

· 专家经验 ·

谢竹藩教授中医寒热辨证研究及
学术思想的继承与展望

李梦伊 李 宁 叶 晖 于 靖 谢莎莎 张学智

谢竹藩教授是全国著名中西医结合专家,在中西医结合思路、中医临床研究方法学、寒热辨证和寒热药性理论、脾虚本质、血瘀证及活血化瘀法临床应用、补肾法抗老防衰、中医名词术语英译等方面成绩卓著。笔者通过对谢竹藩教授从事的中医寒热辨证及相关研究进行整理回顾,现总结如下。

1 中医寒热理论溯源

寒热理论是中医学最早的理论渊源之一。谢竹藩教授在“读经典,走临床,拜名师”的中医临证学习中,深感寒热理论是贯穿于中医学基本理论体系的一条重要纲领,故以经典理论著作为原点,进而指导寒热理论的深入研究。

1.1 《黄帝内经》——肇始之端

《黄帝内经》标志着中医学基本理论体系的形成,是在古代朴素唯物辩证法思想的指导下,结合生命活动规律提出的理论原则和学术观点。寒热作为事物的属性,有其客观的物质基础。《黄帝内经》中用阴阳之间的哲学关系来阐释寒热,并提出了寒热致病的病因病机、临床特点及病证施治。《黄帝内经》以外感寒热病为研究对象,为其提供辨证施治的依据,并将寒热理论作为遣方用药的理论基础,构筑了中医学外感病的基本框架,亦作为内伤寒热病辨证施治的理论源头。可以说,《黄帝内经》中阐释的寒热理论对后世有深远的影响。

1.2 《伤寒杂病论》——典范之源

自《黄帝内经》之后,东汉张仲景致力于外感寒热病证的研究,创立伤寒学说。所著《伤寒杂病论》以六经作为辨证论治的纲领,使寒热理论更加系统化,或概其证、或言其症、或述病机、或论治法,并以之作为治疗疾病和方药配伍的重要指导原则,创立一系列方剂,堪

称寒热并用之典范而垂法后世。

1.3 宋金元明清——承前启后

在外感寒热的基础上,金元四大家李东垣创立的甘温除热和朱丹溪创立的养阴清热,使得内伤寒热的治法微露端倪。其后明清时期,八纲辨证作为一个独立的辨证纲领被确立下来,寒热理论及寒热辨证作为八纲的一部分亦得到更进一步的应用。明代医家张介宾所著《景岳全书》详论阴阳消长而为寒为热的错综变化,以表里、上下、虚实细述寒热之证。同一时期,温病学派日渐完善,认为外感热病是温热之邪致病,进而创立了以叶天士、吴鞠通为代表的卫气营血辨证和三焦辨证,使寒热理论进一步扩充,可谓承前人之所成,启后世之法门。

20 世纪 80 年代至今,全国各地医学界学者应用现代科学的知识和方法,从生理生化指标、基因表达、蛋白表达和代谢差异等角度,对中医学寒热的本质进行了长期研究,这些研究已由单一指标向多指标、由分散研究向系统研究发展,使传统的中医寒热理论得到了部分阐明。回顾寒热理论研究历程,谢竹藩教授可谓这一领域的先行者与开拓者。

2 对中医学“证”及寒热理论的理解

辨证论治是中医学理论体系的重要特征之一。中医学中的“证”是在中医学理论指导下以四诊所得的资料为依据,对患者所患疾病的病位、病性、病因、病机等方面的综合认识,是由多种要素所构成的,而且这些要素既可兼夹,还可传变或转化,使之形成完整的辨证,从而作为施治的充分依据。临床研究中,谢老强调要以中医学理论指导中西医结合的科研思路和试验设计,他认为在应用现代科学方法来研究“证”的本质时不能考虑采用单一的指标。单一的指标常只能反映“证”的某一要素,而不能全面说明该证的特性。另一方面,他认为构成某证的要素大多不是该证所独有,因此仅阐明某一要素的指标往往缺乏“证”的特异性。因此,在“证”的研究中往往需要并用逻辑中的契合法和差异法来寻求用某种现代科学指标观察的结果与“证”或其某要素之间的关系,所观察的指标越多,则

基金项目:北京市中医药薪火传承“3+3”工程“谢竹藩名老中医工作室”项目

作者单位:北京大学医学部第一医院中医、中西医结合科(北京 100034)

