

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.05.002

中医表型组学的概念与相关研究体系的构建

原淳淳¹, 王晶¹, 舒冰², 梁倩倩¹, 杨燕萍¹, 赵东峰¹, 徐浩¹, 孙悦礼¹,
张伟强³, 赵永见¹, 施杞^{1,2}, 唐德志¹✉, 王拥军^{1,2}✉

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路725号, 200032; 2. 上海中医药大学; 3. 复旦大学人类表型组研究院

[摘要] 提出中医表型组学是以中医核心理论为根本, 以大型“证病结合”人群队列为基础, 采用多学科联合和人工智能等手段, 从宏观、中观、微观水平上系统地、定性与定量结合地测定中医证病发生发展全过程中的表型集合及中药干预下的转归机制, 揭示中医现代科学内涵的一门学科。以大型“证病结合”人群队列为研究基础, 以多学科联合与人工智能为技术实现途径, 以中医经典理论科学内涵的阐释为研究内涵, 可构建中医表型组学研究体系。总结中医表型组学的主要研究任务为在全面获取各尺度表型基础上, 着眼于基因(先天之本)、环境(后天影响), 通过微观表型作用于中观、宏观表型的路径机制, 将宏观表型、中观表型和微观表型跨尺度关联, 最终系统绘制中国人群生理、病理的中医表型组学图谱, 实现中医的精准医学。

[关键词] 表型组学; 中医学; 队列研究; 多学科联合; 人工智能

表型 (phenotype) 是指种系、生物体、器官、组织或细胞等有机体可被观察到的结构和功能方面的特性。“表型组 (phenome)” 概念于 1997 年首次被提出^[1-2], 指的是在遗传和环境因素影响下, 生物体所有表型特征的总和。21 世纪初, 该概念被广泛引用^[3-4]。表型组学 (phenomics) 的提出与成熟则与组学技术的发展密切相关, 人类基因组工程完成之后, 兴起了由基因组学衍生的一系列“组学”研究, 如转录组学、代谢组学、蛋白质组学等, 表型组学亦萌芽于此时期^[5-6]。2002 年 Niculescu 和 Kelsoe 两位学者分别在精神病领域的实验研究中首先引用表型组学相关术语^[7]。2006 年, Niculescu 等^[8]提出用表型芯片 (PhenoChipping) 定量分析精神病表型, 奠定了表型可测且能实现高通量的目标。此后, 大型研究平台的建立促进了表型组学的应用, 如南澳大利亚大学表型组学与生物信息学研究中心及澳大利亚昆士兰大学斑马鱼表型组学中心^[9]。由此, 逐渐确立了表型组学的研究范

围, 其主要聚焦于生物体在不同环境条件下所有表现型特征 (表型组) 的高通量测定和解析。近年来, 随着中医学和表型组学交叉研究的发展和深入, 中医表型组学作为新兴交叉学科亟待建立。

1 中医表型组学的提出

建立于中国古典哲学基础之上的中医学, 以“取象比类”为认知世界的主要方法论。中医学论治疾病着眼点在“天、地、人”, 提倡“天人相应”“恒动观”“整体观”, 在漫长的发展过程中, 中医学积累了丰富的对人体外在表象的观察信息, 仅风寒感冒一证, 相关记载便浩如烟海。可以认为, 传统中医学是最早系统地观察并记载人体心理、行为、生理、病理、药物反应等各种表型的医学。随着科学技术的发展, 中医学认知人体的水平上升到分子层面, 相应地, 可观察的表型亦随之增多。近年来, 以王永炎院士^[10-11]、仝小林院士^[12]为代表的一批中医药学家对中医学与表型交叉研究的思路进行了探索, 为中医表型组学的建立奠定了基础。

本团队在长期理论探索和实践逐渐确立了中医表型组学的概念: 中医表型组学是指以中医核心理论为根本, 以大型“证病结合”人群队列为基础, 采用中医诊断学、中医体质学、环境科学、营养学、临床检验学、临床影像学、生物化学、细胞

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1704300); 国家自然科学基金(81730107, 81973883); 国家教育部“创新团队”计划(IRT1270); 国家科技部重点领域“创新团队”计划(2015RA4002); 上海市市级科技重大专项(2017SHZDX01)

