

基于量表学与组学建立中医证候宏微观 辨证体系的可行性探讨

庄丽¹, 李运伦^{1,2*}, 朱羽硕², 李坤¹, 张传文¹

(1. 山东中医药大学, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

[摘要] 证候是中医学辨证论治的依据与精髓,其综合概括了机体在内外因素作用下的整体性反应状态,具有主观、定性的特点。而现代医学用以诊断疾病的检验指标具有客观、定量的特征。将主观、定性的中医证候进行量化处理,与客观、定量的现代检验指标相结合,为中医证候辨证体系的现代化发展提供了新的思路。该文以高血压前期肝阳上亢证为例,运用量表学与代谢组学数据建立证候判别模型,就中医证候宏微观辨证体系的构建进行可行性探讨,对实现中医证候诊断的客观化以及辨证论治的规范化、标准化具有重要的指导意义。

[关键词] 中医证候; 辨证体系; 量表学; 组学; 宏微观结合; 证候诊断指标; 偏最小二乘法-判别分析

[中图分类号] R2;C37;R969.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)20-0166-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191050

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190129.1044.001.html>

[网络出版时间] 2019-01-30 11:04

Discussion on Feasibility of Establishing Macro-micro Syndrome Differentiation System of Traditional Chinese Medicine Based on Scale and Omics

ZHUANG Li¹, LI Yun-lun^{1,2*}, ZHU Yu-shuo², LI Kun¹, ZHANG Chuan-wen¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250014, China;

2. The Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Ji'nan 250011, China)

[Abstract] Syndrome is the basis and essence of the treatment according to syndrome differentiation theory in traditional Chinese medicine (TCM), which comprehensively summarizes the overall reaction state of the organism under the influence of internal and external factors, and has subjective and qualitative characteristics. But the test indexes of modern medicine for diagnosing diseases have the objective and quantitative characteristics. The subjective and qualitative TCM syndromes can be quantitatively treated and combined with the objective and quantitative modern test indexes, this method provides a new idea for the modernization of syndrome differentiation system of TCM. In this paper, the prehypertension with syndrome of upper hyperactivity of liver Yang was taken as an example, a syndrome discriminant model was set up by using the technique of scale and metabonomics, and the feasibility of establishing macro-micro syndrome differentiation system of TCM was also discussed. This paper has important guiding significance for realizing the objectification of diagnosis of TCM syndrome and the standardization of the treatment according to syndrome differentiation theory of TCM.

[Key words] traditional Chinese medicine syndrome; syndrome differentiation system; scale; omics; macro-micro combination; indicators for syndrome diagnosis; partial least squares-discriminant analysis

[收稿日期] 20181120(024)

[基金项目] 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015144);山东省“泰山学者”建设工程专项

[第一作者] 庄丽,在读硕士,从事心血管内科疾病研究,E-mail:zhuangli9495@163.com

[通信作者] *李运伦,博士,教授,主任医师,从事中医药治疗心血管疾病的研究,E-mail:li.yunlun@163.com

证候理论是中医学认识、诊断疾病的核心与基石。中医证候能够对机体某一阶段的生理病理状态进行定性、整体、动态的评价,但证候本身是一个非线性的复杂系统,具有较高的主观性、经验性,导致证候诊断与辨证论治缺乏客观、统一的标准^[1]。大量现代医学研究已对中医证候的宏观量化以及微观指标的数据化进行了可贵的探索,为中医证候宏微观辨证体系的构建提供了有力的支持。

1 中医证候诊断量表的意义及应用

量表是由多个问题或自我评分指标构成的标准化测定表格,可以对许多无法精确测量的疾病状态进行量化^[2]。主观、抽象的中医证候恰好能够通过量表得到客观的评价与解读。在中医理论指导下,以四诊信息为内容,借鉴量表学的方法,构建中医证候判别模型,为实现证候诊断的规范化和客观化提供了一条可行的研究思路^[3-4]。中医证候诊断量表筛选出对证候诊断具有较高贡献的宏观证候条目并赋予其权值,通过计算证候总积分对证候进行判定,并可对其实行严重程度分级,有利于提高临床辨证的准确性,科学判定临床疗效。因此,中医证候诊断量表是对证候宏观表征的规律性认识,是在宏观层面上建立起来的证候诊断标准,也是构建宏观辨证体系的重要内容。

