

• 学术探讨 •

调和肝脾理论及其现代研究的可能途径探讨

——脾胃学说传承与应用专题系列(5)

卞兆祥

(香港浸会大学中医药学院, 香港九龙塘)

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201007006)

通讯方式: bzxiang@hkbu.edu.hk, (00852)34112905

[摘要] 在对中医调和肝脾理论的内涵及现代研究概述的基础上, 指出调和肝脾理论现代研究中存在的问题, 从肝脾相关的表证研究、肝脾相关的机制研究、肝脾相关理论对临床实践的指导意义等方面对其可能的研究途径作了探讨, 以期调和肝脾理论的临床应用及机制研究提供参考。

[关键词] 调和肝脾; 肝脾相关; 脏腑相关; 藏象理论

肝脾相关是中医藏象理论的重要组成部分。《伤寒杂病论》“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”的理论对后世脏腑传变学说的形成与发展起到了重要的指导作用。脏腑相关理论的研究是近年来中医药研究的热点。本文拟以调和肝脾研究为出发点, 探讨进行肝脾相关研究的思路与方法。

1 肝脾的中医理论内涵

中医理论认为, 肝主疏泄, 脾主运化; 肝主藏血, 脾主生血、统血。肝与脾的生理联系, 主要表现在疏泄与运化的相互依存、藏血与统血的相互协调关系方面。

在疏泄与运化方面, 主要体现在肝主疏泄、疏利胆汁, 输于肠道, 促进脾胃对饮食物的纳运功能, 并有助于中焦脾胃气机升降协调, 正如《医碕·五脏生克说》所指出: 木能疏土则脾滞以行。脾气健旺, 运化正常, 水谷精微充足, 气血运化有源, 肝体得以濡养而有利于疏泄, 不致土衰木萎。而在病理上, 肝脾病变相互影响, 若肝失疏泄, 气机郁滞, 易致脾失健运, 则表现为精神抑郁、胸闷太息的同时, 伴有纳呆腹胀、肠鸣泄泻等肝脾不调之候发生; 脾失健运, 也可影响肝失疏泄, 导致“土壅木郁”之证, 表现为腹胀、纳呆、腹泻的同时, 伴有胸胁满闷不适、情志不舒等。此外, 脾虚易生湿积湿, 或化为湿热或为寒湿, 湿邪郁结影响肝胆之疏泄, 胆液外泄, 可形成黄疸。

在藏血与统血方面: 肝主藏血, 调节血量, 脾主生血, 统摄血液。脾气健旺, 生血有源, 统血有权, 使肝有所藏; 肝血充足, 藏疏有度, 血量得以正常调节, 气血才能正常运行。肝脾相互协同, 共同维持血液

的正常运行。病理状态下, 脾气虚弱, 则生化乏源而血虚, 或统摄无权而致血液妄行而失血, 均可导致肝血不足。

2 肝脾相关的现代研究概况

近 20 多年来, 肝脾相关理论内容主要集中在调和肝脾的临床效用、肝脾相关证型的相关物质基础及其临床数据挖掘等几个方面。

临床研究方面, 常以表现为肝脾相关临床证候的具体疾病为研究对象, 评估治疗方法的疗效及其安全性, 如针对胆汁反流性胃炎、急性胃炎、慢性胃炎、慢性乙型肝炎、肠易激综合征、抑郁症、肥胖、慢性疲劳综合征、溃疡性结肠炎等多病种进行研究, 探讨复方中药或其他中医药疗法对肝脾相关症状的作用。

在基础临床方面, 主要集中在证候动物模型的建立、指征的选择、动物模型的病理机制探讨及基于模型的药物研究等。如近期出版的有关肝郁脾虚证的实验研究进展^[1], 部分反映了“肝脾相关”的实验研究现状, 并指出: ①动物模型设计应以中医理论为指导; ②指征选择需从结构、机能和代谢三个方面综合考虑, 同时与临床实际结合; ③药物反证的实验结果需谨慎诠释。

