

· 思路与方法学 ·

中医证候与精准医学结合创新诊疗模式
——精准证候医学陈路平¹ 刘保成¹ 吕爱平^{1, 2} 季 光³

摘要 传统中医辨证论治中蕴含着个性化治疗理念,是中医学沿用至今的优势之一。精准医学的个体化的特征与中医证候存在共性。精准证候医学是将中医证候与精准医学结合转化而成的创新诊疗模式,具有广阔的研究和应用前景。笔者通过论述中医证候研究的现状,分析多组学研究方法在中医证候研究应用的典型案例,阐述在我国发展精准证候医学模式的必要性和可行性,旨在为精准证候医学模式未来在临床的应用和发展提供参考。

关键词 证候研究;精准证候医学;多组学研究;精准医学

An Innovative Treatment Model Combining Chinese Medicine Syndrome and Precision Medicine——Precision Syndrome Medicine CHEN Lu-ping¹, LIU Bao-cheng¹, LU Ai-ping^{1, 2}, and JI Guang³ 1 Shanghai Innovation Center of TCM Healthy Service, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203); 2 School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong SAR, China (999077); 3 Department of Spleen and Stomach Disease, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200032)

ABSTRACT Chinese medicine (CM) contains the concept of personalized treatment, which is one of its advantages used till now. The individualized characteristics of precision medicine have commonalities with CM syndromes. Precision syndrome medicine is an innovative diagnosis and treatment model that combines TCM syndrome and precision medicine, and has broad research and application prospects. By discussing the current situation of CM syndrome research, the authors analyzed typical cases of the application of multi-omics research methods in CM syndrome research, and expounded the necessity and feasibility of developing a precise syndrome medicine model in China, hoping to provide reference for its future clinical application and development.

KEYWORDS Chinese medical syndrome research; precision syndrome medicine; multi-omics research; precision medicine

辨证论治是传统中医诊疗的基本方法,中医证候分类作为中医基础理论的核心,其蕴含的个体化理念与精准医学不谋而合;随着多组学、生物信息学、大

数据技术的不断发展,基于各项生物指标和基因差异对患者进行个体化诊疗的精准医学逐渐成为国内外医学研究的热点。精准证候医学综合中医证候特色与精准医学优势,包含对疾病从宏观与微观多层面、主观与客观多角度的认识,对提升整体医学诊疗水平、减少医疗资源浪费、增加患者获益等方面有重大意义。

1 证候研究虽获得一定进展但仍存在客观化及机制佐证不足等问题

证候源于传统中医学的辨证论治,是在中医学理论指导下通过四诊(望、闻、问、切)收集临床症状及体征,对不同个体生理病理整体功能状态进行分类的一种特有的诊断方法^[1]。在“同病异治”和“异病同治”基础上制定出符合证候诊断的高度针对性的治法和方剂,构成指导中医临床实践的辨证论治体系,

基金项目:中医药传承创新发展三年行动计划项目[No. ZY (2021-2023) -0211]; 2022 年度地方院校能力建设项目 (No.22010504300); 上海中医药慢性病防治与健康服务省部共建协同创新中心项目 (No.2021 科技 02-37); 国家中医药循证专项基金项目 (No.2019XZZX-XH012)

作者单位: 1. 上海中医药大学中医健康服务协同创新中心 (上海 201203); 2. 香港浸会大学中医药学院 (香港特别行政区 999077); 3. 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科, 上海中医药大学脾胃病研究所 (上海 200032)

通讯作者: 季 光, Tel: 021-51323136, E-mail: jiliver @shutcm.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20220810.317

其核心充分体现了个性化治疗的思想^[2]。传统中医辨证方法主要包括八纲辨证、脏腑辨证、气血津液辨证、六经辨证、三焦辨证等,在此基础上为了进一步提高辨证的准确性,现代中医临床诊断过程中还纳入了诸如各项生化检查指标、医学影像报告、心电图等其他诊断标准。