诸多中医领域的专家、学者已经对多种疾病开展了证候诊断量表的研制工作。例如王阶等^[5]采用文献调查、专家问卷与临床调查的方法收集资料,制定出了包含 10 个条目的气滞血瘀证诊断量表,经验证发现该量表的特异度、敏感度及预测准确率均达到了预期目标。张向磊等^[6]针对高血压病肾阳虚证制订了诊断量表并进行检验,利用专家问卷调查法及离散趋势法等对条目进行初筛和细筛,根据证候总积分确定最佳证候诊断阈值及轻、中、重证候分级,经过考察发现量表的信度以及效度良好,具有较高的灵敏度、有效性、可信性。李超等^[7]借鉴国际上公认的医学量表研制方法进行原发性高血压病肝气郁结证诊断量表的研究,通过整理古今文献与历代医案得到相关四诊信息,最终筛选出肝失调畅维度、气机郁滞维度和舌脉维度在内的共 15 个条目,所制成的原发性高血压病肝气郁结证诊断量表具备较高的一致性、有效性和可靠性。这些研究都从宏观层面上对中医辨证体系的建立进行了有益探索。

2 组学技术的意义与应用

生物体是一个复杂的系统,各类分子、细胞、组

织之间存在着广泛而复杂的联系,只有从系统层面才能更好地对生命活动进行理解。而系统生物学作为一门研究生物系统内部组成成分[基因、蛋白质和信使核糖核酸(mRNA)等]及其相互关联的学科,能够从系统、微观的角度来研究生命现象的本质以及疾病的机制^[8-9]。基因组学、蛋白质组学、代谢组学等组学技术作为系统生物学的重要组成部分,在医学、生物学等领域已得到了广泛应用。

基因组学(genomics)是从整体水平上对基因组全部产物的结构、基因表达的种类与丰度进行测定,进而阐明脱氧核糖核酸(DNA)序列的功能,有利于科学揭示生理状态及病理变化机制^[10-11]。基因组学认为基因表达的差异性与基因序列的多态性决定了个体的不同表现,这正好与中医证候理论中整体观、同病异治、异病同治的思维方式相通,也为证候机制的深入研究提供了新的技术支持。相关的学术研究已取得大量成果。例如袁肇凯等^[12]运用基因芯片技术研究发现家系冠心病血瘀证患者的差异基因主要涉及到炎症、斑块形成、内皮损伤等目标通路,并通过实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)技术对其进行了验证。董昌武等^[13]探讨了原发性高血压病不同证型与血管紧张素转化酶(ACE)基因多态性之间的关联性,发现 ACE 基因 DD 型可能与原发性高血压病阴虚阳亢证相关。邢齐树等^[14]采用 PCR 检测了不同证型原发性高血压病患者血管紧张素原(AGT) M235T 基因的多态性,结果显示 AGT M235T 基因 TT 型与原发性高血压病肝火亢盛证可能存在相关性。这些基因组学的研究都为中医证候的诊断与鉴别提供了科学依据。

蛋白质组学(proteomics)是对不同时间、空间发挥功能的蛋白质进行分离、鉴定及图谱化,阐明其各级结构和功能,有利于生命活动机制的探索与研究^[15]。蛋白质组学以生物体内处于不断变化中的一整套蛋白质作为研究对象,其技术思路与中医学的整体观、证候的“即时性”相对应。很多学者已运用蛋白质组学技术对中医证候进行了研究报道。例如吴红金等^[16]利用双向电泳、图像分析等蛋白质组学技术研究发现冠心病心血瘀阻证患者的血浆与正常人相比有 3 个蛋白下调和 6 个蛋白上调,经鉴定含量升高的蛋白有免疫球蛋白、粒酶、纤维蛋白原,降低的有 CD44SP。这些蛋白有望发展成为诊断冠心病心血瘀阻证的标志物。杨波等^[17]对高血压脑出血患者急性肝阳化风证、恢复期阴虚风动证及健康人的外周血单个核细胞进行了差异蛋白检测,

