

病证结合及其临床科研设计思路的理论思考

朱克俭¹ 苏新平¹ 张 堃² 尹天雷¹ 朱 璐³ 朱 沛¹ 程晓燕¹ 丁正香¹

(1 湖南省中医药研究院附属医院,长沙,410006; 2 湖南中医药大学第一附属医院,长沙,410007; 3 湖南省人民医院,长沙,410005)

摘要 病证结合是中医理论和临床研究的切入点。病、证均有广义和狭义概念,相互关系因纵横联系既单一又复杂。临床诊疗应根据病、证、症的主次、轻重、缓急,以病为主,病证结合;或以证为主,证病结合;或以症为主,症病或症证结合。临床疗效评价或中医证候研究,依据目标适应证选择病证结合、证病结合、症病(或证)结合模式,科研设计、分析总结应注意因广义或狭义病证关系所致多种混杂因素的均衡,分析总结应注意排除上述混杂因素导致的各种偏倚。分析症、证、病及其各种观察指标的相关性,有助于探讨药物或治疗方法的临床特点,阐明中医证候与西医检测指标的内在联系。

关键词 病证结合;中医诊疗;科研设计;思路

Theoretical Thinking on Syndrome and Disease Combination and its Clinical Research

Zhu Kejian¹, Su Xinping¹, Zhang Kun², Yin Tianlei¹, Zhu Lu³, Zhu Pei¹, Cheng Xiaoyan¹, Ding Zhengxiang¹

(1 Affiliated Hospital to Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine Changsha 410006, China; 2 First Affiliated Hospital to Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 3 Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410006, China)

Abstract Syndrome and disease combination is the essential point of traditional Chinese medicine (TCM) and clinical research. Disease and syndrome can all be interpreted from a broad and narrow sense. The relationship of them is both simple and complex. In clinical treatment, the primary and secondary symptom, syndrome and disease should be firstly differentiated, as well as their developing stage, then treat in successive orders. When doing clinical evaluation or TCM syndrome score, the combination of disease and symptom, symptom and syndrome, or disease and syndrome should be chosen. Besides, during scientific research, the balance among various factors induced by broad and narrow sense of disease and syndromes should be paid with special attention, and extract any bias. Analyzing the disease, syndrome, symptoms and their indexes can help in discussing the clinical characteristics of medication and treatment and the inner relationship between TCM syndrome and western examination.

Key Words Disease and syndrome combination; Chinese medicine diagnosis and treatment; Scientific research design; Theoretical thinking

中图分类号:R229 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.009

中医与西医临床虽然同以防治疾病为主要目的,但由于各自理论体系不同,临床诊疗模式亦有较大差别。辨证论治是中医诊疗基本特点,病证结合是中医临床基本模式^[1-2]。从一定意义上来说,在临床科研设计如何正确认识和处理病证关系,应当是中医及中西医结合临床及其科研设计中能否体现中医特色十分重要和关键的一环^[3-4]。从目前中医临床科研和中药新药临床评价研究趋势来看,绝大多数适应病证以西药疾病为主体,适当结合该病的证候,这无论与中医传统或现代临床模式均有较大距离,难以满足中医临床需要和不利于中医临床特色的发挥。其主要原因,是对中医病、证、症的概念及其相互关系和中医临床诊疗模式缺乏全面、深刻的理解,以及中医临床科研和中药新药临床评价临床试验设计、总结等主要借鉴西医以病为主体的临床

研究方法,对具有中医特色的以证或症为适应主体的研究方法,亦即中医药病证结合临床科研方法探讨缺乏必要的探讨和共识。从理论及方法学角度探讨病证症的概念及其相互关系,探索中医临床和科研模式及思路,无论对于中医临床、科研和中药新药临床评价开发思路的拓展,以及建立具有中医药特色的中医临床科研和中药新药临床评价研究体系,促进中医学术与临床的发展,均不无裨益^[5-7]。