✉ 通讯作者: 唐德志, dztang702@126.com, (021)64385700; 王拥军, yjwang8888@126.com, (021)64286239

分子生物学、基因组学、蛋白质组学、转录组学、生物信息学和人工智能等手段,在宏观、中观、微观水平上系统地、定性与定量结合地测定中医证病发生发展全过程中的表型集合及中药干预下的转归机制,揭示中医现代科学内涵的一门学科。其主要针对老年慢性病、骨退行性疾病等重大病种,面向国家和地方重大战略需求,发挥中医特色优势,以中医核心理论为根本、以临床患者为基石、以多学科联合为方法、以中药干预为手段、以基础机制为证据、以临床疗效为导向,在全面获取各尺度表型基础上,着眼于基因(先天之本)和环境(后天影响),通过微观表型作用于中观、宏观表型的路径机制,从而将宏观表型、中观表型和微观表型跨尺度关联,最终系统绘制中国人群生理、病理的中医表型组学图谱,建立系统性、标准化中医临床规范,为疾病预防、早期诊断、精准治疗、预后康复和新药开发等提供重要支撑,提高重大疾病的应对能力。

2 中医表型组学的研究基础——大型“证病结合”人群队列

2.1 建立中医大型队列的必要性

传统中医研究依靠典籍中的个体病案记录,缺乏同质的大规模人群研究。队列研究属于临床流行病学中的一种观察性研究方法,主要着眼于判定暴露因素与结局之间的因果关系及关联大小^[13]。其在检验病因假设、评价预防和治疗效果、研究疾病自然史中有不可替代的优势,且队列揭示的科学规律可信度高、外推性好,是很多国家制定公共卫生政策的主要依据^[13]。中医学发展史中,亦有类似的人群研究,如《伤寒杂病论》和《瘟疫论》的创作背景皆是基于疫病的大规模流行,但缺少长期的跟踪随访记录。国际上较早的、成功的大型队列为1947年的弗莱明翰队列(Framingham Study)及其遗产队列^[14-15],其持续观察了三代人(每代约5000人)的心脑血管健康情况,判定了系列风险因素且制定了多项行业指南,现代心脑血管病的诸多认知亦来源于该队列。

对罕见病而言,队列研究能收集足够数量的阳性病例^[16];对慢性病而言,队列研究能长期观察慢性病的发生发展^[17];对复杂系统疾病而言,50万级的大型队列是评估环境与基因交互影响、基因与基因交互的必备研究^[18]。根据古籍记载,中医学中不乏对奇病、怪病的记载,如血箭、交肠、奔豚等,想要对此进行系统研究,必须要利用大型队列收集一定数量的阳性病例。中医学是基于“整体

观”的复杂系统医学,以“天人合一”为指导的环境-心理-生理医学模式,在中医学诞生之初即关注多因素交互作用对人体的影响,大型队列则契合该特点。此外,“证病结合”规律的发现亦需要大规模的人群研究。因此,欲从现代科学角度揭示中医科学内涵,多维度的中医表型组学是未来趋势,而其研究基础则为大型队列。

2.2 现有中医队列对中医表型组学的贡献

上海中医药大学主持的基于社区人群的全中国多中心骨质疏松症队列(China Community-based Cohort of Osteoporosis, CCCO)^[19]是最早一批具有中医特色的大型“证病结合”队列研究之一,在中医表型组学研究方面已取得一定成果。1)中医体质表型与骨质疏松症的生态学研究:通过全国多中心社区队列研究,在18 180例人群中调查发现阳虚质在不同偏颇体质中构成比最高(19.1%),阳虚质人群骨质疏松症患病率最高(39.59%),进而在前瞻性研究中发现阳虚质、高龄和女性是骨量丢失的主要危险因素^[20],并从中医学角度提出了疾病防控观点。2)部分阳虚质的特异性指标和骨质疏松的危险因素:基于队列人群研究,通过以药测证、基因多态性(SNP)分析,发现阳虚质人群的肌酐水平低于非阳虚质人群,差异有统计学意义^[21];正常范围内相对较低的血清维生素B6浓度,可能是妇女绝经后骨质疏松症的危险因素,且这种相关性取决于血清25(OH)D浓度和甲状旁腺激素的浓度^[22];进一步研究提示,在不同体质人群中,维生素D结合蛋白(DBP)基因多态性对血清25(OH)D、钙离子、骨代谢和骨密度的作用有差异^[23]。

