·研究进展·

证候诊断预测模型的应用研究进展

陈浩然[1,2]，刘莹[2]，王科军[2]，王远红[3*]

（1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040；2. 滨州医学院中医学院，山东 烟台 264000；
3. 黑龙江中医药大学附属第一医院，黑龙江 哈尔滨 150040）

摘要 随着中医药的不断推广与应用，证候诊断的客观化和可重复性是当下亟待解决的问题之一，基于机器学习算法构建的证候诊断预测模型，能从“病证结合”角度，为疾病的辨证论治提供客观依据，提高证候诊断的科学性和一致性。本文梳理现有证候诊断预测模型的研究现状，并针对共性问题，总结目前研究存在的局限性、改进措施与未来发展方向。本文旨在引起广大读者对证候诊断预测模型的重视，为未来证候诊断模型的研究提供思路，以推动中医证候诊断的客观化、规范化和智能化。

关键词 机器学习；证候；临床预测模型；四诊客观化

中图分类号：R241 **文献标识码**：A **文章编号**：1002－2392(2025)12－0117－05

DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250265

中医药的有效治疗基于辨证论治，证候诊断是辨证论治的核心，从开方用药，到预后评估，都依赖医师对证候的判断[1]。在中医学的发展过程中，形成了基于中医四诊信息的多种传统辨证方法，如八纲辨证、病因辨证、气血津液辨证、脏腑辨证、六经辨证、卫气营血辨证及三焦辨证等[2]。同时随着中医药的守正创新，基于证素的证素辨证和基于微观指标的微观辨证等现代化辨证理论也逐渐兴起[3－4]。然而，由于医师个人经验、学派差异等因素，对证候的解读存在一定的主观性，会影响诊断结果的准确性和一致性，这也使得一些经验与技巧难以推广和交流，不利于中医药的发展[5]。近年来，随着机器学习（machine learning，ML）算法在中医领域的逐步应用，证候诊断预测模型展现出显著的临床应用潜力。证候诊断预测模型通过先进的人工智能算法，结合中医辨证理念，将患者的四诊信息、证素及微观生物学指标等作为输入特征，以中医证候作为输出变量，ML 算法能够模拟中医复杂的辨证过程，提供明确的输入－输出映射，这不仅传承了中医辨证的精髓，还为提高证候诊断的科学性和标准化提供了有力的技术支持[6]。

然而，目前尚缺乏对 ML 算法在中医证候诊断预测模型中应用现状的系统总结，基于不同输入特征构建的模型的整体效果和实际应用价值仍不明确。因此，本文将以模型的主要输入特征为线索，综述 ML 算法在证候诊断预测模型中的研究进展，分析当前研究的不足，并进一步梳理现有成果，为中医诊断的智能化和现代化发展提供借鉴与助力。

1 ML 概述

ML 的学习方式主要包括有监督学习、无监督学习和强化学习，无监督学习和强化学习多应用于数据提取和临床环境模拟等领域[7－8]。而逻辑回归（Logistic Regression，LR）、支持向量机（Support Vector Machine，SVM）、决策树（Decision Tree，DT）、随机森林（Random Forest，RF）、极限梯度提升（Extreme Gradient Boosting，XGBoost）和人工神经网络（Artificial Neural Network，ANN）等有监督 ML 算法能够通过学习既往的临床辨证病历数据来构建模型，与传统中医辨证具有一定的相似性，都涉及知识的吸纳、规律的提炼以及实践的应用，并最终形成诊断或决策的依据[9]。有监督 ML 算法的优势在于其对小数据集的良好适应性，尤其在高年资医师辨证数据相对稀缺的情况下，能够从有限的训练数据中学习规律并总结应用，因此被广泛应用于证候诊断预测模型的研究中。此外，深度学