1 病、证、症的概念及其相互关系

病、证、症是以机体内在病理变化为本质的不同的表现和认识形式。疾病的概念有广义与狭义之分。广义的疾病,是机体健康状态受到损害,发生病变的总称,除了具备导致患者就诊的主要病、证和症状体征外,还可能包涵合并病症、医源或药源性病症、患者体质及异常生理心理、社会适应状态,甚至

地域、季节气候等等所致混杂或不典型病症。而狭义的即具体的疾病是在一定病因作用下,人体特定脏器和组织气血阴阳失调或虚损紊乱发生、发展、转归的特殊的有一定规律的病理演变过程。证候的概念亦有广义与狭义的区别。广义的证候是中医对人体病变的一种宏观的认识形式,即在病因、体质、环境、既往病史等综合作用下,机体整体或局部气血阴阳失调,从病因、病位、病性及其动态变化不同角度反映内在病变的具有内在联系的一组症状群。狭义的证候是具体疾病演变过程中所处一定阶段的病因、病位、病性及其发展趋势各阶段本质的综合反映。我们一般所述之病证,均是指狭义的和证。临床及科研过程中,广义的病和证是临床客观存在的,而狭义的和证及其主要和常见证候在临床和科研过程中则必须通过辨析,排除不同种类的混杂或干扰才能确定。症状是患者自身感觉到的异常变化及医者通过四诊获得的异常体征,是疾病和证候的本质反映、外在表现和影响患者工作及生活质量的直接因素。由于历史条件的限制,中医传统四诊主要依赖于人体感官,现代中医临床广泛应用的各种检验、窥镜及影像学检查可以看作为人体感官的延伸,各种检查结果是医者借助各种现代工具获得的生理病理信息,亦属于疾病发生、发展、变化及转归各阶段本质的反映。从这种意义上来说,亦可以理解为是疾病及其各阶段的“症状”或“体征”。

病、证、症三者均统一在人体病变的基础之中,每种疾病都有其基本症状,但病在各个阶段是以证候表现出来的;证候也是由一定的症状组合所组成,是病在一定阶段及一定条件下的表现形式。其区别在于,任何一种具体的疾病均是人体内外环境动态平衡失调所表现出来的病变全过程,是由疾病的特殊本质决定的,病的特殊本质贯穿于疾病全过程的始终;证候是疾病所处某一阶段多种因素综合作用所致主要本质的反映,是病在这一阶段的主要表现形式,但又主要由病的特殊本质变化决定。病与病、病与证、证与证之间,常常表现出纵横两方面的联系,纵向是由疾病的特殊本质所决定的,梯次表现出疾病发生、发展、变化等全过程的不同阶段;横向多因合并病症、体质、治疗经过及发病时节及地域性等而异。因此,以广义病、证患者作为诊疗或研究对象,针对狭义即具体病证辨治或研究时,如何排除多种干扰因素对疗效和研究结果的干扰,是必须考虑的重要问题。症状是病证本质及其变化的表现形式,每一种或一类具体病证都有其症状及其主

症的组合形式。换句话说,典型的症状表现为一组从不同角度、层次反映病证本质即基本或一定阶段主要病因病机、相互之间具有内在联系的症状群。病与病、证与证之间的发生,加重、恶化或减轻、消除,主要通过症状的变化反映于临床。症状的性质及其特点与病、证病因病机息息相关,即同一症状出现于不同疾病或证候,其特点多有所不同。

