

证候表征生物学与中医药研究

张秋艳, 李瑛, 苗兰, 孙明谦, 孟硕, 任钧国*, 刘建勋*

中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 中药药理北京市重点实验室, 国家中医心血管病临床医学研究中心, 北京 100091

* 联系人, E-mail: m13021917967@163.com; liujx0324@163.com

2025-06-18 收稿, 2025-08-17 修回, 2025-10-14 接受, 2025-10-14 网络版发表

中国中医科学院科技创新工程(CI2023C016YL)、国家重点基础研究发展计划(2015CB554400)和国家自然科学基金重点项目(82030124)资助

摘要 “辨证论治”是中医临床诊疗的理论基石和关键手段, 贯穿于疾病认知、病理辨析、治法选择与疗效评估的全程。“辨证论治”的准确性直接影响临床医生对疾病病理阶段的判别、临床用药的精准选择及对疾病预后的科学评估。然而, 中医证候的判定长期依赖医者的主观经验, 缺乏统一的客观量化标准, 导致“同病异证”“异病同证”现象难以规范界定, 严重制约了中医证候诊断的准确性和辨证论治的稳定性。目前, 中医证候的临床和基础研究备受关注, 其研究已成为中医药现代化的关键突破口, 但领域内仍然存在显著问题: 临床证候的客观化研究不足, 缺乏统一标准; 基础研究中动物模型多以临床疾病模型为主, 难以真实还原临床病证表现; 中药药理研究与临床脱节, 缺乏关于证候的判别, 基础研究结果向临床转化困难。因此, 本文围绕证候表征生物学的研究理念和方法, 结合现代科学技术手段, 系统梳理其方法论框架与研究进展, 希望为中医药的现代研究提供新的思路与方法。

关键词 证候表征生物学, 系统生物学, 多组学, 动物模型, 中药药理学

传统中医以整体观及辨证论治为基本特点, 以病证结合、方证相应的“病证方”结合的模式为基本特色。证候是中医药的基础, 是临床中立法组方及治疗干预的核心。证候的临床诊断主要分为两种模式: 证候诊断和病证结合诊断^[1]。目前, 证候诊断面临关于认识论及方法论的质疑, 证候标准的规范化、客观化是现代中医药研究亟待解决的关键问题^[2], 辨证论治的准确性、客观性直接影响中医药的临床疗效。不同个体的证候表现存在着差异及共性, 不仅体现在生理和行为等基础表现上, 又表现出基因表达的变异性、细胞信号传导的多样性。中医证候是内在差异的集合。随着对证候本质的认识不断加深, 对于证候的现代化研究不断推进, 如何准确识别和提取证候的共性特征要素, 并对其进行宏观表型和微观物质的关联分析, 从而客观化、标准化地进行证候的整体表征是中医证候现代化研究所面临的巨大挑战。

为了有效应对这一挑战, 前期本团队提出“证候表征生物学”的概念, 以期加深证候表征科学性, 建立符合中医药思想的研究方法, 探明证候表征的生物学特点(图1)。证候表征生物学的研究需要立足于传统中医药理论, 融入新兴领域的发展特点, 提取临床数据中证候的核心特征, 实现对证候特点的简化和特征化表达, 指导中医药的基础研究与临床应用的结合与转化。为进一步明确证候表征生物学的作用范畴, 本文根据中医药现代发展的趋势, 结合我国中医药的研究现状, 对证候表征生物学相关的背景、内容、方法、意义等方面进行更为详细的阐述, 旨在提高证候表征生物学研究的规范性, 为证候的客观化、中医药理论的现代化、中药新药的开发提供新的思考与借鉴。

1 证候表征生物学的概念与内涵

表征生物学是通过对生物学数据的多维度解析,

引用格式: 张秋艳, 李瑛, 苗兰, 等. 证候表征生物学与中医药研究. 科学通报, 2025, 70: 6010–6026

Zhang Q, Li Y, Miao L, et al. Syndrome representation biology and research on traditional Chinese medicine (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 6010–6026, doi: [10.1360/CSB-2025-5119](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5119)

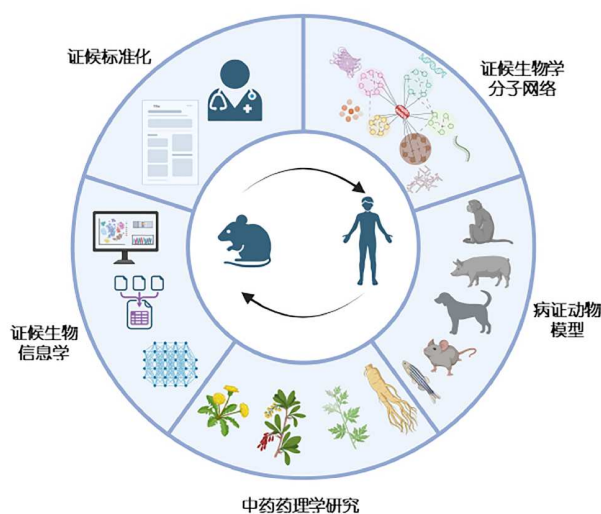


图1 (网络版彩色)证候表征生物学的研究思路(使用BioRender.com绘制)

Figure 1 (Color online) Research approach for the syndrome representation biology (Created with BioRender.com)

以简约概念和特征性方式从分子、细胞、组织和个体等不同层次量化复杂的生物学过程,揭示生命发展的动态规律^[3]。证候表征生物学在表征生物学的基础上,运用现代生物学理论和科学技术手段,对中医证候的外在表现(即证候表征)进行深入的微观化研究,探索和揭示中医证候的本质及其与生物分子、遗传、环境等因素之间的关系,为中医与现代医学之间的交流与融合搭建桥梁。证候表征生物学不仅有助于深化对中医理论的理解,也为中医药的现代化和国际化提供了科学依据。

证候表征生物学是在传统中医药理论基础上,整合了临床医学、生物学、计算机科学等多维度信息,采用现代科学技术解析传统中医药理论,探索宏观病证表型与微观生物分子之间的有机联系,形成一个多学科交叉体系,构建一个多维度的证候生物学知识框架,并结合临床数据建立表型组,深入分析生物分子水平的变化及其调控机制。证候表征生物学研究重点及难点在于如何实现证候表型组及生物学机制的客观化,将复杂的临床数据与基础研究结合,建立临床表型-证候生物学分子网络-方证关系及作用机理-新药研发-临床应用的闭环体系,对病证关系、方证关系、方剂作用机理等共性问题给予新的阐释,扩大中医药临床效应评价的证据来源,增加传统证据可信度,预测中医药的临床效应指标^[4],推动中医药研究现代化发展。

证候表征生物学既可推动临床证候诊断规范化,又能支撑证候及病-证关联理论的基础研究,指导证候及病证结合动物模型的建立和评价,深化中药复方功效机制的研究,提高中医药研究的整体性、客观性和规范性^[5]。通过对证候客观化的研究,增进对证候特征的理解,提升对证候的生物学认识,解决中医药现代化研究过程中的科学挑战,扩大中医药在疾病防治过程中的优势,促进中药新药的研发应用。

2 证候表征生物学的研究内容

2.1 证候表征的客观化及标准化

证候是反映疾病外在表现和内在本质的表型集合,是中医诊断和治疗的核心,是对疾病发展阶段的特征描述和规律概括。在传统医学诊疗模式下,临床医生通过望闻问切四诊合参获得患者证候表征信息。目前制定的中医证候诊断标准,大多是主观性、经验性强的医家经验积累和文献汇总而成。统一、规范、量化的证候标准是探索证候演变规律的基础性工具,也是证候表征生物学研究的基石。然而,以西方医学异常指标的阈值范围作为证候的判断标准,或依赖少数生物标志物探究证候的本质,其局限性显而易见。在中医药的基础研究中,拟临床动物模型与人的临床证候表征相似性普遍较低,证候模型的构建尚处于摸索阶段。现有的同一证候模型因构建方法差异呈现显著异质性和表型不稳定性,致使与证候相关实验室指标的变化规律难以复现。因此,对证候进行科学表征是当前中医证候现代化研究的一个难点。

目前证候标准的表述主要参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]和《中医内科病证诊断疗效标准》,其他证候标准的确定可通过频数法对文献及临床信息等数据中的症状、体征及四诊信息进行筛选,结合神经网络、Logistic回归分析、信息熵、决策分析等多种统计方法进行量化分析,将证候分为主证和次证并确定诊断阈值,并通过德尔菲调查进行确定校准^[7-9]。中医学认为“有诸于内,行诸于外”。作为直接反映脏腑气血变化的渠道,舌象和面色是中医临床辨证、指导诊断、评价疗效的重要依据。通过观察舌象及面部状态可以了解人体的健康状态和病情变化^[10]。所以,舌象和面色作为证候表征组重要组成部分,其客观化具有重要意义。研究者以光谱学结合数据挖掘算法,系统性解析舌象反映的生理和病理信息,构建舌象光学

特征定量模型^[11,12]。通过分析舌红苔黄和舌淡苔白不同舌象者的尿液样本代谢指纹谱,发现不同舌象的外在表现,其代谢存在明显差异性^[13]。应用中医面色检测仪检测冠心病患者,发现不同证型患者的面部红、白、黑指数之间具有显著差异^[14]。有研究采用话筒收集冠心病不同证候的声音,并采用频数分析,发现不同证候之间所分布的频数剥夺具有明显差异^[15]。实验研究表明,采用中医生命信息分析系统采集2型糖尿病患者舌象、面象、声纹及脉象参数,可识别其并发冠心病、肾病时的四诊信息的特征谱差异,为开展证候客观化整体性研究提供数据支持^[16]。丁艳等人^[17]通过四诊采集设备,收集亚健康四诊信息,建立了亚健康中医客观化四诊数据库,并通过深度学习对亚健康肝郁脾虚证人群的脉、舌、声音等多源信息以全连接层与问诊进行拼接,构建诊断模型从而实现对亚健康肝郁脾虚证的客观化诊断。

2.2 证候模型的研究

当前证候模型研究面临双重挑战:模型动物表征临床证候的能力有限,同时证候模型的建立尚处于摸索阶段。如何准确阐释证候表征的科学内涵,是中医现代化研究的瓶颈。证候模型是中医基础研究的重要实验手段,也是中医药开发及研究评价的基础。目前中药的评价主要采用西医疾病模型,缺乏关于方剂治疗同病异证的评价,证候模型尚在研究阶段,建立标准且稳定的证候模型对中医理论的客观化及中药作用机制的深入研究具有重要意义。

当前中医药证候模型研究包括以细胞模型、离体器官组织模型、类器官模型在内的离体研究模式和以整体动物模型、模式动物模型和基因修饰动物模型在内的在体研究模式。整体动物模型的研究是证候模型研究的主流,与中医整体观念的思想更为契合,常用的动物包括大鼠、小鼠、兔、犬、小型猪等,其中大鼠及小鼠具有操作简单、繁殖能力强、价格相对较低等特点最为常用。依据临床诊疗实践中辨病和辨证相结合的特点,因此证候模型的建立多采用将西医药因病理造模和中医因病机造模的多重因素相结合的复合方式。于江等人^[18]采用主动脉弓缩窄术构建气虚证心力衰竭小鼠模型,通过体重、运动情况、抓力、超声心动图及HE染色等进行判断,发现手术6~8周后,模型组小鼠出现心功能、抓力、运动能力下降等与气虚证候相近的表现,同时伴随腓肠肌线粒体形态功能异常,

