DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2020. 17. 006

# 中医证候形成的"三因"理论

郭淑贞,王伟\*

北京中医药大学中医学院,北京市朝阳区北三环东路11号,100029

[摘要] 证候是中医理论体系的核心内容之一。以现代中医证候研究的客观证据为基础,结合中医经典理论,提出了证候形成的"三因"理论,即致病因素、遗传体质、疾病阶段是决定证候的主要因素,并从证候的"三因"辨识、三维病证结合动物模型的制备、三维证候生物学基础研究等方面阐释了其应用成果及应用前景。

[关键词] 证候 "三因"理论; 致病因素; 遗传体质; 疾病阶段

证候是疾病发生和演变过程中某一阶段病理本 质的反映, 它以一组相关的症状和体征为依据, 不 同程度地揭示出患者当前的病机(由病邪、病位、 病性、病势等综合而成)[1]。证候是中医学特有的 概念, 既是理论体系的核心内容, 也是临证的重要 依据,其最大的优势与特色是对广泛联系、动态、 整体规律的认识与把握。现代医学和生命科学的发 展,为从新的视角深入阐释中医证候的形成原因提 供了支撑。关于证候形成的原因, 历代医家多有论 述,以宋代陈无择在《三因极一病证方论》提出 的"三因说",即"内则七情,外则六淫,不内不 外, 乃背经常"影响最为深远。但是, 陈无择的 "三因学说"主要强调了病因(即致病因素),而 未能充分考虑机体的响应、机体与致病因素相互作 用的时空动态规律等。本研究以证候的临床与基础 研究证据为支撑,结合中医经典理论,提出了中医 证候形成的"三因"理论,以期为证候的研究提 供更具有实际指导意义的理论依据。

#### 1 证候形成的影响因素

#### 1.1 致病因素

现代中医临床诊疗,多采用辨病与辨证相结合的方式。疾病和证候都是致病因素作用于人体的表现,分别从不同的角度归纳了患者的临床特征。不同的致病因素作用于机体,患者的疾病诊断不同,表现出的证候特征也不同。2009年甲型 H1N1 流

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1700105)

感以热毒为主,其表证阶段短暂,为热毒夹湿侵犯肺卫,卫气同病最为多见<sup>[2]</sup>。2019 年底的新型冠状病毒肺炎为"湿毒疫气",临床证候要素表现为"湿、寒、热、毒、瘀、虚"的特征<sup>[3]</sup>。可见,不同疫病的证候特征不同,反映了不同的致病因素对证候的形成起到了关键作用。

不只是疫病, 其他的不同疾病也表现出不同的 证候特征。慢性心力衰竭以气虚证、血瘀证、水停 证、阴虚证、痰浊证、阳虚证等证候要素最为常 见[4]。2型糖尿病辨证分型以气阴两虚型最多[5]。 不同致病因素所导致的同种疾病或者同种病理特 征,也会表现出中医证候特征的差异。不同致病因 素的合并与兼夹, 也使临床患者证候特征更为复 杂。糖尿病脑卒中患者在早期以中风病本病证候特 点为主; 随着病情的发展, 消渴病阴虚为本的病机 特点显现, 出现以阴虚为本, 痰、热为标的本虚标 实证[6]。慢性心力衰竭合并糖尿病患者的水饮、 痰浊证候要素分布高于慢性心力衰竭未合并糖尿病 的患者[7]。此外,不同致病因素导致的同一证候 类型,临床症状表现不尽相同,提示基于相同辨证 的异病同治时应该注意同中有异。那么,同种疾病 的患者临床复杂的证候表现,可能与患者多样化的 兼夹、合并疾病密不可分。有效拆分单一致病因素 导致的证候表现,有利于简化对复杂疾病的认识。

单一致病因素导致的疾病动物模型证候相对单一、稳定。单纯左冠状动脉结扎法制备的大鼠心肌缺血模型在术后 7~28 天一直表现为气虚血瘀证<sup>[8-9]</sup>。通过多种致病因素的叠加,可以制备出复