应当指出,由于广义病、证的客观存在,贯穿发生、发展、转归全过程的具体或狭义疾病的基本病因病机与其发展一定阶段的证的主要病因病机可能一致,亦可能不一致。当二者一致时,病、证疗效实际上是一致的;但二者不一致时,病与证的疗效就可能不一致。如恶性肿瘤的基本病因病机为癌毒积聚,治疗基本原则为解毒散结。及至晚期,出现一派脏腑气血阴阳虚损之证。辨证论治,虚者补之,疗效主要体现为改善患者生存质量,延长生存期。主要原因,恶性肿瘤晚期之虚证,乃因癌毒迅速增长,耗损正气,因实致虚。补之虽能扶正,但癌毒不除,病终难愈。这可能是一些治疗方法或药物主要疗效表现在证候改善的深层次原因。疾病和证候的广义与狭义,说明临床上同一疾病出现的证,既可能是该疾病一定阶段的主要或/及常见证候,也可能是与病因、体质、环境、合并病症等相关甚至起主导地位的证候。临床辨证论治,强调三因制宜。而对于试验因素必须相对固定或其他因素组间应均衡的临床科研,后者可能不同程度地干扰临床评价结果,这提示受试者选择标准、随机分组、分层分析方法等制定的重要性。

2 病证结合的临床诊疗基本模式

从病、证、症三者的关系中,可以看出,任何疾病欲求治愈或提高疗效,一是要掌握疾病的特殊本质及对其具有针对性的治疗手段,包括疾病进入危重阶段,有急救方药能使患者迅速转危为安,即所谓辨病治疗;二是要摸清疾病发生发展阶段及其主要证候和有对应的确能缓解病情,控制或中断病势发展的有效方药,即所谓辨证治疗;三是对于疾病发展到一定阶段可能具有的给患者带来较大痛苦,甚至可危及患者生命的突出症状,有比较成熟的对症处理方法。因此,中医临床上强调根据实际情况,正确处理病、证、症三者的关系,或以病为主,病证结合;或以证为主,证病结合;或对症为主,症病或/及症证结合。这是现代中医临床诊疗的主要模式。

以病为纲、病证结合即以专方辨证加减,主要适应于临床上疾病的早期或恢复期,或其他原因所致

的疾病基本症状及相关指标典型,而发展阶段证候相对不突出,即所谓有病而无证;或者贯穿疾病全过程的特殊病因病机相对简单和认识明确,可以一方通治之时,以辨病专方为主,适当结合疾病分期、分型或一些证候趋势进行加减治疗。临床上疾病某一发展阶段的证候非常典型或危重,应当着重于病情的缓解或/及立即逆转病势,以及典型证候主症所反映的病因、病位、病性、病势与疾病特殊本质及其发展规律有一定差别时,宜采用辨证为主,适当结合辨病、对症加减的论治方式。在当前对大多数慢性疑难疾病的特殊本质、发生发展演变规律、主要证候及其转变关系尚不十分清楚或统一的条件下,以证为主,证病结合是病证结合方法运用于临床的常用方式。临床上某一症状特别突出或危重,成为患者就诊的主要动因,可以采用直接针对症状发生的病因病机,对症处理,适当兼顾证或/及病的辨治方式,以迅速消除症状。此方式亦是传统中医临床的主要模式。

3 病证结合临床科研设计的基本思路

之所以说临床前研究开始时只能对中医临床科研和中药新药临床评价的目标适应病症(证)和临床试验观察主体进行择定,是因为适应病症(证)的确定亦是临床试验的主要目的之一。这一点,在既往的中医临床科研和中药新药临床评价临床试验方案设计中并没有引起足够的重视。事实上,惟有根据不同适应主体新药设计临床试验方案,通过临床研究,验证和进一步明确所研究新药的适应病症(证),才能在更深层次科学地评价其疗效和安全性,并最终使其在临床应用中扬长避短。

以病为观察主体的中医临床科研和中药新药临床评价,如果择药组方有明显的证候偏重,证候单一者应纳入相近的证候,两证或数证相兼者则应同时纳入相兼证候中证候单一的病例。在不侵害受试对象权益和患者知情同意的条件下,可以考虑纳入小样本的与该新药主治证候相反证候的病例,以从不同角度证实所选择证候的准确性或发现其新的适应证候,并提出该药的禁忌证。各证候观察的例数应符合统计学要求和多中心临床观察的要求。分组方法可采用以证候为依据的分层或区组随机方法,以保证试验组与对照组证候分布的均衡性。在结果分析中,除一般对病证疗效综合分析和主要观察指标、疗效特点和安全性分析外,还应对不同证候病证综合疗效、症状和指标疗效、证候积分变化与主要检测指标疗效、证候与不良反应相关性进行分析比较。

