

基于证候演变特性的“方证相关”研究及其思路

张 业 谢 鸣

(北京中医药大学国家重点方剂学学科,北京市北三环东路11号,100029)

[摘要] 根据病证之间的关系和中医证候病机演变的特性,提出以病为背景,基于中医方证演变规律认识“方证相关”研究领域。该领域以围绕病证方药动态演变关系为问题要点,以揭示病证与方药动态对应规律为目标,以系统开展文献、实验、临床不同纬度的研究及其相互结合为内容,以辨病与辨证、宏观辨证与微观辨证结合及运用生命和信息科学领域的方法与技术为手段方法,认识“方证相关”的本质和规律,揭示其科学内涵。

[关键词] 证候演变;方证相关;辨证论治

辨证论治是中医学的诊疗特色,证、法、方、药是辨证论治的核心内容,“法随证立,方从法出,方以药成”集中体现了证、法、方、药之间的密切关系。“方证相关”是中医方剂学中的一个重要命题,是辨证论治原理的逻辑基础^[1]。开展“方证相关”的研究对于揭示中医辨证论治规律和方剂学学理,提高临床组方用药水平具有重要的理论和实践意义。

“方证相关”的“方”是指具有特定药味、药量、剂型、用法等内容的用药形式,“证”则是指特定方剂所针对的具体病证。“方证相关”是指一个方剂内的药味及其配伍关系与其针对的病证、病机、病理环节之间具有高度相关性或针对性^[1]。在临床实践中,方药和病证的关系则表现在空间和时间不同纬度上的特性,即以证的空间分布为特征的“一方多证”或“一证多方”和以病为背景及以证候演变为依据的“方随证变”或“依序用方”经验。

“方证相关”所蕴涵的重要科学问题是方与证间的关联性大小及其现代生物学基础^[2]。近年来围绕“方证相关”的科学内涵已开展了一些研究,如比较观察体现不同治法的右归饮、四君子汤、桃红四物汤对肾虚、脾虚、血瘀证患者免疫功能的影响^[3];对具有健脾、疏肝、疏肝健脾不同功用的方剂作用于肝郁脾虚证大鼠模型的生物效应比较等。目前有关研究主要还是从证的静态或空间分布的角度进行探讨,从证的动态或时间演变的纬度进行探讨则很少。本文根据中医病证随时间变化的特性,提出基于证候演变特性开展“方证相关”研究的思路,并探讨其主要内容及可行性。

1 基于证候演变特性进行“方证相关”研究的逻辑依据

众所周知,每一种疾病都有其发生发展的演变过

程,证候则因其不同病机随时间在方式、程度和形式等方面发生变化。证候这种动态演化性可概括为“动态时空”特性。“时”指时间的连续、节奏、周期和进程,“空”指存在于空间范围的各种因素、现象、实体和关系;“动态”则指“时”和“空”的变动、演化、迁移和发展^[4]。临床上根据证候病机的转变而调整治法及其方药,即所谓“法随证变,方从法出”,成为中医辨证论治中的基本原则和重要技术。因此,基于证候动态演变的方药变化是中医方证关系中的一个重要特性。

病与证是两个不同层面上的概念。通常证依附于病,特定证是特定疾病的阶段性反映。由于疾病的病理基础决定了其自身的传变规律和发展趋势,而证候则具有由疾病本身所决定的特异性、阶段性、动态演变性等基本特征。证候与疾病的阶段性显著相关,不同疾病以及同一疾病所处的不同病程阶段则表现出具有不同内涵或不同性质的证候类型。因此,研究病证的规律实际上就是研究以病为基础的证候的动态演变规律^[5]。证候虽然具有复杂性、动态演变性等特点,但病基础上的证的演变还是有一定规律可循的,其总体的发展规律和变化轨迹是可以认识的^[6]。近年来有关中风病证候动态演变规律及其干预的研究^[7]提示从证候动态演变角度进行方证相关研究的可行性。

