

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.14.016

基于表型与证候的关系探讨表型组学技术在中医证候研究中的应用

胡锦涛, 孙贵炎, 杨宇峰, 石岩✉

辽宁中医药大学, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路 79 号, 100847

[摘要] 通过分析表型与中医证候的概念内涵, 阐释中医证候、表型与疾病的关系。认为表型与中医证候具有一定的相似性, 二者均通过外在表现阐述人体的生理与病理机制, 兼具阶段性与整体性的时空特点, 同时注重先天与后天的联系。总结目前表型组学技术在中医证候研究中的应用现状, 认为借助表型组学技术对中医证候内在生物学机制的研究已取得一定的成果, 但仍存在中医证候与表型的匹配性探索困难、现有疾病表型体系尚待补充、对“证”本质的认识尚未达成统一等问题。提出今后可通过大型临床数据库广泛收集与特定疾病具有密切关系的各种中医证候与表型信息, 先通过表型组学技术将单一证候与相应表型进行初步对应与鉴别, 再进一步对复合证候进行更为精准的表型检测, 最后借助人工智能技术实现中医证候诊断的标准化与智能化。从表型的角度阐述中医证候的现代科学内涵, 可为中医证型的判定及证型现代生物标志物的明确提供科学依据, 为中医证候的现代化研究提供思路。

[关键词] 证候; 表型; 疾病; 表型组学技术

表型 (phenotype), 又称表现型, 是指一个种系、生物体、器官、组织或细胞所表现的生命运动或功能特征, 其具有跨尺度、动态性、复杂性的特点^[1]。表型组 (phenome) 是指生物体在受到遗传和环境双重作用的特定环境影响下, 全基因组、蛋白质组和代谢组表达的完整表型特征, 即表型组性状的总和, 囊括了从微观范畴的基因、蛋白到宏观范畴的心理、行为、语言等所有的表型^[1-2]。表型组学 (phenomics) 作为一门研究生物体全面表型特征及其与基因、环境相互作用关系的学科, 通过对表型特征的深入研究, 揭示生物个体对疾病的易感性及其适应环境变化的能力等方面的信息^[3]。近年来, 随着科学技术的发展以及生命科学领域研究的不断深入, 表型组学这一新兴学科从生物体整体水平探索所有表型特征与基因型的关联, 已成为生命科学界最活跃的研究领域之一。现代医学的表型研究通过对症状、体征、实验检查结果等外在临床

表现与特征来解释患者疾病的内在病理机制, 为诊疗方式的革新提供了方法。

中医证候是机体各种异常状态的综合体现, 包括症状、体征等信息, 可全面反映人体在发病时病邪和正气的关系, 是中医辨证论治的基础, 但存在客观性不强的问题^[4]。中医证候与疾病的表型都是对疾病的内在发病机理的阐述, 具有高度相似性。借助表型组学技术对中医证候的内在本质进行科学化的阐述, 能够在充分考虑生理和环境因素的前提下, 对病理机制进行科学解读, 同时借助组学技术对复杂生命的整体模式进行表达, 可以阐明中药复方和生物体之间的动态应答机制^[5]。本文在阐释疾病、中医证候、表型间关系的基础上, 分析表型组学在中医证候研究中的应用现状与前景, 为中医证候的现代化研究提供思路。

1 中医证候、表型、疾病的关系

1.1 中医证候与疾病

证候作为中医对疾病阶段性病理机制的高度概括, 既是对患者的症状、体征进行归纳分析的总结, 也是确定疾病治疗方法的关键。在古代, 人们

基金项目: 辽宁省科学技术计划 (2023JH2/101300050); 辽宁省中央引导地方科技发展专项 (2019JH6/10200009)

✉ 通讯作者: 446196375@qq.com

以疾病最直观的症状表现为切入点, 归纳提取其本质证候, 对疾病进行诊治, 故《灵枢·外揣》提出“司外揣内”“司内揣外”, 《丹溪心法》提到“盖有诸内者, 必形于外”。不同疾病可能存在共性的病因, 可能表现出相同或相似的症状、体征, 因此对其作出的证候判定也可能相同或相似, 如咳嗽、泄泻、头痛都可以因感受风寒而发病, 从而表现出一些相似的症状或体征, 如恶寒发热、舌苔薄白、脉浮紧等, 所以, 均可定义为风寒证; 而同一疾病不同患者或不同疾病阶段常表现出不同的症状体征, 即证候的不同。因此, 同一疾病可以存在不同的证候, 而同一证候也可存在于不同的疾病中。