<sup>\*</sup> 通讯作者: wangwei@ bucm. edu. cn,(010) 64286508

合证候动物模型。左冠状动脉结扎复合高血脂状态大鼠模型在术后7~14天属于气虚血瘀证,14~28天过渡为气虚血瘀兼有痰浊证<sup>[10]</sup>。同样,采用链脲佐菌素腹腔注射和高脂饮食联合链脲佐菌素腹腔注射的方法建立糖尿病大鼠模型证候特征不同<sup>[11]</sup>。高脂饲料喂养联合链脲佐菌素1次腹腔注射与高脂饲料喂养+甲状腺素+链脲佐菌素或高脂饲料喂养联合链脲佐菌素2次腹腔注射诱导的糖尿病模型的证候演变特征或出现的时间窗口不同<sup>[12-14]</sup>。慢性不可预知温和应激抑郁模型证候由肝气郁结证逐渐演变为肝郁脾虚证,利血平拮抗抑郁模型证候由脾气虚证逐渐演变为肝郁脾虚证<sup>[15]</sup>。这些研究进一步佐证了致病因素对证候形成的关键作用。

总之,不同性质的致病因素作用于机体,可以造成不同性质的组织脏腑器官的功能障碍形成不同的疾病,表现出不同的临床症状及体征,在不同疾病阶段发展演变为不同证候。证是依附于病而存在的,不能脱离各种致病因素孤立地研究证候,一定要在对病的认识基础上进行。明确证候的"致病因素"就是把不同致病因素间相互作用、相互转化的病理病机与疾病的不同证候表现密切联系起来。深入挖掘致病因素对证候形成的影响,对于精准辨证施治、提高临床疗效具有重要的意义。

#### 1.2 遗传体质

遗传体质在一定程度上决定了某些疾病的证候类型,是证候易感性的重要因素,同时制约着证候的转归,与中医证候密切相关。不同民族的人群,遗传背景不同,同种疾病的证候分布特征不同。新疆地区汉族与维吾尔族代谢综合征患者中医证候类型构成不同,汉族人群痰热、心肝郁滞证较多且重<sup>[16]</sup>。不同家系遗传背景的人群,疾病易感性不同,如肾虚或肾虚体质在糖尿病家系中有可遗传倾向,此倾向与家系亲属糖尿病的遗传易感性有密切的联系<sup>[17]</sup>。

疾病的关键致病基因或易感基因的多态性,对患者的证候特征也有显著的影响。有研究<sup>[18]</sup>显示,MTHFR 基因多态性为 TT 基因型的缺血性中风患者发病后易表现为风痰瘀阻证。在类风湿关节炎肺间质病变中,转化生长因子 β1(TGF-β1)基因的单核苷酸多态性 rs10417924 可能与肺肾气阴两虚证相关,rs4803455 可能与肺肾气虚证、肺脾气虚证和肾阳虚证相关<sup>[19]</sup>。载脂蛋白 E(ApoE)基因型多态性与高脂血症的中医证候特点相关<sup>[20]</sup>。可见,遗传基因的多态性决定了个体遗传体质的差异

性,个体体质的多样性在内外环境的影响下又表现 出致病因素反应的差异性,即证候的差异性。

由于遗传背景的差异,人群在未患疾病时亦表现出不同的体质特征。而不同体质患者因其遗传背景不同,疾病的易感性不同,患病后的证候类型也不同。例如,阴虚质、痰湿质、气郁质等是影响甲型流感患者中医证候的主要中医体质类型,且与发病时的中医证候密切相关<sup>[21]</sup>。缺血性中风痰湿质、平和质患者发病后易表现为风痰瘀阻证<sup>[18]</sup>。此外,不同体质分型的患者证候转归不同,证候与疾病的预后密切相关。有研究<sup>[22]</sup>显示,缺血性中风发病第 14 天,血瘀证是预测缺血性中风近期预后的独立危险因素。