通讯作者:张学智, Tel:010-83572634, E-mail:zhang.xuezhi@263.net

DOI: 10.7661/CJIM.2015.01.0005

结论就越可靠^[1]。

经过历代医家的临证总结,中医学的辨证体系已趋完善,如八纲辨证、气血津液辨证、六经辨证、卫气营血辨证、三焦辨证、脏腑辨证等,其中“八纲辨证”是中医学最根本的辨证方法,即“阴阳(总纲)、表里(病位)、虚实(正邪)、寒热(病性)”,4 组对立中交互定位,从而确定疾病的基本状态。寒热作为中医辨证施治的纲领,是中医八纲辨证的两个重要方面。谢老认为,研究寒热理论的科学意义在于阐明其本质,将其提高到现代科学的层次,进一步对提高辨证施治水平和开拓新药发挥临床实践指导作用,使中医学学术思想和理论得到发扬。

3 寒热本质的临床研究

谢老对中医寒热本质的临床研究首先从临床测定生理指标入手,发现病证的寒热与植物神经的机能状态有关,然后从临床和动物实验两方面逐步深入探讨病证寒热和药性寒热的机制。

3.1 寒热辨证的物质基础

3.1.1 能量代谢方面 早年间有人提出,“寒”或“热”可以看作是以热量不足或热量过剩为其共同发病学原因的一种机体典型反应状态^[2]。但谢老认为,中医学所说的寒证和热证范围十分广泛,其证候可以局部症状为主而无体温的异常,故在寒证、热证的形成中除全身能量代谢变化外还可能还有其他机制存在。至于药性的寒热,当然更难根据其对能量代谢的影响全部加以概括。

3.1.2 神经系统——尿儿茶酚胺(CA) 中枢神经系统的功能变化不仅在一定程度上说明寒药和热药的作用,对探讨病证寒热的本质也具有意义。早年从植物神经的功能活动研究“证”的本质大多是结合阴虚和阳虚进行的^[3],但谢老认为值得探讨的是这些研究结果是反映阴虚阳虚本身,还是反映虚寒和虚热。故谢老带领课题组首次采用综合性生理指标计算植物神经平衡指数和测定尿中 CA,进一步通过各组患者(阳虚虚寒组、阴虚虚热组、气虚组、阴虚无热组、健康组)尿 CA 排出量的变化得出:尿 CA 的排出量所表示的交感-肾上腺髓质系统功能活动不反映病证的虚实,而与病证的寒热密切相关,即热证主要表现为交感增强,寒证表现为副交感增强或交感减弱。此外,不同脏腑的寒证和热证均分别可见尿 CA 的减少和增多,例如肾和脾胃的虚寒证时尿 CA 均减少,肺、肝、脾、胃等脏腑的实热证时尿 CA 均明显增多。同一脏腑的寒证和热证,尿 CA 排出量的变化迥然不同,例如脾胃虚寒者显著减少,脾胃气虚而无明显寒象,热象者接近正

常,脾胃病属热证者则明显增多^[4]。

3.1.3 内分泌系统——尿 17 羟皮质类固醇与皮质醇 研究较多的是肾上腺皮质激素,并在早期研究中发现阴虚患者尿 17 羟皮质类固醇偏高、偏低及分布范围广泛,可能与有无火旺、火旺程度及脏腑的不同有关^[3,5]。谢老通过研究证实,虚寒证患者尿 17 羟皮质类固醇降低,热证偏高,经治疗后随病情的好转而恢复正常,特别是在治疗中发生寒热转化的病例,尿 17 羟皮质类固醇与 CA 出现平行的变化,因此提出尿 17 羟皮质类固醇排出量的减低和增高与病证的寒热也存在密切关系^[4,6]。在动物实验中也证明用寒药复方和热药复方引起尿 CA 变化的同时,尿 17 羟皮质类固醇亦出现相应的变化^[7]。在病证寒热的研究中已有初步资料表明,非肾上腺疾病的虚寒证患者血浆皮质醇含量接近正常,但血白细胞糖皮质激素受体(GCR)的含量则显著减少。虚热证患者的 GCR 的含量在正常范围,而血浆皮质醇含量增高。用血浆皮质醇与 GCR 的乘积作为综合考虑的指标,则可见虚寒证与虚热证的差别十分明显,前者较正常组显著降低,后者增高^[8]。

3.1.4 前列腺素 E、F 谢老在用放射免疫法测定虚寒证、虚热证及健康人尿中前列腺素 E₂(PGE₂)、前列腺素 F_{2α}(PGF_{2α})排出量的研究中发现,虚寒证患者尿中 PGE₂ 排出量下降,PGF_{2α} 排出量增加,PGE₂/PGF_{2α} 比值明显下降;而虚热证患者尿中 PGE₂ 排出量增加,PGF_{2α} 排出量无明显变化,PGE₂/PGF_{2α} 比值升高^[9]。