1.2 表型与疾病

疾病由表型构成, 各表型交替或共同出现贯穿了疾病的全过程。表型可反映疾病本质的规律性特征, 可存在于疾病发展的各阶段。表型的存在与变化可反映疾病发病及演变的情况。在提取可以反映人体特性的各种生物信息的基础上, 通过组学技术建立数学模型, 设立方法体系, 人类表型组学可系统化、动态化、定量化地从个体、器官、组织、细胞以及分子水平等不同层次对人体的生物学性状以及病理特征进行分析。同一疾病可包含多个不同的表型^[6-7], 而不同的疾病之间也存在相同的表型^[8]。有研究者^[9]提出, 通过深层次地探索机体内组学信息与机体内外环境信息间的关系来阐明疾病的发病机理, 有利于促进新型诊疗技术的构建。

1.3 中医证候与表型

表型是在特定阶段从整体层面对机体生理或病理状态的概括, 而中医证候恰恰是在特定阶段从整体层面对机体疾病状态的阐述, 因此疾病的表型与中医证候间有着密切联系。

1.3.1 中医证候与表型的时空特点 就时间而言, 证候是对疾病刻下本质的高度概括^[10], 具有阶段性、动态性的特点。而表型组即为某段时间内机体受到内外环境影响后产生的物质动态变化的特征集合, 这种鲜明的阶段性和动态性特征与中医证候高度契合。就空间而言, 中医证候与表型都强调人与自然的联系, 认为人受到气候、地域、饮食等内外环境变化的影响^[11]。因此我们认为, 证候与表型二者均具备时间上的阶段性、动态性与空间上的整体性的特点。

1.3.2 中医证候与表型均注重先后天联系 中医证候注重人体的先天与后天特征。中医学认为, 先天之精(禀受于父母)主宰着人的健康与疾病的主

要方面, 包括寿命、生殖功能、体质、正气水平以及疾病发生、发展、预后等^[12]; 同时, 人的健康与疾病也受到脾胃吸收水谷精微而形成的后天之精的重要影响。

表型研究亦强调先天基因与后天环境的相互作用。人类表型所涉及的分子机制较多, 与表型相关的分子机制极大程度地参与到了基因与环境相互作用的过程中, 这与中医学对生命现象和疾病的认识基本一致^[13]。有研究^[14]提出, 中医证候可被视为临床表型组, 通过表型组学技术能较为理想地揭示与证候形成相关的分子机制以及中药干预疾病的作用机理。另有研究^[15]提出, 临床表型组和药物表型组可为研究证候和中药的内在机理提供新范式。

由以上论述可见, 中医证候与表型的特征及二者与疾病的关系都具有较高的相似性。证候是反映疾病外在表现和内在本质的特定表型的集合, 即中医的临床表型组^[2]。证候作为一组有相互关联的症状的整合, 其在基因、蛋白等层面的差异与表达也较为复杂, 故多组学研究工作的开展为中医证候的现代化研究提供了有力的支持^[16], 而表型组学技术可推动中医证候研究的进一步发展。

2 表型组学在中医证候研究中的应用

2.1 研究现状与存在问题

目前, 特定证候与表型的相关性研究正在有序开展, 且已取得一定的成果。借助表型组学技术, 可以对中医证候的内在机制作出解释。以痰湿证为例, 痰湿作为代谢性疾病发病及病理演变的关键因素之一, 其代表性的舌象厚腻苔已被证明与糖代谢、性激素代谢及载脂蛋白等诸多机体功能或物质之间具有紧密的关联^[17]。另有研究^[18]表明, 大肠癌患者粪便宏代谢表型明显异于健康人, 且大肠癌各常见证候的粪便宏代谢表型特征也不尽相同, 其中湿热证以胆汁酸代谢异常为特征, 肝肾阴虚证的不饱和脂肪酸异常代谢尤为明显, 而脾肾阳虚证则表现为食物发酵、营养供应不足。借助表型组学技术, 研究者可以分析不同疾病证候存在和演变过程中的生物学表现及其变化趋势, 在分子水平上寻找与中医证候相关联的生物标志物, 如特定蛋白表达差异、代谢物水平变化等与证候相关的生物学改变, 为解释证候的产生及变化提供科学依据, 并可促进中医辨证分型的客观化与标准化。