在不同遗传背景的疾病动物模型也观察到了类 似的现象。KM、BALB/c、ICR、C57 等不同品系 的小鼠均右腋下接种 H22 细胞造成肝癌荷瘤小鼠 模型,不同品系的小鼠既有共同的表现,如邪毒证 与气虚证贯穿疾病始终,且程度逐渐加重,阴虚证 与阳虚证在中晚期发生且逐渐加重; 但也有所不 同,如 BALB/c 与 ICR 肝癌荷瘤小鼠气虚、阴虚、 阳虚证最严重[23]。不同品系的动物,遗传背景不 同,制备的疾病模型证候表现存在差异,这也进一 步证实了遗传体质对证候形成的影响。同一种属、 同一品系的实验动物,其遗传背景较为相似,但仍 存在一定的个体差异。同一品系的实验动物对同一 造模因素导致的疾病模型,其证候表现也不全相 同,反映了动物个体遗传体质的差异对证候形成的 影响。有研究[15] 采用慢性不可预知温和应激法制 备抑郁症大鼠模型,在造模8周后,70%的大鼠表 现为肝郁脾虚证,30%的大鼠表现为肝气郁结证; 利血平注射法制备抑郁症大鼠模型, 在药物注射后 6周,90%的大鼠表现为肝郁脾虚证,10%大鼠则 表现为脾气虚证。

《黄帝内经》中"五脏皆柔弱者,善病消瘅""肉不坚,腠理疏,则善病风""小骨弱肉者,善病寒热"等朴素的认识,以及章虚谷《医门棒喝》"邪之阴阳,随人身之阴阳而变也"等理论的论述,都是对于证候形成的遗传体质因素的比较早的理论雏形。我们认为,遗传体质和证候的关系为:一方面,感受相同的致病因素,由于个体体质因素的不同,也可能出现不同的证候类型;另一方面,感受的致病因素不同,由于体质因素的相同,也可表现为相同或相似的证候类型。总之,遗传体质的

差异是疾病发生、发展方向的重要的内在因素,决 定着不同致病因素的易感性、耐受性和证候的易感 性和演变倾向。

#### 1.3 疾病阶段

疾病在发展过程中的矛盾常呈阶段性。证候是疾病过程中某一阶段或某一类型的疾病本质的反映,随着疾病时空的转换与更迭,证候始终处于动态变化之中。缺血性中风急性期以"风""火""痰"三证出现频率最多,并呈现不同组合形式和变化规律,风证和火痰证出现频次随病程的延长而增加,风火证在第3天出现频次最多;痰证出现频次在第5天后开始下降,反映出证候的动态时空特性<sup>[24]</sup>。慢性阻塞性肺疾病急性加重期以实证为主,病位主要在肺,稳定期以虚证为主,病位在肺、脾及肾<sup>[25]</sup>。

疾病动物模型在不同的疾病阶段表现出不同的证候特征,如通过手术将 Ameroid 缩窄环套于中华小型猪冠状动脉前降支,模型术后 4~8 周表现为心肌缺血血瘀证,8~12 周表现为心肌缺血气虚血瘀证<sup>[26-27]</sup>。综上可知,疾病的病理基础决定了其自身的传变规律和发展趋势,证候的形成与疾病所处的阶段性显著相关,并与疾病的基本病因病机密切相关。

# 2 证候形成的"三因"理论的应用

#### 2.1 "三因"证候辨识模式

综合证候形成的要素可知,证候所体现的特性 不仅与致病因素的性质、强弱有关,也与患者个体 遗传体质因素有关,更与疾病的动态演变规律有 关。致病因素决定了疾病的性质、病变的部位、疾 病的程度等,也决定了其自身的传变规律和发展趋势。遗传体质决定了特定个体在疾病过程中的耐受性、易感性、倾向性。致病因素和遗传体质的共同作用,体现为患者在感受致病因素后,呈现出的既有疾病共性、又有患者个体化的证候特征,而这些特征又随着疾病的发展和转归,表现为不同的证候演变规律。因此,我们认为中医辨证论治应该重视"辨致病因素""辨遗传体质""辨疾病阶段"的三维一体的证候"三因"辨识模式,即明确疾病发生、发展、转归中的致病因素对人体的综合作用,重视生命个体遗传体质的差异性,掌握疾病整体过程中的证候复杂性、阶段性、连续性的动态演变规律。