在文献研究方面, 近年主要以探讨证候中症状群及其在不同病种中的证候差异表现为研究重点^[2], 采用了如频数分析、因子分析和判别分析等一系列的数理统计方法。如有研究对古今文献中肝郁脾虚证和肝郁证的数据进行挖掘, 结果发现: ①古代文献中肝郁脾虚证和肝郁证症状组成基本相似; ②在临床多病种中, 肝郁脾虚证以腹胀(痛)、胁肋胀痛

(闷)、脉弦、舌淡红苔白、食欲不振和便溏等六大症状出现频率为最高;③各病种的肝郁脾虚证有其自身特点等。这些研究,将肝脾相关研究推向一个新的高度。

3 肝脾相关现代研究的可能路径

基于循证理念,如何开展肝脾相关的循证研究值得探讨。在开展这一领域的研究时,应该考虑以下几个方面:①肝脾相关的表征是否存在?②肝脾相关的病理机制是什么?③肝脾相关的理论能否指导临床实践?④基于肝脾相关理论指导的临床药物治疗,其作用机制是什么?其指导性是否具有普遍意义?

3.1 肝脾相关的表征研究

肝脾相关的表征研究,需要回答肝脾两者在生理、病理、治疗等方面是否确实存在关联。由此,首先必须就肝、脾的本脏功能,肝、脾在正常状态下,病理状态下及疾病治疗过程中的外在表现及其变化进行系统整理,确定传统中医理论中肝与脾的功能定位,其生理作用及病理反应的内容和范围,以及相对应的治疗药物,这一研究是“肝脾相关”研究的基础。脏腑相关的研究需要从单个脏或腑的功能入手,然后才可能深入开展相关性的研究。而在探讨单个脏或腑的功能时,必须与现代生物医学结合,说明中医学脏和/或腑功能与现代医学器官解剖与功能之间的关联性,否则,开展脏腑功能的关联性探讨难以深入。同理肝脾相关的研究,亦必须以肝、脾的器官功能定位为基础。

在肝脾两脏生理、病理及治疗药物文献研究的基础上,对肝脾两者之间的相关性表征进行研究,确定肝脾之间相关性关系的证据链。在这一研究中,以下要点应予重视。

3.1.1 疾病状态,是探讨肝脾相关的切入点 “见肝之病,知肝传脾,当先实脾”一直是中医药临床实践的指南之一。肝脾相关的表征研究可由此入手,以“肝病”为研究对象,探讨肝病传脾的时间、影响因素及其传变规律,并回答以下问题:①所有肝病都会传脾吗?②肝病在什么情况下(如时间顺序、严重程度、影响因素)会传脾?③肝病传脾后结局是什么?是影响脾的运化功能还是影响脾主生血、统血功能,还是两者皆可能影响?如只影响脾的运化功能,是运化功能的全部,还只是某个方面?如影响脾的生血统血,那么在什么情况下可能会影响生血,什么情况下会影响统血?这种表征的关联性分析,必须基于对肝、脾功能的明确定位及其疾病传变过程中因

果关系的确定。同时这一研究如果能够以动态观察的方法,监测肝病发生、发展及其传脾的过程,并对其结局进行追踪,是充分掌握疾病传变规律的重要手段。此外,通过对同一疾病的发展过程进行追踪,收集相关的规律性资料,特别是症状发生的时序性数据,或是针对同一类患者进行观察,收集这一类患者的横断面资料,从而探讨肝脾表征之间的联系。当然,这一方法同样适用于从脾之病入手,探讨脾病是否会影响肝,以及其他脏腑的传变规律。

3.1.2 注意肝脾在疏泄与运化方面、藏血与统血方面的相关关系及差异 肝脾相关关系中,疏泄与运化功能之间的研究较为普遍,而藏血与统血之间的研究较少,疏泄及运化功能与藏血及统血功能之间的研究就更少。肝脾相关研究,当从简到繁,从表征调查研究基础上的、最为常见的功能入手,进行相关性研究。如可以从疏泄和/或运化失常的内容入手,探讨两脏相关关系。以肝主疏泄功能为例,肝之疏泄功能正常,被认为是脾主运化功能正常的重要条件。肝之疏泄正常,则全身气机条达,脾胃运化功能亦才可能发挥正常。如果肝失条达,则气机运行不畅,由此表现为胀、闷、痛等气机阻滞的症状,而这些症状是否与脾运化功能失常所出现的症状,如纳差、便溏等之间有密切的关联,是否所有肝失条达的情况下都可以出现类似症状,则需要有证据的支撑,在有表征支撑的基础上,探讨其内在关联的病理机制。此外,肝失条达,可以因于肝体不足(如肝阴或肝血等),亦可因于情志因素,在不同的病理因素下,所出现的脾主运化失常症状及重点是否一致也值得研究,病理机制是否相同,亦值得关注。