2 基于证候演变特性进行“方证相关”研究的主攻目标

基于证候演变特性进行“方证相关”研究主要以疾病的自然病程为主线,对疾病发展过程中不同阶段的证候及其联系进行比较,发现疾病发展中证候特征及其演变规律;在此基础上,设立分阶段的干预方案和拟订针对各证的治法和方药,比较观察不同方药的干预效果,探索证的演变与方药变化之间的关系;发现随时间因证干预的有效方药及其之间的内在联系,并探索其现代生物学基础。该领域的研究主攻在于探明以病

为背景的证的演变规律和相应干预方药的效用及其方证之间的关联性,揭示病证和方药对应关系的现代内涵,对于认识中医证治规律,指导临床,在把握疾病传变规律的基础上,因证立法,优化方药,有效控制病势及提高疗效具有重要的意义。

3 基于证候演变特性进行“方证相关”研究的基本内容

3.1 通过文献的信息挖掘,发现辨治规律

以相关文献为研究对象,通过收集、整理,分析疾病的病机特点及证候演变线索,归纳总结出规律性的结论,包括疾病发展的基本规律、涉及的基本证型,证候动态变化先后联系及趋势、影响证候变化的内外因素、相关防治方药及其之间的药法变化关系等,特别是了解某一疾病的方证分布、方药与随时间演变的证候之间的对应关系。曾有人通过古代文献中有关消渴病理、法、方、药内容的整理归纳,根据糖尿病发病过程中早、中、晚期 3 个阶段分别表现出阴虚热盛、气阴两虚、阴阳两虚三个基本证候特点,提出糖尿病的“三型辨证”观点^[10]。另有根据代谢综合征中医证候病机演变的一般规律,提出其发病中“郁-热-虚-损”四阶段(即发病前期-早期-中期-晚期)及其分阶段论治(解除气、血、痰、火、湿、食六郁-清热泻火-调补脏腑气阴-扶虚并祛瘀通络)的思路^[9]等,可看作是这一研究方面的有益探索。

3.2 开展大样本临床病例的调查研究

在统一病证诊断标准的基础上,运用循证医学以及大样本流行病学调查对某一病种的中医证候类型、分布及证候演变规律进行研究,在此基础上从空间和时间纬度上对方药干预效果进行比较分析,以了解方证之间的相关程度和相关内涵。曾有人对 2060 例原发性肝癌各期中医证候的调查发现,I 期以肝郁气滞、脾气虚为主,II 期以肝血瘀阻、肝郁气滞、脾气虚、脾胃湿热为主,III 期以肝血瘀阻、脾虚湿阻、脾气虚、脾胃湿热、肾阴虚为主,由此提出肝血瘀阻、脾虚气滞是肝癌的根本病机及肝脾同病是肝癌的病机特点^[10];有人通过对临床 1418 例中风患者发病过程中中医证候的分析,发现中风病急性期以血瘀证、痰证及风证为多,恢复期则以血瘀证和痰证为主,后遗症期以血瘀证、气虚证、痰证为主,提出了中风病中医证候分布和演变的规律^[11],这些研究为确立肝脾同治和痰瘀同治分别作为肝癌和中风治疗大法提供了有力的依据。

对临床大宗病例诊治所获得信息进行分析获得的结论通常比较客观,说服力也较强,已成为认识方证关系和治疗用药规律的重要途径。但目前相关方面的研

究主要还是基于临床资料的回顾性研究,其研究结论的可靠性会受到一定影响。由于临床研究中诸如患者个体因素、治疗经过、工作及生活环境等多种因素难以控制,加之医学伦理要求,全面开展临床前瞻性研究仍有一定困难,其中证型确认、方药确定、疗效评价标准及排他性对照组的设计是影响分析结论的重要问题。