3.1.5 尿环核苷酸 谢老在比较了虚寒证、虚热证和实热证 3 组患者尿环核苷酸的排出量时发现:虚寒证者环-磷酸腺苷(cAMP)较正常降低,环-磷酸鸟苷(cGMP)增高,cAMP/cGMP 比值明显下降,虚热证者和实热证者 cAMP 均增高,而以实热证者更为明显^[10]。

可见,临床中重点是结合病证的寒热观察尿中交感神经递质、部分前列腺素和环核苷酸等的排出量,结果发现寒证者 CA 和 17-羟皮质类固醇排出量减少,PGE₂ 降低,PGF_{2α} 增高,PGE₂/PGF_{2α} 比值下降,cAMP 降低,cGMP 增高,cAMP/cGMP 比值明显下降。热证者 CA 排出量增多,PGE₂ 和 PGE₂/PGF_{2α} 比值增高,cAMP 增高,以上结果说明交感-肾上腺功能活动增强在热证的形成中起重要作用,其活动减弱及副交感兴奋性增强在寒证的形成中起重要作用,而且植物神经的机能变化与病证的寒热有特异性关系。

3.2 寒凉药与温热药的物质基础及作用机制

在药性研究的动物实验中,选用有代表性的寒性药(如黄连、黄柏)和热性药(如附子、肉桂)给大鼠灌

胃,实验表明寒药能使 CA 排出量明显降低,热药使 CA 明显增高^[7]。灌胃知母、黄柏使血清、肾上腺和脑内多巴胺 β 羟化酶(D β H)活性降低,灌胃附子、干姜、肉桂使血清、肾上腺和脑内 D β H 活性增强,说明这些药物是作用于 D β H 而影响肾上腺和脑内去甲肾上腺素合成的^[11]。灌胃寒药和热药后还发现,前者使脑内 5-羟色胺含量增多,痛阈增高;后者使脑内去甲肾上腺素和多巴胺增多,痛阈降低^[12]。以上实验说明药性寒热与其对植物神经系统的作用有关,而且这种作用具有中枢性机制。

病证的寒热性质既是中医辨证施治之纲要,又为区分药性寒热之基础。当时对此重要的中医理论进行研究尚不多,将前列腺素 E、F 应用于此项研究者尚未见报道。谢老根据已有的研究背景和扎实的中、西医学功底,以中医寒热辨证为着眼点,率先应用神经内分泌学和分子生物学方法,探讨和阐明寒证、热证的发生机制,为中西医结合的研究开拓了新的思路。

4 寒热辨证与临床

4.1 寒热辨证与脾胃病证型

为深入探讨不同寒热证型脾胃病患者交感—肾上腺髓质活动功能,对 134 例脾胃病患者测定了尿中儿茶酚胺的排出量,并与 26 名健康人进行比较,结果表明,若患者不按寒热辨证分组,其尿中 CA 排出量均值与健康人接近;而无论何种疾病(实验病种包括慢性胃炎、十二指肠球部溃疡、胃溃疡、复合溃疡),其热证组尿中 CA 排出量均增加,寒证组尿中 CA 排出量均降低;热证组(虚热者或气郁、湿郁、血瘀所致实热者)尿中 CA 排出量与虚实无关。经中医辨证治疗后,热证组尿中 CA 排出量有明显降低,寒证组有明显增高^[13]。

4.2 寒热辨证与消化性溃疡

相同的研究结果在消化性溃疡的临床实验中同样得到证实,消化性溃疡患者呈热证者尿中 CA 排出量明显增多,呈寒证者明显减少,无明显寒热证候者变化不大,说明热证者交感—肾上腺髓质机能活动增强,CA 分泌量增多;寒证者交感—肾上腺髓质机能活动减弱,CA 分泌量减少,副交感神经功能活动偏亢。除迷走神经紧张在溃疡病病程中起作用外,以 CA 排出量为表现的交感—肾上腺髓质机能失调在溃疡病的病因中也有一定作用^[14]。因此,溃疡病辨证为寒证时,治疗应以提高交感—肾上腺髓质机能活动或降低副交感神经机能活动为宜,热证时则以降低交感—肾上腺髓质机能活动或提高副交感神经张力为宜。中药治疗溃疡病的疗效机制,可能通过调节交感—肾上腺和副交感神经系统间的关系,调整 CA 等分泌量和副交感