然而,证候研究仍有较多问题尚未解决。首先,传统中医诊疗主要通过四诊获得的症状或体征判定具体证候,在获得信息的过程中常会掺杂较多主观因素,影响证候判断的精确性和稳定性^[3]。其次,中医证候研究仅从宏观层面进行辨证论治,缺乏对病症从微观层面的认识。此外,证候研究中评价指标选择的规范性、适用性和公认性,会影响研究结果的实用价值和数据的再利用^[4]。因此,未来中医证候研究需要从客观化、微观化、精准化等角度全面提升和优化,以期在临床应用中发挥更大作用。

2 精准证候医学 - 中医证候与精准医学结合创新诊疗模式

精准医学是以个体化医疗为基础,随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式,根据患者个体特征制定预防和治疗策略^[5]。本质是通过基因组、蛋白质组、代谢组等组学技术和医学前沿技术,对于大样本人群与特定疾病类型进行生物标志物的分析与鉴定、验证与应用,从而精确寻找到疾病原因和治疗靶点,并对一种疾病不同状态和过程进行精确亚分类,最终实现对疾病和特定患者个性化精准治疗的目的,提高疾病诊治与预防的效益^[6]。

笔者使用 PubMed 和万方数据平台分别以“precision medicine”“-omics”“patterns”“syndromes”“zhenghou”“精准医学”“证候”等关键词进行搜索,通过图 1 可以发现,从 2015 年开始,“精准医学”和“证候”相关的文章发表量呈逐年递增的趋势,其中“精准医学”相关的文献从 2015 年的 7 397 篇增

长到了 2016 年的 10 199 篇,2021 年和 2020 年文献年增长量达到了 4 000 篇左右,学术界对精准医学关注度越来越高,尽管在 2019 年“证候”相关研究数量较之前有所下降,但其研究热度在随后 2 年持续攀升。迄今为止已经有较多的“证候”和“精准医学”相关文章发表,但将二者结合的研究仍然较少,说明精准证候医学这一新兴医学模式还未得到充分研究,可见精准证候医学在未来有较大的发掘潜力。

精准证候医学结合了中医证候和精准医学各自的优势特征,在传统中医辨证四诊合参资料的基础上,结合包括代谢组学、基因组学、蛋白组学、微生物组学等多组学信息(表 1),以及临床量化数据,如实验室检查、影像检查、病理学检查等有效信息,全面、综合分析不同个体的疾病特定证候的宏观外在表现、微观内在分子基础,实现中医证候的精准分型,从而达到对证候及特定患者的个性化有效精准治疗的目的^[13]。

因此,精准证候医学衍变过程可分为以下 3 个阶段:(1)传统中医辨证,医生根据患者主诉不适以及疾病表现和症状,结合生理检查和诊断性测试来区分不同的证候;(2)精准医学,根据患者的必要环境因素如饮食、BMI 等,结合宏基因组等多组学研究并综合考虑基因-基因和基因-环境的交互作用,以提高诊疗的精准度;(3)精准证候医学,大型纵向队列研究联合“精准证候”生物样本库以及多组学和生物信息学运用于临床。

3 多方举措推动精准证候医学发展蓬勃发展

3.1 依托大型纵向队列研究推动精准证候医学的发展 大型纵向队列研究作为各种医学研究的重要数据来源,同样能够为精准证候医学研究提供大量数据支持^[14]。目前,关于中医证候的研究大多基于横断面研究,虽然对病症有较好的概括性和较强的时效性,具有普遍可预测价值,但证候分布特征不能直接等同于证候动态演变规律,难以直接得出因果关系^[15]。而大型纵向队列在保证研究结果的准确性和

