

中医迈向精准时代的思考

全小林^{*}, 何莉莎, 赵林华

(中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053)

摘要 “精准医学”是人类医学共同追求的目标,也是中医未来发展的方向。中医辨证论治和整体观是中医的优势,但是过分强调辨证论治则存在治疗上靶向性不足的问题。提出中医精准化的发展方向是在个体化辨治基础上对群体化规律的探索,主要内容包括基于现代疾病诊断,提高辨病论治精准性;针对临床指标和症状,提高治疗的精准性;基于方药量效关系研究基础上方量、药量的精准化应用等具体内容。中医精准化未来发展的策略是中医的优势与弱势互补,实现模糊与精准、整体与局部、宏观与微观的结合。

关键词 中医精准化; 态靶结合; 用量精准; 研究策略

奥巴马总统提出的“精准医学”的概念,是人类医学追求的共同目标。中医辨证论治和整体观的个体化的医疗理念给精准医学提供了思维上的启迪。医学发展到今天,现代科学技术、基因组学、蛋白组学、代谢组学等各种组学技术为解密人体的生理病理规律做出了重要贡献。中医处于时代的科技洪流之中,必须在发挥自身优势的前提下,利用现代医学已经取得的成果和现代科学技术,弥补中医在群体化治疗规律探索上的不足,为中医的精准化发展提供助力。

1 中医的精准化方向是基于个体化基础上的群体化研究

中医治病主要是通过改变疾病发生的人体环境,利用药物的偏性纠正人体的偏态来治疗疾病,这种从宏观入手的治疗模式可以归纳为“调态”治疗模式。这种治疗模式体现了中医的两大基本特点——整体观和辨证论治。

这种模糊的整体调态治疗模式为病因不明或复杂病因的疾病提供了一种宝贵的治疗思路。例如爆发性的流行病传染性非典型肺炎,或者多种慢性病同时存在的复杂状态,整体调态的治疗方式具有明确的优势。但是过分强调辨证论治也存在着一些局限性: 1) 容易忽略辨病论治、审因论治、对症治

性,使治疗缺乏对病的针对性,束缚临床疗效的发挥; 2) 由于现代检测技术的飞速发展,传统四诊合参下的辨证论治缺乏对微观实验室指标的把握能力,导致中医对指标治疗的靶向性不足; 3) 由于中医证型缺乏标准化、客观化、规范化,使得在现代研究中缺乏治疗和评价的同质性。而这种局限性所反映的更深层次的问题,是中医的辨证论治实现了从症状到证候的宏观归纳,但是对疾病产生的具体机制和诊断,则缺少现代科学分析的依据,是对生命和疾病本质规律认识的欠缺。

西医精准化是在群体化基础上,利用基因组学技术实现个体化诊疗。中医精准化的发展方向有别于西医的精准化。辨证论治充分强调了个体化的特色,但是辨证论治的调态理念是模糊的、宏观的,对疾病本身规律和本质的认识缺乏精准性。未来中医精准化的发展方向应该是在坚持个体化基础上,利用现代医学和科技成果,寻找疾病本质和规律,进而寻找疾病的通用方和通用剂量,即中医的精准化是在中医个体化基础之上群体化治疗的研究。

2 中医精准化研究的具体内容

2.1 基于现代疾病诊断,提高辨病论治精准性

新中国建立以来,辨证论治作为中医治疗的核心原则被确立,这种个体化的治疗理念对中医的发展起到积极的作用。但中医学在强调辨治特色的同时,也出现了过度地、片面地追求辨证论治的倾向,而忽视辨病论治,忽略对疾病规律的探索,片面强调方随证立,使治疗缺乏对病的针对性。证是

基金项目: 国家自然科学基金(81430097)

^{*} 通讯作者: xiaolintong66@sina.com

共性的，而病是特异的，辨病能够明确治疗的靶向，提高治疗的针对性。

医学的发展从来不是孤立的，近几十年现代医学的发展越来越深刻地揭示出了疾病发展的本质，中西医结合的精准医学成为人类医学发展的必然趋势。现代医学对疾病本质的认识已经较为完善，例如高血压病、冠心病、糖尿病等在解剖、病因、病理、诊断等层面已经建立了相对完善的认知体系。而中医传统的疾病多单纯以主要症状命名，如“眩晕”“胸痹”“消渴”等，往往无法很好地与现在的疾病相对应。比如传统消渴，强调的是有三多一少的患者，不是现代糖尿病的全过程，也不是全部患者，“三消”理论在现代糖尿病治疗中有其局限性，所以我们提倡基于现代疾病诊断的辨病论治。