病与证是人体在病因作用下的病理变化及其过程或阶段,二者无论从本质或是从临床上都无法分割。

以证为观察主体的中医临床科研和中药新药临床评价,从理论上而言应纳入可出现该证候的全部病种,但从临床试验的工作量、时间和经费考虑,实际上这是无法做到的。因此,在制定了辨证标准后,还应选择纳入病种。纳入病种的选择主要依据新药处方临床经验和文献,即前期临床应用疗效较好且所观察证候为常见证候的病种,所纳入的病种一般不宜超过3~5种。如果不同纳入病种的主要临床表现差别较大,应根据不同病种临床特点分别制定辨证标准以提高其可操作性。各纳入观察病种的例数应符合统计学要求和多中心临床观察的要求。分组方法应采用以病种为依据的分层或区组随机方法。主要观察指标除应列入证候的主要症状(含舌脉)并制定操作性强的分级记分标准外,各病种的实验检测指标均应逐一选择。结果分析,要注意对不同病种的证、病综合疗效、症状和指标疗效,不同观察时限证候积分变化与纳入观察各病种主要疗效指标变化、病种与不良反应相关性进行分析比较。

对症处理药物,是临床上迫切需要的且需要量很大的药物。由于疗效评价的客观性难以掌握和在临床研究中无法处理好病或/及证的关系,这一类中医临床科研和中药新药临床评价的研究还很少有人涉足。从一定意义上来说,这也是目前社会上不少人认为中成药起效不快,只能治疗慢性病和用于病后调理的重要原因之一。对症处理药物的病例选择,当然首先是必须具备所观察的症状。为了评价其对不同证候或/及不同疾病同一症状的疗效以明确其适应证,有必要在病例选择时对证候和病种进行限定。除组方择药有明显的证候偏重外,对症处理新药的纳入证候一般只要求进行寒热、虚实等性质的分类辨证。而纳入病种应根据临床经验选择,以及以选择所观察症状为常见表现,且该症常常直接影响患者工作与生活的病种。各纳入观察证候和病种的例数可根据中医临床科研和中药新药临床评价临床研究技术要求、统计学要求和多中心临床观察要求确定。分组方法可采用以证类为依据的分层或区组随机方法。观察指标设计中尤其应以所观察症状为核心。从该症程度、部位、持续时间、发作频次、对生活工作影响大小、伴随症状等等不同方面分别制定详细而又可操作的分级记分标准和疗效评价标准,以评价新药的作用强度及其特点。并以症状起效时间、消失时间或同时点症状缓解消失率,评价

新药的作用速度。同时对纳入观察的证候和病种亦应设计相应的疗效和安全性观察指标和疗效评价指标。结果分析,要以评价对所观察症状的疗效及安全性为主。并通过不同寒热虚实证类、不同病种症状疗效和不良反应比较分析,以及所观察症状积分与各寒热虚实证类主症积分变化或各病种主要疗效检测指标变化、不良反应与寒热虚实证类或病种等的相关性分析,探讨该药对症处理的特点,以明确其应用范围。

4 西医常见病中医证候临床流行病学研究思路

常见病中医证候辨证标准的不规范和不一,是制约中医及中西医结合科研与新药研制水平、临床疗效提高的关键因素之一。同时,要系统总结各病的治疗规律,不断开发出新的治疗方法和新药,提高临床疗效,前提是从中医角度对西医各病种的病因病机,发生、发展阶段及其演变规律有明确的符合客观实际的认识。而“审症(证)求因”是中医临床研究的主要方法和手段。认识各种西医疾病的主要证候及其主症、主要证候转化规律,并通过反复的临床验证予以证实,从而制定统一的辨证标准和不断完善,是阐明其本质的基础。

