

· 仁心雕龙 ·

基于“脾主涎”理论探索脾气虚证 本质研究的启示

林 传 权

(广州中医药大学, 广州 510405)

摘要: 基于“脾主涎”理论运用唾液淀粉酶活性比值反映脾气虚证特征是证候本质研究的范例, 其成果有目共睹, 尤其为证候客观指标选择、负荷试验理论运用、多方面对照观察及多指标合参等研究思路提供了宝贵经验。但是, 脾气虚证本质研究仍面临尚未取得实质性突破、对临床诊疗指导意义仍有限的现状。笔者认为脾气虚证研究的突破在于重拾中医“整体观”、理性评价证候微观指标, 切勿在“还原论”思维局限下误入“求证式”的研究模式; 目前应优先开展“病机辨识”研究, 运用“病机辨识”认识疾病的动态变化, 并找出“不变”的规律并加以归纳运用, 最终提高中医诊疗效果。

关键词: 脾主涎; 证候; 脾气虚证; 唾液淀粉酶; 证候研究

基金资助: 国家自然科学基金项目 (No.81973723, No.81403297)

Research revelation on exploring the essence of spleen qi deficiency syndrome based on the theory of ‘spleen controlling salivary secretion’

LIN Chuan-quan

(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

Abstract: Based on the theory of ‘spleen controlling salivary secretion’, observing the characteristics of spleen qi deficiency syndrome (SDS) by the salivary amylase activity ratio is a good example of the studies on exploring essence of syndromes. The results enlightened us, especially in the reasonable selection of syndrome indicators, application of load test theory, multiple comparisons and conjoin analysis of multi-index. However, there is little advance in the study leading to difficult to effectively guide clinical diagnosis and treatment. The author strongly suggest that the ‘holistic view’ of TCM should be paid more attention and the microscopic index should be reasonably evaluated in the exploring essence of SDS, in order to be away from the research mode of ‘verification’ due to the guidance of ‘reductionism’. At present, the research of ‘pathogenesis identification’ should be preferentially carried out, the dynamic change of disease should be detected, and then the characteristic regulations could be found out and put into practice, to effectively improve the diagnostic and therapeutic efficacy of TCM.

Key words: Spleen controlling salivary secretion; Syndrome; Spleen qi deficiency syndrome; Salivary amylase; Syndrome study

Funding: National Natural Science Foundation of China (No.81973723, No.81403297)

证候是中医辨证论治的核心内容, 其研究牵动中医药基础理论和临床实践现代化发展的全局, 一直受到高度重视。脾藏象理论是中医基础理论的重要组成部分, 脾虚证是临床最常见的中医证候之一。60多年来, 广大研究人员从脾虚证的理论、临床和实验研究方面开展了大量研究工作, 取得了不少研究成果。笔者所在单位(广州中医药大学脾胃研究

所)从1975年起在脾虚证本质研究方面做了大量工作。根据“脾开窍于口”“脾主涎”等中医理论, 本单位率先发现脾(气)虚证患者唾液淀粉酶活性比值(酸刺激后/酸刺激前)较健康人明显下降^[1], 该结果在国内10多家单位(如首都医科大学附属北京中医医院、中国人民解放军第211医院等)的研究中得到重复, 并在不同疾病(慢性胃炎、心血管系统疾病、

通信作者: 林传权, 广东省广州市白云区机场路12号广州中医药大学科技创新中心, 邮编: 510405, 电话: 020-3685444

E-mail: chuanquanlin@gzucm.edu.cn

重症肌无力等)脾气虚证中得到重复。为此,1993年卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》将该指标列入脾虚证疗效评价的参考指标^[2],是为数不多的得到政府部门认可的证候微观指标。从“脾主涎”理论探讨脾气虚证本质的研究是脾虚证客观指标研究的代表性内容,将唾液淀粉酶活性负荷试验应用于脾虚证客观指标探索是脾虚证研究的重要创新点之一,其研究结果得到国内同领域学者的广泛认可,成为中医证候研究的范例^[3]。