疾病是一个动态发生发展的过程，随着诊断水平的提高和现代治疗的早期介入，现代疾病的发现时间提前，而疾病进程大幅延缓，使我们得以窥见疾病的全貌。如果将疾病简单地对应中医的几个证型，显然不符合疾病发展和治疗的实际情况。动态地把握疾病不同发展阶段的核心病机，寻找针对疾病有特效的靶方、靶药，形成适用于疾病不同阶段的通用方、通用量，是中医精准化的特殊要求。所以我们提倡参照西医的疾病框架，按照中医的思维，重新审视疾病的全过程，对疾病进行分期，抓住每个时期“态”的核心病机，重新确立主要证候、治法、处方，包括靶方、靶药。这种以“病”为纬，在疾病横向认识上按病分期；以“态”为经，在疾病纵向认识上层层剥离地分析，实现对疾病全方位的、动态的、连续的认识，使治疗有的放矢，能极大提高治疗的针对性和临床可操作性^[1]。

2.2 针对临床指标，提高微观辨证的精准性

随着诊断技术的发展，理化指标的变化往往先于患者的主观感受而出现变化，是疾病诊断和疗效精准判断的重要依据之一^[2]。先进的检测技术已经大大地拓展了中医传统四诊的范畴，理化指标已经延伸为微观的症，成为治疗的靶点。我们已经无法回避血糖而谈糖尿病的治疗，无法回避血压而谈高血压病的治疗。得益于现代药理学研究，很多中药有效成分或组分改善临床指标的效应已经在实验室中得到证实，例如红曲、绞股蓝、五谷虫降脂，黄连、知母、赤芍降糖，威灵仙、土茯苓降尿酸，雷公藤、穿山龙调节自身免疫反应。现代药理研究的成果使我们在药物的选择上更加具有针对性和科

学性。但从实验室到临床的回归和转化并非易事。很多实验室证明有效的成分在临床转化中却并不能尽如人意，例如我们在降脂中尝试过绞股蓝，结果疗效并不显著；五谷虫无论是 30 g 入汤剂还是 6 g 打粉冲服，亦对血脂改善没有明显效果；而马鞭草 30 ~ 45 g 降尿酸，仍以失败告终。

很多失败的转化也促使我们深入思考，实验室的结论是来自于中药的某种成分，而临床是以传统饮片入汤剂，两者不可等同；而有些实验结果虽来自于单药和单方，与临床不同的是实验动物与人存在种属差异，所以临床转化有许多问题需要解决。例如，药理研究显示，五味子中的五味子甲素等有效成分具有明确的降转氨酶功效，而应用于临床时我们必须考虑作为饮片的五味子经过煎煮后是否具有同样的功效？五味子成分的降酶剂量如何与饮片的降酶剂量换算？五味子饮片的四气五味的药物偏性，尤其是酸敛的特性是否有敛邪之虞？该如何在不同的疾病中进行配伍？

要实现现代药理的临床回归，关键在于必须以中医理论为指导，经过临床千锤百炼的摸索和验证。例如，红曲降脂能成功实现临床的回归，是因为其降脂理论符合中医原理。药理研究发现，红曲的主要成分是洛伐他汀，具有降脂作用。中医认为，血脂是沉积在血管的血浊，红曲是以粳米为原料经过发酵而成，具有很强的化浊能力，而这种经发酵而降浊的理论无论中医还是西医都能认同。此外，药理研究显示，洛伐他汀对于高胆固醇有很好的疗效，对甘油三酯疗效稍差，这也提示在临床中如何更好地选取治疗的优势人群。再如黄连中的小檗碱能够降糖，而饮片黄连应用时需要辨证地考虑，即黄连主要针对胃肠湿热患者更有效，并且需要适当配伍他药，以防止其苦寒伤胃。