虽然中医证候与表型的结合研究已取得一定成果, 但仍存在一定问题和难点。其一, 中医师在临

床实践中对疾病证候的诊断多是以行业标准以及专家共识为基础,结合个人经验进行的。例如,脾阴虚证具有饥不欲食、肌瘦肤热 2 条主症以及唇干少饮、脘腹痞胀、夜剧昼静等 5 条次症,只要符合主次症各 2 项及特征舌象、脉象即可对患者作出相应的证候诊断^[19]。然而疾病的证候通常是由多种症状这类简单表型所构成的复杂表型,例如有研究发现感冒风热证在症状表现水平可见恶风或见发热,鼻塞、流涕或鼻窍干热,头昏、头胀甚至头痛,或肢体酸楚,舌尖红、舌苔薄白干或薄黄,脉浮数等表型^[15]。由于目前尚未对证候这种复杂表型内所包含的症状及体征这类简单表型作出较为具体且精确的规定,同时仍缺乏证候诊断的量化标准,这种简便直观的抓主症方法在实际的执行过程中仍然受到了主观因素的影响。在现阶段临床实践中,中医证候诊断仍存在主观性强、缺乏统一标准的问题。故目前对特定中医证候与表型进行相关性研究,即对“证候-表型”的匹配性探索仍存在困难。其二,目前疾病的表型研究尚未全部完成,很多新的表型仍在不断被发现,故现有的疾病表型体系也具有不稳定性,当前所确立的表型体系尚待补充完善。其三,当前中医学者对“辨证标准”具体内涵的理解仍然存在不同程度的分歧,有关“证”的本质的现代化研究尚未形成得到广泛认可的标准体系。

2.2 研究展望

中医证候与表型的相关性研究具有重要意义。一方面,表型组学可为建立规范、客观的中医证候评价体系提供技术方法。详细的表型、暴露和健康结果评估是纵向队列研究的关键^[20],借助表型组学技术构建证候与表型相对应的中医病证诊断体系,可使中医证候诊断更加科学、规范。另一方面,表型组学技术有助于合理分析中医证候的本质和内涵,更好地从现代科学层面诠释中医理论。因此,以疾病表型辅助证候诊断,促使证候能够以更加客观化、具象化乃至数据化、指标化的形式体现,以证候反映表型的“表-证结合”的新型证候划分体系亟待构建。

虽然目前针对中医复杂表型所采取的直接整合方法仍然较为缺乏,但仍可以通过现有技术借助统计学建模或构建遗传网络来构建客观、复杂的临床表型,为中医证候的表型组学研究提供借鉴^[21]。首先,随着大型临床数据库的开发应用,可广泛收集与特定疾病具有密切关系的各种中医证候与表型信

息。通过数据库或临床病例的采集,先以八纲辨证为切入点,借助表型组学技术对“表、里、寒、热、虚、实”这些单一中医证候进行表型检测,并鉴别相对应证候的表型组学差异,使证候与表型进行初步对应或参照,为各类中医证候的表型分析奠定基础。然后,再借助表型组学技术对已明确的复合证候做出更为深入、精准的表型检测,以推动中医辨证逐步向客观化与精准化迈进。待表型组学技术与中医证候逐步匹配后,在人工智能技术日益革新的背景下,中医辨证也必将步入标准化与智能化时代。

3 小结

中医学在天人相应的整体观和辨证论治的个体化的基础上,执简驭繁地将疾病的表象归纳为证候。而表型组学的技术方法可阐明证候的核心内涵,揭示中医干预的机制。表型组学与中医证候研究的结合有望在未来促进中医诊疗水平迈上更高的台阶,加深多学科的合作以及优势互补,更好地促进中医学现代化、科学化发展^[22]。