3.1.3 注重肝脾相关在不同病种中的表现 肝脾相关性关系的表现与疾病种类是否有关,不同种类疾病之间肝脾相关的表型是否有差异,应通过针对不同病种的研究设计来说明。脾胃系疾病与肝胆系疾病,其表现形式并不一致,按照中医学的病因病机分析,有其自身的特点,脾胃以运化、疏泄失常为主,而肝胆以疏泄失常为主;而从现代医学的病理生理分析,脾胃系疾病及肝胆系疾病所产生的病理机制亦不一致,其表现形式亦可能有别。因此,注重病种与肝脾相关关系的研究,有助于厘清肝脾相关的表征相关性,从而有助于理解肝脾相关的基本关系。

3.1.4 从临床治疗入手,注重调理肝脾药物治疗后的效果 治疗肝脾相关疾病的药物及其复方在临床上运用较为广泛。注重调理肝脾药物临床治疗后的

反应,是临床反证肝脾相关表征关联的一条途径,同时也是探讨肝脾相关性的重要基础。这一方面需要结合前瞻性的研究设计,并注意以下几个方面的重点:①药物治疗效果与药物治疗之间的因果联系分析;②注重治疗后副反应的混杂影响;③注重治疗药物的质量、质量控制与药物效果的分析。

3.2 肝脾相关的机制研究

只有在肝脾相关的表征研究的基础上,才适宜进行肝脾相关的机制研究。表征层面的关联性,一定是由内源性机制主导,探讨内源性关联机制,有助于理解表征的关联原因。这种内源性机制的探讨,必须落实至人体脏腑具体的实体功能链,以反映两者之间的关联性,这样研究结果才有可能被不但是中医也还有生物医学研究者所理解,相关结果才有可能贡献于生物医学研究。

在相关机制研究的过程中,以下因素需要给予足够的重视。

3.2.1 机制研究应以表征关联研究为指导 表征关联研究的证据是指导机制研究的最佳切入点。在确立临床症状关联性的基础上,进行关联性的内在机制研究。例如,肝失疏泄之情绪异常与脾主运化失调之腹泻,两者关联性研究可以从探讨情绪异常如抑郁与腹泻发生的因果关系入手。

3.2.2 机制研究应结合该领域的现有基础 机制研究必定以生物医学为导向。以肝失疏泄的抑郁与脾失健运的腹泻关联性的机制研究为例,现代医学有成功的例子可以借鉴。如在肠易激综合征的研究中,诸多证据支持情绪、腹泻、免疫调节之间的关系,从一个侧面说明情绪因素、大脑、胃肠道等之间的关联^[3]。新近的研究还证明,中枢神经系统在脂质代谢中的重要作用^[4],在此过程中,蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)起重要的调节作用,而精神紧张因素与PKC信号转导通路亦有密切相关^[5]。这些研究资料为探讨情绪因素(如抑郁、烦躁等)与腹泻(糖、脂肪、蛋白质、水液代谢等)之间的关联研究提供了重要证据,同时亦为进一步研究藏象提供了基础。相信现代基础医学研究的路径有助于说明肝脾相关的基础,而且亦相信,有关中医的脏腑功能相关的研究,更有可能揭示新的生理、病理生理机制,贡献于现代医学发展。

3.2.3 机制研究与证候模型的有限度结合 众多学者就证候动物模型的研究提供了许多建设性的建议,为未来的证候研究提供了很好的基础,同时亦有

学者提出有关证候模型存在的问题^[6-8],包括病证结合与规范化问题等。当以证候模型为基础进行肝脾相关机制研究时,需要注意证候模型与肝脾相关目标研究对象的关联性强度。在这一研究中,着重在表面证据关联的基础上,以临床患者为基础,并与动物模型有限度结合,探讨内在机制,可能是一条可行之路。当然在解释证候模型基础上的结论时,仍然需要十分谨慎,特别是在模型的复制方面,需要明确动物模型是模拟疾病的哪一部分异常,在此基础上的机制诠释才可作为病证相关的佐证。

