

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.14.001

学术探讨

“证”的研究中几个重要问题的反思与展望

孙静云, 顾赛红, 周仲瑛, 叶放*

(南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市鼓楼区汉中路 282 号, 210029)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973” 计划) (2006CB504807); 江苏高校优势学科建设工程资助项目 (PAPD) 开放课题 (YS2012ZYX109, YUBJ2011KF-2); 江苏省中医药局中医理论专项课题 (LZ13133)

摘要 对 50 多年来中医开展的有关证本质与特异性微观指标、病证结合框架下证本质的研究和证的诊断标准化、引进系统生物学方法开展证的研究等方面的思路与方法所存在的问题进行了回顾与反思。认为表现于外的证候信息与机体内部微观的分子、细胞和组织的生理、病理信息都是中医视角下证的表征而非本质, 中医证的现代化研究应立足于中医基本理论及思维之上, 提出对证本质的研究需重视证本质与现象的关系, 首先开展对中医基本病机辨识的研究。

关键词 证; 证本质; 证候规范化; 系统生物学; 病机辨识

关于“证”的本质及其规范化研究一直是几十年来中医领域关注的主要方向之一, 尽管国家已经投入许多人力、物力和财力, 但迄今为止, 仍然未有任何实质性、突破性进展^[1]。近年来人们一直在思考, 此前有关“证”研究的思路与方法究竟存在什么问题? 未来对于“证”的研究方向究竟何去何从? 这是摆在我们面前的重大科学问题。本文就此进一步梳理与思考, 供同道参考。

1 “证”本质与寻找特异性微观指标研究的困惑与反思

自 20 世纪 50 年代末迄今的近 60 年间, 沈自尹等率先开展从分子水平研究肾阳虚证的本质, 到从系统生物学研究肾虚与衰老, 再到目前开展的肾藏精与干细胞研究等, 其研究“阐明了生、长、壮、老取于肾的生物学基础, 提出肾藏精对应于激活内源性干细胞的概念, 系统揭示肾精的干细胞内涵, 为补肾精用于临床提供实验依据”^[2]。与此同时, 国内其他研究团队相继开展了五脏本质、阴阳证本质、寒热证本质、血瘀证本质等系列研究, 涌现出大量研究结果, 但诚如李翠娟等^[3]所言: “近年来许多学者借助现代先进的科学技术, ……“证”的本质进行了深入探讨。但 50 多年的研究

并没有取得突破性成果, 没有找到证的特异性指标, 更不能促进中医理论的创新和发展”。黄龙祥也指出: “迄今为止中医药现代化取得的重大研究成果是技术和方法层面的 (如针刺麻醉、针灸镇痛、青蒿素、活血化瘀研究等)”^[4], 这些评价的确是符合实际现状的。客观上此前的许多研究结果很少得到其他研究团队的重复、验证, 所谓的成果并没有对临床产生指导意义。事实上, 早在 20 世纪 90 年代, 就有人开始对“证”本质的研究进行反思, 至今有关“证”本质反思性论文几近百篇。如孙益鑫等^[5]撰文提出, “证”本质研究陷入困境的原因是在其起步阶段就没有注意到研究对象的理论、内容、学术特点和方法的统一, 并提出“两种医学理论的不相容”, “证候对生理生化实验的排拒性”, “证本质的研究首先应引进规范化机制” (包括“证名规范”、“证候规范”和采用“证病结合”方法)。

在对“证”本质进行研究的初期, 研究者们将研究视角放在探讨“证”与理化指标的相关性方面, 意在寻找可以确立“证”的特异性微观指标, 其间有人还提出了“微观辨证”概念。究其目的, 无疑是研究者希望突破传统中医辨证论治过程中“识证”这一关键环节的模糊性、经验性不足, 认为在“无证可辨”等情况下更需要结合