多年的临床实践中我们总结出指标药应用的一些原则：1) 遵循中医辨证的“态靶同调”原则，即基于辨证前提下打靶，如具有降压作用的中药可按照中医辨证分为利水降压、活血利水降压、清肝降压、通络降压、镇肝降压、平肝降压等不同类型。2) 针对药物偏性的减毒增效配伍原则，如五味子配伍苍术、茯苓防其敛邪，黄连配伍干姜、生姜防其苦寒伤胃。3) 平性药物可以直接作为靶药使用，例如红曲可以当做降脂的靶药直接使用。既有中医理论指导，又充分借鉴现代中药药理成果，使宏观调态与微观定靶有机结合，实现药理研究的现代回归^[3]，是实现中医精准性的重要途径。

2.3 基于临床症状, 提高对症治疗的精准性

急则治其标, 当患者临床病情急迫, 病势紧急, 临床症状突出时, 针对主要不适进行治疗往往能缓解患者的急危之势。例如阳明腑实之便秘、重度腹泻、妇女崩漏、重度抑郁等, 这些临床主症是患者最为苦恼的地方, 甚至可危及生命, 此时迅速缓解主症, 寻找对症治疗的特效药物, 尽快缓解患者的痛苦, 无疑是当务之急。

辨证论治主要地位的确立在一定程度上抹杀了寻找对症治疗药物、单方的热情。但是中医治病最早也是从缓解症状入手, 《金匱要略》《千金方》等著作也是以主症为辨治要点进行方药选择的, 而历代本草学对药物功效的认识, 很大部分也是对症状的缓解, 所以中药对缓解症状有着不可比拟的优势, 如大黄、麻仁通便, 诃子、灶心黄土涩肠止泻, 仙鹤草、血余炭止血等, 均是重要的对症治疗药物, 能迅速缓解主症。但是这种对症靶药的选择仍然需要符合靶靶结合的原则, 例如我们常用淫羊藿治疗抑郁, 就是在调态时认识到身体“阳光”, 即扶阳对改善抑郁的重要作用, 再结合现代药理研究结论^[4], 经过大量的临床验证, 筛选出的对症靶药, 所以寻找总结对抗症状的靶药, 无疑是临床重要的需求。

2.4 基于方药量效关系研究实现方量、药量的精准化

中医不传之秘在于量, 剂量是取得疗效的关键, 所以中医精准化的另一个重大问题是方药剂量的准确性问题。长期以来, 由于对中医方药剂量理论缺乏深入系统的研究, 使其始终停留在传统、模糊描述与概括阶段, 制约了中医药发展。《伤寒论》为方书之祖, 经方至今仍临床广泛使用, 然而在量的传承上历代存在着重大分歧。目前对经方本原剂量的考证结果有 30 余种, 现代教科书认为 1 两约折合为 3 g; 傅延龄教授团队通过综合逻辑考证确定经方 1 两约折合为 13.8 g^[5], 两者结论相差近 5 倍。由此可见, 现今临床存在着经方本原剂量折算的混乱, 及方药剂量理论及研究方法的缺乏, 这种现状直接导致经方剂量折算在临床应用上莫衷一是, 无“法”可依, 严重影响了经方疗效的精准性。经过 5 年努力, 在国家“973”计划“以量-效关系为主的经典名方相关基础研究”项目支持下, 我们团队协同其他多家研究机构经过大量文献、实物考证, 尤其是通过开展 11 项逾千人的临床研究, 从临床、基础、煎煮研究等多个维度,

解开了中药经方剂量千年之谜。

方药量效关系研究不能脱离临床, 经方剂量如何折算也必须由临床给出答案, 否则方药量效关系研究就成了空中楼阁^[6]。在“973”方药量效关系的研究中, 我们进行了 5 项临床研究, 其中包括葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病 (肠道湿热证)^[7], 大承气汤治疗急性不完全性肠梗阻 (阳明腑实证), 麻杏石甘汤治疗小儿肺炎 (风热闭肺证), 大黄附子汤治疗慢性肾功能衰竭 (脾肾阳虚、浊毒内蕴证), 复方丹参滴丸治疗糖尿病视网膜病变 (瘀血阻络证)^[8]。临床研究在剂量设置上扩大了常规剂量范围, 弥补既往研究剂量范围过窄的不足, 旨在从更宽的剂量范围内寻找到最适合的临床用量。最终在多项循证医学研究的基础上, 综合药物煎煮研究、药理、毒理、代谢组学、元基因组学、网络药理学等多学科角度的研究成果, 我们汇总了近百位临床专家意见, 从有效性、安全性和节约药材的角度, 形成了方药用量临床策略的专家共识。推荐在临床预防用药、慢病调理用药, 经方 1 两可折合 1~3 g 应用; 治疗一般疾病时, 经方 1 两可折合 3~6 g 应用; 治疗急危重症, 经方 1 两可折合 6~9 g 应用^[9]。通过以上研究, 团队初步建立了方药量效关系研究方法学体系, 提出并证实了“随症施量”等临床用量策略。方药量效关系的研究成果, 不仅引领中医走向量化时代, 更使中医个体化医学模式的内容变得丰富。