收稿日期：2024－08－05 **修回日期**：2025－03－03

基金项目：国家自然科学基金项目面上项目（81873312）；黑龙江省自然科学基金联合引导项目（JJ2022LH1048）

作者简介：陈浩然（1997－），男，博士研究生，研究方向：中医证治规律的研究。

*通信作者：王远红（1965－），女，博士，教授，博士生导师，研究方向：中医药防治疑难皮肤病的研究。

习作为当前最先进的 ML 技术,在图像特征提取和自然语言处理方面展现出高度的精准性,进一步提升了中医诊断的智能化水平[10]。

模型的性能评估主要依靠受试者工作特征曲线下面积(area under the curve,AUC)、准确率、特异度和灵敏度等指标,其中 AUC 和准确率是研究者和临床医师最为关注的评价指标[11]。AUC 是受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic,ROC)的曲线下面积,ROC 以灵敏度为纵轴,1 - 特异度为横轴,计算出的 AUC 的值越接近 1,模型的区分能力越强。准确率指模型正确预测的总比例,反映了模型的整体性能。

2 ML 在证候诊断预测模型中的应用

2.1 基于中医四诊信息构建的证候诊断预测模型

Liu 等[12]采用问卷调查的方法,对 10 家中心的 1 021 例2 型糖尿病患者的舌象、脉象、症状和体征等进行调查,并构建了 ANN、K 近邻(k - nearest neighbor classification,KNN)、朴素贝叶斯(Naive Bayes,NB)、SVM、XGBoost 和 RF 等六种 ML 模型,用于预测糖尿病湿热证的证候诊断。其研究结果表明,XGBoost 的效能最佳,准确率为 91.2%,AUC 为0.951,其中,黄腻苔、滑脉、大便黏滞和舌红对糖尿病湿热证的诊断有突出贡献[12]。郭小川等[13]从 9 家医院收集了 2 058 例肺癌患者的辨证资料,首先通过卡方检验、Spearman 相关性检验以及最小绝对收缩与选择算子(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator,LASSO)回归分析,筛选出用于构建肺癌中医证候诊断模型的四诊信息,随后采用 9 种 ML 算法对模型进行训练,并根据模型的区分能力,选择 RF、极端随机树(ExtraTrees)、多层感知器(Multilayer Perceptron,MLP)和 SVM 作为基础,通过 Stacking 集成算法对这些基础模型进行融合,形成最终的融合模型。融合后 XGBoost 模型最优,准确率为83.8%,AUC 为0.996,所有融合模型在测试集上的准确率和 AUC 平均提升幅度分别为 117.32% 和 16.68%[13]。姚帅君等[14]同样采用集成学习的方式构建了围绝经期综合征证候诊断模型,提取了公开发表的医案数据中的四诊信息作为输入特征,集成模型的准确率为 87%,AUC 为 0.98。

基于中医四诊信息作为输入特征构建的证候诊断预测模型能够较为贴近地模拟人脑推导辨证的逻辑思维过程,准确率在 80% 以上,AUC 在 0.95 左右,展现出优异的预测效能。然而,四诊数据的准确性往往受患者表达能力及接诊医师经验的影响,不同的数据收集方式也在一定程度上影响模型的效能。如回顾性的数据收集方式会产生选择偏倚,同时存在数据质量参差不齐、信息缺失等问题。以基于中医四诊信息构建的中风病证候诊断预测模型为例,姜超等[15]采用了回顾性的数据收集方式,所构建模型的准确率为 81%,而顾天宇等[16]以前瞻性研究设计构建的模型,准确率为 86%,两者具有差异。建议未来的研究采用前瞻性的研究设计收集患者的四诊信息,以保证训练数据的准确性和一致性,进而在开发环节提高模型的鲁棒。

2.2 基于证素构建的证候诊断预测模型

证素辨证的理论与方法的提出,改变了传统中医辨证方法繁杂、证候诊断结果各异的局面,为中医学与 ML 的深度交叉融合提供了良好范式[17]。然而,证素数量繁多,其概念尚未形成一个系统化、层次化的知识体系。为了优化这一问题,研究者们做出了诸多探索。