鉴定出肌动蛋白、纤维蛋白原 α 链前体、假想蛋白这 3 个差异表达蛋白。胡小勤等^[18]利用双向凝胶电泳技术对高血压病气虚血瘀证和肝阳上亢证进行了蛋白质组学研究,发现两证型相比有 27 个差异蛋白(11 个蛋白上调,16 个蛋白下调)。这些研究指出蛋白质组学技术有利于发现与验证中医证候的分子物质差异。

代谢组学(metabonomics)是对机体的动态代谢状况进行定性和定量分析,借以科学地阐明生物体对相应刺激的响应机制^[19]。代谢组学立足于整体来探索机体内部代谢网络的变化规律,其综合、动态、分析的特点与中医学的整体观、系统观相契合,也为中医证候本质的研究与证候鉴别提供了新的技术平台。基于代谢组学技术的证候研究也已开展起来。例如苏君梅等^[20]运用气相色谱-质谱联用技术进行了尿液代谢组学研究,结果发现 2 型糖尿病气阴两虚证患者的 D-半乳糖、甘氨酸含量升高,马尿酸含量减少;血瘀络证患者的 D-葡萄糖、甘氨酸、肌醇含量升高,这些代谢标记物有望作为鉴别 2 型糖尿病气阴两虚证与血瘀络证证的物质基础。陈艺等^[21]采用气相色谱-飞行时间质谱联用技术分析发现高血压病阴虚阳亢证与肝火亢盛证患者的血清中差异性代谢标志物有柠檬酸盐、甘油酸盐等,阴虚阳亢证组的天门冬氨酸氨基转移酶、甘油三酯明显高于肝火亢盛证组,以辅助证候鉴别。提示代谢组学方法能够识别出特异性代谢物以辅助中医辨证分型。这些研究表明代谢组学技术是一种具有良好发展前景的中医证候学研究方法。

脂质组学(lipidomics)作为代谢组学的一个重要分支,通过比较不同状态下体内脂质网络的变化情况,识别代谢调控中关键的脂质标志物,阐明脂质在各种生命活动中的作用机制,有利于揭示生命活动规律及病理演变机制^[22]。例如 WANG 等^[23]通过脂质组学研究发现磷脂内的脑磷脂和溶血磷脂胆碱可能是 2 型糖尿病的脂质标记物。LI 等^[24]采用高效液相色谱-质谱联用技术研究了阿尔茨海默症患者血浆的脂质代谢情况,鉴定出 9 种潜在的血浆脂质标记物,为阿尔茨海默症的早期诊断提供了一定的科学依据。

3 以高血压前期肝阳上亢证为例探讨中医宏微观辨证体系的构建

证候诊断量表对各宏观证候条目进行量化赋值,能够从宏观角度实现中医证候诊断与辨证论治的规范化、客观化,也为证候的数据化处理与宏微观

整合提供了更多的可行性。而微观的组学信息本身就是由一系列数据组成的,能够定量地反映中医证候的病理机制。因此,要想建立起中医证候宏微观辨证体系,首先要找到将证候判定与宏观、微观数据进行标准化处理与整合的方法。

偏最小二乘法-判别分析(PLS-DA)是一种对样本数据进行“软”建模的统计分析方法,同时具备典型相关分析、主成分分析和线性回归分析的部分特点。作为有监督的降维方法,PLS-DA 能够对变量进行归一化处理,同时提取自变量和因变量的成分,在实现原始数据降维的同时有效克服了变量间的多重共线性,尤其适合于复杂样品的类别预测,以及小样本、多变量的处理。这一分析方法采用了信息综合与筛选技术,从原有变量中提取若干个对系统解释能力最强的成分,进而利用这些新的综合变量进行建模,给多元数据分析带来了极大的便利。目前,PLS-DA 已广泛应用于化学计量、工业设计、计量经济学等各个领域。