纵观数十年来的证候本质研究工作,尽管取得了长足进步,但迄今为止,尚未取得实质性的突破,相关研究成果对临床诊疗的指导意义有限^[4]。为此,学者们一直在思考,既往证候本质研究的思路与方法存在什么问题?证候本质的研究方向该何去何从?这成为中医基础理论发展的重大科学问题。当前中医药发展正处于“天时、地利、人和”的大好时机,基于“脾主涎”理论探索脾气虚证本质的研究模式是证候研究值得珍视的宝贵历史经验,进行思路梳理与反思对今后开展证候研究具有重要的理论价值和临床实际意义。

研究启示

唾液淀粉酶活性比值指标只是一项普通的生化指标,并非“高精尖”的先进指标。但基于“脾主涎”理论创新性地将唾液淀粉酶酸负荷试验的“负荷”理论运用于脾虚证客观指标研究,之后数十年,几代研究人员围绕这一专题在中医理论指导下,进行系统深入的科学研究,实践证明选择唾液淀粉酶活性作为反映脾气虚证指标是有效和可行的。这种研究模式和协作精神在证候研究领域难能可贵,对今后开展证候研究的思路具有重要的指导意义,尤其在以下4个方面提供了借鉴经验。

1. 科学选取能反映证候本质的客观指标 在开展证候本质研究的前期,由于既往对该证候的科学内涵了解较少,研究从何入手,选取哪些指标,怎样研究,难免带有一定的盲目性。选取指标应满足以下基本要求。

1.1 须根据中医理论内涵、患者的临床表现和所选疾病的现代医学发病机制 依据“脾开窍于口”“脾主涎”“脾在液为涎”的中医理论,结合脾虚患者常伴有口泛清涎、纳呆症状;脾的主要功能是“主运化”,其内涵类似于现代医学消化系统对食物的消化与吸收;消化吸收障碍是消化系统疾病的主要病理生理机制之一;唾液消化酶对食物有消化作用,且唾液淀粉酶是最主要的一种唾液消化酶。据此,本

单位推测脾气虚证可能存在消化功能障碍和唾液分泌改变,并初次观察消化系统疾病脾气虚证患者唾液淀粉酶活性改变,后续实践证实该思路是正确可行的,也由此开启了脾虚证本质研究的新篇章。

1.2 充分考虑所选指标的有效性 & 代表意义 选定一个新指标之后,必须加以证实和巩固,才能使之具有代表意义并真正反映证候本质的内涵。本单位脾虚研究团队开展了系统研究,以确定所选指标可作为脾虚证本质研究的有效性指标:①严格标准化唾液标本收集(包括柠檬酸滤纸面积及浓度^[5],唾液采集方法^[6])与淀粉酶活性检测方法^[7];②分析发现便秘和腹痛是唾液淀粉酶活性比值的干扰因素而便溏和口淡是该指标的增强因素^[8];③采用“病证结合”模式不断扩展研究病种类型、进行虚实证型对照,观察该指标随着脾气虚证好转发生相应的改变^[8];④观察并发现指标的动态变化规律,上消化道出血处于出血“火热”状态时唾液淀粉酶活性比值上升,而血止2周后“火热”病机消失、呈现脾气虚状态,该指标则显著下降^[9]。

1.3 选择指标应紧扣研究目的,不能“撒网式” 指标的多少或先进性,并不能直接反映研究水平的高低。确定指标的首要条件是必须与研究目的有着本质联系。一个指标无论怎样“高尖新”,若不具备此条件,则对研究毫无用处,只是指标的堆砌而已;相反,即使是“经典”的指标,若与研究目的紧密关联,研究结果及意义照样可居领先地位。根据“脾主涎”、脾与消化系统、唾液淀粉酶与消化功能的联系,研究人员始终围绕如何运用唾液淀粉酶活性比值反映脾本质的这个研究目的,在中医理论指导下从不同方向开展系统深入的科学研究,较好地反映出脾虚证的规律,该模式是证候研究指标选择的参考范例。