* 通讯作者: yefang973@163.com, 13770539831

微观理化指标进行辨证。在现代医学对人体和疾病生理病理研究日新月异的背景下,“证”本质的研究者们不断引入新的检验指标与方法,探寻那些可作为“证本质”的标志性微观指标(如细胞因子等)。然而随着研究范围的扩大和深入,此前公认的“金标准”(指反映“证”本质的特异性指标)呈现出“弱特异性”特点,相同的观察指标也随着观察者的不同而出现相互矛盾的结果。例如,早期证本质研究所提出的肾阳虚证的特异性指标尿 17-羟皮质类固醇在脾阳虚证和胃阴虚证等研究中被发现其含量普遍低于正常人^[6-7],致使这一指标的特异性大打折扣。

余振苏教授曾指出:“中医现代化发展战略陷入困难的正是医学界和西方科学界主导的简单性思维,以及在这些思维下产生的人体简单系统模型,即关于人体的还原论模型以及这个模型所隐含的本体论、认识论、方法论和实践论等各种还原论预设”,正所谓“当局者迷,旁观者清”^[8]。我们认为,究其根本原因在于研究者设计“证”本质研究的指导思想存在不足。中医的“证”是对复杂生命现象在某一时刻的整体性概括,具有宏观特性,往往涉及多个系统、多个层面的指标变化,如将其本质机械地归为某一个微观指标则与中医的整体、动态、天人相应等理念相悖。以“线性思维”、“因果论”为主导的病因观是现代西医学的基本特征,这与中医重视机体整体状态和动态变化甚至带有思辨特色的思维方式完全不同^[9]。因此,寻找“证”本质“金指标”的理念本质上属于“还原论”思维。回顾“证”本质研究相关文献,不难看出,为何半个世纪以来人们对“证”本质研究中理化指标的选择总是跟在现代医学研究之后亦步亦趋,随着研究者研究的越深入越被发现其早已迷失了自我。

2 “病证结合”框架下“证”本质研究的探索与反思

“证”本质研究的初期仅从“证”出发,弱化了疾病因素,忽略了疾病本身的特异性导致不同疾病相同证候间存在差异,这给“证”本质的研究带来了一定的困扰,因而研究者逐渐将“证”本质的研究定位在现代医学的“病”和中医的“证”相结合的基础上。但是随着研究的不断深入,人们发现,同一疾病在不同患者身上表现出相似的一组证候群,但是可能因为遗传或是环境因素单独或复合致病,从而对相同的药物表现出疗效差异。如有

研究表明,具有遗传性因素和具有非遗传性因素的冠心病血瘀证在应用同一方药干预后疗效有显著差异,现代医学将这种现象称之为“异质性”^[10]。“证”亦表现出多态性的特点,同样是脾虚证分别以慢性腹泻及肌肉无力为主要表现,两者可能有根本的不同^[11]。由此推断,无论是现代医学诊断之“病”还是中医辨证之“证”均很难进行精确定量测定。如能在现有病证结合思路的基础上,将体质、环境、四时等因素考虑在内,再结合辨证施治结果,形成一个更加精确、细致的研究范围,来探讨中医“证”的本质或会有所发现。诚如是,即使发现了某一“细分”了的疾病范围下的某一“精确”证的本质,无疑会丧失“证”本质研究对复杂临床疾病诊疗的指导价值所在,背离了“证”本质研究的初衷。

3 “以效测证”研究方法可行性的探索与反思

在对证的研究过程中,人们常采用的一种研究方法是“以方测证”、“以效测证”或“以效测因”。

贾春华等^[12]分别从临床事实、逻辑性及主谓词关系三个方面分析了“以方测证”的不可行性,指出“以方测证法”的使用者没有搞清楚“以病机命名的证候”与“以方剂命名的证候”是不一致的,即不具有同一性。另一方面,我们注意到,人们在采用“以方测证”、“以效测证”研究时,对方药功效的判定常常相当随意。如由“制何首乌、黄芪、当归、女贞子、锁阳、葛根、远志、石菖蒲”组成的方剂被研究者称为“益肾化浊法”,由“黄芪、续断、党参、茯苓、甘草、当归、川芎、白芍、细辛、秦艽、独活”组成的方药被研究者认为是“补益肝肾法”。