近几十年来,国内中医及中西医结合界对西医常见病的中医辨证分型进行了大量研究,相继制定、提出或颁布了一些疾病的辨证论治方案或临床研究指导原则,其中即包括辨证分型和辨证标准。但由于研究思路基本上采用文献研究、专家咨询及病例研究方法,缺乏大样本病例支持,即使同一疾病辨证分型及辨证标准亦存在不同程度的差异,从而影响到其权威性和临床应用。流行病学从宏观或群体的角度,采用人群对照设计方案,研究疾病的分布特点、流行因素(包括外环境和人群自身的某些特征)以及消长规律,从而探讨疾病在人群中发生和流行的原因。常见病中医证候临床流行病学调研,则是以中医辨证理论方法为核心,借鉴现代医学病例对照研究和流行病学人群对照研究及横断面研究的设计方法,按照事先设计的方案,在患病人群中应用抽样调查的方法,收集特定时间内疾病中医证候及其脉症描述性资料,并进行处理,为疾病辨证分型、辨证标准及疾病证候演变规律的阐明提供依据。由于流行病学调查样本数相对一般临床研究较大,样本的分布具有广泛性和均衡性,可以较好地消除地区环境、体质、合并病症等多因素以及调研者主观因素的影响,并有助于研究探讨证候与上述因素的相关性,为临床“因人、因地、因时制宜”提供依据。

常见病中医证候临床流行病学调研的主要内容一般应包括疾病的常见证候,由疾病本质决定的主要证候,主要证候的转化规律,主要或常见证候的主要脉症及其组合规律。证候是疾病发展一定阶段本质包括病因、病位、病性及其发展趋势的反映。所谓常见证候,是指患病人群出现频率高的证候。主要证候是指疾病特殊本质在其发展各阶段的反映。主要证候一般是常见证候,常见证候则不一定是主要证候,其中非主要证候多与疾病的多发合并病症、患者体质,甚至地域环境、气候季节等相关。研究探讨疾病主要证候之间的相互关系及其转化规律,是阐明一病不同于其他疾病特殊本质的基础。各证主要脉症是各证基本或主要病因病机的反映,因而是制定各证辨证标准的依据。

常见病中医证候的临床流行病学调研,是中医证候研究中一个有待开拓的新领域。调研方案的制定,既是研究成功与否的关键,又是有待探索的新课题,通过高血压病中医证候的流行病学调研实践,我们认为,调研方案的主要部分有:调研表格设计、调研对象选择、调研现场选择、调研人员培训、调研实施步骤等。调研表可分一般项目、病情资料、中医证候和填表说明四大部分。一般项目除住院病历相应部分的内容外,还应根据中医证候及疾病合并症的特点,设计体质、生活嗜好、心理特点、工作性质、居住环境等等内容。病情资料部分主要包括病史、一般体检项目及主要阳性体征、主要理化检查结果、诊断等等,对常见合并病症的记载应与所调研疾病同样详细。中医证候是调研表的核心和重点,应逐证具体列出证候名称及脉症。为了保证所列证候的科学性、实用性和可操作性并防止遗漏,在设计证候表之前,应进行相关文献调研和专家咨询。所收集证候分型及其脉症,不应局限于各级行业主管部门、学术会议颁布制定标准(指导原则)及中医本科教材的有关内容,还应尽可能收集近10余年国内主要学术期刊的资料。当然,对于某些疾病证候分类和脉症庞杂,可以适当予以归类及精简。为了使调研对象的分布具有广泛性和均衡性,调研现场的选择应遵循多地域、多层次医疗单位随机选点的原则。调研资料的处理采用中医专业理论分析综合与统计学处理有机结合的方法,并按一定的步骤进行。

常见证候分析。采用频次统计方法,统计各证候在总体样本中的总构成比,由此可区分出疾病的常见证候、次常见证候及非常见证候。主要证候分析。首先分别统计合并病症、体质类型、地域环境、