而补气方剂四君子汤加减能够显著改善病证表现。夏伟娜等人^[19]采用限食+灌胃热性药+负重游泳的方法制备气阴两虚证大鼠模型;乐娜等人^[20]根据“饥则耗气,劳则损气”的中医理论及临床中甲亢患者常表现出阴虚证的现象,采用单日限制饮食+双日力竭游泳,并复合左甲状腺素钠片溶液灌胃的方式建立气阴两虚证小鼠模型;余怡嫔等人^[21]采用8% NaCl高盐饲料喂养雄性Dahl盐敏感性大鼠为20周建立气阴两虚证高血压心衰大鼠模型。斑马鱼是常用的模式动物,具有再生能力强、胚胎通体透明、繁殖速度快等优点,郭帅杰等人^[22]采用亚硫酸钠和异丙肾上腺素联合刺激造模,并给予水溶脑心通胶囊反向验证进行评价,建立气虚血瘀证斑马鱼模型。证候细胞模型的研究比较少,但已有相关的研究报道,有研究者建立证候细胞模型是将培养细胞的血清按一定比例替换为临床患者血清。付爽等人^[23]采用肝郁脾虚证患者的血清替换胎牛血清建立模型,发现10%的肝郁脾虚证血清建立模型最为适合。马小芬等人^[24]将气阴两虚证患者的血清与胎牛血清混合培养细胞,建立了气阴两虚证细胞模型。有关类器官的证候模型的研究还未见报道。

目前,中医证候模型的建立流程、评价方法等方面已具备了一定的基础条件,但现有模型仍存在中医特色不强、造模方法不统一、缺少公认评价标准等问题亟待解决^[25]。

2.3 证候表征生物学分子网络研究

系统生物学是一种较为公认的研究生命复杂体系的手段,其整合研究的思想与中医学“整体观”“动态观”“辨证观”等理论高度契合。系统生物学对于疾病的分类主要是通过分子机制进行疾病分类:代谢性相关性疾病、免疫相关性等疾病等,或者根据器官、系统进行分类:心脑血管疾病、胃肠疾病等。有研究基于已有的疾病患者的数据进行归纳总结,发现炎症和免疫系统相关疾病(如银屑病和类风湿性关节炎)与心脏代谢疾病(如动脉粥样硬化和糖尿病)之间是由疾病轨迹的共同风险因素和/或因果关系引起的^[26]。通过筛选相关的分子集群可以达到疾病风险预测或药物研发的目的。然而,人体的内外环境是处于动态变化之中,疾病的发生发展与环境因素息息相关。《素问》云:“阴阳四时者,万物之终始也,死生之本也,逆之则灾害生,从之则苛疾不起。”中医药研究将四时气候、地方水土、社会因素等纳入人体的发病因素,倡导三因制宜和个体

辨治,通过“辨病、辨证、辨症、辨体质”四位一体的整体辨证观,把握疾病的复杂性和发展的动态性,实现防病治病的目标^[27]。同时,中医药可发挥未病时养生、将病时救萌,或已病时早治,预后期调摄的作用,对于一些长期慢性疾病具有较好的诊疗作用^[28]。系统生物学的方法研究证候本质,从分子机制角度解释“证”“辨证论治”等概念,以现代科学的角度诠释证候理论,使证候实现客观化、定量化^[29]。学者李梢^[4]提出证候生物学网络的概念,认为证候表征生物学分子网络构建应参考系统生物学的研究方式,对于生物体证候进行整体判断研究,从疾病与证候之间的关系入手,利用生物信息学挖掘分析临床和基础实验数据及文献内容,找寻中医信息学与表型组学之间的连接点,构建分子生物学网络。在网络中应包括证候相关的特点、每个证候表征相对应的靶点、证候与疾病的关系、证候靶点的种属等信息,从证候内在的分子生物学网络、关键通路、节点分子层面进行微观指标的观察,从疾病的各个病理环节、关键的病理通路进行评价,从中药的多靶点、多途径进行药物靶点群的筛选^[30]。证候表征生物学应遵循病证结合的思想,以中医信息学和表型组学为基础,通过症状表型的提取、量化、组合确定证候表型,获取并分析基因组学数据的关系,挖掘中医病证研究中的遗传结构特异性,解读证候的遗传结构和症状与疾病关联,构建病证生物学基础框架^[31],结合生物分子网络的方法,从多维度、多层面促进中药证候的研究与评价,形成全面的评价体系与策略。

2.4 证候表征生物学在中药药理研究中的进展

中药是指在中医理论指导下,用于预防、治疗、诊断疾病并具有康复与保健作用的物质。中药药理的研究需遵循“理-法-方-药”逻辑,采用现代科学技术解析不同病证下中药-机体互作规律^[32]。中药药理的研究应当包括中药的药效评价、中药的作用机制、中药的药代动力学及中药毒理学研究。关于中医证候疗效评价方法主要包括依赖证候的半定量分级赋分法、基于四诊辨证信息的单一症状/体征评价法、量表法和生物学指标法^[33]等,建立证候表征生物学指标体系是中药药理研究的难点和重点。

中药的药效评价多采用单一疾病模型进行研究判断,存在证候疗效评价标准不统一、科学依据不足、客观量化指标缺失等方法学问题。而中医诊断治疗中存在同病异证、异病同证等情况,进行药物疗效评价

时,对于同病不同证采用同样的治疗方式,药物可能无法发挥最佳的治疗效果,甚至产生毒害作用。因此中药的药效评价应当在证候表征生物学的基础上进行研究。中药方剂属于多药味配伍而成,多成分多靶点协同增效、多点微调,但目前中药方剂的机制研究多为单一成分。综合利用系统生物学与网络药理学方法揭示中药多成分多靶点的作用特点,为“起效成分不清,作用机制不明”的问题提供新的研究思路^[34]。中药具有化学上多种功能的化合物,这些化合物是促进针对多种疾病的新药发现和开发的重要化学资源。然而,由于传统的研究方法无法有效阐明多种功能化合物赋予的中医治疗潜力,因此过去几十年对中医衍生功能化合物的现代探索受到严重阻碍^[35]。李珊珊等人^[36]采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱法结合网络药理学及分子对接技术,建立了快速表征和鉴定人参五味子汤水煎液中化学成分的液质联用分析方法,拓展了对该方的物质组成的认识,并发现7个成分可能通过6个靶标作用于关键优势药效环节“能量代谢”,改善脾肺气虚证的相关症状,可为经典名方人参五味子汤后续物质基准及作用机制探索提供参考。Yu等人^[37]通过体外细胞实验发现人参五味子汤能够抑制癌细胞增值和调节线粒体膜电位,增加人体抑癌基因*p53*和*Bax*表达并降低*Bcl-2*表达,降低细胞周期蛋白A和周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK2)表达诱导S期细胞周期停滞。

构建多维度、多层级的药效学指标评价体系包括传统中医证候药效学指标和现代病理生化检测指标等,如一般表型、生理参数、病理学、影像学、组学指标等。体重、抓力、血压、心率、呼吸速率、体脂含量、毛发状态、运动能力等指标因为便于观察而被作为最基础的表型观察指标。Zhang等人^[38]通过行为实验、氯化三苯基四唑染色、磁共振成像和免疫荧光染色等多方面探索了蒲参胶囊治疗缺血性脑中风小鼠的药效学作用。Zhang等人^[39]和Li等人^[40]发现益心复脉颗粒可以显著改善因衰老出现慢性心律失常小鼠的心电图表现及Masson评分,减轻心肌组织及脑组织ROS的含量,减轻脑组织神经元损伤,改善小鼠学习记忆功能,调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1- α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α)/核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)通路及Nrf2/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路蛋白的表达。

Zheng等人^[41]探索了芪参益气滴丸对缺血再灌注诱导的大鼠心肌损伤后心肌纤维化的治疗作用,发现药物治疗后大鼠梗死面积减小,心肌损伤减轻,且能够作用于趋化因子*RP S19*二聚体从而抑制单核细胞浸润和巨噬细胞向M2极化,调节转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1, TGF $\beta 1$)/Smad蛋白家族(suppressor of mothers against decapentaplegic, Smads)信号通路作用. Dong等人^[42]发现天麻钩藤饮能够显著降低附子汤灌胃SHR大鼠造成的原发性高血压伴肝阳上亢证大鼠的攻击性及血压,改善去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、内皮素(endothelin, ET)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肾素(renin, RENIN)和醛固酮(aldosterone, ALD)水平,并通过代谢组学技术发现15个生物标志物通过调节甘油磷脂、鞘磷脂、能量和氨基酸的代谢介导发挥治疗作用. 中药药理研究从病证动物模型表型的改善进而深入挖掘分子水平的变化原因,由表及里探寻药物的作用机制,构建中药药效网络,为证候表征生物学的国际化发展添砖加瓦.

3 证候表征生物学的研究方法

3.1 证候生物信息学研究

利用文献挖掘工具和生物信息学方法,可以从大量的文献和数据库中提取有关中医证候的信息,进而发现证候的生物学基础和相关基因,从宏观和微观两个层面解释中医证候的复杂性. 湛子诺等人^[43]利用多个数据库获取冠心病血瘀证相关基因文献,通过生物信息学整合发掘冠心病血瘀证的标志基因,构建与miRNA-mRNA互作的关键蛋白调控网络,发现冠心病血瘀证miRNA-mRNA调控网络可能与炎症和免疫反应、凝血功能、细胞分化与凋亡等较为相关. 刘建勋团队^[44]采用频数统计、关联规则、复杂网络的文献挖掘方法,发现气虚证主要包括乏力、神疲、气短、舌淡等临床表现,是冠心病、心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、脑卒中等疾病的主要病机,与血脂、血液流变学、炎症反应等生物学指标变化相关联.

利用大数据技术和网络药理学方法,可以构建药物-靶点-疾病之间的相互作用网络,有助于揭示中药复方中各成分如何协同作用. 这种方法还可以帮助识别新的药物候选分子和潜在的治疗靶点. 彭菊琴等

人^[45]分别从多个证候数据库及疾病数据库查找肾阴虚证中医证候靶点及骨质疏松、2型糖尿病、原发性高血压的疾病靶点,利用生物信息学筛选分析异病同证肾阴虚证靶点及作用机制,通过药物数据库查找六味地黄丸的有效成分及作用靶点“以方测证”,最后通过文献验证,发现肾阴虚证病理机制可能与机体免疫功能紊乱相关. 林景峰等人^[46]通过查找GEO基因表达数据库及文献资料,筛选分析阳虚人群及其对照组的基因表达谱数据,发现与非阳虚人群比较,阳虚人群能量代谢、细胞质囊泡及免疫调节通路相关基因的表达存在明显差异.