## 2.2 "三维"病证结合动物模型的构建与评价

病和证是不可切割的有机组合,是对同一事物不同视角的映像。因此,病证结合动物模型的构建不应只是简单的证候造模因素叠加疾病造模因素的模式,应从证候形成的"三因"角度切入,即通过从不同的造模方法(致病因素)、不同种属的动物或不同动物个体(遗传体质)、同一疾病的不同阶段(疾病阶段)三个维度,通过动态、全面的信息采集,参考临床病证结合的证候诊断标准,以"宏观表征组合、微观生物学特征组合和方剂反证相结合"的三维证候评价方法<sup>[28]</sup>,筛选最优的病证结合动物模型制备方法。这种病证结合动物模型的制备方法,我们称之为"三维"病证结合动物模型的制备方法,我们称之为"三维"病证结合动物模型的制备方法,我们称之为"三维"病证结合动物模型的制备方法(图 1)。采用上述的方法,我们已经建立了中华小型猪心肌缺血血瘀证<sup>[26]</sup>、气虚血瘀证<sup>[27]</sup>,大鼠布灵。

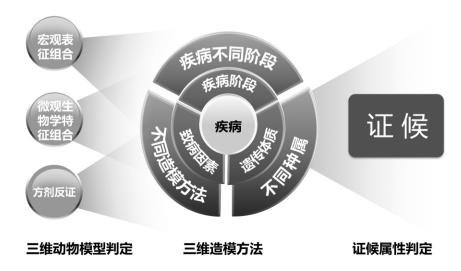


图 1 "三维"病证结合的动物模型的构建与评价

病阴虚内热证、气阴两虚证<sup>[12]</sup>,小鼠心力衰竭气虚证<sup>[30]</sup>,大鼠肝纤维化肝气郁结证模型<sup>[31]</sup>,大鼠高血压病肝火亢盛证<sup>[32]</sup>,大鼠抑郁症肝郁脾虚证<sup>[15]</sup>等一系列稳定的病证结合动物模型。

## 2.3 "三维"比较的证候生物学基础研究

证候与疾病的关系错综复杂, 既存在同病异证 的差异、异病同证的共性, 也存在同一证候在不同 疾病、同一证候在疾病的不同阶段、同一证候在不 同个体等同证异象的个性。而"三维"比较的证 候生物学基础研究,是在"三因"理论的基础上, 围绕同证异象、同病异证、异病同证三个维度,从 病证结合动物模型和临床实验研究两方面,通过动 态、多时点指标检测,利用多种技术方法相互印 证,进行证候的生物学基础研究。以"三维"比 较指导下的血瘀证生物学基础研究为例, 我们在同 证异象维度,纵向比较同一种证候在机体不同的器 官、不同的疾病、不同的外部的病理变化表现,即 同样表现出血瘀证的冠心病不稳定性心绞痛和缺血 性中风---证的"个性";在同病异证维度,以病 为经,以证为纬,分别横向比较同一疾病两种不同 证候的共性和特性(冠心病不稳定性心绞痛气虚 血瘀证和血瘀证以及缺血性中风气虚血瘀证和血瘀 证),即比较同一疾病的不同发展阶段、不同证候 的演变本质及其关系——证的"差异性";在异病 同证维度,纵向寻找冠心病不稳定性心绞痛和缺血 性中风两种不同疾病的共同病理环节,同一种证 候——血瘀证的物质基础和发生机理,即证的共 性。同时,我们从中医理论整体观的特点出发,不 着眼于单一的特异性指标,而是将证候看成是人体 多系统、多层面指标变化的关系组合失调,将宏观 辨证与不同维度的微观辨证相结合,利用病理学、 生物化学、蛋白质组学、代谢组学等多系统、多层 面、不同维度的指标变化组合对证候的生物学基础 进行相互比较和相互印证,从而揭示了冠心病血瘀 证的生物学特征模式[33-36]。

### 3 小结

证候的形成与致病因素、遗传体质和疾病阶段 三种要素密切相关,只有兼顾证候形成的诸多因 素,明确疾病发生、发展、转归中的致病因素对人 体的综合作用,重视生命个体遗传体质的差异性, 掌握疾病整体过程中证候的动态演变规律,方能准 确掌握和研究证候的本质。证候形成的"三因" 理论指导下的"三因"证候辨识模式、"三维"病 证结合的动物模型构建和评价、"三维"比较的证候生物学基础研究,其特点突出了病证结合、病证纵横交错,以病统证和以证统病同时推进,寻找证候的共性和个性,对于证候现代科学内涵的揭示和临床的精准辨证、论治均具有重要的指导意义。

