

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.10.006

思路与方法

从异病同证角度探讨证候的生物学基础

赵 琰, 韦姗姗, 续洁琨, 屈会化, 王庆国*

(北京中医药大学基础医学院、科研实验中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2011CB505101); 北京中医药大学“经典方剂的应用基础研究”创新团队项目(2011-CXTD-10)

摘要 证候的生物学基础研究是中医学关键科学问题和重点研究领域之一, 历经数十年研究已取得一系列阶段性成果, 但尚无实质性突破。异病同证具有共同的物质基础, 阐发其生物学机制是揭示证候现代科学内涵的重要途径; 此外, 异病同治与现代医学的共性发病机制具有通约性, 可成为中西医汇通的“节点”。从异病同证角度阐释证候的生物学基础, 并以抑郁症和慢性应激性高血压(异病)与肝气郁结证(同证)为例来简述具体研究策略。

关键词 异病同证; 证候; 生物学基础

辨证论治是中医学与现代医学最根本的区别点之一, 同时也是中医学的特色与优势。证候贯穿于辨证论治的始终, 是中医特色与优势最重要的体现点^[1]。证候是诊疗的核心, 是诊断的结果、处方的依据、治疗的“靶点”, 甚至是判定疗效的重要依据, 审病辨证、因证立法、依法施方、据方遣药的中医临床诊疗思维均围绕证候来进行。

证候在临床上常常表现为一组相互关联的症状, 一般来讲, 事物的外在表现往往有其内在机理, 可称为“有其外必有其内”。因此, 以相互联系的症状为表象的证候, 必然蕴含潜在的可能未被认知的深层次联系, 即存在证候的生物学基础。阐明证候的生物学基础, 不仅可以使中医对证候的认识进入现代科学的水平, 而且可为中医学与现代医学之间搭建相互沟通的桥梁。更有意义的是, 通过对证候现代生物学基础的研究, 极有可能发现现代医学尚未认识到的规律, 改变生命科学的模式, 从而使古老的中医学为整个生命科学的发展贡献力量。因此, 证候生物学基础研究是中医学至关重要的关键科学问题和重点领域之一, 同时也是藏象理论现代研究、中药药理药效研究、创新药物开发研究等其他研究的前提和基础, 是中医现代化的必由之路。

1 证候的生物学基础是亟待解决的科学问题

由于历史条件的限制, 几千年来证候多采用描述性语言进行阐述, 具有不可直接测量、缺乏客观标准、物质基础尚不明确等特点, 是一个高度复杂的多维概念^[2]。近 40 年来, 中医学界众多学者针对证候本质问题开展研究, 提出了不同的思路和方法, 并取得了一系列的阶段性成果。1977 年黄柄山^[3]在总结 440 例临床病例的基础上, 对肝郁气滞证做了粗浅的现代生理病理学探讨, 尝试用理论知识来解释肝郁气滞证的临床表现, 开启了中医人思考证候的生物学基础的大门。此后的数十年间, 随着现代科学技术的迅速发展及引入, 研究者从组织、器官、细胞、蛋白、基因等多角度、多层面进行探索, 对证候的本质进行了深入挖掘。特别是以蛋白质组学^[4]、基因组学^[5]、代谢组学^[6]为基础的系统生物学^[7]的应用更为探明证候本质提供了新的思路 and 方向。例如, 肾阳虚证^[8]、血瘀证^[9]、肝郁脾虚证^[10]、肝病三证^[11]等证的证候本质研究, 明确了这些证候的生理病理特点, 以及分子水平的定位。此外, 还有研究者^[12-15]将数理统计、数据挖掘、结构论等复杂且新颖的方法和手段应用到证候的研究中来, 为证候研究提供了有力的工具。

以上研究虽在证候现代科学内涵的研究思路、研究方法、研究技术手段等方面有了一定进展, 但尚未取得实质性突破。在相当长的一段时间里, 研

* 通讯作者: wangqg8558@sina.com, (010) 64286727

究者试图通过证候的微观定量指标来揭示证候的本质,但指标的特异性差、表征性差、重复性差、应用性差等问题随着研究的深入逐渐出现,因此,证候的现代生物学基础依然是当前证候的科学内涵研究中亟待解决的基础科学问题。

2 异病同证的共同物质基础有助于揭示证候的科学内涵

回顾以往证候本质的研究,大多数的关注点集中在“证”,而对与证候紧密相关的“病”没有给予足够的重视。有研究者试图找到某种可以与单一证候相对应的微观“金指标”,从而达到揭示证候科学内涵的目的^[14]。但由于未将疾病纳入观测范围,分析时无从厘清这些特异性的微观指标属于病还是属于证。而随着研究的进展,发现在其他证候中也同样能够见到原本预期的某证“金指标”,说明此指标并不具有特异性。