我们注意到,临床患者所具有的“证”往往并非纯粹意义上的单一证,而是多兼有他证,我们称这种现象为复合病机转化网络^[13]。临床许多病证皆以复合病机为主要特征,客观上,证的复杂性(如动态、时空)远非某一治法的方药所能应对,复法组方辨治通常能够提高临床疗效。如临床某患者被判断为肾阳虚,往往夹有不同程度的其他脏的阳虚或气虚,寒、湿、水、饮、血瘀亦或多或少有不同程度的存在,所以肾阳虚状态下兼夹、复合其他病机的情况是多样的,因此,以补肾阳方药治疗有效所测出来的证必然难以全面地、真实地表明患者当前的全面真实的“证”。

4 “证”的诊断标准化、规范化研究的问题与反思

相对于“证”本质研究而言,人们对有关“证”的规范化的必要性似乎疑议不多。此前,国内中医领域制定了一系列的证候诊断(辨证)标准,这些标准多从证候层面出发,设立主症、次症,并依据证候对“证”确立的贡献度而制定不同的量化分值,这种方法多年来一直被作为临床试验研究的主要方法。但仅以某些特定证候信息(症状+体征)对某一证的贡献度而言是始终难以确立的科学问题。如姚魁武等^[4]运用 Logistic 回归分析考察不同证候信息在冠心病、高血压病、脑梗死三种疾病中贡献度大小,结果显示,相同证型在不同疾病中表现不完全相同,不同证候对于血瘀证诊断贡献度也不相等。近年来李建生等^[5]在文献研究的基础上,综合临床调查研究及专家咨询问卷分析结果,采用医学统计方法、自适应模糊推理系统技术及德尔菲法建立了常见肺系病证诊断标准,每种疾病的“证”诊断标准分为虚证、实证和兼证三类,依据证候的权重与数量的多少确立其诊断标准,但其确立依据的文献和临床资料的可靠性尚需要在临床实践中反复验证,其标准中重点针对单一“证”,而对复合“证”如何判识则未涉及。

我们认识到,现有“证”的诊断标准对于那些证候不典型或无证可辨,尤其是拥有复杂证候群的患者而言很容易失去其诊断价值。因此,证候信息群对“证”的诊断意义并不能靠简单的判别其“有或无”或是“不同权重”的累计就可确立。事实上,中医判识“证”的方法及其影响因素都很多,除了不同疾病(且临床许多患者通常是呈现出多病杂陈的复杂疾病状态)本身的影响外,还受到不同体质、气候、地理环境、时间、年龄、性别等因素对患者机体产生的不同程度的影响,患者可表现出复杂的证候群,其证候群间的轻重、主次、标本和先后各异,这就呈现出两种相反的事实:即使依据规范的诊断标准所辨之“证”相同,临床证候信息组成未必相同;即使临床证候信息相同,所辨之证未必相同。那么依据此前的相关“证”的诊断标准而进行的新药临床试验和中医临床科研过程中所获得的结果和结论的可信度和可重复性无疑都会大打折扣,事实上也正是如此。

此外,我们注意到在此过程中,同一“证”的诊断标准在不同版本的诊断指南中存在诸多不同的内容,也注意到不少研究者在证规范化研究过程

中对“证”、“证型”与“证候”、“证”与病因或病机的概念表述不清及概念之间的逻辑混杂等现象,例如病机与证素之间所存在的逻辑矛盾。正是缺乏对这些中医基本概念和规范,造成了在此基础上的一系列研究的可重复性差及缺乏有效验证、不被公认,因此,首先需要明确“证”、“证候”及“病机”的概念^[6-17]。

