

中医病证结合模式下的风险预后研究

叶倩云¹, 侯政昆², 刘凤斌^{2*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院)

摘要 风险预后研究对于指导临床、防病治病具有重大意义。传统中医学“治未病”的概念为风险预后医学的形成及发展奠定了基础。中医学在此基础上结合现代医学研究成果, 强调中西医结合, 共同形成一个现代意义上的病证结合风险预后体系。基于传统医学对风险因素和预后因素的认识以及研究风险预后的方法, 总结现代医学对风险预后各方面的发展。通过中医风险预后研究的古今对比, 提出中医风险预后研究方向, 即发挥在亚健康人群、慢性疾病、危重疾病中的作用以及构建中医病证结合模式下风险预后预测模型。以上研究可为中医“治未病”干预提供恰当的时机, 并为中西医结合提供思路。

关键词 风险预后; 病证结合; 风险因素; 预后因素; 预测模型

风险预后是指疾病自然演变过程中, 对于发病及疾病进展的影响因素, 可分为危险因素和预后因素两个部分。虽然风险预后是从现代医学引进的概念, 但却源于中医学。中医学自古以来就形成了“治未病”理论, 强调未病先防、既病防变、瘥后防复, 为风险预后医学的形成及发展奠定了基础。而现代中医学更是在“治未病”理论的指导下, 强调中西医结合, 共同形成一个现代意义上的病证结合风险预后体系。此处提及的“病证结合”并非是传统的辨病与辨证相结合, 而是将西医的病名、辅助检查等归为西医“病”的范畴, 将中医证候、证候要素等归为中医“证”的范畴, 以拓宽病证结合的内涵。发展至今, 中医的风险预后研究在指导临床方面一直发挥着巨大的作用, 但要想与时俱进, 仍然任重而道远。基于此, 我们梳理中医风险预后研究的演变规律, 以期未来的发展提供有益的思路。

1 传统中医学对风险预后的认识

唐代医家孙思邈将“消未起之患, 治未病之疾, 医之于无事之前”奉为行医宗旨, 充分体现了传统中医学对风险预后的认识, 可高度概括为未病养生、已病防变、瘥后调摄三个层次^[1]。

基金项目: 国家自然科学基金(81774264, 81373786, 81303148, 81774450); 广东省高水平大学重点学科建设项目(中医研 2015 34 号)

* 通讯作者: liufb163@163.com, (020) 36591987

1.1 传统中医学对风险因素的认识

传统中医学对风险因素的认识集中体现为“未病先防”。未病先防是“治未病”的首要内容, 是中医学的最高境界, 正如《素问·四气调神大论》所言“圣人不治已病治未病, 不治已乱治未乱, ……夫病已成而后药之, 乱已成而后治之, 譬如渴而穿井, 斗而铸锥, 不亦晚乎”。古人教导人们养生防病要做到天人合一, 顺应自然, 一方面保护正气使元神内守, 另一方面外避邪气使邪不能犯。历朝历代流传下来的五禽戏、太极拳、八段锦等运动方式, 瘢痕灸、手指点穴、摩腹、耳尖放血等针灸推拿方法, 避瘟丹、屠苏酒、辟秽丹等驱邪防病的良药, 以及叩齿、栉发、咽津、药浴、足浴、药膳等种种自我调节方式, 都是具有中医药特色、传承中医药理念的养生保健方法, 至今仍广为流传^[2]。

1.2 传统中医学对预后因素的认识

传统中医学对预后因素的认识集中体现为“既病防变”。未病先防是从患者的角度入手, 指导个体如何防微杜渐, 从源头上规避疾病。就医者而言, “未病”前来求医的人寥寥无几, 而针对“已病”, 判断预后, 从而防止疾病进一步恶化则更具有现实意义。如《金匱要略》对判断危重疾病的预后有独到见解^[3], 提出了三部脉法, 即以寸口脉、趺阳脉、少阴脉的脉位、脉形、脉势、脉力来判断气血津液是否充足、阴阳气血是否相顺

