

从“微环境”的角度谈微观辨证

郑景辉¹ 李勇华¹ 袁肇凯² 黄献平²

(1. 湖南中医药大学 2007 级博士研究生, 湖南省长沙市韶山中路 113 号, 410007;

2. 湖南中医药大学中医诊断研究所)

[摘要] 微观辨证正式提出已 20 余年, 但至今尚未找到证的特异性指标, 认为应当从“微环境”的角度出发, 借鉴“黑箱”理论, 用循证医学的方法, 加强证候的病理生理学及中药复方(治则治法)物质基础与作用机制的研究。这样才能动态联系地研究微观物质的变化, 更符合中医整体观念、辨证论治的特点。

[关键词] 微环境; 微观辨证; 物质基础

微观辨证即是在临床上收集辨证素材的过程中引进现代科学, 特别是现代医学的先进技术, 用微观的理化指标去判别患者机体结构和功能的变化, 去辨病别证。但鉴于传统医学和现代医学建立的科学体系的不同, 至今仍存在诸多困惑, 我们试想从“微环境”的角度, 用动态联系的思维对微观指标进行观察。

1 当前微观辨证研究中的困惑

微观辨证的概念是由沈自尹^[1]于 1986 年首次明确提出并定义, 所谓微观辨证, 即是在临床上收集辨证素材的过程中引进现代科学, 特别是现代医学的先进技术, 发挥它们长于在较深入的层次上微观地认识机体的结构、代谢和功能的特点, 更完整、更准确、更本质地阐明“证”的物质基础, 从而为辨证微观化奠定基础。匡萃璋^[2]认为, 所谓微观辨证, 实际上是企图用某种或某些生理生化指标作为描述证候的内在依据的一种方法。郭振球^[3]认为, 微观辨证是以中医经典辨证为导向, 四诊“司外揣内”宏观辨证, 结合应用现代新科技, 深入到细胞化学、神经递质、激素、免疫乃至基因调节, 以阐明病症传变规律的一种辨证方法。可见诸位学者对于“微观辨证”的理解大致上是一致的, 都认为: ①微观辨证不可能独立于宏观辨证而存在, 应该在中医基础理论的指导下进行。②微观辨证吸收了现代科学技术的检测手段, 是中医宏观四诊的深化和扩展, 对“证”的诊断起辅助作用。简言之, 亦即试用微观的理化指标去判别患者机体结构和功能的变化, 去辨病别证。

我们认为, 微观辨证虽可以在较深层次上认识和辨别“证”, 但微观辨证无法脱离现代医学一些固有的局限性和机械性。诸多学者还是遵循了现代医学还原论的方法, 试图寻找证的基本单位或基本物质。从器官—组织—细胞—分子, 直至超分子水平, 用一种“形

而下”的方式来研究中医“证”这个“形而上”的概念。因此, 实行微观单一、孤立指标辨证脱离了中医理论指导, 背离了中医的整体观念, 所以也不能简单用一些现代微观指标同中医的证划上等号。或者说任何一个“证”也没有发现特异性的指标。中医的“证”有其明显的整体性, 是机体在疾病发展一个时间面上, 多种因素协同作用而产生的一种病理生理的级联反应, 任何一个微观的指标都难以全面阐释“证”的本质, 只能从一个侧面说明问题。因此, 微观辨证必须强调多指标合参, 同步观察, 也就是证的“微环境”。

2 “微环境”的概念及背景

MeSH (Medical Subject Headings, 医学主题词表) 1999 年首次引进微环境 (Microenvironment) 概念, 列于 Ovarian Follicle 词下, 是指卵泡被附粒细胞层而形成的滋养环境。2007 年又将该词列于 Oncostatin M 词下, 指促进或抗炎症细胞因子发挥作用的微环境。2009 年 MeSH 又将该词列于 Stem Cell Niche 词下, 是指干细胞能维持自身细胞系特征的特殊环境组成的组织区域。现在对微环境的研究在肿瘤医学及组织细胞工程中应用广泛, 已发现微环境与肿瘤的演变、治疗、细胞系的维持/分化具有密切的关系^[4-6]。

微环境是一个相对模糊的状态。我们可能还不知道微环境所有的物质基础, 不知道这些物质的来源和代谢过程; 但它是一个有机的组合, 可以看作一个“黑箱”。我们把这个黑箱作为病理环节级联反应的一个单元。所关注的是对这个黑箱输入信息后, 它所输出的信息, 也就是在“证”的发展过程中的作用, 他所发挥的作用, 对机体的影响。微环境代表的不只是单一微观指标, 而是代表了一个动态的有机组合, 一个有机体联系的集合。更符合中医整体观念及现代科学联系发展的观点。我们以此作为一个病理单元来对“证”的实质进行研究, 主要的意义就是揭示证本质的空间病理水平,