证候形成的"三因"理论的提出,是基于实证的证候理论创新,是中医药经典理论与现代医学碰撞融合的结晶。"三因"理论的提出为中医学与现代科学交叉搭建了桥梁,为中医现代化找到了新的突破口,特别为中医理论的现代化研究提出了可行的路径,必将成为沟通中医学与现代医学的重要纽带,成为促进中医药守正创新的重要力量。

#### 参考文献

- [1] 陈家旭,邹小娟. 中医诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社,2016:4.
- [2] 梁腾霄,吴畏,解红霞,等. 甲型 H1N1 流感的中医证候 特点 [J]. 中医杂志,2011,52(5):392-394.
- [3] 郑文科,张俊华,杨丰文,等. 从湿毒疫论治新型冠状病毒肺炎[J]. 中医杂志,2020,61(2):1024-1028.
- [4] 王娟,陈婵,张鹏,等. 630 例慢性心衰患者中医证候分布规律研究 [J]. 北京中医药大学学报,2013,36(8):567-571.
- [5] 赵灵燕,毕力夫,赵慧辉,等. 147 例 2 型糖尿病患者中医辨证分型及临床指标相关性分析 [J]. 北京中医药大学学报,2013,36(7):480-483.
- [6] 陈路,陈志刚,占戈.糖尿病脑卒中与非糖尿病脑卒中的中医证候特点对照研究[J].北京中医药大学学报,2012,35(7):490-493.
- [7]徐学功,罗良涛,张理,等.慢性心力衰竭合并糖尿病患者中医证候要素及病位的分布特点[J].北京中医药大学学报,2013,36(9):633-636.
- [8] 仇琪,李春,王勇,等. 心肌缺血模型大鼠血瘀证相关信息的评价[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(9):974-977.
- [9] 仇琪,王勇,李春,等. 心肌缺血模型大鼠气虚证相关信息的评价[J]. 中华中医药杂志,2010,25(2):210-213,321.
- [10] 卢令慧,王景,曹愿,等. 冠心病复合高血脂状态病证结合动物模型的建立与评价 [J]. 中华中医药杂志, 2016,31(5):1816-1821.
- [11] 韩静,潘秋,余俊达,等. 两种糖尿病大鼠模型证候特点的对比研究[J]. 中华中医药杂志,2010,25(6):860-862.
- [12] 吴晏, 韩静, 黄黎明, 等. 2 型糖尿病模型大鼠表征及其证候动态演变 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2533-2537.
- [13]吴晏,韩静,黄黎明,等. 糖尿病模型大鼠表征及其证 候动态演变研究[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(11):

2279 - 2283.

- [14] 吴晏, 韩静, 黄黎明, 等. 高脂饮食 + STZ 诱导的 2 型糖 尿病模型大鼠表征及其证候动态演变研究 [J]. 中国 中医基础医学杂志, 2011, 17(10): 1089 - 1091, 1093.
- [15]李玉波,孙玉秀,马雪玲,等. 慢性应激和利血平拮抗 2 种抑郁大鼠证候演变规律及其生物学基础 [J]. 北京中医药大学学报,2014,37(1):27-32,75.
- [16] 王晓忠,王燕,马丽,等. 基于因子分析的新疆地区不同民族代谢综合征证候类型特点研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(6):1987-1990.
- [17] 谭从娥, 王米渠, 张辉. 肾虚证与糖尿病遗传易感性的 关联[J]. 中医杂志, 2011, 52(21): 1836-1839.
- [18] 孙帅玲,谢雁鸣,张寅,等. 缺血性中风病患者体质、证候与 MMP-9,IL-6, MTHFR 基因多态性的相关性研究 [J]. 中国中药杂志,2017,42(18):3602-3612.
- [19] 李松伟,王济华,杨科朋,等. TGF-β1 基因多态性与类风湿关节炎肺间质病变及中医证候的关联性研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(7):3043-3047.
- [20] 蒋卫民,朱长乐,刘健,等. 212 例高脂血症患者中医证候特点与 ApoE 基因多态性的相关性分析 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5): 1458-1460.
- [21] 王晓才,赵洪杰,董晓根,等. 甲型流感中医证候与体质 类型的相关性分析 [J]. 中医杂志,2016,57(2):149-153.
- [22] 刘璐,高颖. 应用 logistic 回归模型及重复测量方差分析法探讨缺血性中风证候要素与近期预后的关系 [J]. 中西医结合学报,2012,10(9):983-990.
- [23]潘志强,方肇勤,卢文丽,等. 不同品系 H22 肝癌小鼠 证候特征的比较研究 [J]. 上海中医药大学学报,2011,25(1):56-59.
- [24] 耿晓娟,张军平,高颖,等. 缺血性中风病急性期证候变化规律研究 [J]. 中华中医药杂志,2010,25(9): 1485-1487.
- [25] 李建生,张海龙,王海峰,等. 慢性阻塞性肺疾病证候 演变特点临床调查 [J]. 中医杂志,2017,58(9):772 -776.
- [26] 许文玉, 王伟, 郭淑贞, 等. 小型猪心肌缺血血瘀证动