2. 合理运用负荷试验充分“暴露”证候的本质 研究人员起初认为脾气虚患者唾液淀粉酶活性应该低下,基础状态下大部分患者该指标反而高于健康人,考虑此现象可能是脾虚证的唾液腺分泌功能呈现代偿性兴奋状态,于是运用负荷理论,给予柠檬酸刺激负荷后脾气虚患者淀粉酶活性才呈现下降趋势;后又以唾液流率为观察指标,获得相似结论,即脾气虚患者基础状态的唾液流率高于健康人,但酸负荷后健康人流率的增加明显超过脾气虚患者^[3]。上述结果提示在有效负荷下,充分暴露脾气虚的“虚象”,研究结果才能很好地反映出脾气虚证的特征。负荷试验能对虚证病理机制的某个环节起作用,能充分

暴露虚证患者已显露的或潜在的有系统、器官、组织功能低下状态,从而能有效地区分出虚证、实证及正常状态的不同反应,这对证候研究,尤其虚证研究,具有重要价值。

3. 开展多方面对照观察以提高证候指标的特异性 “对照”是科学研究最重要的原则之一,在中医证候本质研究中必不可少。为此,与健康人对照的基础上,采用多方面对照观察并最终证明唾液淀粉酶活性比值指标的特异性和严谨性。①治疗前后对照:重症肌无力脾气虚患者淀粉酶活性比值显著低于健康人,经益气健脾治疗后脾气虚患者的指标显著提升^[10]。②同证异病对照:在不同疾病(慢性浅表性胃炎、消化性溃疡、重症肌无力、心血管系统疾病等)脾气虚证中均得到淀粉酶活性比值下降现象,且在消化系统疾病与非消化系统疾病之间指标无统计学差异^[1]。③同病异证对照:消化系统疾病脾气虚患者淀粉酶活性比值下降,而健康人、肝胃不和及痰热证患者反而上升^[1]。④不同脏腑辨证对照:脾气虚、心气虚、肺气虚患者较健康人淀粉酶活性比值均显著下降,其中脾气虚患者指标下降最明显^[1]。

4. 进行多指标合参以更全面深入地揭示证候本质 “脾”的生理功能很广泛,脾虚证的表现也是多方面的。某一指标仅说明某一个方面的实质性问题,难以全面展示脾虚证的本质。鉴于唾液分泌直接受植物神经调控,结合脾虚患者多伴有腹胀、纳差及口流清涎等植物神经功能失调症状,本单位研究并初步发现脾气虚证唾液淀粉酶活性改变与植物神经功能紊乱有关,但尚难以明确脾虚证植物神经功能变化特征。为此,研究人员在脾气虚证唾液淀粉酶活性特征改变的基础上,选取皮肤电位、体表胃电、尿3-甲氧基-4-羟基-苦杏仁酸及血浆环核苷酸等反映植物神经功能的指标,进行同步观察并多指标合参,最终较清晰地展示出脾气虚证植物神经功能状态特征,即在有效负荷下,脾气虚证交感神经与副交感神经应激能力低下,健脾方可提高脾虚证植物神经的应激能力^[12]。这提示,即使选择了一个较好的指标作为研究突破口,如果未能围绕该研究方向进行多指标同步考察并合参分析,往往难以得到预期结果,未能全面或更全面地认识到证候本质特征,这样的研究也失去了原有的价值。