4 利用病证结合动物模型进行实验研究

由于伦理上的考虑,临床上不太可能因研究需要而安排与证无甚关联的方药进行实验。而在动物实验中,不仅一些影响因素较易控制,而且可根据实验目的,选择适宜的疾病模型,通过适宜的指标观察,获得模型动物生理病理状态随时间变化的信息,在此基础上针对不同阶段信息内涵所提示的中医相关证候或病机,提出各阶段的干预方药,进一步比较不同方药的干预效果以获得方药与病证之间的关联度大小。其中获得疾病模型中医证的演变规律是研究方证关系的基础,而在此基础上,预设多个干预方药组(包括排他、对比组的设计),比较及评价其干预效果则是研究的关键。目前利用病证结合动物模型开展“方证相关”研究正成为该领域的一个重要热点。如有人通过观察胰岛素抵抗大鼠模型成模过程中与中医证有关指标的动态变化,发现该模型在不同阶段表现出气虚-气阴两虚-气阴两虚兼痰浊-气阴两虚兼痰浊血瘀的病机演变规律^[12];有人通过对自发性高血压大鼠早期宏观表征及行为学的研究,发现该阶段大鼠表现出类似人的高血压肝火上炎证^[13]。这些研究为从证候演变的角度开展方证相关的研究提供了有用的病证模型。

由于中医证内涵的不确定性,中医证模型研究在复制学理及效果评价方面仍存在一定的局限性,而病证模型研究中能否获得证候演变的时序规律仍是研究中面临的重要问题。尽管如此,对病证模型的探索以及在此基础上的方药干预性研究仍是目前探索中医方证内涵的重要手段。

5 研究中需要注意的问题

5.1 辨病与辨证相结合

“病”是对疾病基本矛盾的揭示,它强调的是确定的病因、发病机理及全过程病理损害特征,“证”是疾病发展过程中某一阶段的病机概括。病与证从不同的角度反映了疾病的某些本质。辨病是对疾病全过程纵向的总体认识,它指导辨证论治,使治疗具有原则性和方向性。辨证则在于揭示患者机体的具体发展阶段的个体特殊性,使治疗个体化,从而充实辨病^[14]。

在“方证相关”研究过程中,单纯从辨病或辨证角度进行研究不但难以找到研究的切入点,而且有时其

结果不一致,甚至有相互矛盾之处,如脾虚证的一些指标变化在肾虚证中同样存在,不同疾病的脾虚证其理化指标的变化各不相同;不同类型的血瘀证既可表现为血黏度的升高,亦可为血黏度降低^[15]。另一方面,由于传统医学中“病”的概念模糊,或对具体疾病的系统认识不足,而四诊因为方法上的局限性,临床常面临无证可辨的情况,因此,有必要将西医的辨病与中医的辨证相结合,以病为经,以证为纬,有可能从疾病的发展演变过程中把握证的本质及其关系^[16]。

5.2 宏观辨证与微观辨证相结合

宏观辨证是中医传统的辨证方法,其方法论依据是“有诸内必形诸外”,是一种“知外揣内”的认识疾病的方法。通常西医的辨病则通过发现某种或几种生理生化指标或形态学改变作为辨识疾病的依据,微观辨证则是参考西医辨病的思路,利用可检测或量化的与疾病相关的某些实验室指标作为证候判断的依据或诊断标准。宏观辨证与微观辨证相结合有利于阐明内外之间、宏观与微观之间、上一层次与下一层次之间的联系^[17]。微观辨证要深入研究现代理化指标与“证”的对应关系,确定与“证”关联性较大的客观指标。可以说,中医的宏观辨证有利于把握整体,西医微观辨病可提高证候的清晰度、可见度及可度量性,两者结合实现互补,有利于提高对证候本质认识的客观性,并赋予方证相关研究的客观可操作性。