接。因其操作方法简便、对病情的判断准确可靠,现代中医学临床中仍在沿用。除此之外,《金匱要略》还特别强调疾病传变,就是希望可以在疾病进展之前提早作出预判,遏制病情恶化。如“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,就是要“先安未受邪之地”,在恰当的时机予以干预,截断病传,促使疾病向愈。

1.3 传统中医学研究风险预后的方法

古代医学并没有完善的研究方案设计及其精细的统计方法,对风险预后的研究大都来自于长期临床观察、个人经验总结、名医医案分析。然后通过推断、演绎的方式,历经长年累月的检验,淘汰不符合实际的观点,最终得出医者公认的结论。对将其用于指导临床,并在临床中接受验证,如此循环往复,沿用不衰。

2 现代中医学对风险预后的发展与延伸

在大数据的时代背景下,循证医学的概念被推出,而传统中医研究风险预后的方法已经不能适应现代风险预后医学的发展。因此,现代中医学在“治未病”理论的指导下,通过自我发展与延伸,形成了一个结合时代特点与中医特色的病证结合的风险预后体系。

2.1 现代中医学对风险因素的认识

现代中医学认为,偏颇体质为疾病的易感因素,中医体质辨识可指导生活调摄,是现代中医“未病先防”的重要手段。体质学说在“治未病”理念下提出,共有平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、瘀血质、气郁质、特禀质 9 种基本类型^[1]。不同体质人群关系到个体是否发病、发病倾向性、疾病的发展、变化、转归^[2],而体质在一定程度上是可以通过各种中医药特色疗法得到改善甚至得到纠正,因此,明确体质与某一疾病的相关性就成为我们调理体质、未病先防的切入点。目前现代中医学已就这一切切入点开展了大量研究。郑勇强^[3]发现痰湿体质为 2 型糖尿病发病的危险因素;蔡海荣等^[4]认为,对岭南地区中老年人群而言,痰湿质更容易罹患心血管病;张伟骏^[5]提出气虚质和痰湿质人群为脑卒中的高危人群。这充分说明了临床不但要辨病、辨证,还要辨体质,依据体质差异制订个体化防治方案。

2.2 现代中医学对预后因素的认识

2.2.1 西医病名与证型结合判断预后 随着医疗技术的进步,越来越多的疾病谱系公诸于众。这些

疾病用几千年来留存的大量中医古籍是囊括不了的,于是现代中医学便形成了病证结合诊疗新模式,即辨西医之病和中医之证的模式^[6]。“病”是外邪犯人,人体正气与之抗争而引起的机体阴阳失调、脏腑组织损伤、生理或心理状况紊乱的一个完整生命过程^[7]。虽然传统中医的病名大都用某一核心症状来代替,但其实反映的是某一种疾病全过程的总体属性、特征和规律。当传统的辨病体系面对现代疾病谱略显不足时,理当大胆引进西医学的病名,从而丰富中医学病的内涵。此外,中医学的核心思想在于辨证论治,融合西医病名对于辨证而言并无冲突,相反还可以加深对疾病的认识。有研究对病证结合的新模式进行了探索,通过对心肾综合征患者进行辨证、随访及与非心肾综合征患者进行对比,发现心肾综合征阳虚证患者预后差^[8]。该研究证实了中医学即使没有心肾综合征的病名,依然可依据咳嗽、呼吸困难、尿少、胸水、下肢水肿等症状、体征进行辨证,病证二者在判断预后方面是一致的。

当然证候不是一成不变的,病证结合也需要动态观察。李新龙等^[9]认为,从发病起到第 14 天,痰证的出现对缺血性中风患者而言预后不良;而王少卿等^[10]却认为,缺血性中风急性期出现阴虚,近期预后不良,出现内火证则远期预后不良。两者结论不尽相同,但都具有临床意义,因为这两项研究为病证结合模式下的动态辨证提供了示范,提示临床应时刻关注患者证候变化,针对变化进行及时干预,方可改善预后。