PLS-DA 是实现中医证候客观化,构建中医证候宏微观辨证体系的理想工具。首先,建立科学的证候诊断量表,根据证候总积分从临床收集、筛选得到符合条件的受试者以及健康受试者,并获得相应的宏观指标数据,进一步利用组学实验可以得到各证型相应的微观组学数据。将中医证候判定结果的是否作为因变量,结合相应的宏观、微观指标作为自变量,建立规范化表格,运用 PLS-DA 得到各自变量的对应系数及变量投影重要性(variable importance in the projection, VIP)值。根据 VIP 值筛选出对证候判定价值高的自变量,通过自变量系数的大小确定其对证候判定的贡献价值,通过系数的正负确定其对证候判定是正向调节还是负向调节。借助系数将因变量与自变量的关系公式化,从而可以构建起多个维度的回归判别模型。其中,生成的 R^2Y 与 Q^2 分别代表模型的解释能力与预测能力。

量表根据宏观指标对证候诊断的贡献度进行赋值,所得到的证候总积分能够在诊断证候的基础上对其进行分级量化。因此,在 PLS-DA 建模原理的指导下,可以进一步细化因变量,将证候总积分数作为因变量,宏观、微观指标作为自变量建立回归判别模型。除此之外,将证候典型宏观条目的赋值作为因变量,结合证候相关微观指标作为自变量,根据微观变量对宏观证候条目的解释能力及相应系数建立回归模型,力求达到中医证候以及宏微观数据的一一对应。从多个方面对证候与宏观、微观指标进行

回归建模,最终能够建立起科学、客观的中医证候宏微观辨证体系。

本文以高血压前期肝阳上亢证为例,运用 PLS-DA 将该证型的宏观表征数据、微观代谢组学数据进行整合,此方法可以将多种组学数据进行标准化处理,对构建中医证候宏微观辨证体系提供了一定的借鉴与指导。高血压前期被定义为收缩压 120 ~ 139 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 80 ~ 89 mmHg,肝阳上亢证是其重要证型。基于前期的量表学研究可知,高血压前期肝阳上亢证的量化诊断模型为 $Y(\text{证候总积分}) = 8 \text{ 头晕} + 10 \text{ 头痛} +$

9 烦躁易怒 + 7 眠差多梦 + 4 头重脚轻 + 7 面热生火 + 8 口干 + 6 耳鸣 + 5 腰膝酸软 + 8 目涩 + 6 倦怠乏力 + 7 大便干 + 1 小便黄 + 3 舌苔黄 + 2 舌质红 + 5 脉弦 + 4 脉细数。其诊断界值为 185.5,即当受试者的证候总积分 ≥ 185.5 时,可诊断为高血压前期肝阳上亢证。本课题组前期已从山东中医药大学第一附属医院内科门诊随机抽取高血压前期肝阳上亢证患者 20 例、健康人 20 例进行数据采集,动态、多层次的提取了高血压前期肝阳上亢证的宏观表征数据与微观代谢组学数据,并对变量进行标识,见表 1,2,进而构建判别模型。

表 1 高血压前期肝阳上亢证微观代谢指标及变量标识

Table 1 Micrometabolic indexes and variable markers of prehypertension with syndrome of upper hyperactivity of liver Yang