此外,北京中医药大学建立的大型体质队列对中国人群的中医体质表型分布和危险因素进行了深入探讨,结果指出平和质约占人群的1/3,剩余的2/3人群为偏颇体质,气虚质、湿热质、阳虚质较多见,地域、性别、年龄、婚姻状况、职业、文化程度等均为影响体质的常见因素^[24]。中国中医科学院广安门医院建立的中医冠心病队列对痰瘀互结证分布及其规律进行了细致的表型测定与解析,发现痰瘀互结证是冠心病发生发展过程中的主要证候,且存在一定的地域差异^[25]。以上队列的建立均是发现重大中医科学规律的有效方法,为中医表型组学的建立提供了良好基础。

3 中医表型组学的技术实现——多学科联合与人工智能

中医表型组学着眼于建立微观、中观和宏观的

关联,多学科联合和人工智能必然成为研究中医表型组学的有力手段。机体各种生理过程或疾病的发生发展过程中,会涉及基因、蛋白质、表观遗传等多层面的变化;对疾病或生命现象的研究,要综合考虑各个层面的变化以及生理生化指标。因此,中医诊断学、中医体质学、环境科学、营养学、临床检验学、临床影像学、生物化学、细胞分子生物学以及多组学等多学科联合成为必然^[26]。多学科联合和人工智能能够全面地掌握疾病或生命现象的变化过程,为精准医疗提供综合解决方案,已成为探索生命机制的新方向。

中医表型组学首先聚焦的是中医证候。中医证候是指一系列有相互关联的症状总称,即通过望、闻、问、切四诊所获知的疾病过程中表现在整体层次上的机体反应状态及其运动、变化,这实际是中医表型组概念的雏形。但要探究中医证候的内在调控机制或规律,则需要深入到基因、蛋白等水平。此外,由于中医证候并非单一的变化,而是一组有相互关联的症状,其基因、蛋白层面的变化也必定不是单一的。因此,多组学研究成为研究中医证候表型组学的有力工具。制备中医证候动物模型也是中医表型组学研究的重要手段之一。以病因病机理论为准则的动物模型制备,如根据“劳则气耗”的病机理论,使大鼠或小鼠游泳至力竭,造成“气虚”模型^[27];以现代医学机制为依据的动物模型制备,如通过给大鼠注射皮质酮,导致下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴抑制,建立“肾虚”动物模型^[28]。这些模式动物研究与多组学研究结果,将更加深入地阐释中医证候在疾病发生发展中的作用规律和机制,并推动中医表型组学的进一步发展。

目前人工智能已运用在中医面诊^[29]、舌诊^[30]、问诊^[31]、脉诊^[32]、证候鉴别^[33]及辅助诊断慢性病和多发病中^[34],随着人工智能的发展,未来越来越多的便捷精准的产品将会被应用在医药健康领域。相关智能化设备的应用意味着临床数据(包括影像病理图像、实时监控数据和治疗用药疗效等)的增长和环境暴露数据(饮食习惯、空气状况和个性化生活方式等)的丰富,而数据流的处理和后期庞大数据的精准分析必然要依靠机器学习来完成。正如美国国立卫生研究院院长 Francis 对 2030 年精准医学进行的预测,在基因、表型组和暴露组等多尺度大数据的基础上,人工智能会通过优化的算法给出新的疾病分类图谱^[35]。以往基于一个生理系统或器官病理变化的一个或多个临床表型来定义和

分类疾病的时代终将过去,取而代之的是系统的全面获取表型组数据基础上的精准疾病诊疗体系。事实上,利用多组学、临床和环境暴露数据,深度学习已经开始在中医疾病早期预测中发挥作用,如对慢性胃炎典型寒证、热证患者代谢与免疫分子网络失衡的特征、相关生物标志物和舌苔差异菌群的研究^[36-37];在糖尿病、心血管疾病等领域,全基因组关联(genome-wide association study, GWAS)和表型组关联(phenome-wide association study, PheWAS)通过机器学习实现联合运用^[38-39]。