2.2.2 西医指标与证型结合判断预后 中医学的发展需要引进现代医学成果。国医大师邓铁涛在传统四诊的基础上提出五诊,即望、闻、问、切、查,强调实验室检查结果,这符合现代病证结合诊疗新模式。同样预后医学仅仅靠中医四诊,或者仅仅靠辅助检查,都不能全面地反映病情,对后续干预作出最佳判断。只有在病证结合模式下,探索中西医结合的新的预后研究,才是对“治未病”理论的继承和发展。同时临床上不乏危重病患者意识不清、不能配合常规的中医四诊辨证,故引入实验室指标作为辅助辨证的依据非常必要。辅助检查与中医证型之间的关系成为近年来的研究热点。如赵昕等^[11]对大量脓毒症患者病例资料进行回顾性分析,结果显示,对脓毒症患者而言,降钙素原升高与阳虚证密切相关,提示预后不良。韩秀秀^[12]研究了生物学指标与证候之间的关系,证实生物学指标

NMDA 对缺血性中风痰热证具有指向性, 且与缺血性中风痰热证的预后具有一定的相关性。

2.2.3 体质判断预后 体质因素决定疾病的从化及传变, 不同体质罹患某种疾病后, 病情严重程度不同, 预后也不相同。如中风先兆患者体质以痰湿质、阴虚质多见, 且短期内进展为脑梗死的风险较其他体质更大^[14]。虽然体质判断预后这方面的研究尚未成熟, 但依旧为预后医学的发展指明了新的方向, 值得临床医生和科研工作者关注和继续挖掘。

值得注意的是, 诸多临床观察发现, 在辨证论治基础上及时进行中医药干预, 对于提高疗效、改善预后具有明确的作用^[17-18]。随着青蒿素的问世, 中医药开始被越来越多的人认识和接受, 这为医学干预提供了更多可能, 也势必会促进中西医共同进步、共同发展。但要指出的是, 中医药干预在辨证准确的基础上需要连续性和持久性, 这与“重病缓治”的理念相通。

2.3 现代中医研究风险预后的方法

现代中医研究风险预后都预先进行严谨的科研设计, 常用的设计方案有队列研究、病例-对照研究、横断面研究, 不同方案各有利弊。队列研究可用于分析暴露因素与结局的关系, 为前瞻性研究, 可使各项衡量指标标准化, 比较全面、正确地描述疾病的自然史及结局, 但比较而言, 费时且需要大量人力、经费。病例-对照研究可以回顾性调查多种与疾病可能的相关因素, 节省人力、物力、时间, 不存在选择性治疗和医疗道德问题, 但有可能产生遗漏和偏倚。横断面研究反映研究对象的某种客观特征及分析该特征与疾病之间的相关性, 容易开展, 为同期对照, 可减少时间、环境等外在条件的干扰, 但是难以确定事件的因果关联。从国内中医风险预后研究来看, 针对风险因素和预后因素不同的特点, 风险因素研究大多选用病例-对照研究, 而预后因素研究则多选用队列研究。

现代中医风险预后研究都需要精确的统计分析方法, 目前大部分研究者选择单因素分析与多因素分析相结合的方法。具体方法是运用单因素分析初步筛选出可能与疾病相关的因素, 然后采用多因素 Logistic 回归分析, 建立回归方程, 计算 OR 比及相应的置信区间, 得出具有统计学差异的变量。但是对于预后因素而言, 由于判断预后的指标具有多样性, 要根据结局指标调整统计方法, 比如针对结局指标是死亡率这种特殊评价预后的标准, 就要选用 Kaplan-Meier 生存曲线、Log-rank 检验或者 Cox