变量标识	变量	变量标识	变量
X_1	白三烯 A_4 (leukotriene A_4)	X_{19}	亚油酸 (linoleic acid)
X_2	12-酮-四氢-白三烯 (12-keto-tetrahydro-leukotriene)	X_{20}	13-OxoODE
X_3	20-羟基-白三烯 E_4 (20-hydroxy-leukotriene E_4)	X_{21}	9,10-环氧辛酸 (9,10-epoxyoctadecenoic acid)
X_4	15-酮-前列腺素 E_2 (15-keto-prostaglandin E_2)	X_{22}	12,13-EpOME
X_5	前列腺素 E_1 (prostaglandin E_1)	X_{23}	4-hydroxy-5-phenyltetrahydro-1,3-oxazin-2-one
X_6	20-羧基-白三烯 B_4 (20-carboxy-leukotriene B_4)	X_{24}	花生四烯酸 (arachidonic acid)
X_7	前列腺素 B_2 (prostaglandin B_2)	X_{25}	L-谷氨酸 (L-glutamic acid)
X_8	血栓素 B_2 (thromboxane B_2)	X_{26}	L-丙氨酸 (L-alanine)
X_9	5,6-二羟基前列腺素 $F_{1\alpha}$ (5,6-dihydroxyprostaglandin $F_{1\alpha}$)	X_{27}	L-精氨酸 (L-arginin)
X_{10}	2-花生四烯酸甘油 (2-arachidonylglycerol)	X_{28}	L-组氨酸 (L-histidine)
X_{11}	8,9-DiHETrE	X_{29}	L-苏氨酸 (L-threonine)
X_{12}	羟基环氧素 B_3 (hepoxilin B_3)	X_{30}	苯丙酮酸 (phenylpyruvic acid)
X_{13}	鞘氨醇-1-磷酸酯 (sphinganine-1-phosphate)	X_{31}	原儿茶酸 (protocatechuic acid)
X_{14}	α -亚油酸 (α -linolenic acid)	X_{32}	4-羟丁酸 (4-hydroxybutyric acid)
X_{15}	磷脂酰乙醇胺 (18:0/14:0) [PE(18:0/14:0)]	X_{33}	甲基丁二酸 (methylsuccinic acid)
X_{16}	甘油磷脂酰乙醇胺 (glycerylphosphorylethanolamine)	X_{34}	柠檬酸 (citric acid)
X_{17}	甘油磷脂酸 (16:0/16:0) [PA(16:0/16:0)]	X_{35}	8(R)-水过氧亚油酸 [8(R)-hydroperoxylinoleic acid]
X_{18}	磷脂酰胆碱 (14:0/16:0) [PC(14:0/16:0)]	X_{36}	羟丙酮 (hydroxyacetone)

3.1 构建高血压前期肝阳上亢证-微观代谢指标 (数据) 的判别模型 选取高血压前期肝阳上亢证的微观代谢指标 (表 1) 作为自变量,证候的判定结果作为因变量,运用 PLS-DA 建立基于微观数据的高血压前期肝阳上亢证判别模型。在建模前引入 8 个独立样本 (4 个高血压前期肝阳上亢证组样本和 4 个正常组样本) 作为测试集来验证模型对未知样本判别能力的客观性,将所有数据导入 SIMCA-P 11.5 软件构建判别模型,见图 1。结果发现高血压前期肝阳上亢证组和正常组分离良好,说明两组的

代谢模式存在显著差异。判别模型解释能力 ($R^2 Y$) 为 97.1%,模型判断预测值 (Q^2) 为 96.4%,表明模型有较好的解释能力和预测能力。另外,作为测试集的高血压前期肝阳上亢证组样本和正常组样本分别位于中线的两侧,且与临床实际中医证型相符。提示该判别模型对高血压前期肝阳上亢证具有良好的判别能力。

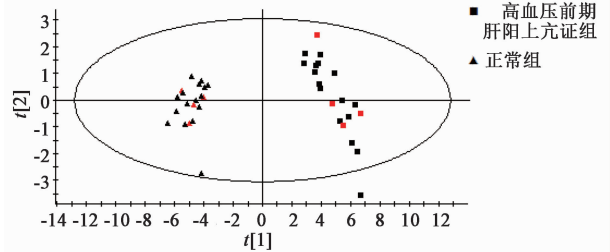
VIP 值代表自变量解释因变量的能力,该值越大,说明自变量 X 解释因变量 Y 的能力则越强。保留在 95% 置信区间内且 VIP 值 > 1 的变量及其相应

表 2 高血压前期肝阳上亢证宏观指标及变量标识

Table 2 Macroscopic indexes and variable markers of prehypertension with syndrome of upper hyperactivity of liver Yang