5.3 新方法与新技术的运用

包括基因组学、蛋白组学及代谢组学等新技术的运用为从分子层面上探索方证相关内涵的研究提供了有效手段。利用生物芯片分析技术,可同时监测成千上万的基因、蛋白质在不同状态下的表达变化,在获得“证”的相关基因和蛋白表达谱的基础上,观察方药对其干预的靶基因和蛋白质谱,结合基因与蛋白质的功能可进一步推测相关基因、蛋白质及其相互间的关系,有望在基因和蛋白质的分子水平上揭示“证”的本质,阐明“方证相关”的科学内涵,从而使辨证论治原理得到全面揭示和应用^[12]。

在获得客观可靠的数据资料后,特别是当数据量达到一定程度,采用数据挖掘技术,可以对数量巨大、内容复杂的数据进行处理分析,发现数据信息中的内在联系,不仅可以揭示数据中蕴涵的客观规律,而且可预测发展趋势^[18]。目前运用多种现代数理统计方法如主成分分析、聚类分析、多元统计回归等对大量数据进行处理及分析,通过建立病与证、方证关系的相关数学模式以揭示“方证相关”规律的探索已见于中医活血化

瘀方数据库及其发掘的文献信息学研究中。

“方证相关”的研究是近年来中医药研究领域的热点和重点。基于中医证的时空特性,从纵横不同纬度开展病证方药相关的研究,通过疾病背景下的证候随时间演变和空间分布规律的了解和其干预方药内在联系的认识将有助方证关系的科学内涵的揭示,并孕育中医病证结合辨治研究领域的重大突破。

参考文献

[1] 谢鸣.“方证相关性”逻辑命题及其意义.北京中医药大学学报,2003,26(2): 11.

[2] 谢鸣.方证对应的科学问题及其研究.医学研究杂志,2006,35(10): 8~10.

[3] 许得盛,沈自尹,王文件,等.右归饮、四君子汤、桃红四物汤调节肾虚、脾虚、血瘀证患者免疫功能的观察.中国中西医结合杂志,1999,19(12): 712~714.

[4] 郭蕾,王永炎,张志斌.证候概念的诠释.北京中医药大学学报,2003,22(2): 5.

[5] 郭蕾,王永炎.论中医证候中的复杂现象及相应的研究思路.中国中医基础医学杂志,2004,10(2): 3~5.

[6] 王忠,张伯礼,申春娣,等.中风病发病病机演变的动态研究.天津中医,2002,19(2): 8~13.

[7] 虞志芳,郭蕾,张俊龙,等.中风病证候动态时空特征研究的思考.中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(2): 139~140.

[8] 林兰.中西医结合糖尿病学.北京:中国医药科技出版社,1995: 5.

[9] 仝小林,段军.代谢综合征的中医认识和治疗.中日友好医院学报,2002,16(5~6): 347~350.

[10] 方肇勤,李永健,唐辰龙,等.2060例原发性肝癌患者证候特点分析.中医杂志,2004,45(1): 53~55.

[11] 杨利,黄燕,蔡业峰,等.1418例中风患者痰瘀证候分布和演变规律探析.辽宁中医杂志,2004,31(6): 459~460.

[12] 钱俊文,柴可夫.胰岛素抵抗模型形成过程的中医证候动态演变研究.中华中医药杂志,2005,21(7): 430~432.

[13] 屈会化,赵琰,曲荣波,等.自发性高血压大鼠早期中医证候的研究.中医杂志,2008,49(5): 446~448.

[14] 童舜华,童瑶,段逸山,等.对现代病证结合论治方法的整理与研究.上海中医药杂志,2003,37(4): 48.

[15] 衷敬柏,王阶,赵宜军,等.病证结合与方证相应研究.辽宁中医杂志,2006,33(2): 137.

[16] 董昌武.从人体机能的整体调节探讨中医证的研究.中国中医药报,2000,15(3): 9.

[17] 匡萃璋.论宏观辨证和微观辨证的方法学问题.中国医药学报,1992,12(3): 1~7.

[18] 虞志芳,郭蕾,张俊龙,等.将数据挖掘技术引入方证对应研究的思考.光明中医,2007,22(5): 3~6.

(收稿日期: 2008-08-11)

[编辑: 黄健]