神经紧张性,还可能调节其他因素,促进溃疡愈合。基于此,谢老根据寒证、热证与肾上腺皮质(肾上腺皮质受垂体和下丘脑下部控制,而肾上腺髓质通过交感神经也受丘脑下部调节)机能状态相关的研究^[6],以及 1983 年 Athow A 等^[15]提出球部溃疡患者可能有垂体—肾上腺轴敏感性增高的问题,推测溃疡病患者寒证、热证表现与丘脑下部和垂体的机能活动也有关,胃酸分泌增多不单纯是迷走神经张力亢进所致。

用微观指标反映证的区别,进而探讨其本质是谢竹藩教授研究寒热理论的主要科研思路。在对 48 例十二指肠溃疡患者进行寒热理论的研究中发现,热证组幽门螺杆菌(Hp)感染及感染密度明显高于寒证组;急、慢性炎症程度在热证组较寒证组重;白细胞介素-8(IL-8)在热证组胃黏膜中明显高于寒证组及无明显寒热证组,提示溃疡病寒热证型与 Hp 感染、急慢性炎症程度明显相关。IL-8 可能是寒证与热证形成的机制之一^[16]。研究进一步在胃镜下作胃窦部活检,测定胃黏膜组织 IL-8 及 IL-6,并测定肿瘤坏死因子(TNF)、丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO),然后进行对比分析,并与 10 名正常胃黏膜活检标本作比较,结果发现:热证组胃黏膜 IL-8、TNF、MPO 及 MDA 较寒证组增多;IL-6 与寒热辨证无明显关系,因此提出炎症因子 IL-8、TNF、MPO 及 MDA 与中医寒热辨证有一定的相关性,可能是中医寒热证型形成的物质基础之一^[17]。基于此,在对 80 例急性期十二指肠溃疡病患者进行寒热辨证的观察中可见:十二指肠溃疡急性期患者中,热证多于寒证,且急性期的十二指肠溃疡病患者存在自然杀伤(NK)细胞的异常,热证 NK 细胞高于正常对照组。此研究说明十二指肠溃疡急性期热证的自然免疫功能异常较寒证重,是本虚标实的表现^[18]。

5 结语及展望

纵观我国中西医结合发展已过数十载,在病证结合、方证结合等诸多领域已取得显著成果。中医学的理论精髓和核心为辨证施治、审证求因,其中寒热是最根本且最重要的理论纲领之一。谢老等前辈关于中医寒热本质的理论研究为后人提供了更广阔的研究思路,使中医寒热理论得到了现代科学的进一步阐释。笔者有幸整理这位耄耋老人有关寒热理论的研究及学术思想,在前辈的启迪下,笔者认为,有关中医寒热理论研究的维度可进一步扩展。

5.1 中医寒热体质的物质研究 中医“证”是固定的,它是由(寒热之性)外邪与(寒热之体)内因及(寒热偏性)施治相互作用而形成的人体疾病的相对稳定模式。但“证”又是变化的,随着内外因素(寒与

热)各自力量消长,表现为寒与热、正与邪、表与里、虚与实诸矛盾对立、渗透、融合及转化,决定着疾病向愈、稳定或加重^[19]。中医体质是人体生命过程中,在先天禀赋和后天获得的基础上所形成的形态结构、生理功能和代谢方面综合的、相对稳定的固有特质^[20],是对某些疾病易感性及倾向性的理性概括,是疾病发生发展的内在因素,是寒热病证形成的一般规律。近代研究已证实,寒热体质在机体温度感知、伴随行为、体内相关指标等变化的差异,是造成寒热体质或寒热证候存在不同外在表征的基础。此外,基因组学的研究报道,寒热体质不同的大鼠之间乙酰胆碱酯酶、 H^+ -ATP 酶、胰岛素 2 表达和硫氧还蛋白还原酶 1 基因表达存在差异;虚寒证患者与同家系中的健康人比较,与能量代谢相关的差异表达基因达 15 个^[21]。目前相关研究表明,中医寒热体质可能是基因组和蛋白组背景的整体反应,但仍需进一步探讨。