参考文献

- [1]金力.寻找健康“密钥”:从基因组到表型组[J].科学,2022,74(1):1-6,69.
- [2]王小强,杜鑫,曹谦,等.中医药表型组学相关术语释义与应用[J].南京中医药大学学报,2023,39(3):210-220.
- [3]NACHTOMY O, SHAVIT A, YAKHINI Z. Gene expression and the concept of the phenotype [J]. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci, 2007, 38(1): 238-254.
- [4]张静远,林辰,周春祥.“辨证论治”问题之审视与探讨[J].中华中医药杂志,2019,34(8):3366-3368.
- [5]罗国安,王义明,梁琼麟,等.中医药系统生物学[M].北京:科学出版社,2011:Ⅷ.
- [6]田园,杨忠明,杜鑫,等.大肠癌脾虚湿热证和湿热蕴结证临床表型组的代谢组学机制[J].北京中医药大学学报,2023,46(12):1728-1741.
- [7]黄贵祥,江华,王凯,等.表型组学及其临床应用前景[J].肿瘤代谢与营养电子杂志,2017,4(1):125-129.
- [8]冷媛媛,刘骏,王忠.气滞血瘀证证候表型组学初探[J].中国药理学与毒理学杂志,2023,37(S1):37.
- [9]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.
- [10]孙广仁.中医基础理论[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:19.
- [11]FU R, LI J, YU H, et al. The Yin and Yang of traditional Chinese and western medicine[J]. Med Res Rev, 2021,

- 41(6):3182-3200.
- [12] LI L, YAO H, WANG J, et al. The role of Chinese medicine in health maintenance and disease prevention: application of constitution theory [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(3):495-506.
- [13] YUAN C, ZHANG W, WANG J, et al. Chinese medicine phenomics (Chinmedphenomics): personalized, precise and promising [J]. *Phenomics*, 2022, 2(6):383-388.
- [14] DUAN DD, WANG Z, WANG YY. New omic and network paradigms for deep understanding of therapeutic mechanisms for Fangji of traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(6):903-905.
- [15] 刘子渝, 高晨皓, 叶玲玉, 等. 风热感冒临床表型组及药物表型组的构建与表型组学研究[J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(1):103-106.
- [16] 原淳淳, 王晶, 舒冰, 等. 中医表型组学的概念与相关研究体系的构建[J]. *中医杂志*, 2022, 63(5):407-411.
- [17] 全小林, 赵林华, 张博荀. 表型组学与中医药创新发展[J]. *科学*, 2022, 74(1):22-25, 4.
- [18] 赵玲, 周晔祿, 贾茹, 等. 基于中医证候的大肠癌粪便宏代谢特征研究[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(2):968-973.
- [19] 中华中医药学会脾胃病分会. 脾虚证中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中医杂志*, 2017, 58(17):1525-1530.
- [20] DENNY JC, COLLINS FS. Precision medicine in 2030: seven ways to transform healthcare [J]. *Cell*, 2021, 184(6):1415-1419.
- [21] 左玲, 陈建新. 中医表型组学的特征与研究方法展望[J]. *生物医学转化*, 2022, 3(3):64-68.
- [22] 王琦. 中医理论现代化的定义、框架与内涵[J]. *中医杂志*, 2024, 65(1):6-12.

Exploring the Application of Phenomics in Traditional Chinese Medicine Syndromes Studies Based on the Relationship between Phenotypes and Syndromes

HU Jinhao, SUN Guiyan, YANG Yufeng, SHI Yan

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 100847

ABSTRACT By analysing the conceptual connotations of phenotype and traditional Chinese medicine (TCM) symptoms, the relationship between TCM symptoms, phenotypes and diseases is explained. It is believed that phenotypes and TCM syndromes have certain similarities, both of which elaborate the physiological and pathological mechanisms of the human body through external manifestations, and have the temporal and spatial characteristics of both phases and wholeness, as well as focusing on the connection between the innate and the acquired. Summarising the current status of the application of phenomics technology in the studies of TCM syndromes, it is concluded that the study of the intrinsic biological mechanisms of TCM syndromes with the help of phenomics technology has achieved certain results, but there are still problems such as difficulties in matching between traditional Chinese medicine syndromes and phenotypes, the incompleteness of the existing disease phenotype system, and the inconsistency of the understanding about "syndromes". It is proposed that in the future, large-scale clinical databases could be used to collect a wide range of TCM syndromes and phenotypes that are closely related to specific diseases. The phenomics technology could make preliminary correspondence and identification between a single syndrome and the corresponding phenotype, and then further carry out a more accurate phenotypic detection of the composite syndromes, and finally realise the standardization and intelligence of the diagnosis of TCM syndromes with the help of the artificial intelligence technology. By elaborating the modern scientific connotation of TCM syndromes from the perspective of phenotypes, we can provide scientific basis for the determination of TCM syndromes and the clarification of modern biomarkers of syndromes, as well as ideas for the modernisation research of TCM syndromes.

Keywords syndrome; phenotype; disease; phenomics technology

(收稿日期: 2024-02-24; 修回日期: 2024-04-18)

[编辑: 焦 爽]