风险回归分析。

3 思考与展望

3.1 中医风险预后研究的古今对比

古今中医的风险预后研究是一脉相承的, 都是在“治未病”理论的指导下, 出于防病治病的目的而进行的病因学研究。古代中医历经几千年的淘洗, 留存下来的无疑是经得起临床检验的, 可操作性强; 现代医学则是通过严谨的科研设计、精确的数据分析得出结论, 具备科学性。古今中、西医学风险预后研究各有所长, 不能偏废。

3.2 中医风险预后研究方向

3.2.1 发挥在亚健康人群中的作用 风险预后研究的意义在于指导临床, 未来的方向在于防病治病。现代社会生活节奏快、压力大、不良的生活方式致使亚健康人群队伍庞大, 而这一人群是潜在患者群体, 迫切需要医学干预。西医对于这部分人群至今尚未形成系统的认识, 也没有恰当的干预措施。中医风险预后研究对处于“未病”状态的人群有着独特的优势, 不仅可以说明疾病发生、发展、复发及预后的个体化差异, 而且可以针对个体化差异提出个体化干预方案。

3.2.2 发挥在慢性疾病中的作用 中医学的“上工治未病”与现代医学倡导的三级预防的理念异曲同工。随着人口老龄化, 高血压病、高血脂、糖尿病等慢性疾病已成为突出问题, 而这些慢性疾病引起的继发性病变所带来的危害更是远远大于疾病本身的威胁。中医药在慢性病干预方面具有独特优势, 渗入到饮食、起居、运动、精神调摄等各方面。但中医在这些疾病没有出现明显症状之前, 识别的敏感性差。因此, 需要将西医慢性病的概念引入, 将西医的病名与中医的干预结合起来。目前已有社区医院采用膏方、针灸、按摩、药浴、刮痧、拔罐、耳穴等中医特色疗法^[1], 在辨证的基础上指导社区慢性病患者食疗, 鼓励参与太极拳、太极扇等传统运动, 社区中、老年人健康状况得到明显改善。

3.2.3 发挥在危重疾病中的作用 随着医学的发展, 许多危重疾病经中西医结合治疗, 生存期明显延长、生活质量明显改善。中医风险预后研究对于及时发现危急重症病情变化的拐点、尽早进行干预、改善预后具有重要意义, 特别是现代辅助检查手段日渐精进, 已有大量证据表明, 检查指标与中医证型之间存在着紧密的联系, 这给中医辨证提供了又

一途径,更方便了中医对危重疾病的介入治疗。

3.2.4 构建中医病证结合模式下的风险预后预测模型 至今国内许多风险预后研究还在模仿国外的研究模式,仅仅根据横断面数据作粗略统计,并没有融入中医特色辨证,缺乏实用性。目前已有研究者认识到了这方面的问题,并对未来建立中西医结合的风险预后预测模型进行了积极探索^[19-21]。如支英豪等^[21]建立了亚健康失眠中医证型 Logistic 回归模型,提高了对失眠症患者中医辨证的准确性,为下一步辨证论治奠定了基础。魏戌^[22]基于对缺血性中风患者 3 年随访的结果,建立多元风险模型,引入中医辨证内容,可作为评估此类患者死亡率及复发率的工具。郭丽颖等^[23]建立“胃气”模型预测危急重症预后,为风险预后研究在危重疾病中的应用找准了方向,体现了“有胃气则生,无胃气则死”的中医学观点,对于危急重症治疗方案的选择和预后调摄都有指导意义。但是目前风险预后的研究模式并没有大规模推广,仅停留于小范围试验阶段。在未来的研究中,应该以亚健康人群、慢性疾病、危急重病患者作为研究对象,开展多中心、大样本、长时间的随访研究,以获得更真实可靠的数据,构建中医病证结合模式下的风险预后预测模型,使风险预后研究得到丰富完善。