臧晓彤等[18]运用数据预处理技术,通过频率分析和主成分分析法,将出现频率高的共性证素进行了剔除,减少了数据噪音对模型效能的影响,最后通过 ANN 构建了小细胞肺癌中医智能辨证模型,在训练集的 AUC 为 0.998,准确率为 92.63%,验证集的 AUC 为0.778,准确率为 62.79%。吕静静等[19]采用二元 logistic 逐步回归分析对证素进行了筛选,最终提取了 28 项中医证素,构建了胃食管反流病郁热阴伤证 DT 诊断模型,模型在训练集的 AUC 为 0.993,准确率为 96.3%,验证集的 AUC 为 0.949,准确率为 90.1%,为该病的辨证论治提供了依据。王嘉祺等[20]则根据经验公式,限制了隐藏层神经元的个数,筛选出 7 个病性证素和 9 个病位证素作为 ANN 模型的输入特征,模型误差为 0.011 57,准确揭示了中医证素与 2 型糖尿病证候之间的对应关系。

2.3 基于微观指标构建的证候诊断预测模型

曹云等[21]从分子层面探讨了微观指标在证候诊断预测模型中的应用价值,通过 LASSO 回归分析筛选出载脂蛋白 E 表现型、脂蛋白 a 和凝血酶原百分活动度等微观指标为急性缺血性脑卒中患者被诊断为气虚证的独立影响因素,并根据 LR 的回归系数绘制了列线图。所构建的模型在训练集的 AUC 为 0.733,验证集为0.691,具有中等的诊断效能,为临床医师提供了可视化的决策依据[21]。洪敏萍等[22]通过构建多参数 MRI 影像组学特征的 RF 模型,评估其在预测肉芽肿性乳腺炎中医分型中的应用价值。研究发现联合多参数模型的预测效果最佳,在训练集的 AUC 为 0.923,验证集为 0.824。在胃食管反流病的证候诊断中,中虚气逆证和肝胃郁热证受疾病阶段和患者主观因素影响较大,辨证结果常常不尽理想,研究者基于幽门螺杆菌感染情况等实验室指标和人口学特征构建了 ANN

模型，准确率为 79.2%，为两种相似证候的鉴别诊断提供了辅助工具[23]。

随着中医药现代化的发展，在细胞、亚细胞乃至分子层面阐释中医证候实质的微观辨证理论由此产生，其客观化、精准化的特点在一定程度上弥补了传统中医辨证的不足[24]。既往研究证实，微观指标在证候诊断中有一定价值，但如何筛选对辨证有意义的微观指标，一直是微观辨证体系面临的关键科学问题之一[25-26]。ML 算法能够通过现代技术手段，以“组”“群”特征阐明各阶段病理过程的科学内涵，发现微观指标与证候诊断之间的潜在规律，揭示“证”的物质和功能基础，为微观辨证研究成果的临床转化提供了思路。

2.4 基于现代化中医诊断设备构建的证候诊断预测模型

通过现代化中医诊断设备对患者的四诊特征进行规范化采集是在传统辨证方法上的进一步发展，推动了证候诊断预测模型的客观化进程[27]。杨娜婷等[28]使用道生 DS01 - B 舌面诊仪提取了 329 例抑郁症患者舌色和苔色的客观参数，构建的 LR 模型的 ROC 为 0.968，准确率为 93%，为该病肝郁脾虚证的临床诊断提供了客观化依据。莫国凤等[29]在应用规范化舌诊采集装置的基础上引入了深度学习技术，采用 ConvNeXt 模型对冠心病痰湿证和非痰湿证舌象进行分类，模型在验证集中痰湿证和非痰湿证 2 个类别的平均准确率为 89.44%。赵智慧等[30]将舌诊仪图像数据及问诊数据进行了融合，旨在构建基于多模态融合技术的辨证模型，以应对 2 型糖尿病的智能医疗需求。该项研究纳入了 2 585 例患者，利用深度学习模型进行分析，构建了结合症状和舌图的多模态融合 TS - Model 模型，在预测性能上整体准确率优于单模态模型，验证了现代化中医诊断设备及多模态融合技术在中医智能辨证中的应用潜力，为中医智能化提供了方法学支持[30]。