5.2 中医寒热辨证与疾病 随着时代的发展,人类疾病谱在日益变化,如何建立中医寒热辨证与现代疾病(如糖尿病、代谢综合征等)的理论桥梁,仍需探讨和研究。

5.3 系统生物学与中医寒热理论研究 系统生物学概念于 1999 年由美国科学院院士 Leroy Hood 提出,是指对一个生物系统中所有组成成分(基因、mRNA、蛋白质、代谢物等)的构成及其在特定条件下这些组分之间的相互关系的研究^[22]。这与中医学理论最具特色的“整体观”、“恒动观”、“辩证观”,和谢老主张的研究思路不谋而合。有学者提出,对于中医寒热证候本质研究,要克服实验方法与技术的局限性,把中医药学传统理论与现代生命科学的新理论和新技术结合起来,引入系统生物学的思维和方法,综合利用中医学、分子生物学、生物信息学、计算机科学等方法,从“整体观”出发研究八纲辨证中寒热两证的科学内涵,找到寒证与热证形成和变化的客观物质基础,为寒热辨证提供客观的证据和参考指标^[23]。

参 考 文 献

- [1] 谢竹藩. 从寒、热证研究论“证”的综合结构及其研究方法[J]. 中国医药学报, 1987, 2(2): 52-53, 62.
- [2] 侯灿. 八纲病理生理学基础初步探讨[J]. 中医杂志, 1964, 6(12): 32.
- [3] 万叔援. 阴虚火旺与 17 羟皮质类固醇、儿茶酚胺排泄量的观察[J]. 中华医学杂志, 1979, 59(12): 722.
- [4] 谢竹藩, 马澜, 马剑鸣, 等. 从虚证患者尿中儿茶酚胺量探讨病证的寒热[J]. 中西医结合杂志, 1988, 8(11): 647-649.
- [5] 赵伟康, 万叔源, 周治平. 甲亢患者阴虚火旺证的初步研究[J]. 上海中医药杂志, 1982, 16(7): 43.
- [6] 梁月华, 谢竹藩. 中医寒热本质的初步研究[J]. 中华医学杂志, 1979, 59(12): 705.
- [7] 梁月华, 王晶, 谢竹藩. 寒凉药与温热药对交感神经肾上腺及代谢机能的影响[J]. 北京医科大学学报, 1987, (1): 54-56.
- [8] 张广宇, 谢竹藩. 虚寒与虚热证患者血浆皮质醇及其受体观察[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(11): 664-665.
- [9] 郭宇光, 谢竹藩. 虚寒证、虚热证患者尿 PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ 排出量的临床观察[J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(10): 593-595.
- [10] 谢竹藩, 唐子进, 马珩. 从尿中儿茶酚胺及 cAMP、cGMP 的排出量探讨中医寒证、热证的本质[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(11): 651-654.
- [11] 梁月华, 王传社, 章云津. 寒凉和温热药复方及知母对交感神经系统的作用与机制探讨[J]. 中药通报, 1988, (11): 48-50.
- [12] 梁月华. 电刺激对寒证、热证动物痛阈及惊厥阈值的影响[J]. 中医杂志, 1982, 23(11): 68.
- [13] 庞宁海, 谢竹藩, 钮淑兰, 等. 脾胃病寒证和热证本质的探讨[J]. 中医杂志, 1988, 29(9): 56-59.
- [14] 庞宁海, 谢竹藩, 钮淑兰, 等. 消化性溃疡的寒热辨证和治疗观察[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(11): 652-654.
- [15] Athow A. Do the supraronal play a role in duodenal ulcer disease? [J]. Gut, 1983, 24: A470.
- [16] 张学智, 纪保安, 陈宝雯, 等. 幽门螺杆菌、炎症、白介素-8 与十二指肠溃疡的寒热辨证[J]. 中医杂志, 1998, 39(10): 616-618.
- [17] 张学智, 纪宝安, 陈宝雯, 等. 炎症因子与十二指肠溃疡寒热辨证的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(5): 12-14.
- [18] 张学智, 年卫东, 王学美, 等. 十二指肠溃疡急性期寒热辨证与外周血 NK 细胞关系研究[J]. 新中医, 2002, 34(3): 34-35.
- [19] 李赛美. 寒热证——张仲景临证思维方式探微[J]. 广州中医药大学学报, 1997, (1): 2-5.
- [20] 中医体质分类与判定(ZYYXH/T157-2009)[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 3(4): 303-304.
- [21] 殷玉婷, 李晓婉, 董杨, 等. 中医药寒热本质的生物学基础研究进展[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(12): 1328-1335.
- [22] 陈海彬, 程海波, 卢伟, 等. 系统生物学是中西医结合的桥梁[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 119-124.
- [23] 周玉平, 杨萍. 中医寒热证本质研究与系统生物学[J]. 中医研究, 2008, 21(5): 6-8.

(收稿: 2014-01-17 修回: 2014-09-15)