此外,证候生物信息学的研究将证候视为一系列特定症状表型的组合,基于中医信息学和表型组学并结合文献建立病-证生物学基础研究的理论和方法学框架,包括证候表型的确定、症状表型的提取量化与组合、基因组学数据的获取与关联分析、组学数据的结果解释. 此框架有助于挖掘中医病-证研究的遗传结构特异性,解读证候的遗传结构,诠释症状与疾病的关联,阐明中医理论的科学本质,推动中医理论和基础研究现代化发展^[31].

3.2 多组学联合建立证候生物学分子网络

不同个体的生命过程存在显著差异. 这些差异主要体现在个体对环境变化的响应、基因表达的变异性、细胞信号传导的多样性、生理和行为特征的个性化等方面,涉及遗传变异、表观调控、环境互作等多维机制. 这种复杂性要求现代生物学在解析共性规律的同时,提高个性特征解析的准确性,这正是系统生物学整合研究面临的巨大挑战. 以系统生物学为代表的整合医学,通过多组学技术(代谢组学、蛋白质组学、转录组学、基因组学)结合生物信息学与分子生物学,在整体层次研究单个生物分子的功能,阐明生命发展过程,与中医学的“整体观念”不谋而合^[47]. 这种方法从整体揭示证候表征生物学的科学内涵,系统串联中医证候的分子机制,探索调节体内平衡状态的生物分子相互作用过程,为中医辨证施治提供科学依据. 其中,基因组学是量化生物体基因变异及其互作网络对表型的影响;转录组学是解析全基因的转录动态及其调控规律;蛋白质组学是研究蛋白质表达、修饰状态、相互作用等蛋白质表型的变化;代谢组学是系统研究机体中小分子成分的变化规律. 证候组学数据庞大,通过多组学联用技术进行数据整合与聚焦分析,揭示中医

证候的潜在机制^[48-50]。证候表征生物学研究从宏观到微观依次为生物表型组、代谢组、蛋白组、转录组、基因组等多种内容,基因组是遗传与变异的最小单位、表型组则是机体受基因表达和环境影响而表现出来的症状及体征等临床表现的总和。

3.2.1 表型组学

传统中医理论认为“视其外应,以知其内脏,则知所病矣”,现代医学中的表型是指基因型与环境(即影响基因的外界因子)相互作用后,表现出的性状及特征总和,为多基因复杂性和动态演变的过程,与中医理论中以证候概括发病过程有明显相似之处。通过研究证候表型,为证候表征提供生物学证据,促进中医药研究的发展^[51]。证候由一系列症状、体征、环境等表型构成,可在不同疾病表现同一种证候,即为中医理论中“异病同证”,以单一证候定义相应地临床表型组,即“证候表型组”^[52]。表型组包括机体层面的表型、器官层面的表型、分子层面的表型。以冠心病气虚血瘀证为例,患者表现出的胸痛胸闷、气短乏力身倦懒言、心悸自汗、面色淡白或晦暗、舌胖淡暗、脉沉涩等特点均属于临床表型^[53]。而这些临床表型的确定则是通过四诊合参的方式进行,主要包括望面色、舌象,观察行为方式,听声音及嗅气味,建立大数据模型、量表等并进行评分和问诊,检查脉象等方式获得直接信息。段梦遥等人^[54]通过舌诊仪分析冠心病及其合并症患者与健康人的舌象数据,发现冠心病患者舌色更暗,舌苔纹理粗糙。合并颈动脉粥样硬化患者和合并脑梗死患者舌质纹理更粗糙,合并2型糖尿病患者舌苔更薄,合并脂肪肝患者苔色更白,合并原发性高血压患者和合并高脂血症患者及心力衰竭者舌色更淡,不同疾病患者的舌色具有明显差异。陈春风等人^[55]运用“中医闻诊采集系统”采集五脏病变患者声音,运用样本熵方法分析提取与中医五脏分类相关的特征参数,发现肺系组声音时域段的熵值其次为脾系组>心系组>肝系组>肾系组>正常组。中医问诊是指医生通过与患者及其家属对话,了解疾病的发生时间、发展及现状、治疗过程等。疾病早期,部分患者缺乏客观的异常体征,医生通过问诊获得患者病情诊断的资料尤其重要。然而,中医问诊存在主观性强、缺少客观的诊断标准、采集方法不统一等问题^[56]。刘国萍等人^[57]建立标准问卷收集信息,使用隐结构法进行数据分析,发现隐结构模型处理后的问卷信息能够较好的反映中医理论及脾系疾病的证候特点。《难经》言“切而知之谓之巧”,脉诊是在中医理

论指导下,医生凭借切脉经验,通过切触患者的寸口脉搏获取生理病理信息,为临床诊断提供依据^[58]。由于传统切诊依据医者主观经验,缺乏客观量化标准,且脉象复杂难辨,导致传承和发展受到限制^[59]。脉象的客观化研究面临诸多待解决的问题。目前,脉象信息采集包括压力式传感器、光电传感器、超声多普勒传感器、传声器等类型传感器,信号分析包括时域分析法、频域分析法、时频域联合分析法和机器学习法等分析方法^[60]。各组学间关系如图2所示。

(1) 基因组学。基因组学以其多样化、微型化、高通量等特点,能够从整体层面解析基因功能、疾病发生过程及药物干预过程的分子机制,揭示中医证候的微观实质,为证候表征的标准化和现代化提供参考^[61]。古联等人^[62]使用Massarray技术对缺血性中风患者进行基因分型,并进行遗传与证候关联分析,发现缺血性中风痰证的发生可能与曲颈前mRNA剪接因子1(*crooked neck pre-mRNA splicing factor 1*, *CRNKL1*)基因 *rs12624987*多态性对凝血功能的影响相关。李缘缘等人^[63]运用证素辨证法区分代谢综合征患者的证型,采用多重单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)分型技术,并通过两种遗传风险评估分析多个SNPs、肥胖与代谢综合征痰证易感风险的关系,发现 *LPL rs10503669*、*CDKN2B-AS1 rs564398*、*KCNJ11 rs5215*等6个SNPs是代谢综合征痰证的遗传风险因素,痰证的易感风险与累积的遗传风险评估成正相关。

(2) 转录组学。转录组学技术研究证候是将针对RNA的高通量测序技术,利用测序技术与生物信息学分析方法,从转录水平明确中医病证的生物学内涵,找寻病证的诊断标志物,进一步推动中医理论客观化。王丽媛等人^[64]发现肝郁证青光眼发生后视网膜多种差异表达miRNA,通过生物信息学分析发现肝郁证的发生发展可能影响青光眼的血管生成、轴突导向等过程,继而影响视觉传导相关通路,调节部分蛋白表达过程,加重青光眼的视神经损害程度。方莉萍等人^[65]基于高通量测序技术,发现了绝经后骨质疏松症肾阴虚证患者骨髓间充质干细胞外泌体中174个差异表达的mRNA,且差异表达的mRNA可能靶向参与丝裂原活化蛋白激酶、自噬调节、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B和叉头框转录因子O亚族等信号通路。贾秋蕾等人^[66]收集冠心病合并持续性房颤的多种证型患者的血浆,进行外泌体转录组测序,发现气阴两虚兼痰瘀互结证患者独有13个microRNA、6个mRNA、3个lncRNA的

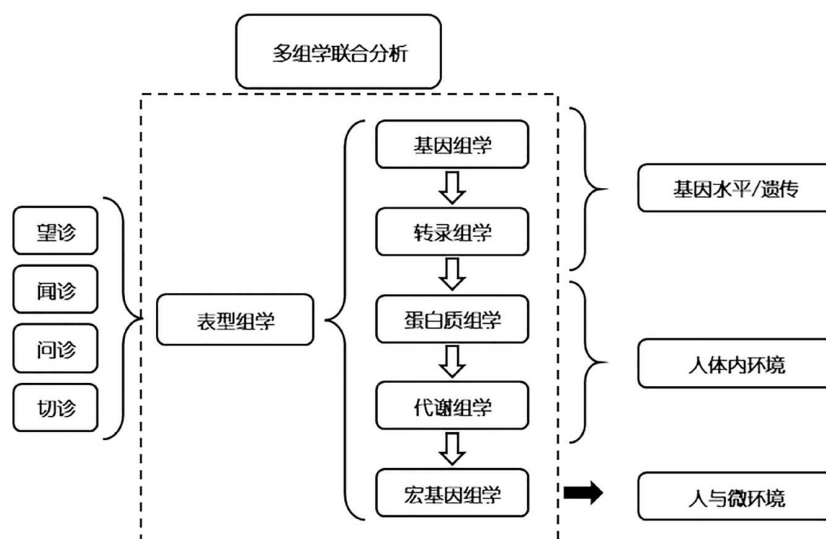


图 2 多组学联合建立证候生物学的分子网络

Figure 2 Integrating multi-omics to construct a molecular network for syndrome biology

差异表达, 血瘀水停证患者的特异性表达包括25个mi-croRNA、16个mRNA、5个lncRNA, 从外泌体转录组学的角度为不同证候的内在机制提供客观依据。

(3) 蛋白质组学. 蛋白质组学为证候研究提供分子工具, 质谱、双向电泳等技术可同时检测数千种蛋白质, 有助于揭示证候相关的差异表达蛋白。通过动态追踪, 蛋白质组学能够检测蛋白含量及表达情况随证候演变的变化, 反映疾病进展, 从而筛选出证候生物标志物。王端等人^[67]筛选不同中医证型抽动障碍患儿血清特异性差异表达蛋白, 发现气郁化火证与脾虚痰聚证组血清蛋白差异显著, 说明证型的差异与血清蛋白表达相关。陈平平等^[68]发现优甲乐诱导的热证大鼠模型机体的物质与能量代谢水平升高, 寒性中药黄芩的水煎液可以部分抑制大鼠的物质与能量代谢, 利用蛋白质组学技术初步揭示中医热证的实质和寒性中药的作用机制。仲路等人^[69]采用蛋白质组学技术, 筛选分析正常人、驻景丸加减方治疗前后肝肾不足年龄相关性黄斑变性患者的血浆差异蛋白, 发现主要差异靶点蛋白包括钙黏蛋白1(cadherin 1, CDH1)、细胞分裂周期蛋白42(cell division cycle 42, CDC42)、体细胞型细胞色素c(cytochrome c, somatic, CYCS)等, 驻景丸加减方的作用机制可能与调控Wnt信号通路相关。