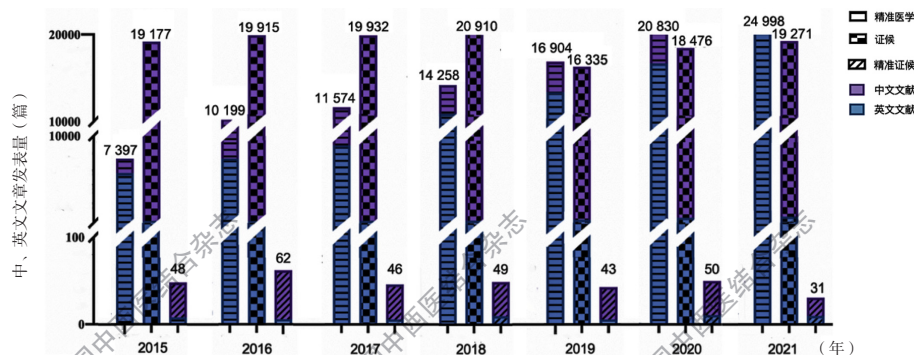


图 1 “精准医学”“证候”“精准证候”相关的中、英文文章数量统计

表 1 精准证候医学模型在不同疾病中的应用举例

疾病名称	证候分类	生物标志物	组学技术	主要结论
高血压病 ^[7]	肝阳上亢证、 阴阳两虚证	花生四烯酸；雌二醇； 孕酮；乳清酸；鞘磷脂	代谢组学	高血压肝阳上亢证患者血清中的花生四烯酸、雌二醇和孕酮水平降低，更容易诱发头痛、易怒的症状；阴阳两虚证患者的乳清酸水平下降，低能量和低 ATP 水平诱发畏寒的症状，鞘磷脂的升高导致脂质代谢紊乱引发肾损伤造成夜尿频多的症状
胃癌 ^[8]	脾气虚证	ARID1A; PIK3CA; APC	基因组学	该研究对胃癌中医证型和测序获得的 363 个突变基因进行分析，挖掘各单证相关的高频和驱动基因，发现脾气虚证中 ARID1A、PIK3CA、APC 发生基因突变，中医健脾法可能可以通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来精准治疗胃癌
CHBV ^[9]	肝胆湿热证 肝郁脾虚证 肝肾阴虚证 瘀血阻络证 脾肾阳虚证	IGF-1; PON3; VN; 载脂蛋白; ITIH1; THBS1; C5; ALB	蛋白组学	CHBV 患者肝胆湿热证组与健康人组比较，IGF-1 有显著性差异，说明肝脏细胞的增殖、分化和凋亡比较剧烈；肝郁脾虚证中 PON3 上调可能对肝组织改变和导致肝病的肝细胞凋亡起保护作用；CHBV 中医二虚证（肝肾阴虚证、脾肾阳虚证）中 VN、载脂蛋白等反映肝脏分泌功能的蛋白质呈较低水平，表现为蛋白合成障碍；肝脾胃热证患者的 ITIH1、THBS1、C5 和 ALB 表达存在特异性，以上蛋白质组学研究结果有助于 CHBV 中医证候的精准辨证
AS ^[10]	脾气虚证	肠杆菌；梭菌	微生物组学	AS 脾虚证患者肠道内肠杆菌和梭菌数量显著增多，肠道微生物组分的改变进一步影响脂蛋白亚群分布异常，加重 AS 脾虚证患者脂质代谢紊乱
NAFLD ^[11]	脾阳虚证	Insig1; Thrsp; Socs2	基因组学	脾阳虚型 NAFLD 大鼠在使用苓桂术甘汤治疗后，Insig1、Thrsp 等基因的 mRNA 表达量明显上调，Socs2 的 mRNA 表达量显著降低，苓桂术甘汤可能通过调节 Thrsp、Socs2 等基因改善肝脏脂肪变性，进而精准治疗 NAFLD
RA ^[12]	寒证 热证	TLRs; Nrf2; 钙离子; 细胞黏附分子; PPAR	基因组学、 代谢组学	RA 寒证与 TLRs 信号通路有关，抑制 Nrf2 途径调节细胞凋亡；热证主要与钙离子信号通路、细胞黏附分子、PPAR 信号通路以及脂肪酸代谢途径相关。通过免疫应答和信号传导生物学途径挖掘 RA 患者与健康人的基因表达差异，辨别寒热证候进行精准治疗

