教学模式,使学生更科学、有效掌握好文献检索的基本方法,如中国知网学术文献数据库、超星电子图书数据库、OFB 外文全文电子图书等。教育学生合理获取、利用文献信息,努力提高个人信息素养<sup>[8]</sup>。对于 2016 级大二的药学类专业学生,其对于信息素养和药学专业知识已有一定的掌握,学校可以开设相关药学专业信息课程,根据国内外药学专业信息资源的特点,对学生的文献检索知识进一步进行补充,加强对网络信息与现代检索技术相结合的资源获取方法的培养<sup>[9]</sup>。通过科学教学,不断强化药学类专业学生的信息意识,多方面培养学生分析和利用药学文献的能力。

#### 4 结语

21 世纪是信息时代,加强对中医药院校药学类专业学生信息素养的培养是时代的要求,也是全球医学教育最基本的要求。对于药学类专业学生的信息素养培养要逐步进行,中医药院校应充分发挥图书馆的优势,引导学生对图书馆资源的使用,开设药学文献检索等相关选修或必修课程,达到“双

赢”的效果,将科学的教育理论贯彻落实到实际的教育中,提高学生信息素养,促进祖国中医药产业的健康发展。

#### 参考文献

- 肖自力. 信息素养教育和高校图书馆的使命 [J]. 大学图书馆学报, 2005, (3): 2-5.
- 任慧玲, 黄利辉, 李海燕. 加强循证医学教育提高医学生信息素养—论医学文献检索教学 [J]. 医学情报工作, 2004, 25 (5): 390-392.
- 佟岩, 毕玉侠, 徐颖峰. 高校图书馆与大学生信息素质教育刍议 [J]. 医学信息学杂志, 2009, 30 (5): 92-93.
- 徐享王. 基于资源和知识的图书馆服务能力提升研究 [J]. 图书馆杂志, 2009, 28 (5): 12-15.
- 张仲男, 韩斌孝, 石昕, 等. 培养信息素养促进医学发展 [J]. 医学信息学杂志, 2008, 29 (10): 81-84.
- 殷一民, 肖凤玲, 何剑. 医学生信息素养现状调查研究 [J]. 医学信息学杂志, 2014, 35 (2): 62-64.
- 田瑞. 医科大学学生信息素养水平调查分析 [J]. 医学信息学杂志, 2014, 35 (3): 59-62.
- 朱玉兰, 唐伦刚. 大学生健康信息素养教育刍议 [J]. 医学信息学杂志, 2013, 34 (7): 93-95.
- 张云秋, 李玉玲, 沈涌, 等. 我国医学生信息素养教育发展策略研究 [J]. 医学信息学杂志, 2010, 31 (12): 2-5.

(上接第 68 页)

- Studer R, Benjamins V R, Fensel D. Knowledge Engineering: principles and methods [J]. Data & Knowledge Engineering, 1998, 25 (1-2): 161-197.
- 赵修文. 基于本体的医疗搜索引擎的设计和实现 [D]. 长沙: 国防科学技术大学, 2008.
- Structural Informatics Group. Foundational Model of Anatomy. [EB/OL]. [2018-01-25]. <http://si.washington.edu/projects/fma>.
- Köhler S, Vasilevsky N A, Engelstad M, et al. The Human Phenotype Ontology in 2017 [J]. Nucleic Acids Research, 2017, 45 (D1): D865.
- Di M M, Perrone F, Chiodini P, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of Docetaxel Administered Once Every 3 Weeks Compared with Once Every Week Second-line Treatment of Advanced Non-small-cell Lung Cancer

[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007, 25 (11): 1377-1382.

- National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ<sup>®</sup>) - Health Professional Version [EB/OL]. [2018-01-22]. <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>.
- Huang L, Fernandes H, Zia H, et al. The Cancer Precision Medicine Knowledge Base for Structured Clinical-grade Mutations and Interpretations [J]. Journal of the American Medical Informatics Association, 2016, 24 (3): 513-519.
- Collins F S, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine [J]. New England Journal of Medicine, 2015, 372 (9): 793-795.