无论是分子生化代谢水平、组织细胞水平,还是器官系统水平、有机体的全盘动员协调的水平。随着科学的发展,这些黑箱变为灰箱,直至变为白箱,从而为揭示“证”的本质提供研究基础,为“证”的辨治提供依据。当然黑箱里面可以还有更小的黑箱,一个黑箱也可与参与组成另一个黑箱。以色列学者 Witz^[7]用中医传统的阴阳平衡运动的概念来解释局部组织中促进和抑制肿瘤的各细胞因子的动态变化,很值得借鉴。

从 MeSH 的概念中可以看出,现在大部分学者对微环境的研究还是在细胞水平,也就是细胞微环境。组织液、血浆和淋巴都是细胞外液,共同构成机体内细胞生活的直接环境。组织液存在于组织细胞的间隙,绝大多数组织的细胞都浸浴在组织液中,与组织液进行物质交换,这些物质就包括了细胞间旁分泌物质,及细胞间代谢产物,是细胞间发挥作用的介质,血浆是内环境中最活跃的部分,是血液的组成成分。在循环器官作用下,在心血管系统中川流不息,并与其它细胞外液相通(组织液和淋巴液),从而构成全身的体液联系。动脉中的血浆沿动脉流入毛细血管和动脉端,其中的许多物质会透过毛细血管壁进入组织液。是机体内分泌作用的主要介质,是机体各系统之间的调节、反馈的介质。

细胞外基质及其中的体液成分,参与构成细胞生存的微环境,微环境的稳定是保持细胞正常增殖、分化、代谢和功能活动的重要条件,微环境通过血液循环与机体大环境不断地进行物质交换,整个机体的有机性、联系性就此而实现。所以说微环境不但是指临近组织细胞及其分泌的各种因子,而且还包含了以血液为介质的内分泌的作用。信息物质每时每刻都作用于细胞与生物体,当然细胞也会对信息物质作出适应性变化或反作用于信息物质,特别是反作用于生物类信息物质。微环境成分的异常变化可使细胞发生病变。故而微环境的变化是病理环节的初期阶段,尤其是功能性病变的物质基础,也是病变级联反应和多系统病变的靶点。当然随着科技的发展在微观方面完全有可能进一步研究细胞器、DNA,甚至单个核酸的微环境;而在宏观方面也要研究器官、人体的环境。这也正同现代的生物-心理-社会疾病模式相吻合。

对“证”进行微环境的研究在国内尚未展开。此研究避免了微观辨证单一指标的局限性、孤立性,用一个综合各指标动态发展的微环境来阐述证变化的病理生理级联反应,对证实质的研究具有重要作用,体现了中医整体观念、动态发展的观点。

3 “微环境”的构成和研究内容

按照自然辩证法的观点,所有的物质都是运动的,

而所有的运动也都是物质的运动。物质之间也是永恒的普遍联系的。故而对微环境的研究就要包括它的物质构成,物质运动及相互间联系。

3.1 “微环境”的物质构成

“微环境”广义的是指与机体相对而言的局部环境;狭义的是指微观方面,也就是我们感官不能直接感受的,需要借助于间接的手段才能感知的微观结构。现代医学在这方面取的很多成果。这包括了器官、组织、细胞、基因、分子等的固定结构,还有在生命运动过程中微环境的自身产物及机体其他部位的产物通过血液、淋巴、神经、内分泌等途径相互交换反应的物质。我们对证的认识是以“有诸内必形诸外”,“司外揣内”的原则来认识,但是鉴于古代科技水平的限制,我们的感官对客观存在物质理化性质所感受的范围有限。对于微观上超出感官所及的范围后便是盲区。这在一定程度上就限制了对证“形诸于外”的觉察。还要借助于现代的手段来延伸我们的“耳目”加深对“形诸于外”的观察,以便更深刻的“知外揣内”。这样才符合对辩证的规律。借助于现代的科技手段感知到的微观存在和变化,就其本质来说可能是微环境“黑箱”的输出信息,也可以是另一个黑箱的输入信息。也即是说在证的病理生理级联反应中既是上级病理反应的产物,也有可下一级的病理反应的引物。

3.2 “微环境”的物质的运动和联系

所有的物质都是运动的物质,组成生命这种高级运动形式的物质其运动肯定会更微妙,联系更复杂。况且随着疾病从生物-医学模式转变到生物-心理-社会模式,“微环境”其自身内部及同外界的联系将会更广泛和更复杂。

狭义的生命运动包括生物的新陈代谢、生物的遗传及变异、生物的反应即生物体与外界交换信息进行反馈调节的过程。生物不是独立的个体,生活于一定的群体和生态环境中,因而生命运动又总是表现出群体内部、群体之间、生物与非生物之间及自然界与人类之间的相互作用,以至于表现为地球上整个生态系统的变化发展。所以说生命运动也是和物理运动、社会运动息息相关的,就事物个体来讲也就是永远存在于一个不断的产生、发展、变化的过程之中,而事物之间也是相互依存、相互制约以达到一个相对和谐的自稳态。一定的量规定一定的质,一定的质也规定一定的量,量变会引起质变,质变又引起新的量变,“微环境”就是在这种永恒的运动和普遍的联系之中维持着一定的稳态。当某种物质从量变直至质变,则微环境就发生相对的量或质的变化,从而又影响到微环境内部其他事物的