5 引用系统生物学方法与技术开展“证”研究的新探索

由于系统生物学在医学中的应用体现在重视功能性研究而不再是简单的结构性研究,这与中医思维的契合度较高,因此,近年来研究者常将分子生物学水平的研究方法比如代谢组学、蛋白质组学等作为“证”本质研究的新思路、新方法。

近年来,不少学者分别从基因、蛋白质组学及代谢组学等方面对“证”的本质进行了新的探索,获取了大量的组学数据,但不少研究结果只是更进一步揭示了“证”本质的复杂性。如若仅仅开展这种某证存在某组学变化的研究,也不过是大规模的还原分析过程而已,与此前还原论指导下探寻金指标的研究思路并无本质上的差异。进而,如何更为系统地比较、分析、整合及验证这些数据才是关键所在。李梢等^[8-19]从“关系—网络—功能”的角度,以“信息整合—计算建模—产生假设—实验验证”研究新策略,构建基于“神经—内分泌—免疫网络(NEI)”相互作用的中医寒证和热证网络模型,并指出寒证和热证网络具有复杂网络的特点,证候的形成并非单一因素作用的结果,而是多因子的特定组合紊乱所致。这种研究思路与方法为今后开展更多更细致有关证本质方面的研究带来了一定启示,其关键在于其研究立足于基本病机层面。

我们认为,中医引用新技术新方法开展证本质的研究应该遵循其自身独特的视角,中医最核心的基本理论是“四时五脏阴阳”,在中医视角下人体生命和疾病现象的最基本分类是五脏、气血、阴阳、虚实、寒热、津液等,对证的研究应从中医学的整体(如八纲之阴阳、虚实、寒热等)层面出发,再细化到五脏之阴阳、寒热、虚实等,同时运用复杂性科学研究方法,才有可能揭示中医视角下的生命现象和疾病本质。

6 有关“证”研究中两个关键科学问题的研究展望

6.1 从本质与现象的哲学关系看“证”的研究思路 面对疾病状态,有些“证”本质的研究者认

为, 表现于外的一组证候被认为是表象, 而发生于体内的微观指标是本质, 如细胞因子紊乱被认为是阴虚证本质^[2]。究竟何谓“证之本”、何谓“证之标”是需要首先明确的基本问题。对此, 王庆国等^[2]提出, “在证候研究过程中, 应时刻不忘中医理论形成过程中所做出的本体论承诺, 理解它是如何应用虚构来弥补认识论的欠缺, 我们的思维需要规范, 本体论的承诺与本体论的事实是不同的, 它们是构建理论体系的两种不同的方法”。

众所周知, 中医和西医是从不同视角认识人体生命现象 (包括健康与疾病)。亚里士多德的“理念主义本质观”和“经验主义本质观”很好地阐明了中西医诊疗过程中思维方法的区别所在。与理念主义本质观相一致, 西医将追求无限细化的微观指标作为事物之本, 以期得到内在本质与外在表现相统一的绝对对等关系, 而中医通过司外揣内, 取类比象探知事物的本质, 此本质与物质基础有所不同, 而是特定环境下事物的特有属性, 用中医理论的术语解释就是“阴阳”、“寒热”、“虚实”等。“证”反映的是患者某一时象的整体情况, 这个整体情况既包括外在的证候群, 也包括内在的微观指标群的变化, 这一特质必然对“证”本质研究具有一定的指导意义。

视角决定所见, 对于人类生命活动或疾病状态, 从不同的视角必然有不同的所见。我们认为, 现代科学技术使得中医认识人体健康与疾病问题的深度和广度大大得以拓展, 无论是表现于外的证候信息还是机体内部微观的分子、细胞与组织生理、病理信息, 在中医视角下都是表征而非本质, 依据外在的证候表征可以进行阴阳、寒热、虚实分类, 同样内在的微观指标表征也可以进行这种分类, 而并非一种表征是另外一种表征的本质。即便是研究发现某个微观指标或指标群与某证具有高度关联性, 但也不能说前者是后者的本质, 而只能是后者的表征之一, 对于某证的不同表征之间并无孰为标孰为本之别。