鉴于此,一些学者将目光转向异病同证,即从不同的疾病中找出共同的病理环节,寻找证候的物质基础和发生机理,即异病同证的共性机制。这种研究方法更加符合证候的特点,也易于提取证候生物学基础的内核,是揭示证候现代科学内涵的重要途径。不同的疾病虽发展规律各异,但既然存在相同的证候,就必然存在共同的生物学基础,而这种共性的生物学基础可以由多个宏观表征与微观指标变化的组合来表示。目前从此角度入手进行的研究已经取得了一些成果。众多研究成果提示,异病同证具有共同的物质基础,其机制的阐发能够进一步说明证候的现代科学内涵^[17-18]。

3 异病同证与疾病共性机制的通约性

异病同证现象在临床中普遍存在,并为古今医家所重视^[19]。自张仲景以来,异病同证同治被后世医家广泛采用,成为古今医家的共识。需要说明的是,古代医家所说的异病的“病”指的是中医病名,而现代应用中由于大量现代医学病名的引入,使异病的“病”也包含了现代医学疾病的概念,更加扩大了其内涵与外延。如肝气郁滞一证,广泛存在于抑郁症、高血压病、肠易激综合征、慢性胃炎、肝硬化、经前期综合征、闭经、阳痿等多系统疾病之中,充分体现了异病同证的普遍性。同时采用疏肝解郁方药对上述病证进行治疗,通常能够取得很好的疗效。这种针对不同疾病发展过程中相同的本质矛盾,采用相同的方法加以治疗的法则,正是辨证论治的实质和精髓所在。

与中医学观点相似,现代医学对疾病间的共性

机制也有着普遍认识。如胰岛素抵抗存在于肥胖、糖尿病、血脂代谢异常等多种代谢性疾病当中,炎症机制更是广泛存在于感染、动脉粥样硬化、肾小球硬化、心脑血管再灌注、高血压病等全身多系统疾病中。这些共性机制的揭示对疾病病理机制研究的深入起到了突破性作用,也方向性地指导了研发新的针对共性机制的药物,或扩大已有药物的应用范围,大大提升了临床疗效,促进了临床医学的进展。因此,近年来现代医学中共性机制的研究也成为医学研究的热点之一。

综上所述,中医学与现代医学均从不同角度认识到了疾病共性机制的重要性,中医学的异病同证与现代医学的共性机制具有通约性,因此,异病同证是中西医汇通的“节点”。这为采用现代医学手段研究异病同证的共性机制奠定了理论与方法学基础,也提示异病同证共性机制及防治基础的研究是揭示证候现代科学内涵的重要途径。

4 证候生物学基础的研究策略与方法

研究证候生物学基础的最佳切入点,应将发病率高、影响范围广、治疗困难大、对人民健康影响严重的疾病与证候作为首选对象。如肝气郁结证是最常见的中医脏腑证候之一,中医学对肝气郁结证的认识有悠久的历史,已形成了完整的理法方药体系。对于肝郁证的治疗,疏肝解郁为基本法则,临床上有四逆散、柴胡疏肝散、逍遥散等一系列疗效卓著的名方。流行病学研究结果同样显示,肝气郁结证在抑郁症和慢性应激性高血压病中所占比重较大,如在多项抑郁症的中医证候流行病学调查中,肝气郁结证所占比例均为最高^[20-21];一项高血压病与五脏证候相关性的调查中发现,肝气郁结、肝阳上亢、肝火上炎等肝藏象功能失调相关的高血压病患者占有很大比例^[22]。因此,选择这两种疾病的共性机制切入是揭示肝气郁结证现代生物学基础的有效途径。

首先,要建立证病结合动物模型,从中提取共同客观指标。分别以公认的动物疾病模型造模和评价方法为基础,建立抑郁症和慢性应激性高血压病的疾病模型,运用已建立的动物证候属性判别模式^[23],寻找疾病发展过程中证候的发生和发展规律,判别肝气郁结证的证病结合动物模型。观察比较两种疾病同种证候模型在整体、器官、组织、细胞、蛋白、基因六个层次上的现代生物学指标异同,寻求共同客观指标,提取肝气郁结证的证候生物学特征。其次,建立证候动物模型。利用目前较

为公认多种因素建立肝气郁结证动物模型,并运用动物证候属性判别模式对所建立的动物模型进行证候属性的评判,验证动物模型的可靠性、可重复性及适用性,通过动态观察代表性指标形成评价体系。造模成功后多时点监测证候要素,采用宏观信息量表采集动物毛发、眼睛、舌体、爪甲、四肢和饮食等宏观体征,获取半定量信息,对证候的轻、中、重程度进行分级,以观察当证候级别发生改变时,客观指标是否也会发生改变,以及改变的方向和程度,甚至证候消失时,客观指标是否也随之消失。