4 肝脾相关理论对临床实践指导意义的进一步探索

理论的生命力存在于对实际应用的指导性,此外,理论本身的使用亦有其一定的适用范围。中医药理论对于临床有切实的指导意义,包括从疾病发展过程、治疗用药、预后估计及康复调理等方面。

以“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”为例,这是中医临床的一条准则。值得研究的是,不仅是肝脾疾病传变规律(如前所述),更重要的是还需关注以下几个方面:①实脾会阻止传脾吗?②从什么角度实脾?是补气、血、阴、阳?还是气血阴阳皆补?③为何实脾可以防止肝病传变?④用什么样的药物或者复方可以达到实脾的目的,同时又防止肝病的传变?这种作用的内在机制是什么?⑤如果复方具有实脾、防止肝病传变的作用,其活性物质基础是什么?要解决这一系列问题,可能的一个途径是选择一个适合的以肝为主体的病种,系统研究其传变规律,同时对其疾病发展过程进行干预,并观察干预的结果,与此同时,借助于相应的动物模型,对其传变、治疗等相关机制进行研究。

对调理肝脾药物作用机制的研究,有助于探讨肝脾相关的机理,这一研究方案,应基于对已有研究结果的总结,为进一步的研究提供基础。在对现有研究结果总结的过程中,可以结合数据挖掘的方法^[9],总结出肝脾相关的复方药物种类、治疗病种、药物的使用频次、剂型、所针对的病理机制及其效果、安全性数据等。在此基础上,结合系统生物学方法对此类中药的作用机制进行研究^[10],当然相关机制研究还涉及到药物质量控制、动物模型的选择、研究指标的选择等。此外,基于复方基础上产生的单体化合物组合复方的研究及其机制探讨,亦将是这一研究方面的重点。

5 结语

肝脾相关是藏象学说的重要内容,深入探讨肝

脾相关的作用机制,有助于提高临床治疗的效果。在此研究过程中,有必要确定肝脾相关的表征联系,并从表征联系入手,结合现代生物医学手段,探讨其内在机制。这一领域的研究,一方面有助于探明中医药理论的科学内涵,同时亦有可能由传统中医智慧贡献于现代医学。

参考文献

- [1]张国萍,郭蕾.浅述肝郁脾虚证的实验研究进展[J].光明中医,2011,26(9):1943-1945.
- [2]薛飞飞.基于数据挖掘的肝郁脾虚证研究[D/OL].中国博士论文数据库.[2012-05-15]http://202.116.13.12/KNS50/detail.aspx?filename=2008114356.nh&dbname=CDFDTOTAL.
- [3]OMalley D,Quigley EM,Dinan TG,et al. Do interactions between stress and immune responses lead to symptom exacerbations in irritable bowel syndrome? [J]. Brain Behav Immun,2011,25(7):1333-1341.
- [4]Breen DM, Yang CS, Lam TK. Gut-brain signalling: how lipids can trigger the gut[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011,27(2):113-119.
- [5]Niehusmann P,Seifert G,Clark K,et al. Coincidence detection and stress modulation of spike time-dependent long-term depression in the hippocampus[J]. J Neurosci, 2010,30(18):6225-6235.
- [6]田松,雷晓明.中医证候动物模型研究现状的思考[J].天津中医药,2004,21(3):188-190.
- [7]肖芸,方肇勤.中医证候动物模型的研究进展[J].内蒙古中医药,2008,30(10):64-66.
- [8]白灵,冯玛莉.中医肝郁证候动物模型研究进展[J].光明中医,2011,26(8):1736-1738.
- [9]谭勇,郭洪涛,郑光,等.利用文本挖掘技术探索中医药治疗疾病的用药规律.世界科学技术—中医药现代化,2010,12(5):823-827.
- [10]贾伟.医学代谢组学[M].上海:上海科学技术出版社,2011:80-95.