变量标识	变量	变量标识	变量
X_1	头晕	X_{10}	目涩
X_2	头痛	X_{11}	倦怠乏力
X_3	烦躁易怒	X_{12}	大便干
X_4	眠差多梦	X_{13}	小便黄
X_5	头重脚轻	X_{14}	舌苔黄
X_6	面热生火	X_{15}	舌质红
X_7	口干	X_{16}	脉弦
X_8	耳鸣	X_{17}	脉细数
X_9	腰膝酸软		

系数,基于微观代谢指标建立高血压前期肝阳上亢的判别模型 $Y = -0.058X_9 - 0.053X_{17} - 0.060X_{30} - 0.057X_{15} - 0.052X_{20} - 0.054X_{11} - 0.053X_{21} + 0.052X_{27} + 0.039X_8 + 0.037X_{10} - 0.062X_{28} + 0.043X_1 - 0.033X_{16} - 0.033X_{23} - 0.040X_{12} - 0.025X_5 - 0.015X_{26} - 0.020X_{33} - 0.031X_6 + 0.033X_7 - 0.023X_{18} - 0.045X_{32} -$



黑色图标代表两组样本,红色图标代表相应组别的测试集(图 3 同)

图 1 高血压前期肝阳上亢证组与正常组基于微观代谢指标的 PLS-DA 得分

Fig. 1 PLS-DA score plot of prehypertension with syndrome of upper hyperactivity of liver Yang group and normal group based on micrometabolic indexes

$0.042X_{29}$ 。结合回归方程可发现,对高血压前期肝阳上亢证 PLS-DA 模型有重要贡献(解释能力)的指标包括白三烯 A_4 ,前列腺素 B_2 ,前列腺素 E_1 等 23 个代谢标志物。见图 2。进一步可以得出,高血压前期肝阳上亢证存在以甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢、精氨酸代谢、亚油酸代谢、丙氨酸代谢等代谢通路的内在扰动为主要特征的代谢模式。

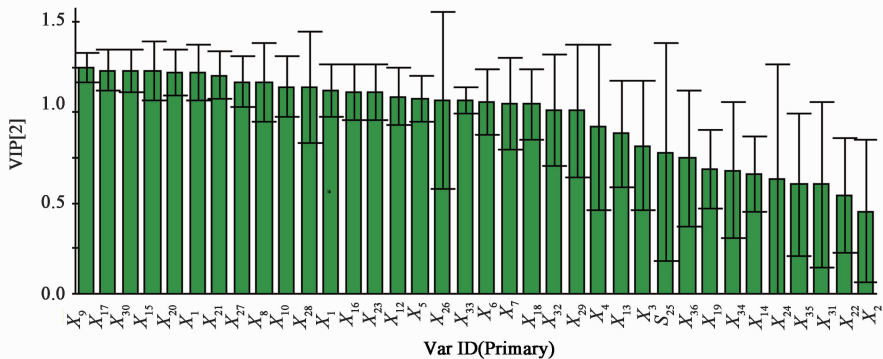


图 2 高血压前期肝阳上亢证微观代谢指标的 VIP 值

Fig. 2 VIP values of micrometabolic indexes of prehypertension with syndrome of upper hyperactivity of liver Yang

3.2 构建高血压前期肝阳上亢证-宏观指标(数据)的判别模型 选取高血压前期肝阳上亢证的宏观指标(表 2)作为自变量,以高血压前期肝阳上亢证的判定结果作为因变量,利用 PLS-DA 建立基于宏观数据的高血压前期肝阳上亢证判别模型。研究方法同 3.1 项,见图 3。结果发现高血压前期肝阳上亢证组和正常组分分离良好,且测试集样本也得到了良好的区分,与临床实际中医证型相符。判别模型的 $R^2 Y = 98.3\%$, $Q^2 = 97.6\%$,说明该模型具有较好的解释能力和预测能力。进一步提取在 95% 置信区间内且 VIP 值 > 1 的变量及其相应系数,建立宏观指标的高血压前期肝阳上亢证判别模型 $Y =$