当前，研究者们已对脉诊仪[31-32]、面诊仪[33]和舌诊仪[34-35]等现代中医诊断设备在证候诊断中的潜在应用价值进行了初步探索。然而，在数据采集的标准化和传感器技术的精度优化等关键技术环节上，仍面临较大挑战[36]。未来研究应重点提升四诊设备的规范性和数据采集算法的一致性，增强其对复杂四诊信息的识别能力，推动基于现代化中医诊断设备构建的证候诊断预测模型的精准化和标准化，为临床实践提供更为科学的决策依据。

3 局限性与展望

第一，现有研究存在的关键共性问题之一是缺乏大量高质量的数据集。目前，模型的主要训练数据来源于高年资医师的辨证数据。然而，这类数据的收集过程存在病例数量有限、证候分布不均及数据记录不系统等问题，导致数据集来源单一且规模较小，影响模型的可推广性和泛用性[37]。因此，未来研究应开展多中心的数据收集工作，并与跨地区的医疗中心合作，结合中国生物医学文献服务系统及古今医案云平台等公共数据库，扩大数据来源。同时，在数据处理过程中引入数据清洗和预处理技术，提高数据质量。

第二，中医证候具有非线性、多维性和时空动态性的复杂特点，ML 算法虽然能在一定程度上模拟人脑对证候判定的过程，但不同算法在运行过程中各有优势与局限[38]。单一算法在面对有限的训练数据时，容易产生过拟合或欠拟合的问题，结合多模型比较与集成的方法是解决这一问题的有效策略。在未来的研究中，可以引入多种算法，评估不同算法在证候诊断中的表现，并运用集成学习的方法，减少单一模型的偏差，提高整体模型的稳定性。

第三，目前的研究主要依赖随机分组和重采样的方法对模型进行验证，在缺乏外部验证数据集的情况下，难以全面评估模型在实际应用中的可信度和有效性[39]。与西医学领域的诊断预测模型不同，中医证候的诊断受患者地域差异、医师流派以及临床经验等多重因素的影响，这使得对模型的外部验证及再评价尤为重要[40]。目前仅有少数研究利用不同时空的数据集对模型在真实世界中的表现进行了验证，对现有模型的再评价研究仍有不足。未来的研究应着眼于优化和验证现有模型，确保其在实际临床环境中的应用效果和稳定性，从而提升中医证候诊断预测模型的临床可信度。

第四，ML 模型的“黑盒”特性使其难以被临床医师直观理解，除 LR、DT 和 RF 等少数算法具备一定的解释框架外，大多数模型的运作机制复杂且不透明，限制了证候诊断预测模型向临床应用的转化。为克服这一挑战，未来研究可考虑引入沙普利加性解释（Shapley Additive Explanation，SHAP）[42]。SHAP 基于博弈论原理，通过对模型输入特征的贡献进行量化，评估其数值变化对输出结果的影响，从而提升模型的透明度与可解释性[42]。这不仅有助于增强临床医师对模型决策过程的理解，还能为证候诊断提供有价值的临床建议，推动相关模型在中医诊疗中的应用与推广。

综上所述，ML 算法为中医证候诊断的现代化发展开辟了新的方向和模式，目前的研究取得了一定的进展，但仍面临诸多问题与挑战。研究者们应聚焦于提高数据质量和优化算法上，进一步完善模型结构，解

决当前的应用瓶颈。相信随着人工智能和医疗大数据的不断发展,基于 ML 算法的证候诊断预测模型将在中医诊断领域取得更大的突破,为中医药的现代化进程提供更强有力的支持。

参考文献:

[1] 杜含光,李灿东. 中医诊断学研究的瓶颈与对策[J]. 中华中医药杂志,2015,30(4):971 – 974.

[2] 李玉波,杜松,彭鑫,等. 2020—2021 年度中医证候研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(11):1729 – 1732,1772.

[3] 征征,刘艳霞,鲁秋丹,等. 518 例多囊卵巢综合征患者的中医证素证候特点及相关性分析[J]. 中医药学报,2021,49(11):68 – 72.

[4] 李新龙,李思怡,杨鹏辉,等. 基于“脾虚邪滞”理论探讨胃解痉多肽表达化生中医病机与微观辨证[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化,2024,26(5):1104 – 1110.

[5] 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[J]. 中医杂志,2023,64(14):1405 – 1421.