(4) 代谢组学. 代谢组学通过检测小分子代谢产物, 能够从整体角度动态反映机体代谢物水平的变化, 符合中医理论整体性、动态性的特点^[70]。随着科学技术

的发展, 高通量和高灵敏度代谢分析平台不断更新迭代, 通过代谢组学可以定性定量分析患者体内小分子代谢产物, 筛选分析得到疾病证候关联的潜在标志物, 为早期诊断和干预提供科学依据^[71]。代谢组学能够揭示不同代谢组分的共性、特性及动态变化规律, 与中医强调的重视人与自然和社会的内在联系及疾病发生发展的客观规律相吻合。因此, 研究者常采用代谢组学方法探寻中医证候的客观物质基础及代谢表征谱, 实现对证候的宏观与微观辨证^[72]。钱舒乐等人^[73]通过心肌组织代谢组学技术, 发现养心通脉方的不同剂型均能发挥治疗冠心病血瘀证的作用, 作用机制与坏死性凋亡、氨基酸代谢与能量代谢密切相关。童星丽等人^[74]对肾虚证多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者、使用滋阴补肾序贯疗法的肾虚证PCOS患者及仅因输卵管因素行体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)的健康女性的卵泡液进行代谢组学分析, 发现滋阴补肾序贯疗法能够上调8-姜烯酚, 通过葡萄糖醛基转移酶参与葡萄糖醛酸化途径, 促进雌二醇分泌, 进而起到改善PCOS患者临床结局的效果。

(5) 宏基因组学. 宏基因组学利用基因组学的研究策略, 从基因组的层面扩展到环境中包含所有微生物的全部基因信息, 揭示了更为复杂的微生态环境, 与中医的整体、开放、多元的研究思路不谋而合。宏基因组学把自然环境看成共生体, 与中医理论强调的天人

合一,把人体内外环境看成统一体有共同之处。宏基因组学研究的口腔、肠道的微环境与中医研究重视的人与自然相一致^[75]。熊钦等人^[76]检测了腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)不同证型的肠道菌群结构及菌群功能特征,发现肝郁脾虚型患者肠道菌群结构特征表现出包括*Clostridium* sp. CAG 217在内的14种菌种富集,功能特征表现为鞭毛装配等4种功能富集,并发现了两种区分肝郁脾虚、脾虚湿盛型IBS-D患者的潜在生物标志物,从宏基因组层面为证候表征生物学的研究提供了数据支撑。

3.2.2 多组学联合分析

单一组学技术无法诠释生物体的复杂性。因此,多组学数据的整合分析能够补足单组学资料的片面性,更全面揭示证候产生与发展的分子机制,为中医证候的现代化客观化研究补足证据。钱祥等人^[77]通过液相色谱-质谱联用技术比较阴虚内热型非小细胞肺癌患者及健康志愿者的血清代谢组学和蛋白质组学差异,用16S rDNA技术检测两组的粪便样本,发现两组间存在9种差异蛋白、9种差异代谢物及6种差异菌群,分析发现差异物质与癌症通路相关。张烨等人^[78]采用非靶向代谢组学检测结直肠癌湿热瘀毒证患者及健康人的代谢差异,并通过转录组学技术检测其中部分患者肿瘤组织和正常组织的转录基因差异,发现精氨酸-脯氨酸代谢通路的过度激活可能影响结直肠癌湿热瘀毒证的发生发展,为结直肠癌湿热瘀毒证微观辨证找出潜在生物标志物。Ma等人^[79]采用益肾降压方治疗肾气虚证老年高血压患者,并收集治疗前后的血液,采用代谢组学和蛋白质组学对血浆进行分析,发现益肾降压方通过调节不饱和脂肪酸代谢、流体剪切应激和动脉粥样硬化途径、初级胆汁酸生物合成、脯氨酸代谢、细胞死亡和内质网应激等途径发挥治疗老年人高血压的作用。Wu等人^[80]整合分析冠心病寒凝气滞证与气滞血瘀证患者的血清蛋白质组学和代谢组学数据,发现甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、不饱和脂肪酸的生物合成、胆固醇代谢等是两种证型共有通路,泛酸盐和辅酶A生物合成为寒凝气滞证的特异性通路,D-谷氨酰胺和D-谷氨酸代谢、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、乙醛酸和二羧酸代谢为气滞血瘀证的特异性通路。全小林院士团队^[81]针对早期2型糖尿病患者的粪便、血液和尿液样本进行肠道微生物和代谢物检测,并结合转录组、代谢组、临床表型数据进行多组学联合分析,发现粪便性状是解析2型糖尿病人群肠道菌群和宿

主的多组学异质性最强的临床表型,深度关联分析了肠道菌*Blautia*与2型糖尿病表型之间的相关性,并通过小鼠实验进行验证,从多组学角度明确了中医证候用于2型糖尿病患者分层的科学性和微观依据,更彰显了中医证候作为反映机体整体状态、指导疾病分类诊治的科学意义。

3.3 建立标准化病证模型及评价体系

成功的中医病证模型应具有完整的背景资料,符合实验所需的生命周期,证候表征与人类证候表现相似,能够很好地再现所研究的病证特点,具有统一的造模方法和标准的评价体系,逻辑性强、重复性好,建立方法简单,合乎经济等原则。模型的建立具有代表性,一种模型只能对应一种疾病或证候,特定地反映一种疾病或证候的功能、代谢和结构变化。证候的把握是中医诊疗疾病的核心要点,模型应该充分体现疾病的证候表征,即找到证的生物学指标作为研究基础,实现基础研究与中医临床“辨证”“辨病”的有机结合,与中医辨治规律吻合^[82]。

1987年陈小野^[83]提出应遵循证候与病因互相为主因的造模原则,从症状(本证)、病因(正证)、治疗(反证)、相关因素(佐证)、客观指标(佐证)五个方面评价中医证候模型。中医病证动物模型研究主要通过参照临床诊断、辨证的方法采集动物模型的“四诊”信息,辨识动物模型的证候表征,将临床和基础研究中较客观地反映证候特征的客观指标、特异性指标应用到动物模型评价中,实现宏观指标与微观指标评价的有机结合^[84]。人和动物之间存在较大的体质差异,应根据不同的动物品种及特性进行造模,研究中医动物模型的变化,构建病证结合动物模型。

通过建立模型生物,可以在控制条件下模拟人体内的疾病状态,从而更准确地研究中医证候与疾病的关联。这种方法可以用来验证中医理论中的“以病带证”“以药测证”等概念。证候模型动物的证候属性判别是证候机制揭示和中药研究的最大瓶颈。动物行为分析是判定模型动物证候特点、解析中医证候本质的核心技术,包括基因操纵技术的联合应用、长时程行为监控笼分析动物行为等^[85]。病证模型的研究是证候表征生物学发展的重中之重。病证模型的建立主要包括西医病理造模及中医病因造模两种类型^[86],病因造模法是依据中医理论,对实验动物施加导致“证候”形成的因素,使动物模型呈现特定的证候表征。病因造模法

又分为单一病因造模法和复合病因造模法两种：以脾肾虚动物模型为例，单一病因造模法包括劳倦过度法、苦寒泻下法、饮食失节法等方式^[87]，复合造模法则为饮食失节+劳倦过度+苦寒泻下+灌胃乙醇等方法^[88]。病因病理造模法是根据疾病发展的阶段对其进行证候评价或采用证候+疾病的造模方法。高云霄等人通过观察高脂喂养KK-Ay小鼠不同周期的一般情况、体重、血糖指标、肾脏指标和证候指标等发现高脂喂养KK-Ay小鼠至14周龄可构建糖尿病肾病气阴两虚证模型^[89]。常见的动物模型建立及评价方法如表1所示。

模型评价是病证模型研究的重复性、客观性、科学性的重要组成部分。以传统中医特色为前提，通过探寻疾病特点与证候表征的科学内涵，综合比较临床患者与模型动物的生理病理特点，系统改模型评价标准的不足之处，进一步规范中医病证动物模型评价体系，提高动物模型拟临床化^[97]。

3.4 中药新药研发与证候表征生物学

中药新药的研发是一项长期的系统工程，涉及多学科的知识和技术方法，以产业化和临床应用为最终目的。中药新药的研发应遵循自身的客观规律，以中医药理论为基础，以“有效性”为核心，以新技术新方法为手段、以剂型与新物质为载体，促进中药新药的高效率、高水平、快转化发展^[98]。在中医药理论基础上，应遵循由整体到局部再回归整体的思想，按照证候表征生物学理论的思路进行研究，即在已知方药和特定证候所诱导表达谱的基础上，依据“方证相关”的原理，聚焦方药治疗证候的相关生物靶点成员和路径，从靶点尺度解析证候的生物学内涵^[99]。Zhang等人^[100]分析整合缺血性心衰气虚血瘀证、阳虚血瘀证及阳虚血瘀伴体液潴留综合征患者的转录组学、蛋白组学及代谢组学数据，发现气虚血瘀证的发生与能量代谢、凝血系统和免疫炎症反应相关，可以开发线粒体靶向药物再联合中医治疗来调节气虚血瘀证患者的能量代谢；阳虚血瘀证与激素调节和脂质代谢相关，可以开发PPAR α 激动剂或甲状腺受体激动剂联合中医温阳活血治疗，改善患者脂质代谢紊乱的表现，增强甲状腺功能；阳虚血瘀伴体液潴留综合征与激素调节、免疫炎症反应和能量代谢等有关，可以使用醛固酮受体拮抗剂或开发cGMP-PKG通路激动剂，结合温阳祛湿中草药改善水钠潴留的表现。

目前中药新药复方来源主要包括古代经典名方、

临床经验用方、基础研究科研方，其中前两者因为临床长期使用，研究难度相对简单。Wu等人^[101]汇总了四君子汤、生脉散等经典名方，并通过软件进行可视化，分析中药配伍组成的频率，为新药的开发提供支持和参考。基于多组学发现的生物标志物，结合现代生物信息技术对中药复方有效成分进行筛选，可实现中西医结合治疗的精准化，为中医药靶向治疗和药物开发提供了新的理论基础和实践路径，具有重要的临床转化意义和学术价值。开展中医药研究标准化工作，要从中医药行业全局出发，加强中医药标准化体系研究，理顺中医药标准化研究流程，统筹兼顾标准制修订研究的速度和质量，多学科交叉，增强中医药规范化研究的能力，拓展中医药规范研究的手段，提升中医药标准化研究水平和应用实效，为中药新药研究规范化、产业化提供强有力的支撑，促进中医药行业蓬勃发展^[102]。

中药评价应充分发挥中医整体观和辨证的优势，从交叉学科的角度出发，融合中医和西医的优势，研究出适合中医药评价的模型及平台，聚焦于疗效最佳的药物指定合适的量表，关注症状体征，总结证型要素，区分主症与次症，有效探讨中药的药效^[103]。中药新药转化应采用多学科交叉获取临床表型标准化、客观化信息，由简至繁挖掘证候的实质，提高研究方法的实用性和预测能力，灵活变通，贴近中医临床实际创新临床试验设计及中药评价指标体系，促进中药新药的转化与临床应用发展^[104]。

4 证候表征生物学的发展与未来

证候表征生物学主要通过对证候临床研究及基础研究等数据信息的多维获取和深度挖掘，揭示生物体证候特征和群体规律，以简约的方式呈现生物过程的复杂性，实现“共性”发现与“个性”刻画的辩证统一，达到证与证、证与病的科学区分。证候表征生物学研究应以中医临床为导向，在传统中医药研究的基础上结合现代生物医学及计算机技术的方法，采用多学科交叉手段，建立证候表征生物学评价体系，推动中医药研究由宏观领域向微观领域的深入。