4 中医表型组学的研究内涵

中医表型组学的研究内涵在于中医经典理论科学内涵的阐释。中医经典理论是中医学术体系的核心,源于中国古典哲学和历代名医长期的临床经验。以《黄帝内经》《难经》《伤寒杂病论》《神农本草经》等为代表的典籍构建了中医理论的框架,这些中医经典理论在后世的传承发展中愈加完备,并指导提升了临床疾病的诊疗水平。同时,临床疗效对经典理论的反馈验证,进一步完善了经典理论的内涵并拓宽了其应用。可以认为,中医经典理论是中医学的根基与灵魂。然而随着现代科学技术的发展,传统中医理论不断受到质疑,因此,如何用现代化的方法阐明中医经典理论的科学内涵已成为中医界公认的重大前沿科学问题^[40]。

目前已有诸多中医学者、团队对中医经典理论进行了科学内涵的探索,如通过比较神经-内分泌-免疫(NEI)网络相关指标在“生-长-壮-老”不同年龄段、不同性别、不同季节健康志愿者的变化规律,探讨“生长壮老取决于肾”理论的 NEI 网络层面的现代生物学基础^[41],从一定程度上阐明了中医经典理论对人体生长发育认识的现代科学内涵。再如,上海中医药大学骨健康团队长期聚焦于《素问·调经论篇》“人之所有者,血与气耳”、《素问·六节脏象论篇》“肾者主蛰,封藏之本,精之处也”等中医经典理论的科学内涵研究,利用中医表型组学手段认为“肾精亏虚”的本质是在“气血亏虚”基础上,各种内源性干细胞增殖与分化功能减低,组织修复与代偿能力降低^[42-43],提出“先调气血,后补肾精”临床指导原则,实现了老年慢性病临床治疗思路的转变和“肾藏精,主骨,生髓,通于脑”理论的发展。

中医经典理论科学内涵的阐明是中医临床疗效提高的重要基石,有利于中医学的精准化、标准化和国际化。中医表型组学以此为核心,旨在达到高

维度的精准辨证论治和实现临床重大疑难疾病的突破,传承创新中医学术体系,助力健康中国战略。

5 展望

人类基因组之后,表型组迅速崛起,构建中医表型组学是中医学发展的趋势。中医学作为一门复杂系统的科学,采用跨尺度、多维度的中医表型组学进行关联并对其进行整体分析和精准解构是现代中医学发展的需求,也是沟通中医学与现代生命科学的桥梁。中医表型组学因其理念的先进性,在精准医学发展中具有引领地位,其出现可能改变疾病分类依靠单一表型的局面,并将中医诊疗水平提高到一个新的层面。但目前该学科还处于早期发展阶段,迫切需要进一步加深多学科的合作以及国内外优势互补的合作,才能让这一新兴学科更好地促进中医学的现代化、科学化发展。