[6] 刘福栋,姜晓晨,王桂彬,等. 机器学习方法在中医学传承研究中的应用及思考[J]. 中医杂志,2022,63(8):720 – 724,738.

[7] QUAN Q,YAO Q S,ZHU H Q,et al. IGU – aug:information – guided unsupervised augmentation and pixel – wise contrastive learning for medical image analysis[J]. IEEE Trans Med Imaging,2025,44(1):154 – 164.

[8] TOSCA E M,DE C A,RONCHI D,et al. Model – informed reinforcement learning for enabling precision dosing via adaptive dosing[J]. Clin Pharmacol Ther,2024,116(3):619 – 636.

[9] 佘楷杰,袁芳君,马庆宇,等. 机器学习驱动中医诊断智能化的发展现状、问题及解决路径[J]. 中国中医基础医学杂志,2024,30(3):398 – 406.

[10] TIAN D C,CHEN W H,XU D C,et al. A review of traditional Chinese medicine diagnosis using machine learning:Inspection,auscultation – olfaction,inquiry,and palpation[J]. Comput Biol Med,2024,170:108074.

[11] GREENER J G,KANDATHIL S M,MOFFAT L,et al. A guide to machine learning for biologists[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2022,23(1):40 – 55.

[12] LIU X Y,HUANG X Q,ZHAO J D,et al. Application of machine learning in Chinese medicine differentiation of dampness – heat pattern in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Heliyon,2023,9(2):e13289.

[13] 郭小川,冯贞贞,刘文瑞,等. 基于 Stacking 集成算法的中医证候诊断模型建立——以肺癌为例[J]. 中医杂志,2024,65(17):1775 – 1783.

[14] 姚帅君,闫敬来,杜彩凤,等. 基于集成学习构建围绝经期综合征中医智能诊断模型[J]. 中医杂志,2023,64(6):572 – 580.

[15] 姜超,冯哲,王均琴,等. 三种机器学习方法在脑出血中医辨证分类中应用的比较研究[J]. 中国卫生统计,2023,40(6):921 – 924,928.

[16] 顾天宇,严壮志,蒋皆恢. 基于支持向量机的中风病中医证候分类[J]. 中医药信息,2021,38(9):1 – 3.

[17] 王瑞,潘志强,陈杰,等. 面向智能诊断探讨中医证素知识框架体系的构建[J]. 中医杂志,2024,65(4):341 – 346.

[18] 臧晓彤,张培彤. 小细胞肺癌中医智能辨证探索性研究[J]. 中医药通报,2023,22(6):30 – 33.

[19] 吕静静,张世雄,王彦刚,等. 基于多元统计方法的胃食管反流病患者中医证候的量化诊断研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2024,32(4):335 – 340.

[20] 王嘉祺,冯燕飞,张政,等. 2 型糖尿病的中医证型和中医证素与西医指标的相关性分析[J]. 中国医药导刊,2020,22(3):187 – 192.

[21] 曹云,舒鑫,张丹莉,等. 急性缺血性脑卒中气虚证列线图预测模型的构建[J]. 中华中医药杂志,2021,36(4):1939 – 1944.

[22] 洪敏萍,周长玉,卜阳阳,等. 基于多参数 MRI 影像组学特征预测肉芽肿性乳腺炎中医证型的研究[J]. 浙江中医药大学学报,2022,46(5):483 – 489.

[23] 曹云,卢毅,陈建新,等. 基于机器学习的胃食管反流病中医智能辨证模型的应用[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(10):869 – 874.

[24] 王宝泉,张培彤. 基于中医辨证体系的证候规范化研究现状概述[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(4):214 – 216.

[25] 朱丽德孜·赛尔克,杨果,刘思远,等. 冠心病中医体质类型、客观化及临床应用研究进展[J]. 世界中医药,2022,17(1):142 – 146.

[26] 石金杰,刘宏潇. 强直性脊柱炎证候规范化及客观化的研究与思考[J]. 中华中医药学刊,2023,41(8):177 – 180.

[27] 徐湘茹,何云,周颖,等. 基于多模态的高血压阴虚证现代化诊断模式初探[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化,2021,23(11):3926 – 3931.