未来面临的关键难点与挑战：(1) 证候诊断的标准化及客观化。目前证候诊断多依赖于临床诊断的经验性，所有的诊断进行标准客观化的表述及检验尚未进行大面积推广。四诊信息的量化及它们与证候之间的关系依旧是一个难点。(2) 证候表征生物学的分子网络精度有限。证候的研究是一个复杂的生物过程，需要将

表 1 动物模型的建立与评价方法

Table 1 Establishment and evaluation methods for animal models

模拟病症	动物品种	造模方式	评价方法
气阴两虚证 ^[90]	BALB/c小鼠	游泳复合组小鼠每日尾根部负重体重的10%进行游泳, 至小鼠力竭; 睡眠剥夺复合组造模方法 每日8:00~20:00将小鼠放入睡眠剥夺箱, 每日 8:00~20:00禁食禁水, 20:00对小鼠用肉桂、干姜、花椒、辣椒水煎液灌胃1次, 给药剂量为含生药量10 g kg ⁻¹ d ⁻¹ , 单日自由饮食, 双日禁食	模型组小鼠状态萎靡, 毛色干枯, 第9周粪便含水量、唾液流率降低, 抓力下降, 环核苷酸比值升高, 活动量下降, 外周血中T细胞数量降低
血瘀证 ^[91]	SD大鼠	皮下注射盐酸异丙肾上腺素, 2 h后强迫在冰水中游泳5 min, 有用结束2 h后再次皮下注射盐酸肾上腺素, 持续5天	模型组凝血指数升高, 舌头肿胀和充血、足底血流异常、主动脉破裂、肝细胞紊乱、子宫腔内炎症细胞和脾脏含铁血黄素沉积, 肺泡间隙有红细胞外渗
气虚血瘀证 ^[92]	SD大鼠	实验的第2、4、6周将大鼠尾部负重体重的5%置于水槽中清坡大鼠游泳至全身力竭, 及时捞出以免溺亡	大鼠体重下降, 运动路程与平均速度下降, 第6周力竭游泳时间降低, 心功能指标降低, 血浆ACTH和血清ADP水平明显升高, 而血清ATP含量明显降低, 活化部分凝血酶时间、凝血酶原时间降低, 纤维蛋白原升高, RGB值下降
气虚血瘀证慢性肾脏病 ^[93]	SD大鼠	疾病组及病证组大鼠进行左输尿管结扎术, 建立肾纤维化模型, 病证组大鼠连续28天每日强迫游泳10 s	大鼠体重降低, 血清中胆固醇、肌酸激酶、血尿素氮、乳酸脱氢酶、肌酐含量升高, 病理染色显示肾脏损伤严重, 并出现明显纤维化现象, 代谢组学显示病证组与AA代谢、亚油酸代谢和甘油磷脂代谢相关
瘀毒互结证缺血性脑中风 ^[94]	SD大鼠	10 mg kg ⁻¹ 卡拉胶腹腔注射, 活性干酵母注射皮下注射2 g kg ⁻¹ , 联合MCAO造模	神经评分升高、尾部血流灌注减少, 全血黏度增加, 脑梗死面积检测增加, 组织损伤严重, 脑组织IL-6含量升高
湿热证/阳虚证动脉粥样硬化 ^[95]	SD大鼠	湿热证: 饲养环境温度为32±1℃、湿度65%~70% 阳虚证: 每日置于2℃冰箱2 h 动脉粥样硬化: 高脂高糖饲料喂养12周	湿热证组大鼠表现出精力不足、活动量减少、毛发稀疏暗淡并伴有频繁腹泻的症状。阳虚证组大鼠出现寒战、群聚、弓背、活动量减少、头发干燥、食欲不振、倦怠、体重减轻伴有腹泻。HE染色显示主动脉壁增厚, 斑块占比增加, 巨噬细胞浸润增加, 主动脉IL-1β 和TNF-α水平升高
肾阳虚证 ^[96]	Wistar大鼠	10 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ 的剂量腹腔注射皮质酮, 并同时腹腔注射橄榄油, 连续21天	肾阳虚证组大鼠尿液中CRH、T3、T4、CORT和T、17-OH浓度显著降低, 病理染色显示下丘脑神经元细胞萎缩, 细胞数量减少; 垂体嗜碱性细胞减少, 细胞核焦深和细胞间隙更大; 肾上腺皮质-束状带和网状带萎缩; 甲状腺间质细胞增生, 纤维伴有充血现象

临床数据及多组学的数据进一步汇总, 基于庞大的数据体系建立更加准确的数学模型来协助证候的诊断及药效的评价。(3) 缺乏公认的拟临床证候模型。目前拟临床证候模型研究仍处于起步阶段, 更多证候模型的建立及评价缺乏系统的评价标准体系。且动物和人体之间存在差异, 证候表现缺乏客观的量化标准和实验方法, 这给后续研究带来一定的难度。(4) 中药基础研究与证候脱节。目前中药基础研究更多的是采用疾病模型进行药效评价, 而对于临床上的同病异证和异病

同证的研究相对匮乏。药物是否能够发挥相似的作用尚有待考证。

总之, 证候表征生物学要以传统中医理论为基础, 整合现代生物学与医学技术, 依托临床证候生物学数据库和中医药大数据库平台, 构建合适的证候模型, 解析证候表型组的动态演变规律、中药治疗干预的分子机制与靶点网络特征, 系统积累中西结合的创新理论及循证医学证据体系, 引领以证候为核心的精准医学新科学的建立和发展。

参考文献

1 Zhang J L, Zhang Y W, Wang M Q, et al. Current status and considerations for the development of diagnostic criteria for traditional Chinese medicine syndrome (in Chinese). Chin J Trad Chin Med, 2024, 39: 33–38 [张佳乐, 张逸雯, 王孟秋, 等. 中医证候诊断标准研制现状与思考. 中华中医药杂志, 2024, 39: 33–38]

2 Chun L, Xie Y, Zhao H L, et al. The literature analysis of normative development of traditional Chinese medicine syndrome diagnosis (in Chinese). J Tradit Chin Med, 2021, 62: 169–172 [春柳, 谢洋, 赵虎雷, 等. 基于文献的中医证候诊断规范研制现状分析. 中医杂志, 2021, 62: 169–172]

- 3 Chen W. Flag biology (in Chinese). *Strateg Stud CAE*, 2024, 26: 186–189 [陈薇. 表征生物学. *中国工程科学*, 2024, 26: 186–189]
- 4 Li S. The conception and research on biomolecular network markers for TCM syndromes (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2009, 50: 773–776 [李梢. 中医证候生物分子网络标志的构想与研究. *中医杂志*, 2009, 50: 773–776]
- 5 Meng S, Miao L, Lin L, et al. Research ideas and methods of functional substance basis of traditional Chinese medicine based on syndrome representation biology (in Chinese). *Modern Tradit Chin Med Mater World Sci Technol*, 2023, 25: 835–842 [孟硕, 苗兰, 林力, 等. 基于证候表征生物学的中药复方功效物质基础研究思路与方法. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25: 835–842]
- 6 Zheng X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicines: Trial Implementation (in Chinese). Beijing: China Medical Science Press, 2002 [郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行. 北京: 中国医药科技出版社, 2002]
- 7 World Federation of Chinese Medicine Societies, Co-construction Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases by Henan & Education Ministry of P. R. China, Henan University of Chinese Medicine, et al. Guideline on establishing diagnostic criteria of Chinese medicine syndromes (in Chinese). *Chin J Evid-Based Med*, 2023, 23: 993–998 [世界中医药学会联合会, 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南中医药大学, 等. 中医证候诊断标准研制指南. *中国循证医学杂志*, 2023, 23: 993–998]
- 8 Liu B, Zhang P T. Review of methodology of the key steps in establishing quantitative diagnostic criteria for traditional Chinese medicine (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2020, 61: 2204–2208 [刘滨, 张培彤. 建立中医证候量化诊断标准关键步骤的方法学评述. *中医杂志*, 2020, 61: 2204–2208]
- 9 Qiu R J, Zhang X Y, Li M, et al. Significance and method for traditional Chinese medicine syndrome name standardization in the development of core outcome sets (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2018, 33: 2240–2243 [邱瑞瑾, 张晓雨, 李敏, 等. 中医证候命名规范化研究在核心指标集构建中的意义及方法. *中华中医药杂志*, 2018, 33: 2240–2243]
- 10 Qian P, Yan H X, Li F F. Clinical application progress of the objectification research on traditional Chinese medicine tongue diagnosis (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2021, 36: 2839–2842 [钱鹏, 燕海霞, 李福凤. 中医舌诊客观化研究的临床应用进展. *中华中医药杂志*, 2021, 36: 2839–2842]
- 11 Zhao J, Liu M, Lu X Z, et al. Objective study of traditional Chinese medicine tongue diagnosis based on spectral technology (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2021, 36: 1233–1237 [赵静, 刘明, 陆小左, 等. 基于光谱技术的中医舌诊客观化研究. *中华中医药杂志*, 2021, 36: 1233–1237]
- 12 Chen E N, Li S Y, Hu Y Q, et al. Research progress in image acquisition and color information analysis of tongue diagnosis in traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2024, 39: 3586–3589 [陈恩纳, 李圣辉, 胡毓亲, 等. 中医舌诊图像采集与色彩信息分析研究进展. *中华中医药杂志*, 2024, 39: 3586–3589]
- 13 Zhao Y, Gou X J, Dai J Y, et al. Urinary metabolic signatures of chronic hepatitis B patients with different tongue manifestations (in Chinese). *World Chin Med*, 2015, 10: 182–185 [赵瑜, 苟小军, 戴建业, 等. 慢性乙型肝炎舌红苔黄和舌淡苔白不同舌象的尿代谢组研究. *世界中医药*, 2015, 10: 182–185]
- 14 Cao Y Y, Li F F, Wang Y Q, et al. Analysis on facial color diagnosis for CHD patients (in Chinese). *J Chin Med*, 2013, 31: 1867–1869 [曹燕亚, 李福凤, 王忆勤, 等. 冠心病患者临床辨证面诊颜色特征研究. *中华中医药学刊*, 2013, 31: 1867–1869]
- 15 Hong J. Study on the Characteristics of traditional Chinese medicine acoustic diagnosis in 489 Patients with coronary heart disease (in Chinese). Doctor Dissertation. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021 [洪静. 489例冠心病患者中医声诊特征研究. 博士学位论文. 上海: 上海中医药大学, 2021]
- 16 Xu Y F, Wang Y Q, Hao Y M. Analysis of objective parameters of traditional Chinese medicine four diagnostic methods in type 2 diabetes mellitus and its common chronic complications (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2022, 37: 3405–3409 [徐艺峰, 王忆勤, 郝一鸣. 2型糖尿病及其常见慢性并发症患者四诊客观参数分析. *中华中医药杂志*, 2022, 37: 3405–3409]
- 17 Ding Y, Li Y, Wang Y, et al. Construction on diagnostic model for sub healthy liver depression and spleen deficiency syndrome based on objective multimodal data fusion (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2025, 40: 71–76 [丁艳, 李阳, 王烨, 等. 基于客观化多模态数据融合的亚健康肝郁脾虚证诊断模型构建. *中华中医药杂志*, 2025, 40: 71–76]
- 18 Yu J, Tang J Y, Li S, et al. Establishment and evaluation of heart failure model with qi deficiency syndrome (in Chinese). *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, 29: 60–67 [于江, 唐家杨, 李帅, 等. 心力衰竭气虚证动物模型的建立与评价. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29: 60–67]
- 19 Xia W N, Sun S N, Ye F, et al. Effects of a self-proposed Yiqi Yangyin decoction on rats with qi and yin deficiency syndrome (in Chinese). *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2024, 26: 56–60+221 [夏伟娜, 孙圣楠, 叶飞, 等. 自拟益气养阴方对气阴两虚证大鼠的影响. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26: 56–60+221]
- 20 Le N, Reyila T E X, Hou X J, et al. Establishment of a compound oxidative stress model of qi and yin deficiency syndrome and evaluation of the antioxidant function and replenishing qi and nourishing yin effect of Zhihu prescription (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2023, 38: 1020–1026 [乐娜, 热依拉·吐尔逊, 侯新娟, 等. 气阴两虚证复合氧化应激模型的建立及芝斛方益气养阴抗氧化功效评价. *中华中医药杂志*, 2023, 38: 1020–1026]
- 21 Yu Y P, Liang H, Dong W B, et al. Pathological differences and Chinese medicine pattern evaluation of three rat models of heart failure (in Chinese). *J Hunan Univ Chin Med*, 2024, 44: 737–743 [余怡婷, 梁昊, 董文波, 等. 三种心力衰竭大鼠模型的病理差异及中医证候评价. *湖南*