- 物模型的复制方法 [J]. 中西医结合学报,2008,6(4): 409-413.
- [27]王勇,李春,啜文静,等. 基于小型猪冠心病慢性心肌 缺血模型气虚血瘀证的证候评价[J]. 中国中西医结 合杂志,2011,31(2):233-237.
- [28] 赵慧辉,郭书文,王伟. 病证结合动物模型判定标准的建立[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(6):365-367,373.
- [29] 冯玄超,郭淑贞,武志黔,等. 慢性心力衰竭模型大鼠 气虚血瘀证相关信息的评价 [J]. 中华中医药杂志, 2014,29(5):1563-1567.
- [30] 廉洪建,于雪,郑磊,等. 后负荷增加所致心力衰竭模型小鼠气虚证评价[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(5):594-597.
- [31] 阎晶璐,薛晓兴,李君玲,等. 肝纤维化肝气郁结证大鼠模型研究与证候时间窗方剂验证 [J]. 北京中医药大学学报,2016,39(11):893-901.
- [32] 薛晓兴,李玉波,廉洪建,等. 高血压肝火亢盛证动物模型相关指标的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(8):97-101.
- [33] GUO S, CHEN J, CHUO W, et al. A new biomarkers feature pattern consisting of TNF-α, IL-10, and IL-8 for blood stasis syndrome with myocardial ischemia [J]. Evi Based Complement Alternat Med, 2013: 130702. doi: 10.1155/2013/130702.
- [34] ZHAO H, CHEN J, SHI Q, et al. Metabolomics-based study of clinical and animal plasma samples in coronary heart disease with blood stasis syndrome [J]. Evi Based Complement Alternat Med, 2012: 638723. doi: 10. 1155/2012/638723.
- [35] 王娟,李中峰,赵慧辉,等. 冠心病不稳定心绞痛血瘀证患者尿液代谢组学特征的研究 [J]. 北京中医药大学学报,2012,35(4):284-288.
- [36] 赵慧辉, 王伟, 郭淑贞. 冠心病不稳定型心绞痛血瘀证的蛋白质组学 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(7): 545-548.

# The "Three Causes" Theory of Traditional Chinese Medicine Syndrome Formation

GUO Shuzhen, WANG Wei

School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029

**ABSTRACT** Syndrome is one of the core contents of the theoretical system of traditional Chinese medicine (TCM). Based on the objective evidence of modern TCM syndrome research and combined with TCM classic theories, the "three causes" theory of syndrome formation is proposed. That is, pathogenic factors, genetic constitution, and disease stage are the main factors that determine syndromes. From the "three causes" identification of syndromes, the preparation of animal models with the three-dimensional disease-syndrome combination, and the basic research of three-dimensional syndrome biology, the application results and prospects were explained.

Keywords syndromes "three causes" theory; pathogenic factors; genetic constitution; disease stage

( 收稿日期: 2020-03-17; 修回日期: 2020-05-08)

[编辑: 邓 媛]