$0.272X_1 + 0.114X_3 + 0.232X_7 + 0.058X_{11} + 0.133X_{16} + 0.123X_4$ 。结合所得的回归方程,发现对高血压前期肝阳上亢证 PLS-DA 模型有重要贡献(解释能力)的指标包括头晕、烦躁易怒、口干、倦怠乏力、脉弦、眠差多梦 6 个宏观指标。见图 4。

4 讨论

根据所建模型的构建方法,对宏观、微观数据进行归一化处理,可以进一步建立高血压前期肝阳上亢证候总积分-微观代谢指标(或宏观、微观组学指标)的判别模型等。针对该证型的典型症状(头晕、烦躁易怒、口干、倦怠乏力、脉弦、眠差多梦)可以建立多个高血压前期肝阳上亢证典型症状-微观

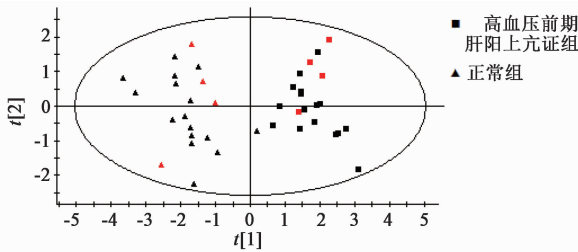


图 3 高血压前期肝阳上亢证组与正常组基于宏观代谢指标的 PLS-DA 得分

Fig. 3 PLS-DA score plot of prehypertension with syndrome of upper hyperactivity of liver Yang group and normal group based on macroscopic indexes

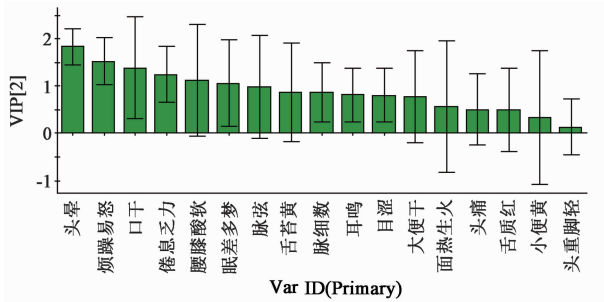


图 4 高血压前期肝阳上亢证宏观指标变量的 VIP 值

Fig. 4 VIP values of macroscopic indexes of prehypertension with syndrome of upper hyperactivity of liver Yang

代谢指标的判别模型。因此,通过 PLS-DA 整合量表数据与组学数据,从多个角度建立相关的证候判别模型,最终可以构建高血压前期肝阳上亢证的宏观辨证体系。还应注意的是,在高血压病的不同临床时期,证型会发生变化,因此在不同证型阶段应制订不同证候诊断量表,选取可靠的宏微观数据进行回归建模。并且在同一个个体中也可能出现多个证型交叉存在的现象,说明中医证候诊断的构建需要不断进行拓展,抓住交叉证型的临床特征,建立科学的诊断量表,在此基础上收集微观组学数据,从而建立相应的辨证体系。

证候诊断的规范化和客观化一直是高血压病中医证候现代化研究的重要问题,而高血压前期肝阳上亢证的研究实例进一步说明,中医证候宏微观辨证体系的建立具有较高可行性。在宏观层面上,证候诊断量表的研制筛选出了对证候诊断价值较高的宏观表征并对其进行量化,为证候的数据化、客观化研究提供了可能;在微观层面上,随着系统生物学技术的发展,从基因组学、蛋白组学、代谢组学的微观角度能够科学阐明中医证候本质与变化趋势。通过对疾病中医证候开展相应的组学研究,能够挖掘相

应的组学数据,从微观角度找到揭示高血压证候诊断的特征性标志物。进而,借助 PLS-DA 这一数学优化手段,实现数据标准化处理、变量间的相关分析以及回归建模。通过不断细化因变量,结合不同的自变量,将各证候的宏观、微观数据与证候判定进行相互关联,从多个维度建立不同的证候判别模型,最终有望构建起科学、客观的宏微观辨证体系。这不仅有利于实现中医证候诊断的标准化、规范化、客观化,对临床辨证诊治与判断预后也具有重要意义。

[参考文献]

[1] 刘丽星,张哲,杜蕊,等. 中医证候量表的研究现状[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(9):28-30.