- 中医药大学学报, 2024, 44: 737–743]
- 22 Guo S J, Li S N, Liu W H, et al. Construction and evaluation of zebrafish model with qi deficiency and blood stasis syndrome (in Chinese). *World Chin Med*, 2023, 18: 778–782 [郭帅杰, 李思耐, 刘卫红, 等. 中医气虚血瘀证斑马鱼模型的构建与评价. *世界中医药*, 2023, 18: 778–782]
 - 23 Fu S, Xie Z Y, Yu C J, et al. Methods to establishment of serum-induced syndrome of liver–depression and spleen–deficiency cell model (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2018, 43: 2999–3005 [付爽, 谢紫烨, 俞婵娟, 等. 血清诱导的肝郁脾虚证细胞模型的建立方法研究. *中国中药杂志*, 2018, 43: 2999–3005]
 - 24 Ma X F, Mao X M, Ma X L, et al. Effects of Huangqi injection and Shengmai injection on metabolism in cell model of qi–yin deficiency syndrome (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2022, 37: 1744–1749 [马小芬, 毛新民, 马晓丽, 等. 黄芪注射液与生脉注射液对气阴两虚证候细胞模型代谢的影响. *中华中医药杂志*, 2022, 37: 1744–1749]
 - 25 Liang Y, She K J, Gong Z H, et al. Discussion on current situation, bottleneck and development path of animal model of syndrome (in Chinese). *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2023, 29: 385–388+419 [梁媛, 余楷杰, 巩子汉, 等. 证候动物模型研制的现状、瓶颈与发展路径探讨. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29: 385–388+419]
 - 26 Möbus L, Serra A, Fratello M, et al. A multi-dimensional approach to map disease relationships challenges classical disease views. *Adv Sci*, 2024, 11: 2401754
 - 27 Yuan W C, Zhou H G, Li W T, et al. Current status, advantages and strategies of TCM in the prevention and treatment of malignant tumors (in Chinese). *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2025, 41: 707–720 [袁伟琛, 周红光, 李文婷, 等. 中医药防治恶性肿瘤的现状、优势及策略. *南京中医药大学学报*, 2025, 41: 707–720]
 - 28 Lü R T, Ai Y L, Yang Z Q, et al. Research and development of new traditional Chinese medicine (TCM) for “preventive treatment of diseases” and innovation of TCM (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2025, 50: 3589–3595 [吕蕊婷, 艾彦伶, 杨忠奇, 等. “治未病”中药新药研发与中药创新. *中国中药杂志*, 2025, 50: 3589–3595]
 - 29 Sun A H, Yuan Z K, Xia S J, et al. Current status and prospect of system biology research on TCM syndrome (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2016, 31: 200–204 [孙安会, 袁肇凯, 夏世靖, 等. 中医证候系统生物学研究的现状和展望. *中华中医药杂志*, 2016, 31: 200–204]
 - 30 Wang Y, Li C, Li D, et al. Chinese medicine pharmacological research strategies based on biological networks and integration of disease and syndrome (in Chinese). *Chin J Integr Tradit West Med*, 2012, 32: 552–555 [王勇, 李春, 李栋, 等. 基于生物网络与病证结合的中药复方药理学研究对策. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32: 552–555]
 - 31 Zuo L, Chen J X, Wang W, et al. TCM informatics and phenomics: genetic mutation of symptoms and biological basis of TCM patterns (in Chinese). *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 45: 140–147 [左玲, 陈建新, 王伟, 等. 中医信息学与表型组学: 症状的遗传突变与证候的生物学基础初探. *北京中医药大学学报*, 2022, 45: 140–147]
 - 32 Ren J G, Liu J X, Wei J H. Pharmacology of combination of disease and syndrome: strategies and methods of pharmacology of Chinese medicine (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2021, 46: 4922–4929 [任钧国, 刘建勋, 韦佳慧. 病证结合药理学: 中药药理学研究的策略与方法. *中国中药杂志*, 2021, 46: 4922–4929]
 - 33 Wang J X, Ren Y M, Feng X, et al. Methods for traditional Chinese medicine syndrome–based efficacy evaluation: a review (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2024, 49: 1467–1473 [王建新, 任毅铭, 丰雪, 等. 中医证候疗效评价方法的研究进展. *中国中药杂志*, 2024, 49: 1467–1473]
 - 34 Wang Y, Li C, Qiu Q, et al. Evaluation system for pharmacological and pharmacodynamic assessment of multi-component, multi-target synergistic effects in TCM formulas (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2016, 46: 1029–1032 [王勇, 李春, 仇琪, 等. 中药复方多成分多靶点协同增效药理药效评价体系. *中国科学: 生命科学*, 2016, 46: 1029–1032]
 - 35 Wang T, Liu J, Luo X, et al. Functional metabolomics innovates therapeutic discovery of traditional Chinese medicine-derived functional compounds. *Pharmacol Ther*, 2021, 224: 107824
 - 36 Li S S, Zhong Y T, Xiang X M, et al. Analysis on pharmacodynamic material basis and mechanism of famous classical formula Renshen Wuweizi tang in treatment of spleen and lung qi deficiency syndrome (in Chinese). *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2025, 31: 31–39 [李珊珊, 钟余特, 向小梅, 等. 经典名方人参五味子汤治疗脾肺气虚证的药效物质基础和作用机制分析. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31: 31–39]
 - 37 Yu S, Zhang W, Yang J, et al. Herbal formula Renshenwuweizi decoction induces p53–mediated cell cycle arrest and apoptosis in A549 cells. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40: 766–773
 - 38 Zhang Y, Shen L, Xie J, et al. Pushen capsule treatment promotes functional recovery after ischemic stroke. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154664
 - 39 Zhang H, Li L, Hao M, et al. Yixin-Fumai granules improve sick sinus syndrome in aging mice through Nrf-2/HO-1 pathway: a new target for sick sinus syndrome. *J EthnoPharmacol*, 2021, 277: 114254
 - 40 Li L K, Zhang H, Chen K Y, et al. Effect and mechanism of Yixin Fumai granules on cognitive function in mice with bradyarrhythmias (in Chinese). *J Chin Med*, 2022, 40: 67–70+274–275 [李令康, 张恒, 陈克研, 等. 益心复脉颗粒对缓慢性心律失常小鼠认知功能的影响及机制研究. *中华中医药学刊*, 2022, 40: 67–70+274–275]
 - 41 Zheng Q N, Wei X H, Pan C S, et al. QiShenYiQi Pills® ameliorates ischemia/reperfusion-induced myocardial fibrosis involving RP S19-mediated TGFβ1/Smads signaling pathway. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104272