研究思路的反思与展望

运用唾液淀粉酶活性比值反映脾气虚证特征是证候本质研究的范例,其成果有目共睹,但在脾气虚证研究思路上面临着瓶颈问题。除了脾虚证诊断标

准规范统一、脾气虚证唾液淀粉酶活性改变机制揭示、脾气虚证“病证结合”动物模型构建等有待解决的问题,还需对以下问题梳理思考。

1. 片面强调“证候微观化”可能导致证候本质研究失去中医特色 在研究初期,研究人员将视角放在脾虚证与唾液理化指标的相关性,发现唾液淀粉酶活性比值可以较客观地展示脾气虚证的部分特征,这给早期脾虚证乃至整个证候研究领域的学者们带来极大的鼓舞和信心。随后,大量研究人员投入到寻找反映脾气虚证特异性微观指标的研究热潮中,不断引入新的指标与方法,期间有学者还提出“微观辨证”,希望实现“证候微观化”并以此突破辨证论治过程中“识证”的模糊性和经验性^[4]。然而随着研究范围的扩大和深入,此前被寄予厚望能反映证候本质的所谓“金指标”呈现特异性弱化,甚至同一指标在不同观察者出现矛盾结果。例如,唾液淀粉酶活性比值在脾气虚、心气虚、肺气虚患者均较健康人明显下降,但三者间无统计学差异,提示该指标改变并非单一脾气虚证所特有^[11]。肾阳虚证的特异性指标(尿17-羟皮质类固醇)在脾阳虚证和胃阴虚证同样出现普遍低于正常人^[13],致使该指标的特异性大打折扣。究其原因,主要是证候本质研究“还原论”思路的局限。中医证候是指人体对疾病某一阶段的整体反应状态的概括,具有宏观特征,涉及多个系统及多个层面的指标改变。脾虚证常涉及消化吸收、免疫、呼吸及心血管等系统功能的改变,脾气虚证可以纳差或久泻甚至肌肉无力为主要表现。如果简单机械地将某一项或某一些微观指标改变联系甚至归纳为脾气虚证本质,这显然与中医的整体、恒动等理念相悖,背离了脾气虚证本质研究的初衷,所获得的研究结果也必定难以反映脾气虚证的本质。以“还原论”和“线性思维”为主导的病因观是现代医学的基本特征,这与中医重视整体状态和动态变化甚至带有思辨特色的思维方式完全不同^[14]。过分强调“证候微观化”的理念本质上属于还原论思维,企图用简单的“线性”思维揭示中医证候复杂的“非线性”特征,这明显脱离中医理论指导。此外,如果证候微观指标的选择总是跟在现代医学研究之后亦步亦趋,随着研究的越深入越会发现其实早已迷失自我,其研究也会不由自主地失去中医原本的特色。

大量实践业已证明,寻找单项生化指标作为证候的“金指标”是不现实的,也不可能实现,王建华教授一直担心研究人员进入这个“研究误区”,不断

强调运用整体观研究脾虚证本质,从不同病理生理角度组合分析,多指标合参,促进脾气虚证本质研究的深入^[12]。但该方面研究尚未有成功的案例报道。因为在中医视角下,不论是表现于外的临床证候特征还是机体内部微观的器官、组织、细胞及分子生理病理信息都属证候的表征,只是不同方面而已,均可按阴阳、寒热、虚实进行分类,并非“一种表征是另一种表征的本质”。因此,即便是发现某个微观指标或指标群与某一证候有高度关联性,也未能就此认定前者是后者的本质^[14]。

2. 重拾中医证候的“整体观” 人的认识过程是螺旋式上升的过程。纵观数十年来的证候本质研究,其工作假说大多是基于证候表现都有一定的物质基础,必定有具体的解剖结构或实体成分作为支撑。然而,物质的存在形式并非都是实物的、质量的,还有场的、能量的表现形式。因此,某一生理功能的物质基础可以是实体的也可以是非实体的形式,这种仅把“实体物质”作为世界物质性的认识,仍然属于“还原论”的思维范畴。目前大多数研究者仍然沿用还原分析的研究思路,试图将多因素、多变量相互作用而集成的中医证候还原为某种或某些致病物质。事实上,证候不是通过解剖、实验等实证方法形成的,而是通过观察人体对致病因素反映的表征,运用中医理论分析并最终形成对疾病某一阶段病理状态特征的整体性概括;因此,“实体论”和“还原论”的思维模式因背离中医理论本身的特色而陷入瓶颈,其结果容易导致中医证候本质研究走向寻求物质基础实体的误区^[15]。“整体论”认为,意识和智能是复杂物质系统的高级产物,体现该物质系统的功能性;它们在粒子中不存在,在蛋白质中也不存在,甚至在细胞中也不存在,但是却可存在于由这些东西组成的复杂系统里面。例如,“五脏藏五志”“脾主思”,证候常含有诸多心理方面的因素(如心慌、烦躁、焦虑等)。因此,证候本质研究须注意证候的“整体性”和“功能性”特征,充分重视证候整体功能的改变。既往脾虚证研究主要围绕“脾主运化”功能,很少涉及“脾主思”方面。其实,本单位早期研究已提供了这方面研究的苗头,即基于植物神经系统调控唾液分泌观察并发现脾气虚证植物神经系统紊乱,由于当时研究条件及知识水平的限制,未就此进行深入研究。现研究发现,唾液淀粉酶能较客观地反映心理状态及情绪压力^[16],并已作为运动员心理状况的检测指标。在前期基于“脾主涎”理论探索脾气虚证本质的研究基础上,开展基于“脾主思”理论