[28] 杨娜婷,周旋,马庆宇,等. 抑郁症肝郁脾虚证舌诊客观参数分析及应用探索[J]. 中华中医药杂志,2023,38(3):1269 – 1273.

[29] 莫国凤,王烨,常娜娜,等. 基于深度学习 ConvNeXt 模型的冠心病痰湿证舌诊信息分类辨识[J]. 中国医药导报,2024,21(16):21 – 23,45.

[30] 赵智慧,周毅,李炜弘,等. 基于深度学习多模态融合的 2 型糖尿病中医证素辨证模型的构建[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化,2024,26(4):908 – 918.

[31] 于艺,党娇娇,袁霭凤,等. 不同证型失眠患者与健康人群脉图特征参数图谱比较[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(2):176 – 180.

[32] 冯晓,冯路,高慧,等. 多囊卵巢综合征肝郁脾虚证患者的脉图特征分析[J]. 中华中医药杂志,2022,37(3):1695 – 1698.

[33] 陈超乾,郭元成,关茜,等. 贵州苗族气虚、阴虚体质人群的舌、面诊图像特征分析[J]. 中华中医药杂志,2023,38(8):3849 – 3852.

[34] 宋晓慧,尹继瑶,刘子琛,等. 基于新英格兰杂志舌图的中西医诊断研究[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化,2024,26(5):1354 – 1360.

[35] 袁晨越,焦文,刘湘君,等. 结直肠癌术后患者舌象特征参数与中医证型分布研究[J]. 中华中医药杂志,2024,39(8):4443 – 4449.

[36] 肖雯迪,朱龙,王洋,等. 中医望诊多模态融合技术的应用与思考[J]. 中医杂志,2024,65(17):1741 – 1746.

[37] 李连新,杨璠,朱兆鑫,等. 中医人工智能辨证研究现状与发展[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化,2021,23(11):4268 – 4276.

[38] WANG Y L,SHI X M,LI L,et al. The impact of artificial intelligence on traditional Chinese medicine[J]. Am J Chin Med,2021,49(6):1297 – 1314.

[39] HUANG Z H,MIAO J Q,CHEN J,et al. A traditional Chinese medicine syndrome classification model based on cross – feature generation by convolution neural network:model development and validation[J]. JMIR Med

Inform, 2022, 10(4): e29290.
[40] 景城阳,冯琳,李嘉琛,等. 中医临床预测模型研究方法学质量的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(3): 312 - 321.
[41] WEI J W, JI Q, GAO Y, et al. A multi - scale, multi - region and attention mechanism - based deep learning framework for prediction of grading in hepatocellular carcinoma[J]. Med Phys, 2023, 50(4): 2290 - 2302.
[42] TONG X, LI J. Noninvasively predict the micro - vascular invasion and histopathological grade of hepatocellular carcinoma with CT - derived radiomics[J]. Eur J Radiol Open, 2022, 9: 100424.

Research Progress on the Application of Syndrome Diagnosis Prediction Models

CHEN Haoran[1,2], LIU Ying[2], WANG Kejun[2], WANG Yuanhong[3]
(1. *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*;
2. *School of Traditional Chinese Medicine*, *Binzhou Medical University*, *Yantai* 264000, *China*;
3. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*)

Abstract With the continuous promotion and application of Traditional Chinese Medicine (TCM), the objectification and reproducibility of syndrome diagnosis have become one of the urgent problems to be solved. The syndrome diagnosis prediction model based on machine learning algorithms can provide objective basis for disease diagnosis and treatment from the perspective of "disease - syndrome combination", improving the scientificity and consistency of syndrome diagnosis. This article will sort out the current research status of the existing syndrome diagnosis and prediction models, and in view of the common problems, summarize the limitations of the current existing research, so as to improve the measures and the future development direction. This article aims to draw readers' attention to syndrome diagnosis prediction models, provide researchers with a comprehensive comparison, and offer ideas for future research on syndrome diagnosis models, so as to promote the objectification, standardization and intelligence of TCM syndrome diagnosis.

Key words Machine learning; Syndrome; Clinical prediction model; Objectification of four diagnostic methods