注：ATP 为三磷酸腺苷；ARID1A 为富含 AT 的交互结构域的蛋白 1A；PIK3CA 为原癌基因蛋白质；APC 为腺瘤样结直肠息肉基因；PI3K/Akt/mTOR 为磷酸肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 / 靶蛋白；CHBV 为慢性乙型病毒性肝炎；IGF-1 为胰岛素样生长因子 1；PON3 为血清对氧磷酶 3；VN 为玻连蛋白；ITIH1 为 α -胰蛋白酶抑制剂重链 H1；THBS1 为血小板反应蛋白 -1；C5 为补体 5；ALB 为白蛋白；AS 为动脉粥样硬化；NAFLD 为非酒精性脂肪肝；Insig1 为胰岛素诱导基因 1；Thrsp 为甲状腺激素反应基因；Socs2 为细胞因子信号转导抑制因子 2；RA 为类风湿关节炎；TLRs 为 Toll 样受体；PPAR 为过氧化物酶体增殖物激活受体；Nrf2 为核因子红血细胞系 2 相关因子 2

代表性的同时，可以观察到患者的生理、病理指标和模式的动态变化，更符合精准证候医学的研究需求。

同时，推广大型队列研究在临床流行病学研究中的应用，能够促进精准证候医学在临床的发展^[16]。疾病的关键和典型证候能够反映该疾病的核心发病机制，应在大型纵向“精准证候”队列研究的基础上重点研究疾病的临床典型证候，综合分析证候的多组学和分子流行病学特征。

3.2 建立标准化的精准证候医学生物样本库 生物样本库，是指用于各种研究的人类生物样本或经初步处理过的生物样本，以及与这些生物样本相关的各种临床资料、病理、治疗与随访等信息数据的资源库^[17]。随着遗传学、信息技术和系统生物学的快速发展，研究者对人类生物样本的收集和分析的兴趣日趋强烈^[18]。建立高水平的国家生物样本库是发展精准证候医学研究的核心环节，不仅包括收集和保存标准化和高质量的生物样本，也包括保障临床信息和个人信息的安全，以及构建完善的伦理法规和共享机制。

精准证候医学样本库的特色体现在收集保存中医

特色标识的患者体质样本和各证型标本，并与标本中的各种生物大分子，各种代谢小分子及其衍生物进行对比分析，共同挖掘新型证候标志物，进而达到提升早期筛查诊断率、检测疾病发展进程、改善预后的目的。

3.3 多组学与生物信息学共同推动精准证候医学的发展 作为生物医学和信息技术的结合，生物信息学的广泛应用有助于解释疾病的可变性、完整性和复杂性^[19]。多组学研究方法不仅能够从多个层面、更全面地分析一个疾病，还能够解释潜在致病机制，并在进一步的分子研究中检验治疗靶点^[20]。多组学技术弥补了此前证候研究中单组学分析的不足，推动精准证候医学向整合化、全面化、精确化发展。

结合多组学和生物信息学，运用生物信息学分析从大型队列研究中收集大量符合要求的样本证候研究的数据^[21]，可以加快发现证候标志物的进程，以及在“精准证候”队列和“精准证候”生物样本库的基础上寻找未来的活性药物靶点，从而推动精准证候医学的发展研究与应用。

4 展望

中医药是中华民族的伟大宝库,其辨证论治的优势体现在临床疗效上,但存在量化评价困难,重复性较差,基础研究较弱,不清楚疾病深入机制等局限性。精准证候医学结合现代大数据、大样本的多组学研究和中医证候分类各自的优势,除了能够有效整合海量组学和临床大数据信息,还能够应用新的生物信息学分析工具,从不同层次、不同角度推进中医药特色生物信息学研究新模式、新技术的发展和探索,进一步发掘传统中医理论的科学内涵。