参考文献

- [1] MAHNER M, KARY M. What exactly are genomes, genotypes and phenotypes? And what about phenomes? [J]. *J Theor Biol*, 1997, 186(1): 55-63.
- [2] VARKI A, WILLS C, PERLMUTTER D, et al. Great ape phenome project? [J]. *Science*, 1998, 282 (5387): 239-240.
- [3] WALHOUT AJ, REBOUL J, SHTANKO O, et al. Integrating interactome, phenome, and transcriptome mapping data for the *C. elegans* germline [J]. *Curr Biol*, 2002, 12 (22): 1952-1958.
- [4] PAIGEN K, EPPIG JT. A mouse phenome project [J]. *Mammalian Genome*, 2000, 11(9): 715-717.
- [5] SCHILLING CH, EDWARDS JS, PALSSON BO. Toward metabolic phenomics: analysis of genomic data using flux balances [J]. *Biotechnol Prog*, 1999, 15(3): 288-295.
- [6] GERLAI R. Phenomics: fiction or the future? [J]. *Trends Neurosci*, 2002, 25(10): 506-509.
- [7] KELSOE JR, NICULESCU AB 3RD. Finding genes for bipolar disorder in the functional genomics era: from convergent functional genomics to phenomics and back [J]. *CNS Spectr*, 2002, 7(3): 215-216, 223-226.
- [8] NICULESCU AB, LULOW LL, OGDEN CA, et al. Phenochipping of psychotic disorders: a novel approach for deconstructing and quantitating psychiatric phenotypes [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006, 141 (6): 653-662.
- [9] 李宏, 韦晓兰. 表型组学: 解析基因型-表型关系的科学 [J]. *生物技术通报*, 2013, 29(7): 41-47.
- [10] 王阶, 袁敬柏, 王忠, 等. 表型(证候)可塑性与数量性状位点研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2003, 26(6): 1-4.
- [11] 王忠, 高颖, 王阶, 等. 中风病痰热腑实证的表型组学研究思路 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17 (12): 2423-2429.
- [12] 全小林, 何莉莎, 赵林华. 助力精准医学: 表型组学与中医学的借鉴与融合 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(3): 368-370.
- [13] SORLIE P, WEI GS. Population-based cohort studies: still relevant? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (19): 2010-2013.
- [14] WONG ND, LEVY D. Legacy of the framingham heart study: rationale, design, initial findings and implications [J]. *Global Heart*, 2013, 8(1): 3-9.
- [15] ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives [J]. *Am J Epidemiol*, 1989, 129(4): 687-702.
- [16] GAZIANO JM. The evolution of population science: advent of the mega cohort [J]. *JAMA*, 2010, 304 (20): 2288-2289.
- [17] COLLINS FS. The case for a US prospective cohort study of genes and environment [J]. *Nature*, 2004, 429 (6990): 475-477.
- [18] MANOLIO TA, BAILEY-WILSON JE, COLLINS FS. Genes, environment and the value of prospective cohort studies [J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(10): 812-820.
- [19] WANG J, SHU B, LI CG, et al. Polymorphisms of genes related to vitamin D metabolism and transportation and its relationship with the risk of osteoporosis: protocol for a multicentre prospective cohort study in China [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(11): e028084.
- [20] 王晶. 全国多中心社区人群中中医体质类型与骨质疏松症的前瞻性队列研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [21] 朱音, 王晶, 李晨光, 等. 上海市社区骨质疏松症患者中医体质类型与骨代谢指标的相关性 [J]. *老年医学与保健*, 2019, 25(2): 178-182.
- [22] WANG J, CHEN L, ZHANG Y, et al. Association between serum vitamin B6 concentration and risk of osteoporosis in the middle-aged and older people: a cross-sectional study [J]. *BMJ open*, 2019, 9(7): e028129.
- [23] 张伟强. 基于 DBP 基因多态性的温肾阳方、滋肾阴方治疗绝经后骨质疏松症的差异研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [24] 王琦, 朱燕波. 中国一般人群中中医体质流行病学调查: 基于全国 9 省市 21 948 例流行病学调查数据 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(1): 7-12.
- [25] 王传池, 许伟明, 江丽杰, 等. 11 383 例健康人群及冠心病不同阶段患者痰瘀互结证分布规律的多中心横断面研究 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(6): 494-504.
- [26] MANZONI C, KIA DA, VANDROVCOVA J, et al. Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences [J].