量变。当微环境内部量变达到一定程度的时候,微环境就会发生质变,从而导致疾病的发生。如果说“证”是疾病发展当前阶段也就是一个时间切面上“症”的有机组合,而微环境则可以看作是在这个时间切面上空间的变化。这个空间包括器官组织细胞分子等不同水平的变化,也就是证的物质基础、运动形式、联系方式的基本单元。这种物质的运动和联系符合中医学整体观念及“异病同治、同病异治”的理念。

4 “微环境”的研究方法

4.1 重视“黑箱”理论

前面述及,当前许多学者在微环境的物质构成方面进行了深入的研究,尤其是“证”的微观物质的表达方面。鉴于机体生命活动的复杂性,研究单一指标存在孤立性和片面性。生命是最高级的运动形式,我们就得研究这些物质的运动,或者这些运动着的物质。也许限于当前科技水平发展的程度,我们还不能完全探明微环境的物质构成,也不可能完全探明这些物质的运动和联系方式,但是可以把微环境看作一个集体,一个整体、而这个集体就是一个“黑箱”。看不到里面的结构和运行,但给予输入一个信息后就会输出一个必然的结果,重要的是观察这种运动,这种必然的联系。用黑箱的理论来解释微观结构中物质的运动和联系,把某种黑箱作为基本的单元来观察“证”的物质运动。尽管我们尚不能解释黑箱,但可以解释“证”。随着科技的发展,黑箱逐渐变为灰箱直至白箱,人们对“证”的认识又会加深一步。

4.2 用循证医学的方法对前期大样本多中心数据作进一步分析挖掘

循证医学不同于传统医学。传统医学根据临床经验、临床资料和对疾病基础知识的理解来诊治患者。循证医学并非要取代临床技能、临床经验、临床资料和医学专业知识,它只是强调任何医疗决策应建立在最佳科学研究证据基础上。我们要充分利用具有一致性的、在不同群体中得到验证的随机对照临床研究、队列研究、全或无结论式研究、临床决策规则等数据资料,运用数据挖掘的方法及系统生物学的方法来发现微环境的构成运动和联系,或者说发现具有必然结果联系的“黑箱”。

4.3 加强证候病理生理学的研究

应用现代分子生物学、病理学、生物化学等学科的新技术与新方法,结合方药的作用机理,从临床实验与动物实验两个方面,从整体、器官、细胞、分子水平研究其病理特征,或者是对前期此方面的数据深入挖掘,通过对多指标表达特性的比较与多因素回归分析,发现

微环境变化级联反应的过程及模式,揭示其内在的病理生理学的基础,从而为中医证候生物学研究思路与方法及中医证候现代科学评价指标体系的建立积累经验。

4.4 加强中药复方(治则治法)物质基础与作用机制的研究

中药复方药效的特点是复方药效物质多成分、多途径、多靶点的整合调节——“多因微效”。中药复方药理学研究应在中医“病证结合、方证对应、理法方药统一”原则指导下,在建立并采用适合中医药特色的中药复方整体药效学实验模型和方法的基础上,研究细胞分子药理学和中药药代动力学的新途径和新方法,从整体、器官、组织、细胞与分子水平,研究并阐明中药复方多途径、多靶点整合调节作用的机理,观察其对微环境的作用层次、环节、靶点,以方测证,来观察微环境的运动和联系。

参考文献

[1]沈自尹. 微观辨证和辨证微观化[J]. 中医杂志, 1986, 27(2): 55-57.
[2]匡萃璋. 论宏观辨证与微观辨证相结合的方法学问题[J]. 中国医药学报, 1992, 7(5): 3-7.
[3]郭振球. 微观辨证学的研究现状与发展趋势[J]. 中医药学刊, 2003, 21(5): 645-649.
[4]Dayan F, Mazure NM, Brahimi-Horn MC, et al. A Dialogue between the Hypoxia-Inducible Factor and the Tumor Microenvironment [J]. Cancer Microenviron, 2008, 1(1): 53-68.
[5]Ma WW, Adjei AA. Novel agents on the horizon for cancer therapy [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(2): 111-137.
[6]Tzukerman M, Rosenberg T, Reiter I, et al. The Influence of a human embryonic stem cell-derived microenvironment on targeting of human solid tumor xenografts [J]. Cancer Res, 2006, 66(7): 3792-3801.
[7]Witz IP. Yin-yang activities and vicious cycles in the tumor microenvironment [J]. Cancer Res, 2008, 68(1): 9-13.

(收稿日期:2009-05-27;修回日期:2009-06-30)

[编辑:黄健]

· 编读往来 ·

编辑同志:

你们好! 繁忙的工作,难免有错。贵刊2009年第3期刊登我的《对“腧穴渊源考”一文的看法》中“张永贤”误为“张永贯”了, 请予纠正。可能因为字写得不清,导致排印出错。

陈业兴 2009年10月23日

编者:感谢陈业兴同志,并对上述疏漏向作者和读者致歉。