再次,还可通过药物证实与证伪。选取治疗肝气郁结证的基本方四逆散作为方药反证的证实用药,以补气方药作为方剂反证的证伪用药;分别进行药效学考察和方药作用靶点研究,分析药效机制与两种证病结合模型共性生物学机制的相关性,通过考察药物干预证病结合动物模型的效应,以验证肝气郁结证共性生物学基础。

参考文献

- [1] 刘保延,王永炎. 证候、证、症的概念及其关系的研究[J]. 中医杂志, 2007, 48(4): 293-296, 298.
- [2] “10000 个科学难题”医学编委会. 10000 个科学难题: 医学卷[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 1046.
- [3] 黄柄山. 从四百四十例肝郁气滞及有关临床证候探讨其现代生理学基础[J]. 中医药学报, 1977(4): 30-38.
- [4] 杨元宵,李昌煜. 运用蛋白质组学研究中医证候的思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(1): 69-72.
- [5] 何清湖,周兴. 从中西医学的异同探讨中医证候基因组学[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(3): 3-6.
- [6] 冯桂贞,秦丹,吕崇山. 代谢组学在中医证候实质研究中的运用[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(5): 56-57.
- [7] 吴小秋,刘志龙. 中医证候的系统生物学研究[J]. 吉林中医药, 2013, 33(1): 12-15.
- [8] 沈自尹. 肾虚证的定位研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 50-52.

- [9] 刘军莲,宋剑南. 中医血瘀证本质研究概况[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(9): 1091-1093.
- [10] 罗和古,丁杰,岳广欣,等. 大鼠肝郁脾虚证的代谢组学研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 307-313.
- [11] 金益强,黎杏群,李家邦,等. 中医肝的三类证候病理生理学基础研究[J]. 医学研究通讯, 2000, 29(3): 20-21.
- [12] 李梢. 从维度与阶度探讨中医证候的特征及标准化方法[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 1-4.
- [13] 秦中广,毛宗源,邓兆智. 粗糙集在中医类风湿证候诊断中的应用[J]. 中国生物医学工程学报, 2001, 20(4): 357-363.
- [14] 龚燕冰,倪青,王永炎. 中医证候研究的现代方法学述评(一): 中医证候数据挖掘技术[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(12): 797-801.
- [15] 龚燕冰,倪青,王永炎. 中医证候研究的现代方法学述评(二): 中医证候的量化及数理统计方法[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(1): 5-8.
- [16] 李泽庚,彭波,张念芳,等. 证候研究的层次论和阶段论[J]. 天津中医药, 2007, 24(3): 228-230.
- [17] 程田力. 异病同证之肝阳化风证的蛋白质组学研究及 PRX3 在肝阳化风证的表达及意义[J]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [18] 陈家旭. 异病同证与同病异证刍议[J]. 贵阳中医学院学报, 1996, 18(1): 2.
- [19] 尹英杰,鲁兆麟. 略论异病同治[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 15-16.
- [20] 周玲,陈文培,梅晓云,等. 抑郁症中医证候的群体分布特点及其相关因素研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(2): 106-109.
- [21] 胡随瑜,张宏耕,郑林,等. 1997 例抑郁症患者中医不同证候构成比分析[J]. 中国医师杂志, 2003, 5(10): 1312-1313.
- [22] 申恒花,李忠业. 高血压病中医证候研究进展[J]. 广西中医学院学报, 2012, 15(2): 88-90.
- [23] 赵慧辉,郭书文,王伟. 病证结合动物模型判定标准的建立[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(6): 365-373.

Research on the Biological Basis of TCM Syndrome: From Different Diseases With Same Syndrome

ZHAO Yan, WEI Shanshan, XU Jiekun, QU Huihua, WANG Qingguo

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

ABSTRACT The biological basis of TCM syndrome is the key and focus in TCM research. It has achieved a series of initial results but still no substantive breakthrough. The same syndrome in different diseases has a common material basis. The elucidation of its biological mechanism is an important way to reveal the modern scientific connotation of TCM syndrome. The same syndrome in different diseases is connected to the common pathogenesis in modern medicine and so it can be a ‘crosspoint’ of both traditional Chinese and modern medicines. The biological basis of TCM syndrome was explored starting from different diseases with same syndrome in this article, and depression and chronic stress hypertension (different diseases) and liver qi stagnation syndrome (same syndrome) was taken as an example.

Keywords different diseases with same syndrome; TCM syndrome; biological basis; research ideas

(收稿日期: 2013-11-04; 修回日期: 2013-12-19)

[编辑: 崔京艳]