探讨唾液淀粉酶在脾气虚证的变化特征及其意义,在脾虚证整体观理念的指导下,相互合参以更深入探知脾气虚证的本质。

众所周知,系统生物学的灵魂在于“整合”理念,这与中医学“整体观”异曲同工。为此,有学者基于系统生物学挖掘中医证候的本质,尝试构建“证候基因组谱”“证候转录组谱”“证候蛋白质组谱”及“证候代谢组谱”以精确且可量化地预测证候类型,已获得不少可喜的新进展^[17]。不可否认,该研究方法较既往绝大多数实验采用单一组学技术的研究手段有明显进步。实践已表明,规范的证候诊断标准和客观的中医疗效评价方法是证候本质研究的关键基础;否则,不论采用何种先进指标,其结果都难以准确、有效地反映出证候本质特征。至今,同一证候的诊断标准在不同版本诊疗指南及不同研究机构中仍存在诸多不同内容,中医疗效的客观评价仍是目前中医尚未被攻克的关键科学问题,这直接限制了运用系统生物学探索证候本质的成效。此外,由于各组学在研究目的、内容及手段上不尽相同,导致难以充分反映系统生物学在思路和技术上的整合性,导致该研究仍未能取得实质性的突破^[17]。为此,如何综合各大组学技术、系统整合数据及精确构建证候诊断模型已成为该领域亟需优先解决的关键科学问题。

3. 证候本质研究与“病机辨识”研究的转换 中医先贤对辨证有着深刻的认识,张仲景所倡导“随证治之”中的“随证”充分表明“证”具有动态变化特征,临证用药大多依据“病机辨识”而选定,并非固守证候。中医临床贵在临证思辨,即进行病机辨识的过程,是保证疗效的关键所在。事实上,辨证的过程就是对病机进行推演、分析及归纳的过程,病机是辨证的核心。周仲瑛教授认为病机是证候发生及变化的根本原因,更直接提出“证候不是病的源头,病机才是疾病的实质”^[18]。毋庸置疑,证候的辨识及分类对中医临床具有很好的规范效应及促进作用,通过证候分型可以大致掌握疾病表现的类型及其演变的规律,否则难以示人以规矩,更难以总结诊疗经验。但不能因此将辨证的过程变成一种僵化的模式,反观数十年来的大部分证候研究工作均不同程度地嫁接新技术、新方法获得僵化了的数据,未能提升到对中医病机的研究层面,与临床实际工作基本处于“脱节”状态,其研究成果自然不能切实指导临床诊疗。为此,相较于中医证候本质研究,开展“病机辨识”的方法学及内涵研究对临床更具有实际指导意义。可在开展证候本质研究之前,先立

足于病机的研究层面,引入复杂性科学、人工智能及大数据分析等新技术、新方法整理并挖掘出目标证候的辨证论治特征,经临床验证后形成系统化的病机认识体系,而不急于用各类指标去证明它的存在或它的合理性。当然在这个过程中,如果发现一些微观指标能够辅助该研究,使之更加客观化,其研究也更具价值。

事实上,已有学者尝试用微观指标展示病机的变化特征,早期研究发现唾液淀粉酶活性比值在上消化道出血处于出血“火热”状态上升,血止2周后“火热”病机消失,转为脾气虚病机后该指标却显著下降^[9]。该研究对揭示“病机辨识”的科学内涵富有启发意义,但它仍属于初步探讨,被观察患者仅为24例,尚需扩大研究范围以验证研究结论;可惜的是,后续鲜有类似研究报道。不可否认,“病机辨识”的客观阐释是一项挑战性很强的研究工作。例如,对于“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的病机认识,如果根据脾虚证诊断标准或脾气虚证唾液淀粉酶活性比值改变,难以提供“当先实脾”的用药依据,但在“病机辨识”临证思维范畴里则很容易被理解。由此提示,临证应充分运用“病机辨识”认识疾病的动态变化,在变化中找出“不变”的规律并加以归纳运用,最终提高中医诊疗效果;避免误入“求证式”的研究模式,更不可因为结合或借用其他学科的思路、方法和技术而迷失自我。