发展精准证候医学一方面有利于精准地探究疾病发生发展机制,为临床诊疗及新药开发提供新思路,另一方面有利于提升我国整体医疗水平,降低社会医疗成本,提升患者就诊体验,减少医疗资源浪费,符合我国建设创新型国家这一长期战略。

参 考 文 献

- [1] 吕爱平,张弛,吕诚,等. 疾病诊断和证候分类:整合及未来发展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(10): 1626-1630.
- [2] Lu AP, Bian ZX, Chen KJ. Bridging the traditional Chinese medicine pattern classification and biomedical disease diagnosis with systems biology[J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(12): 883-890.
- [3] 张弛,张戈,陈可冀,等. 从疾病中医证候分类到分子模块分类[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 781-786.
- [4] 李慧敏,廖星,胡瑞学,等. 中医药治疗急性缺血性脑卒中 RCT 结局指标的现状分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9): 2210-2222.
- [5] Gambhir SS, Ge TJ, Vermesh O, et al. Toward achieving precision health[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(430): eaao3612.
- [6] Yuan B. Precision medicine: towards complexity science age[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(4): 251-257.
- [7] 李超,鞠建庆,潘文慧,等. 基于血清代谢组学的高血压病中医证型代谢模式差异分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5515-5520.
- [8] 李朝燕,徐燕,黄晨,等. 基于二代测序技术探究胃癌中医证型的基因突变特征[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(10): 794-802.
- [9] 邓晓靖,雷亚云,曹贵霞,等. 慢性乙型病毒性肝炎中医证候蛋白质组学研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, (4): 1228-1234.
- [10] 李鑫,马艺鑫,吕美君,等. 从肠道微生物组与脂蛋白亚群探讨脾虚生痰与动脉粥样硬化的关系[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 89-91.
- [11] 徐若蕙,肖小莉,潘家姝,等. 苓桂术甘汤通过 Thrsp-Srebp1 通路改善高脂饮食诱导的大鼠脂肪变性[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3262-3266.
- [12] 吕爱平. 疾病证候分类研究——以类风湿关节炎为例[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2): 136-139.
- [13] Liu BC, Ji G. Sparking thinking: studying modern precision medicine will accelerate the progression of traditional Chinese medicine patterns[J]. J Alternat Complement Med, 2017, 23(7): 502-504.
- [14] Martínez Arbas S, Busi SB, Queirós P, et al. Challenges, strategies, and perspectives for reference-independent longitudinal multi-omic microbiome studies[J]. Front Genet, 2021, 12: 666244.
- [15] 冷玉琳,高泓,富晓旭,等. 中医证候临床研究方法研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 6002-6005.
- [16] Tebani A, Gummeson A, Zhong W, et al. Integration of molecular profiles in a longitudinal wellness profiling cohort[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4487.
- [17] 崔晓英,宋双,翟倩雯,等. 精准医学时代下中医特色生物资源样本库的建设探析[J]. 江苏科技信息, 2020, 37(9): 25-27, 40.
- [18] Gerstung M, Papaemmanuil E, Martincorena I, et al. Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach[J]. Nat Genet, 2017, 49(3): 332-340.
- [19] Liu T, Lu D, Zhang H, et al. Applying high-performance computing in drug discovery and molecular simulation[J]. Natl Sci Rev, 2016, 3(1): 49-63.
- [20] Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease[J]. Genome Biol, 2017, 18(1): 83.
- [21] Korngiebel DM, Thummel KE, Burke W. Implementing precision medicine: the ethical challenges[J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 38(1): 8-14.

(收稿: 2022-03-09 在线: 2022-09-05)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