(收稿日期:2012-03-31;修回日期:2012-05-16)

[编辑:李春梅]

第六届中医/中西医结合循证医学方法研讨会第二轮会议通知

中国中西医结合学会循证医学专业委员会定于2012年9月14-16日在重庆市举办“第六届中医/中西医结合循证医学方法研讨会”。会议将围绕发表高级别中医药临床研究论文的途径和方法为主题进行专题交流与讨论,还将邀请相关专家就科研论文设计、国际中医药相关期刊、论文撰写与发表技巧等热点问题作专题讲座与讨论。会前(9月14日)将以“临床科研方法与循证医学”为主题进行方法学培训,时间半天。欢迎广大同仁踊跃投稿、参会。

现将征文及会议有关事宜通知如下:一、会议组织与时间:主办:中国中西医结合学会循证医学专业委员会;承办:重庆市人民医院、重庆市中医院、重庆中西医结合医院、北京中医药大学循证医学中心;时间:2012年9月14-16日(14号报到及会前培训);地点:海宇温泉大酒店(重庆市北碚区双元大道198号)。二、征文内容:1. 中医药临床研究国内外发表文献的现状;2. 中医药临床研究论文的设计与撰写;3. 如何在国际上发表高级别的中医药临床研究论文;4. 中医临床研究论文的检索与利用;5. 中医药临床论文审稿要点。三、征文要求:1. 论文内容真实、可靠,具备科学性、先进性、实用性。如在国内公开发行人物上发表过,请注明。2. 全文3000字左右,文稿附中文摘要、关键词;会议同时接受摘要投稿(采用结构式摘要,包括目的、方法、结果、结论,关键词,字数250-500字);体例采用小四号字、1.5倍行距的Word文档形式、A4版面排版;3. 来稿请务必注明作者姓名、工作单位、邮编和联系电话、手机、E-mail,以便及时联系。四、投稿方式:请将论文电子版发送到以下邮箱:yutong_fei@163.com;邮件标题请务必注明“第六届循证医学方法研讨会投稿”字样。五、截稿时间:2012年8月31日。录用的论文将被收入本次研讨会的学术会议论文集。六、学分:参会者将获得国家级中医药继续教育学分8分(学分证工本费10元)。七、会议注册费:会议注册费500元/人。会前培训免费。八、住宿及交通:海宇温泉大酒店(地址:重庆市北碚区双元大道198号;总机:023-63179999)为会议主会场所酒店。会议住宿费用标准:标准间:378元/间/天;单人间:400元/间/天。住宿及差旅费回单位报销。交通路线:1. 重庆江北机场到北碚海宇温泉大酒店:(1)江北机场距北碚海宇温泉大酒店约55千米,出租车费约100元;(2)可在机场乘坐机场一北碚大巴,在终点站北碚22队车站下车后换乘562路或环城车728路到海宇温泉大酒店下,也可乘坐出租车车费约15元。2. 重庆龙头寺火车站到北碚海宇温泉大酒店:(1)约40千米,出租车费约80元;(2)龙头寺火车站公交枢纽站乘坐558路,在终点站北碚22队车站下车后路线同前。3. 重庆菜园坝火车站到北碚海宇温泉大酒店:(1)距离约35千米,出租车费约70元;(2)可坐108等公交线路到上清寺站换乘502路在终点站北碚22队车站下车后路线同前。4. 重庆江北机场到市区交通:(1)江北机场坐轻轨3号线到牛角沱站换乘轻轨2号线,到临江门/较场口车站下车可到市中心解放碑,票价6-8元;(2)江北机场国内到达出口,乘坐民航大巴(机场—上清寺)票价15元,上清寺下车后坐出租车到解放碑,约10元。5. 重庆市到北碚海宇温泉大酒店交通:(1)从解放碑出发,可在重庆宾馆附近乘坐502路在终点站北碚22队车站下车后路线同前;(2)从解放碑出发,直接乘出租车到北碚海宇温泉大酒店,约50千米,车费约100元。九、联系人:费宇彤邮箱:yutong_fei@163.com,手机:13810644761;曹卉娟邮箱:huijuanco327@hotmail.com,手机:13466615885;办公电话:010-64286757,地址:北京市朝阳区北三环东路11号北京中医药大学循证医学中心,邮编:100029