6.2 从临床辨证论治需求看从“证”的研究到“病机辨识”研究的必要性

中医所谓“辨证”, 本质上是叶天士所谓“识证”和喻嘉言所谓“先议病”, 张仲景所谓“随证治之”中的“随证”充分体现了“证”具有动态变化特征。先贤们的这些认识, 本质上正是面对患者当前情况进行病机分析的过程, 也就是临证首先要进行“病机辨识”, 这个过程不仅包含了思辨特

色, 也包含了不同水平中医的个性特色。无疑, 无论是从微观层面探寻“证”的本质还是基于证候信息确立“证”的诊断标准的研究目标, 都不应该也不可能将“辨证”(或说“病机辨识”)的过程变为一种僵化的模式, 否则, 任何研究都必将失去中医的原本。

中医之“证”在内涵上必然呈现出阶段性、复合性特征, 而病机辨识则始终关注病证中病机变化过程的连续性。就张仲景所说“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”而言, 如依据现有脾虚证诊断的规范标准, 很难实现其“当先实脾”的用药依据, 但依据病机辨识思维则是自然而然; 或如对于某患者长期咳嗽久治无效的情况下医者改用逍遥丸反而取得上佳疗效, 这同样不可能从证的本质或证的诊断标准中获得依据。反观近年来人们以古今名医病案为研究对象, 采用多种数据挖掘分析方法, 试图全面揭示出名医的真实经验, 但所有的统计分析结果都不过是一种僵化了的数据, 而不是名医诊疗过程中活生生的诊疗思维。总有不少结果难以与脉案中所提示的证候信息对应匹配。

中医临床强调要善于思辨 (也即进行病机辨识的过程), 对于提高临床疗效非常必要, 在面对临床多证复合并见或无证可辨, 或对于“大实有羸状”、“至虚有盛候”等真假证的情形下都尤为重要, 这些复杂情况都不是此前“证”的本质或“证”的诊断规范化研究所能解决的难题, 这种中医诊疗疾病过程中的“思辨”过程才是“真实的中医临床世界”。现有的“证”的诊断规范标准事实上只能是“纸上谈兵”、而被“束之高阁”, 没有任何临床医生也包括这些规范标准的制定者们会按照这些标准来完成其临证理、法、方、药的全过程。

7 结语

本文通过回顾与反思几十年来中医有关“证”的研究概况, 无论是证本质研究还是证规范化研究, 都存在诸多问题。凌昌全^[2]面对证候有关研究存在的问题曾感叹道: “以未知研究未知, 在科学研究中是犯忌的”。我们并不反对学界继续深入开展这些研究, 但在研究思路与方法上需要更多的总结、反思与讨论, 要尽快厘清中医基本概念、术语的内涵与外延, 全面、系统、客观地对此前几十年来证的研究进行总结, 梳理研究过程中的成败得失, 而不是盲目嫁接新技术、新方法。对证的研究

应提升到对中医基本病机研究层面,比如阴阳、寒热、虚实、气血层面,我们认为,开展病机辨识方法学研究较之于“证”的本质和规范化研究对临床更具有实际指导意义。研究要“从上而下”,从共性到个性逐渐深入与细化,引入复杂性科学、系统生物学等新技术、新方法是中医“证”研究的重要思路,但要“为我所用”,始终清楚有关“证”的任何研究本质上都是中医基本理论和思维基础上的研究,始终以能够切实指导临床实用为归宿,而不能因为结合或借用了其他学科的思路、方法和技术而迷失了自我。