参考文献

- [1] 陈可儿,朱晨曦,潘进. 中老年人群常见慢性病危险因素分析及中医“治未病”的干预 [J]. 浙江中西医结合杂志,2013,23(7):586-588.
- [2] 付国兵,刘洋,彭玉清. 关于中医养生治未病内涵的理论探讨 [J]. 北京中医药,2008,27(6):403-405.
- [3] 卢艺,邓旻.《金匱要略》对危重病的预后判断 [J]. 中医杂志,2017,58(8):661-663.
- [4] 王琦. 9 种中医基本体质类型的分类及其诊断表述依据 [J]. 北京中医药大学学报,2005,28(4):1-2.
- [5] 王琦. 中医体质学 2008 [M]. 北京:人民卫生出版社,2009:286-293.
- [6] 郑勇强. 2 型糖尿病危险因素与中医易感体质研究 [J]. 广州:广州中医药大学,2014.
- [7] 蔡海荣,赵帅,黄永莲,等. 岭南地区中老年人群痰湿质、气虚质、平和质与心血管病危险因素关系分析 [J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(10):1360-1362.
- [8] 张伟骏. 207 例体检的脑卒中高危人群中中医体质与危险

因素的研究 [J]. 广州:广州中医药大学,2016.

- [9] 徐璿,许朝,王又闻,等. 基于病证结合的中医证候规范化研究进展 [J]. 中华中医药杂志,2014,29(1):14-16.
- [10] 孙广仁. 中医基础理论 [M]. 北京:中国中医药出版社,2007:18.
- [11] 徐峥,胡元会,商秀洋,等. 2 型心肾综合征的中医证候特征及其远期预后价值 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(6):589-591.
- [12] 李新龙,钟非,贺立娟,等. 基于证候要素的缺血性中风复发风险研究 [J]. 现代中医临床,2016,23(1):19-23.
- [13] 王少卿,高颖. 缺血性中风证候要素与疾病预后的相关性初探 [J]. 中华中医药杂志,2016,31(11):4794-4797.
- [14] 赵昕,蓝海清,王颖辉,等. 脓毒症中医证型要素分布与炎症指标及预后的关系研究 [J]. 北京中医药,2017,36(1):12-16.
- [15] 韩秀秀. 基于生物样本库探讨中风病急性期 NMDA、UFDP 与痰热证、临床疗效评价及预后的相关性 [J]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [16] 李壮苗,刘芳,兰碧玉,等. 不同体质中风先兆证患者 ABCD-2 评分及脑梗死风险预测 [J]. 中医杂志,2014,55(21):1845-1848.
- [17] 张达. 晚期结直肠癌中医证型与预后相关性的免疫机制研究 [J]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [18] 黄琛. 慢性心力衰竭预后影响因素分析及中药的干预研究 [J]. 北京:北京中医药大学,2015.
- [19] 谢旭光. 基于中医体质的危险因素探讨高血压前期的社区综合干预模式 [J]. 右江民族医学院学报,2015,37(2):291-293.
- [20] 魏戌,谢雁鸣,田峰,等. 病证结合构建慢病风险预测模型的思路与方法 [J]. 中国中医基础医学杂志,2017,23(2):180-183.
- [21] 支英豪,胡万,陈克,等. 亚健康失眠中医证型的 Logistic 回归分析及预测模型的建立 [J]. 中华中医药杂志,2013,28(10):2991-2993.
- [22] 魏戌. 中医药干预缺血性中风病年随访结局研究与风险模型的构建 [J]. 北京:中国中医科学院,2013.
- [23] 郭丽颖,袁晨翼,贾建伟,等. HBV-ACLF 患者“胃气”相关预后模型的建立 [J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(S1):143-152.

(下转第 564 页)

1685-1695.

[10] TURUNEN MP, AAVIK E, YLÄ-HERTTUALA S. Epigenetics and atherosclerosis [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1790(9): 886-891.