- Brief Bioinform, 2018, 19(2):286-302.
- [27]李静,李亮,杨萍,等. 气虚证模型大鼠尿液代谢组学特征[J]. 中医杂志, 2021, 62(6):516-522.
- [28]沈自尹,黄建华,陈伟华. 以药测证对肾虚和肾阳虚大鼠基因表达谱的比较研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(2):135-137.
- [29]HUAN EY, WEN GH. Multilevel and multiscale feature aggregation in deep networks for facial constitution classification [J]. Comput Math Methods Med, 2019, 2019: 1258782. doi: 10.1155/2019/1258782.
- [30]WANG X, LIU J, WU C, et al. Artificial intelligence in tongue diagnosis: using deep convolutional neural network for recognizing unhealthy tongue with tooth-mark [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2020, 18: 973-980. doi: 10.1016/j.csbj.2020.04.002.
- [31]YANG K, ZENG Z, PENG H, et al. Attitudes of Chinese cancer patients toward the clinical use of artificial intelligence [J]. Patient Prefer Adherence, 2019, 13:1867-1875. doi: 10.2147/PPA.S225952.
- [32]CHEN J, HUANG H, HAO W, et al. A machine learning method correlating pulse pressure wave data with pregnancy[J]. Int J Numer Method Biomed Eng, 2020, 36(1):e3272.
- [33]XIA S, ZHANG J, DU G, et al. A Microcosmic syndrome differentiation model for metabolic syndrome with multilabel learning[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 9081641. doi: 10.1155/2020/9081641.
- [34]FENG C, SHAO Y, WANG B, et al. Development and application of artificial intelligence in auxiliary TCM diagnosis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:6656053. doi: 10.1155/2021/6656053.
- [35]DENNY JC, COLLINS FS. Precision medicine in 2030: seven ways to transform healthcare [J]. Cell, 2021, 184(6):1415-1419.
- [36]LI S, ZHANG ZQ, WU LJ, et al. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network [J]. IET Syst Biol, 2007, 1(1):51-60.
- [37]CUI J, CUI H, YANG M, et al. Tongue coating microbiome as a potential biomarker for gastritis including pre-cancerous cascade [J]. Protein Cell, 2019, 10(7): 496-509.
- [38]ZHENG T, XIE W, XU L, et al. A machine learning-based framework to identify type 2 diabetes through electronic health records [J]. Int J Med Inform, 2017, 97: 120-127. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2016.09.014.
- [39]HAN Y, LI L, ZHANG Y, et al. Phenomics of vascular disease: the systematic approach to the combination therapy[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2015, 13(4):433-440.
- [40]郑文科,鄢丹,张晓滕,等. 中医药重大科学问题和工程技术难题[J]. 中医杂志, 2019, 60(12):991-1000.
- [41]邓洋洋,吕爱平,郑洪新,等. 基于“生长壮老取决于肾”理论对健康人群神经-内分泌-免疫网络相关指标变化趋势的研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4591-4594.
- [42]LIANG Q, SHI Q, WOOD R, et al. Peri-articular lymphatic system and “Bi” theory of Chinese medicine in the pathogenesis and treatment of arthritis [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(9): 648-655.
- [43]SHU B, SHI Q, WANG YJ. Shen (Kidney)-tonifying principle for primary osteoporosis: to treat both the disease and the Chinese medicine syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(9):656-661.

The Concept of Traditional Chinese Medicine Phenomics and the Construction of Related Research System

YUAN Chunchun¹, WANG Jing¹, SHU Bing², LIANG Qianqian¹, YANG Yanping¹, ZHAO Dongfeng¹, XU Hao¹, SUN Yueli¹, ZHANG Weiqiang³, ZHAO Yongjian¹, SHI Qi^{1,2}, TANG Dezhi¹, WANG Yongjun^{1,2}

1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 3. Human Phenome Institute, Fudan University

ABSTRACT Rooted in the core theories of traditional Chinese medicine (TCM) and based on the large disease-syndromes-combined cohort, phenomics in TCM is proposed to determine the phenotypes during the whole process from occurrence to progression of diseases and syndromes, and explore the recovery mechanism under TCM interventions at the macro, meso, and micro levels in systematic, qualitative and quantitative ways, by taking use of the multidisciplinary methods and artificial intelligence, thereby revealing the modern scientific connotation of TCM. The research system of TCM phenomics can be constructed based on the large disease-syndrome-combined cohort, and by using the multidisciplinary and artificial intelligent techniques, with the explanation of the classic TCM theories as the scientific connotation. The main task in TCM phenomics is to associate the macro-, meso- and micro-phenotypes through the pathway where micro-phenotypes act on meso- and macro-ones, based on the comprehensive obtain of all phenotypes and the focus on genes (congenital) and environment (acquired), and finally to draw the systematic physiological and pathological phenotype map of TCM phenomics, which will facilitate the precision medicine in TCM.

Keywords phenomics; traditional Chinese medicine; cohort study; multidisciplinary; artificial intelligence

(收稿日期: 2021-06-18; 修回日期: 2022-01-12)

[编辑: 崔京艳]