3 中医精准化研究的未来策略

在精准医学发展的大时代背景下, 推动中医精准化进程符合国人的利益。中医精准化的发展历程有别于西医, 中医的优势是在整体观指导下的模糊的、宏观的治疗理念, 而中医的弱势在于缺乏对疾病和人体局部的、微观的、精准的认识。未来中医精准化研究的理念是中医的优势与弱势互补, 模糊与精准、整体与局部、宏观与微观的结合。中医精准化未来研究的模式是基于现代疾病分科, 基于可量化指标检测和评估, 基于网络、大数据分析, 基于代谢组学、基因组学、蛋白组学等各类组学的发展, 充分体现现代多学科交叉的技术, 实现中医在个体化基础之上的群体化的研究, 最终实现中医的精准化。

参考文献

- [1] 全小林, 何莉莎, 赵林华. 论“态靶因果”中医临床辨治方略 [J]. 中医杂志, 2015, 56(17): 1441-1444.

④ 全小林. 论症、证、病结合辨治模式在临床中的应用 [J]. 中医杂志, 2010, 51(4): 300-303.

⑤ 全小林, 李洪蛟, 于波. 试论现代中药药理研究成果的临床回归 [J]. 江苏中医药, 2008, 40(3): 16-17.

⑥ 党海霞, 刘新民. 抗抑郁中药研究进展 [J]. 中国现代中药, 2008, 10(4): 35-39.

⑦ 傅延龄, 宋佳, 张林. 论张仲景对方药的计量只能用东汉官制 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(6): 365-369.

⑧ 全小林, 王跃生, 傅延龄, 等. 方药量效关系研究思路探讨 [J]. 中医杂志, 2010, 51(11): 965-967.

⑨ XU J, LIAN F, ZHAO L, et al. Structural modulation of

gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. ISME J, 9: 552-562.

⑩ LIAN F, WU L, TIAN J, et al. The effectiveness and safety of a danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 71-77.

⑪ ZHAO LH, HE LS, LIAN LS, et al. Clinical strategy for optimal traditional Chinese medicine (TCM) herbal dose selection in disease therapeutics: expert consensus on classic TCM herbal formula dose conversion [J]. Am J Chin Med, 2015, 43(8): 1515-1524.

Thinking about Chinese Medicine Marching toward the Precision Times

TONG Xiaolin, HE Lisha, ZHAO Linhua

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053)

ABSTRACT The "precision medicine" is a common goal that human medicine is pursuing and also the future development direction of Chinese medicine. Chinese medical syndrome differentiation and treatment and the whole view are the advantage of Chinese medicine. But the overemphasized syndrome differentiation and treatment may lead to treatment lack of target. Putting forward the development direction of Chinese medical precision is an exploration about the group rules based on the individual syndrome differentiation. The main contents include that improving the precision of disease differentiation treatment based on modern diagnostic methods, improving the precision of treatment aiming at the clinical index and symptoms, and the precision use about the dosage of prescription based on the research of the relationship with dosage and effect of prescription. The future development strategies of Chinese medical precision is the complementation of advantage and weakness of Chinese medicine, and may realize the combination of indistinction and precision, entirety and part, and microscopy and macroscopy.

Keywords Chinese medical precision; combination with condition and target; precise dosage; research strategies

(收稿日期: 2016-04-05; 修回日期: 2016-04-18)

编辑: 黄 健

欢迎订阅 2017 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R) 是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 荣获第二届、第三届新闻出版政府奖期刊奖提名奖。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 15.00 元, 全年 360 元。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续 (邮发代号: 2-698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64035632, 010-64089195。国外发行: 中国国际图书贸易总公司 (北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: M140)。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。网址: <http://zzyz.chinajournal.net.cn>。