[11] GUAY SP, BRISSON D, MUNGER J, et al. ABCA1 gene promoter DNA methylation is associated with HDL particle profile and coronary artery disease in familial hypercholesterolemia [J]. Epigenetics, 2012, 7(5): 464-472.

[12] 周庆兵. 活血解毒及解毒中药对动脉粥样硬化异常甲基化基因的调控作用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017: 5.

[13] FIGUEROA ME, SKRABANEK L, LI Y, et al. MDS and secondary AML display unique patterns and abundance of aberrant DNA methylation [J]. Blood, 2009,

114(16): 3448-3458.

[14] LIN J, QIAN J, YAO DM, et al. Aberrant hypomethylation of SALL4 gene in patients with myelodysplastic syndrome [J]. Leu Res, 2013, 37(1): 71-75.

[15] EHRLICH M. DNA methylation in cancer: too much, but also too little [J]. Oncogene, 2002, 21(35): 5400-5413.

[16] 刘力红. 思考中医 [M]. 南宁: 广州师范大学出版社, 2006: 7.

[17] YAMAZAKI J, ISSA JP. Epigenetic aspects of MDS and its molecular targeted therapy [J]. Int J Hematol, 2013, 97(2): 175-82.

[18] ISSA JP, KANTARJIAN HM. Targeting DNA methylation [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(12): 3938-3946.

DNA Methylation Research Ideas under the Guidance of Chinese Medicine *Yin-yang* Theory

ZHOU Qingbing, WU Liqi, ZHANG Ying, ZHANG Ping, TONG Wenxin, XU Fengqin

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091)

ABSTRACT In Chinese medicine theory, *Yin-yang* disorder is the key to the occurrence and development of diseases. Attaining “natural harmony of *Yin-yang*” by regulating *Yin-yang* is the goal of Chinese medicine treating diseases. The authors think that part of the modern biological basis of *Yin-yang* disorder is uncontrolled DNA methylation (including abnormal hypermethylation and hypomethylation). From the aspect natural harmony of *Yin-yang* in Chinese medicine, regulating abnormal hypermethylation genes and abnormal hypomethylation genes of diseases to normal condition is of great significance to treat diseases. The authors put forward that when making related researches of disease abnormal genes methylation levels by Chinese medicine intervention, not only should the demethylation effect be emphasized, but also the effect of promoting methylation should be considered, which is the bidirectional methylation regulation effect of Chinese medicine.

Keywords DNA methylation; natural harmony of *Yin-yang*; hypermethylation; hypomethylation

(收稿日期: 2017-10-19; 修回日期: 2018-01-15)

编辑: 黄 健

(上接第 553 页)

Risk Prognosis Research under Chinese Medicine Disease-syndrome Combination Mode

YE Qianyun¹, HOU Zhengkun², LIU Fengbin²

(1. First Clinical Medicine School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Risk prognosis research is of great significance for guiding clinic, preventing and treating diseases. The concept of “preventive treatment of disease” in Chinese medicine lays a foundation for the formation and development of risk prognostic medicine. Based on this, combined with modern medicine research result, Chinese medicine emphasizes integration of traditional and western medicine to form a modern system of disease-syndrome combination risk prognosis. Based on the understanding of risk factors and prognostic factors in traditional medicine and the methods of studying risk prognosis, the authors summarize the various development of risk prognosis in modern medicine. By a comparison between ancient and modern risk prognosis studies in Chinese medicine, the authors put forward the study area of Chinese medicine risk prognosis, which includes playing an important role in sub-health population, chronic diseases and critical diseases, as well as constructing risk prognosis prediction model under the mode of Chinese medicine disease-syndrome combination. The above research may provide the right time for Chinese medicine “preventive treatment of disease” intervention and provide ideas for the integration of traditional and western medicine.

Keywords risk prognosis; disease-syndrome combination; risk factor; prognosis factor; prediction model

(收稿日期: 2017-11-01; 修回日期: 2018-01-03)

编辑: 崔京艳