[2] 郭盛楠,刘强,王少卿,等. 论证候量表的诊断功能与评价功能[J]. 中华中医药杂志,2017,32(7):2894-2897.

[3] 赖世隆,杨小波,温泽淮,等. 证候宏观诊断标准基本框架的探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(6):552-555.

[4] 朱文锋. 证候辨证量表制定的科学性要求[J]. 中国中医药信息杂志,2005,12(8):93-94.

[5] 王阶,高嘉良,陈光,等. 气滞血瘀证诊断量表的研制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(15):16-20.

[6] 张向磊,李运伦. 高血压病肾虚证诊断量表的研制及检验[J]. 时珍国医国药,2015,26(11):2797-2800.

[7] 李超,王苗苗,姜枫,等. 原发性高血压病肝气郁结证诊断量表条目筛选及检验[J]. 时珍国医国药,2017,28(10):2560-2562.

[8] 赵浩,李运伦,孔立. 原发性高血压肝火上炎证诊断量表编制研究[J]. 山东中医药大学学报,2014,38(5):423-426.

[9] Glaser P, Boone C. Beyond the genome; from genomics to systems biology[J]. Curr Opin Microbiol, 2004, 7(5):489-491.

[10] 李伟,印莉萍. 基因组学相关概念及其研究进展[J]. 生物学通报,2000,35(11):1-3.

[11] 庄金秋,杨丽梅,贾杏林. 功能基因组学研究概述[J]. 中国生物工程杂志,2005(增刊):204-209.

[12] 袁肇凯,王丽萍,黄献平,等. 冠心病血瘀证遗传相关的差异基因筛选及其功能路径分析[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(10):1313-1318.

[13] 董昌武,董梅,邢齐树,等. 原发性高血压患者中医辨证分型与 ACE 基因 I/D 多态性的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(8):1545-1548.

[14] 邢齐树,董昌武,董梅,等. 原发性高血压中医证型与血管紧张素原 M235T 基因多态性相关性[J]. 安徽中医学院学报,2011,30(4):14-17.

- [15] 尹稳,伏旭,李平. 蛋白质组学的应用研究进展[J]. 生物技术通报,2014(1):32-38.
- [16] 吴红金,马增春,高月,等. 蛋白质组学技术对冠心病血瘀证相关蛋白的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(3):189-191.
- [17] 杨波,梁清华,熊新贵,等. 高血压脑出血急性期肝阳化风证与恢复期阴虚风动证的蛋白质组学比较研究[J]. 湖南中医药大学学报,2014,34(10):34-38,65.
- [18] 胡小勤,曾学文,岑卫健,等. 高血压病气虚血瘀证和肝阳上亢证比较蛋白质组学初步研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(2):532-534.
- [19] 郭慧,崔扬,王秋红,等. 基于代谢组学技术的中药复方研究近况[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(1):213-219.
- [20] 苏君梅,葛卫红. 2 型糖尿病气阴两虚证和血瘀脉络证尿液代谢组学研究[J]. 健康研究,2015,35(2):145-147,150.
- [21] 陈艺,方祝元. 高血压病肝火亢盛证与阴虚阳亢证的血清代谢组学比较研究[J]. 南京中医药大学学报,2013,29(4):320-323.
- [22] 陈瑞,马宁宁,范姗姗,等. 基于代谢组学分析金芪降糖片改善 2 型糖尿病大鼠脂代谢紊乱的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(20):102-107.
- [23] WANG C, KONG H W, GUAN Y F, et al. Plasma phospholipid metabolic profiling and biomarkers of type 2 diabetes mellitus based on high-performance liquid chromatography/electrospray mass spectrometry and multivariate statistical analysis[J]. Anal Chem,2005,77(13):4108-4116.
- [24] LI N J, LIU W T, LI W, et al. Plasma metabolic profiling of Alzheimer's disease by liquid chromatography/mass spectrometry [J]. Clin Biochem, 2010, 43 (12): 992-997.

[责任编辑 刘德文]