参考文献

- [1] 李翠娟,烟建华. 证本质研究的新思路探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志,2004,10(11):28-30.
- [2] 陈容煥. 基于肾藏精的藏象理论基础研究中期总结 [N]. 中国中医药报,2011-07-21(2).
- [3] 李翠娟,烟建华,张喜德,等. 从时证相应探讨中医证本质的研究 [J]. 中医杂志,2010,51(2):104-105,107.
- [4] 黄庆祥. 中医现代化的瓶颈与前景:论中医理论能否以及如何有效进入实验室 [J]. 科学文化评论,2004,1(3):5-20.
- [5] 孙益鑫,夏善玲. 证本质研究现状的反思 [J]. 中国医药学报,1997(5):11-13,63.
- [6] 张祥德. 脾虚证尿 17-酮和 17-羟的初步观察 [J]. 中医杂志,1986,27(5):9.
- [7] 齐清会,吴咸中. 胃阴虚证内分泌系统功能状态的观察:腹部手术后和重症急腹症胃阴虚证研究(II) [J]. 中西医结合杂志,1990,27(6):340-342,324.
- [8] 余振苏,倪志勇. 人体复杂系统科学探索 [J]. 北京:科学出版社,2012:273.
- [9] 黄欣荣. 复杂性科学与中医 [J]. 中医杂志,2013,54(19):1621-1626.

- [10] 李炜弘,严石林,丁维俊,等. 冠心病血瘀证家族史背景与疗效相关性初探 [J]. 四川医学,2006,(11):1106-1107.
- [11] 陈小野,邹世洁. 脾气虚证多态性的初步探讨 [J]. 中医杂志,1996,37(2):113-116.
- [12] 贾春华,王永炎,黄启福,等. 以方测证法不可行论 [J]. 辽宁中医杂志,2006,33(12):1549-1550.
- [13] 叶放,周学平,周仲瑛. 复合病机转化论初探 [J]. 中医杂志,2010,41(10):869-871,874.
- [14] 姚魁武,王阶,朱翠玲,等. 不同疾病血瘀证量化诊断的比较研究 [J]. 辽宁中医杂志,2006,33(11):1381-1383.
- [15] 李建生,王至婉,余学庆,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候诊断标准的建立 [J]. 中华中医药杂志,2010,25(7):971-975.
- [16] 梁茂新. 现代中医学基本概念逻辑矛盾剖析 [J]. 中华中医药杂志,2009,24(3):278-281.
- [17] 陈士奎. 关于“证”及“证候”等概念规范化运用问题的讨论 [J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(10):1301-1304.
- [18] 李梢. 基于生物网络调控的方剂研究模式与实践 [J]. 中西医结合学报,2007,5(5):489-493.
- [19] Li S, Zhang ZQ, Wu LJ, et al. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network [J]. IET Syst Biol, 2007, 1(1):51-60.
- [20] 申维玺. 论中医“证本质”的科学内涵 [J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(6):10-14.
- [21] 王庆国,贾春华. 证候研究中的边缘 [J]. 北京中医药大学学报,2005,28(6):1-3,25.
- [22] 凌昌全. 关于中医证候研究的几点想法 [J]. 中西医结合学报,2004,2(2):86-89.

Reflection and Prospect of Several Important Issues in Syndrome Research

SUN Jingyun, GU Saihong, ZHOU Zhongying, YE Fang

(The First Clinical Medical School, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province 210029)

ABSTRACT The problems in ideas and methodologies in syndrome studies such as the nature of syndrome and specific micro indicators, researching nature of syndrome under the framework of disease and syndrome, standardization of syndrome diagnosis and the introduction of systems biology in more than 50 years were reviewed with a reflection. Both the syndrome information and physiological and pathological information of molecules, cells and tissues are not the essence of TCM syndrome. The modernization of TCM syndrome should be based on the basic theory and thinking of TCM. The relationship between phenomena and nature should be paid great attention in the research of syndrome nature. The identification of TCM basic pathogenesis should be carried out firstly.

Keywords syndrome; nature; standardization; systems biology; pathogenesis identification

(收稿日期: 2014-01-22; 修回日期: 2014-03-12)

编辑: 黄 健