小结

唾液淀粉酶活性比值开启脾气虚证本质的研究工作,历经数十年、几代研究人员的研究证明该指标可较客观地展示脾气虚证的部分特征,为脾气虚证乃至整个证候本质研究带来极大的鼓舞和启发,尤其是在证候客观指标选择、负荷试验理论运用、多方面对照观察及多指标合参等研究思路提供了宝贵经验。针对证候本质研究尚未取得实质性突破、对临床诊疗指导意义仍有限的现状,结合基于“脾主涎”理论以唾液淀粉酶活性比值为指标探索脾气虚证的研究启示,笔者认为脾气虚证研究:①应理性评价证候微观指标,切勿在“还原论”思维局限下走向探寻证候“金指标”的研究误区;②充分重视并运用中医“整体观”,从不同病理生理角度组合分析,多指标合参,冲破认知瓶颈而更全面深入地揭示中医证候本质;③研究重心优先拓展至“病机辨识”研究,

运用“病机辨识”认识疾病的动态变化,并找出“不变”的规律并加以归纳运用,最终提高中医诊疗效果;④避免误入“求证式”研究模式,盲目嫁接新技术、新方法而迷失自我。

参考文献

- [1] 广州中医学院脾胃研究组.脾虚患者唾液淀粉酶活性初步研究.中华医学杂志,1980,60(5):290
- [2] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则.北京:中华人民共和国卫生部,1993
- [3] 张伯礼,李振吉.中国中医药重大理论传承创新典藏.北京:中国中医药出版社,2018:74-87
- [4] 孙静云,顾赛红,周仲瑛,等.“证”的研究中几个重要问题的反思与展望.中医杂志,2014,55(14):1171-1175
- [5] 陈龙辉,杨泽民,李茹柳,等.柠檬酸滤纸面积及浓度对刺激健康人唾液分泌和唾液淀粉酶活性改变的影响.广州中医药大学学报,2013,30(2):186-190
- [6] 王丽辉,林传权,杨龙,等.3种唾液采集方法对唾液分泌的影响.上海口腔医学,2015,24(5):563-568
- [7] 王丽辉,杨龙,林传权,等.慢性胃炎脾气虚证及脾虚湿热患者唾液分析.中华中医药杂志,2017,32(3):1324-1327
- [8] 广州中医学院脾胃研究组.脾虚患者唾液淀粉酶活性再观察.广州中医学院校庆论文选编,1981:135-138
- [9] 陈志雄,丘和明,邱健行,等.上消化道出血“火热”病机之临床研究.广州中医学院学报,1990,7(1):8-12
- [10] 李顺民,邓铁涛.重症肌无力脾虚证唾液淀粉酶活性及D-木糖排泄率分析.广州中医学院学报,1991,8(4):270-272
- [11] 郭姣,程锡箴,李丽霞,等.心、肺、脾气虚证的唾液淀粉酶测定.广州中医学院学报,1990,7(2):87-90
- [12] 李常青,王建华.唾液淀粉酶活性比值、D-木糖排泄率和胃电图三者合参对脾气虚证的研究.湖南中医学院学报,1998,18(2):8-9
- [13] 张祥德.脾虚证尿17-酮和17-羟的初步观察.中医杂志,1986,27(5):9
- [14] 黄欣荣.复杂性科学与中医.中医杂志,2013,54(19):1621-1626
- [15] 杜武勋,朱明丹,姜民,等.生物系统论指导下的中医证候实质研究及其问题.中国中西医结合杂志,2011,31(3):419-423
- [16] Mikae Fukasawa, Shimomura Y, Takeda K. Evaluation of stress related to invasive medical procedures in children with cancer using salivary α -amylase activity. Journal of Special Education Research, 2014, 2(2):53-61
- [17] 卢冬雪,刘峰,严品,等.基于系统生物学的中医证候研究进展.中国中医药信息杂志,2020,27(6):131-135
- [18] 周仲瑛,周学平,郭立中,等.中医病机辨证新体系的构建及临床应用.江苏中医药,2019,51(2):1-4

(收稿日期:2020年7月7日)