- 42 Dong H, Zhang S, Du W, et al. Pharmacodynamics and metabonomics study of Tianma Gouteng Decoction for treatment of spontaneously hypertensive rats with liver-yang hyperactivity syndrome. *J EthnoPharmacol*, 2020, 253: 112661
- 43 Chen Z N, Wang J, Chen H W, et al. Literature-based protein interaction module and miRNA-mRNA regulatory network of coronary heart disease with blood stasis syndrome (in Chinese). *Modern Tradit Chin Med Mater World Sci Technol*, 2020, 22: 3872–3881 [谌子诺, 王阶, 陈恒文, 等. 基于文献的冠心病血瘀证相关蛋白互作模块及miRNA-mRNA调控网络构建. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22: 3872–3881]
- 44 Chen J C, Liu J X, Ren J G, et al. Research of characteristic spectrum of qi deficiency syndrome based on literature mining technology (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2018, 43: 2184–2189 [陈进成, 刘建勋, 任钧国, 等. 基于文献挖掘技术研究气虚证的证候特征谱. *中国中药杂志*, 2018, 43: 2184–2189]
- 45 Peng J Q, Wang P, Yang K, et al. Analysis of pathological mechanism of kidney-yin deficiency syndrome based on biological information data (in Chinese). *Acta Chin Med*, 2021, 36: 2435–2443 [彭菊琴, 王攀, 杨扩, 等. 基于生物信息数据探究肾阴虚证病理机制. *中医学报*, 2021, 36: 2435–2443]
- 46 Lin J F, Gao Q, Liu G L, et al. Bioinformatics analysis along with screening on key candidate gene sets and pathways in yang deficiency population based on genome-wide expression profile (in Chinese). *J Hunan Univ Chin Med*, 2021, 41: 425–430 [林景峰, 高强, 刘甘露, 等. 基于多组全基因组表达谱的阳虚人群关键候选基因集和通路筛选及生物信息学分析. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41: 425–430]
- 47 Cheng H B, Zhang L, Fu Y, et al, 2023 Major scientific issues, engineering challenges and industrial technology problems (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2023, 64: 1405–1421 [程海波, 张磊, 付勇, 等. 2023年度中医药重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题. *中医杂志*, 2023, 64: 1405–1421]
- 48 Fang X Y, Miao R Y, Wei J H, et al. Progress of modern omics technology in TCM syndromes research (in Chinese). *J Chin Med*, 2023, 41: 132–137 [方心怡, 苗润宇, 魏佳华, 等. 现代组学技术在中医证候研究的进展. *中华中医药学刊*, 2023, 41: 132–137]
- 49 Gou X J, Xia Y, Qu H, et al. The application of systems biology in TCM syndrome research (in Chinese). *Glob Tradit Chin Med*, 2013, 6: 787–790 [苟小军, 夏云, 曲虹, 等. 系统生物学在中医证候研究中的应用. *环球中医药*, 2013, 6: 787–790]
- 50 Lu D X, Liu F, Yan J, et al. Research progress in TCM syndromes based on systems biology (in Chinese). *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2020, 27: 131–135 [卢冬雪, 刘峰, 严晶, 等. 基于系统生物学的中医证候研究进展. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27: 131–135]
- 51 Xia S J, Zhou Z H, Li Z F, et al. Research principle and application of modernization of four diagnosis (in Chinese). *J Trad Chin Med*, 2020, 37: 259–265 [夏淑洁, 周智慧, 李佐飞, 等. 四诊现代化研究原理与应用. *天津中医药*, 2020, 37: 259–265]
- 52 Wang X Q, Du X, Cao Q, et al. Interpretation and application of terms related to phenomics of traditional Chinese medicine (in Chinese). *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2023, 39: 210–220 [王小强, 杜鑫, 曹谦, 等. 中医药表型组学相关术语释义与应用. *南京中医药大学学报*, 2023, 39: 210–220]
- 53 China Association of Chinese Medicine Cardiovascular Disease Branch. Guideline for diagnosis and treatment of coronary heart disease with stable angina pectoris (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2019, 60: 1880–1890 [中华中医药学会心血管病分会. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南. *中医杂志*, 2019, 60: 1880–1890]
- 54 Duan M Y, Wang C H, Tan Y Q, et al. Research on objective characteristics of tongue manifestation in 315 patients with coronary heart disease (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2024, 65: 921–927 [段梦遥, 王楚皓, 谈宇权, 等. 315例冠心病患者舌象特征客观化研究. *中医杂志*, 2024, 65: 921–927]
- 55 Chen C F, Wang Y Q, Guo R, et al. Analysis of voice signals of 803 patients with five organs illness in traditional Chinese medicine auscultation (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2012, 27: 1455–1457 [陈春风, 王忆勤, 郭睿, 等. 803例五脏病患者语音的客观化采集与分析. *中华中医药杂志*, 2012, 27: 1455–1457]
- 56 Huang W, Yu J W. Exploration and analysis research of medical consultation content and objectification in traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2019, 34: 3666–3668 [黄玮, 余江维. 中医问诊内容及客观化研究探析. *中华中医药杂志*, 2019, 34: 3666–3668]
- 57 Liu G P, Deng F, Xia C M, et al. Analysis on the objectification of questioning information on TCM spleen system:based on the latent structure (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2011, 52: 1372–1375 [刘国萍, 邓峰, 夏春明, 等. 基于隐结构的中医脾系问诊信息客观化分析. *中医杂志*, 2011, 52: 1372–1375]
- 58 Zhang Y F, Jiang P F, Liu P, et al. Analysis on the principle of TCM pulse taking from the perspective of philosophy (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2022, 37: 5080–5083 [张宜帆, 蒋鹏飞, 刘培, 等. 浅析哲学视域下的中医脉诊原理. *中华中医药杂志*, 2022, 37: 5080–5083]
- 59 Pu X L, Liu X, Xia C M, et al. Research progress in pulse diagnosis based on ultrasound (in Chinese). *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2022, 29: 147–150 [浦秀丽, 刘翔, 夏春明, 等. 基于超声的脉诊技术研究进展. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29: 147–150]
- 60 Cui J, Xu J T. Commentary on modernization of pulse diagnosis in traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2023, 38: 463–469 [崔骥, 许家佗. 中医脉诊现代化研究述评. *中华中医药杂志*, 2023, 38: 463–469]
- 61 Liu Y M, Lv X D, Pang L J, et al. Genomic bioinformatics analysis on different diseases with the same syndrome for pulmonary related comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis (in Chinese). *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2024, 31: 25–31 [刘勇明, 吕晓东, 庞立健, 等. 特发性

- 肺纤维化肺内相关共病异病同证基因组生物信息学分析. 中国中医药信息杂志, 2024, 31: 25–31]
- 62 Gu L, Yang Y B, Su L, et al. Rs12624987 polymorphism of *CRNKL1* gene is significantly associated with phlegm syndrome of ischemic stroke (in Chinese). *J Chin Med*, 2023, 41: 1–5 [古联, 杨怡冰, 苏莉, 等. *CRNKL1* 基因 rs12624987 多态性与缺血性中风痰证及其凝血指标显著关联. 中华中医药学刊, 2023, 41: 1–5]
 - 63 Li Y Y, Huang T, Lin X J, et al. Cumulative effect of genetic risk score of polygenic single nucleotide polymorphism on susceptibility to phlegm syndrome in metabolic syndrome (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2024, 39: 2667–2674 [李缘缘, 黄涛, 林雪娟, 等. 单核苷酸多态性的遗传风险评分累积效应对代谢综合征痰证易感性的影响. 中华中医药杂志, 2024, 39: 2667–2674]
 - 64 Wang L Y, Yu T Y, Dong F X, et al. miRNA expression profile and bioinformatics analysis of retina in liver depression glaucoma rats (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2022, 37: 501–507 [王丽媛, 于天洋, 董霏雪, 等. 肝郁证青光眼大鼠视网膜 miRNA 表达特征及生物信息学分析. 中华中医药杂志, 2022, 37: 501–507]
 - 65 Fang L P, Jiang D S, Lin S L, et al. Identification of differentially expressed gene in kidney yin deficiency syndrome of postmenopausal osteoporosis based on high throughput RNA sequencing (in Chinese). *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2022, 46: 1077–1085 [方莉萍, 姜丹生, 林树梁, 等. 基于高通量测序对绝经后骨质疏松症肾阴虚证中基因差异表达的研究. 浙江中医药大学学报, 2022, 46: 1077–1085]
 - 66 Jia Q L, Yang Y H, Hu Y H, et al. Transcriptome characteristics of exosomes in patients with coronary heart disease complicated with persistent atrial fibrillation and traditional Chinese medicine syndromes (in Chinese). *World J Integr Tradit West Med*, 2024, 19: 779–788 [贾秋蕾, 杨亦含, 胡元会, 等. 冠心病合并持续性房颤中医证候的外泌体转录组学特征. 世界中西医结合杂志, 2024, 19: 779–788]
 - 67 Wang D, He L, Zhang J, et al. Screening of serum related proteins of different TCM syndromes with tic disorders by proteomic techniques (in Chinese). *Chin J Woman Child Health Res*, 2018, 29: 149–153 [王端, 贺莉, 张婕, 等. 应用蛋白质组学技术筛选抽动障碍患儿不同中医证型血清相关蛋白. 中国妇幼保健研究, 2018, 29: 149–153]
 - 68 Chen P P, Zhang Y N, Wang Z, et al. Based on the method of proteomics, *Radix Scutellariae*'s effect on the material energy metabolism in Re Zheng rats model (in Chinese). *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2018, 34: 90–96 [陈平平, 张亚男, 王喆, 等. 基于蛋白质组学方法研究黄芩对热证大鼠物质能量代谢的影响. 中药药理与临床, 2018, 34: 90–96]
 - 69 Zhong L, Zhang Y Z, Hui Q Y, et al. Mechanism of modified Zhujing Pills in treatment of age-related macular regeneration with Ganshenbuzu based on proteomics (in Chinese). *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2024, 40: 72–78 [仲路, 张元钟, 惠沁怡, 等. 基于蛋白质组学研究驻景丸加减方治疗肝肾不足型年龄相关性黄斑变性的机制. 中药药理与临床, 2024, 40: 72–78]
 - 70 Tao J L, Wang S C, Jiang M C, et al. Progress and dilemma of clinical research on metabolomics of TCM syndromes (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2020, 35: 3799–3803 [陶嘉磊, 汪受传, 姜茗宸, 等. 中医证候代谢组学临床研究进展与困境. 中华中医药杂志, 2020, 35: 3799–3803]
 - 71 Zhong D S, Yao K W, Li N, et al. Application progress of metabonomics in diagnosis and treatment of coronary heart disease by traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2024, 39: 3597–3602 [仲东生, 姚魁武, 李娜, 等. 代谢组学在中医药诊疗冠心病研究中的应用进展. 中华中医药杂志, 2024, 39: 3597–3602]
 - 72 Yu W Q, Zheng X W. The study of syndromes of traditional Chinese medicine based on the technology of metabonomics (in Chinese). *Acta Chin Med*, 2014, 29: 673–677 [余王琴, 郑小伟. 基于代谢组学的中医证候研究. 中医学报, 2014, 29: 673–677]
 - 73 Qian S L, Feng Y, Zhou M L, et al. Effect and mechanism of different preparation of Yangxin Tongmai ointment in treating CHD of blood stasis syndrome based on metabonomics (in Chinese). *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2021, 38: 1–13 [钱舒乐, 冯宇, 周曼丽, 等. 基于代谢组学的不同剂型养心通脉膏对冠心病血瘀证的疗效及机制探讨. 中医药信息, 2021, 38: 1–13]
 - 74 Tong X L, Yin Y Y, Nie X W, et al. Mechanism of sequential treatment of polycystic ovary syndrome patients with nourishing yin and tonifying yang based on follicular fluid metabonomics (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2024, 39: 3838–3843 [童星丽, 殷燕云, 聂晓伟, 等. 基于卵泡液代谢组学研究滋阴补阳序贯治疗多囊卵巢综合征机制. 中华中医药杂志, 2024, 39: 3838–3843]
 - 75 Qiu W Q, Wu Q, Song M, et al. Study on metagenomics and traditional Chinese medicine syndrome (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2017, 32: 4186–4188 [邱文琪, 吴芊, 宋明, 等. 宏基因组学与中医证候研究. 中华中医药杂志, 2017, 32: 4186–4188]
 - 76 Xiong Q, Li Y L, Yao C J, et al. Metagenomics of fecal gut microbiota in common traditional Chinese medicine syndrome types of irritable bowel syndrome with diarrhea: a cross-sectional study (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2024, 65: 503–511 [熊钦, 李奕霖, 姚承佼, 等. 腹泻型肠易激综合征常见证型粪便肠道菌群宏基因组学横断面研究. 中医杂志, 2024, 65: 503–511]
 - 77 Qian X, Ma G J, Chen Z, et al. Multi-omics analysis of yin deficiency and internal heat syndrome of non-small cell lung cancer based on system biology (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2021, 36: 6790–6795 [钱祥, 马冠君, 陈卓, 等. 基于系统生物学的非小细胞肺癌阴虚内热证多组学联合分析研究. 中华中医药杂志, 2021, 36: 6790–6795]
 - 78 Zhang Y, Fan M M, Cheng H B. Study on metabolic characteristics and molecular mechanism of colorectal cancer with damp-heat stasis toxin syndrome based on metabolomics and transcriptomics (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2024, 39: 2147–2154 [张烨, 范旻旻, 程海波. 基于代谢组学与转录组学的结直肠癌湿热瘀毒证的代谢特征和分子机制研究. 中华中医药杂志, 2024, 39: 2147–2154]
 - 79 Ma X, Yu J, Ma Y, et al. Explore the mechanism of Yishenjiangya formula in the treatment of senile hypertension based on multi-omics