气候季节等与证候发生密切相关因素中各常见证候的构成比。然后,采用显著性检验、相关分析等统计学方法和医理分析方法,分析常见证候与上述相关因素的关系,从常见及次常见证候中区分出由疾病本质所决定的主要证候,以及因合并病症、体质类型、地域环境、季节气候等影响而非疾病特殊本质决定所出现的非主要证候。主要证候转化关系分析。首先统计不同病程、病情、病期中各主要证候的构成比。然后采用显著性检验、趋势分析等统计学方法和医理分析相结合,分析各主要证候与病程、病情、病期的关系,从而确定各主要证候的先后排列顺序及转化关系,由此阐明贯穿疾病全过程的基本病机、各主要阶段病机及其转化关系^[8]。

常见证候主要脉症分析。采用聚类分析、主成分分析等多因素分析、脉症频次统计与医理分析方法,分别对调研资料中各常见证候的脉症进行分析。聚类分析可将临床相对繁杂的脉症按照其与证候病因病机的联系归纳为几类,结合中医辨证理论分析,有助于区分出反映证候基本或主要病因病机的脉症类及反映证候次要病机的脉症类,初筛出可作为临床辨证依据的脉症。主成分分析则从另一角度对聚类分析结果进行验证,并有助于区别主要脉症类中各症对证候的重要性即所谓贡献率。脉症频次分析,系在上述分析基础上,统计证候中单个脉症和脉症组合的构成比,进一步将脉症区分为常见、次常见、少见几类,为简化辨证标准中的脉症提供依据。3种方法的结合,使辨证标准既能客观地反映证候的本质,又有较高的临床符合率,因而能大幅度提高其实用性和可行性^[9-10]。

综上所述,病证结合是中医理论和临床研究的切入点和基本模式。病、证、症均有广义和狭义概

念,相互关系因纵横联系既单一又错综复杂。临床诊疗应根据病、证、症的主次、轻重、缓急,以病为主,病证结合;或以证为主,证病结合;或以症为主,症病或症证结合。临床疗效评价或中医证候研究,依据目标适应证选择病证结合、证病结合、症病(或证)结合模式,科研设计、分析总结应注意因广义或狭义病证关系所致多种混杂因素的均衡,分析总结应注意排除上述混杂因素导致的各种偏倚。分析症、证、病及其各种观察指标的相关性,有助于探讨药物或治疗方法的临床特点,阐明中医证候与西医检测指标的内在联系。

参考文献

- [1]朱克俭. 欧阳锜研究员临床病证结合诊疗经验[J]. 中国农村医学,1996,24(8):51-53.
- [2]戴恩来. 病证结合,优势互补-构建中西医结合的临床基本模式[J]. 甘肃中医学院学报,2013,30(3):90-92.
- [3]马捷,李峰,宋月晗,等. 病证结合理论的研究与思考[J]. 河北中医,2013,35(1):112-114.
- [4]朱克俭. 中药新药适应病症(证)与方案设计有关问题探讨[J]. 中药新药与临床药理,2001,12(2):73-76.
- [5]卞庆来,刘娇萍,邹小娟,等. 病证结合模式下的中医证候研究探析[J]. 中华中医药杂志,2015,30(9):3199-3201.
- [6]李建生,余学庆,王至婉. 病证结合模式下证候诊断标准建立的关键环节[J]. 中医杂志,2013,54(15):1261-1264.
- [7]王阶,王永炎,郭丽丽. 基于病证结合的中药组方模式研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(1):2-5.
- [8]朱克俭,蔡光先,卢六沙,等. 高血压病证候及其转化规律研究[J]. 中国中医药信息杂志,1999,6(2):13-14.
- [9]朱克俭,丁正香,尹天雷,等. 高血压病阴虚阳亢主症之探讨[J]. 中华中医药杂志,2009,24(5):628-630.
- [10]朱克俭,丁正香,尹天雷,等. 高血压病肝阳上亢主要脉症临床流行病学调研[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(1):24-26.

(2016-05-25 收稿 责任编辑:洪志强)