- technology. *J EthnoPharmacol*, 2025, 337: 118886
- 80 Wu G, Zhao J, Zhao J, et al. Exploring biological basis of syndrome differentiation in coronary heart disease patients with two distinct syndromes by integrated multi-omics and network pharmacology strategy. *Chin Med*, 2021, 16: 109
 - 81 Guo Q, Gao Z, Zhao L, et al. Multiomics analyses with stool-type stratification in patient cohorts and *Blautia* identification as a potential bacterial modulator in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2024, 73: 511–527
 - 82 Xu X N, Lin Q, Wang Y, et al. Summary and thinking of common models for pharmacodynamics research of traditional Chinese medicine (in Chinese). *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2023, 47: 1133–1137+1142 [徐晓楠, 林青, 王妍, 等. 中药药效研究常用模型总结与思考. 浙江中医药大学学报, 2023, 47: 1133–1137+1142]
 - 83 Chen X Y. Conception and evaluation of diagnostic criteria for syndrome animal models in TCM (in Chinese). *China J Trad Chin Med Pharm*, 1987, 2: 50–53+56 [陈小野. 证候动物模型诊断依据的设想与评价. 中国医药学报, 1987, 2: 50–53+56]
 - 84 Wang J Y, Gao J L, Wang J. Overview of animal model research in integration of disease and syndrome (in Chinese). *Modern Tradit Chin Med Mater World Sci Technol*, 2020, 22: 2160–2164 [王靖怡, 高嘉良, 王阶. 病证结合动物模型研究概述. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22: 2160–2164]
 - 85 Wei S, Sun P, Wang J Q, et al. Theoretical problems and application conception of syndrome phenomics (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2017, 58: 6–10 [魏盛, 孙鹏, 王杰琼, 等. 证候表型组学的理论问题与应用构想. 中医杂志, 2017, 58: 6–10]
 - 86 Li L, Liu J X, Ren J G, et al. Research status and perspective of animal models in research and development traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin J Comp Med*, 2022, 32: 104–110 [李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展望. 中国比较医学杂志, 2022, 32: 104–110]
 - 87 Zhong S J, Li L, Hu S Y, et al. Thoughts on establishment of etiological syndrome model in Chinese medicine (in Chinese). *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2022, 28: 310–314 [钟森杰, 李琳, 胡思远, 等. 中医病因型证候模型建立的思考. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28: 310–314]
 - 88 Feng G, Wu J, Chen J T, et al. Effects of Jianpi Wenwei powder on serum TNF- α , IL-6 and IRAK-4 mRNA expression in gastric tissues of spleen-deficiency gastritis rats (in Chinese). *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2016, 22: 145–150 [冯果, 武静, 陈继婷, 等. 健脾温胃散对脾气虚胃炎大鼠血清TNF- α 、IL-6及胃组织IRAK-4 mRNA表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22: 145–150]
 - 89 Gao Y X, Lin Y D, Peng J Q, et al. Evolution and evaluation of deficiency of both qi and yin syndrome in KK-Ay mice diabetic nephropathy model (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2023, 38: 3830–3835 [高云霄, 蒯亚东, 彭菊琴, 等. KK-Ay小鼠糖尿病肾病模型气阴两虚证的演变与评价. 中华中医药杂志, 2023, 38: 3830–3835]
 - 90 Ding S, Gao C J, Lu F, et al. Two preparation methods of qi and yin deficiency syndrome mice models (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2023, 64: 401–409 [丁崧, 高长久, 卢芳, 等. 两种气阴两虚证小鼠模型制备方法比较. 中医杂志, 2023, 64: 401–409]
 - 91 Zhang X, Sheng N, Wang Z, et al. Exploring the mechanism of carbonized Typhae pollen in treating blood stasis syndrome through metabolic profiling: the synergistic effect of hemostasis without blood stasis. *J EthnoPharmacol*, 2025, 351: 120124
 - 92 Chen J C, Liu J X, Ma B, et al. Establishment and evaluation of rat model of qi deficiency and blood stasis syndrome (in Chinese). *J Tradit Chin Med*, 2020, 61: 229–234 [陈进成, 刘建勋, 马博, 等. 气虚血瘀证大鼠模型的建立与评价. 中医杂志, 2020, 61: 229–234]
 - 93 Li S, Xu P, Han L, et al. Disease-syndrome combination modeling: metabolomic strategy for the pathogenesis of chronic kidney disease. *Sci Rep*, 2017, 7: 8830
 - 94 Liu Y, Cui W, Liu H, et al. Exploring the “gene-metabolite” network of ischemic stroke with blood stasis and toxin syndrome by integrated transcriptomics and metabolomics strategy. *Sci Rep*, 2024, 14: 11947
 - 95 Ke X, Huang Y, Li L, et al. Berberine attenuates arterial plaque formation in atherosclerotic rats with damp-heat syndrome via regulating autophagy. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2449–2460
 - 96 Nan Y, Zhou X, Liu Q, et al. Serum metabolomics strategy for understanding pharmacological effects of ShenQi pill acting on kidney yang deficiency syndrome. *J Chromatogr B*, 2016, 1026: 217–226
 - 97 Yuan S, Wang N, Meng D D, et al. Application and progress of systems biology in evaluation of TCM syndrome models (in Chinese). *Chin J Integr Tradit West Med*, 2020, 40: 1252–1257 [袁顺, 王宁, 孟丹丹, 等. 系统生物学在中医证候模型评价方法中的应用与研究进展. 中国中西医结合杂志, 2020, 40: 1252–1257]
 - 98 Liu C X, Zhang T J. Innovative research and development ideas of traditional Chinese medicine based on correlation of “substance-pharmacokinetics-effects” (in Chinese). *Chin Herb Med*, 2022, 53: 1–7 [刘昌孝, 张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路. 中草药, 2022, 53: 1–7]
 - 99 Li P, Zhang H R, Zhang Y Y, et al. New model and application of traditional Chinese medicine target research based on global chemical and biological profile inference (in Chinese). *Chin Herb Med*, 2023, 54: 1986–1997 [李鹏, 张浩然, 张元媛, 等. 基于整体化学和生物效应谱推演的中药靶点研究新模式及应用. 中草药, 2023, 54: 1986–1997]
 - 100 Zhang Y, Wei J, Qiao L, et al. Exploring the biological basis for the identification of different syndromes in ischemic heart failure based on joint

multi-omics analysis. [Front Pharmacol](#), 2025, 16: 1641422

- 101 Wu Z, Peng S, Zhou L. Visualization of traditional Chinese medicine formulas: development and usability study. [JMIR Form Res](#), 2023, 7: e40805
- 102 Shi Z, Wang Y P, Shi N N, et al. Commentary on research of traditional Chinese medicine standardization (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med*, 2023, 38: 30–33 [施展, 王燕平, 史楠楠, 等. 中医药标准化研究述评. *中华中医药杂志*, 2023, 38: 30–33]
- 103 Tang J Y, Yu J Y, Yang Z L, et al. Exploration of key scientific issues in clinical translation of syndrome-based TCM new drugs (in Chinese). *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2025, 41: 17–21 [唐健元, 于江泳, 杨正林, 等. 证候类中药新药临床转化关键科学问题探讨. *中药药理与临床*, 2025, 41: 17–21]
- 104 Tang J Y, Ai Y L, Liang D, et al. Reflections and practices on key technical issues in the clinical translation of syndrome TCM new drugs (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2024, 69: 5020–5027 [唐健元, 艾彦伶, 梁丹, 等. 证候类中药新药临床转化关键技术问题的思考与实践. *科学通报*, 2024, 69: 5020–5027]

Summary for “证候表征生物学与中医药研究”

Syndrome representation biology and research on traditional Chinese medicine

Qiuyan Zhang, Ying Li, Lan Miao, Mingqian Sun, Shuo Meng, Junguo Ren* & Jianxun Liu*

Beijing Key Laboratory of Chinese Materia Pharmacology, Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, National Clinical Research Center of Traditional Chinese Medicine for Cardiovascular Diseases, Beijing 100091, China

* Corresponding authors, E-mail: m13021917967@163.com; liujx0324@163.com

Syndrome differentiation and treatment together serve as the theoretical foundation and core methodology of clinical diagnosis and therapy in traditional Chinese medicine (TCM), influencing the entire diagnostic process from disease identification and pathological analysis to treatment selection and efficacy assessment. This system emphasises personalised diagnosis and treatment, utilising the four diagnostic methods (inspection, listening and smelling, inquiry and palpation) to comprehensively gather patient information. It allows for the examination of a disease mechanism, identification of a syndrome type and formulation of therapy guidelines and prescriptions. Its accuracy not only directly influences a practitioner's assessment of disease stage and the precise selection of clinical treatments but also relates to the scientific evaluation of disease progression and prognosis, serving as a critical factor determining the clinical efficacy of TCM. However, the identification of TCM syndromes has long relied on the subjective experiences and assessments of practitioners and lacks standardised and quantifiable objective criteria. Such reliance has posed considerable challenges in clearly defining and standardising phenomena, such as “different syndromes in the same disease” and “identical syndromes across different diseases”, in clinical practice. This limitation has adversely affected the consistency of syndrome diagnosis and the reproducibility of syndrome-based treatment, emerging as a critical challenge that should be urgently addressed for the standardisation and modernisation of TCM. Current research on TCM syndromes has become a pivotal breakthrough for the modernisation of TCM and thus has attracted considerable interest in both clinical and fundamental research fields. However, the field continues to encounter notable challenges. At the clinical level, objective research on syndromes remains relatively inadequate, and quantification techniques for the four diagnostic methods and syndrome diagnostic standards have not been standardised. In basic research, prevalent animal models are primarily derived from contemporary medical “disease” models, whose pathological manifestations often fail to authentically and comprehensively simulate “syndrome” characteristics observed in TCM clinical practice. These challenges result in a disjunction between experimental research and clinical reality. Concurrently, pharmacological research on Chinese herbs often prioritises active components and molecular mechanisms, generally neglecting the context of “syndrome”. Thus, numerous basic research findings have not been effectively translated into clinical guidance. Therefore, this paper aims to address these bottlenecks by systematically elucidating the application of modern scientific and technological methods, including genomics, proteomics and metabolomics, to investigate the biological foundations underlying syndromes on the basis of the emerging research concept “syndrome characterisation biology” and to establish a methodological framework for this concept. By summarising advancements in relevant research, we intend to offer novel concepts and feasible strategies for establishing an objective evaluation system for TCM syndromes and promoting the modern adoption, innovation and advancement of TCM.

syndrome representation biology, systems biology, multiomics, animal model, pharmacology of Chinese medicine

doi: [10.1360/CSB-2025-5119](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5119)