

以血瘀证为切入点进行中医证候规范及其生物学基础研究^{*}

★ 王庆国 (北京中医药大学 北京 100029)

摘要:证候是中医诊断和治疗疾病的基础科学问题,血瘀证在证候研究中最具代表性,以血瘀证为切入点,研究证候的规范及其与疾病、方剂的相关性,阐明证候的科学内涵,具有重要意义。寻找证候的生物特征组合演化规律是证候研究的新思路,病证结合、方证相应是证候研究的重要途径,多因素信息处理方法和复杂系统模型是证候研究的新方法。提取证候因素,建立辨证方法新体系,寻找证候的生物特征及其组合规律,探索证候多因素信息处理的方法,建立证候的复杂系统模型是研究的重要内容及必须解决的关键问题。

关键词:血瘀证;中医证候;生物学;基础研究

中图分类号:R 2-02 **文献标识码:**A

1 证候规范及其生物学基础研究的思路与方法

中医学是最具中国特色的生命科学,具有独特的理论体系和丰富的临床经验,在我国医药卫生事业中占有十分重要的地位。

辨证论治是中医理论体系的特色和临床医学的精华,证候是中医认识和治疗疾病的基础与依据。因此,证候的研究是中医理论和临床研究的核心与关键。在中医理论体系的发展中,逐步形成了八纲、气血津液、脏腑等多种辨证方法,分别从不同侧面辨识证候,因此,临床上存在有不同层次的证候类型。如气虚证、血瘀证等,是反映疾病性质的基本证,心证、肺证等反映了疾病的部位,痰瘀互结、气虚血瘀等则是由基本证组成的复合证。

心脑血管疾病至今仍然是严重危害我国中老年人健康的复杂性重大疾病,也是世界医学领域的难题。我国每年新增冠心病例 140 万,其中死亡 77 万;脑卒中病例 200 万,死亡 63 万。而我国防治这些复杂性重大疾病的水平远远落后于西方发达国家,甚至不及欧洲中等发达国家的水平,如美国脑卒中后致残率为 51%,芬兰为 63%,我国则高达 70%~80%。

血瘀证是中医临床中的常见基本证候,是心脑血管疾病发病的共同的病理生理基础,以血瘀证为切入点,研究证候的规范及其与疾病、方剂的相关性,是我国健康事业的重大需求,不仅会对提高我国防治心脑血管等重大疾病的水平产生重要影响,而且将为证候的研究提供一种示范模式,对逐步阐明证候的科学内涵,促进中医药现代化具有重要意义。

1.1 证候是中医诊断和治疗疾病的基础科学问题

辨证论治是中医理论的核心,证候是对疾病病理生理变化整体反应状态的概括,是辨证的结果和论治的依据。证候在概念上是以候为证,以象为素,具有内实外虚、动态时空、多维界面的特征。所谓“实”是指最能反映证候病机的权重最大的关键内容,是群体在某一特定病变过程中所具有的共性症状信息,是治则干预的依据。“虚”是指某一患者所表现的一系列个性化症状信息,对干预原则和方法具有一定影响作用。而共性症状信息是证候诊断的基础和治疗的依据。然而,由于证候诊断主要依靠望、闻、问、切的四诊信息,其敏感性差、受主观因素影响较大,从而影响了证候诊断的客观性和规范化,阻碍了辨证论治理论的推广应用和诊疗水平的提

^{*} 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目。

作者简介:王庆国,医学博士,教授,博士生导师,现任北京中医药大学副校长,长期从事中医临床基础研究。

高。

目前中医临床辨证依然遵循古代医家根据当时条件下疾病的特点创立的各种辨证方法,诸如气血辨证、六经辨证、三焦辨证、脏腑辨证、病因辨证。据此所辨证候千余种,但其统一表述的名称不足 10%。证候诊断是在证候名下提出的,由症、舌、脉等决定的,若证候分类与名称不统一,证候诊断则无从统一,给临床医生的学习掌握带来很大困难,严重影响了中医诊疗水平的提高。

既往已建立了若干证候规范;有关证候的生物学基础研究偏重寻找证候的特异性理化指标,重视一病多证的诊疗方案研究模式,忽视了不同疾病同一证候的共性特征;研究所采用的统计学方法难以从海量数据或多因素中提取证候的生物特征及其组合规律;单纯的生物学研究也不足以揭示证候各种特征变量之间的相关性及其整体特征演化规律,以至于证候研究经历大约 50 年后仍然没有取得令人满意的突破。

因此,建立被认可、能推广、立得住的证候诊断规范,构建新的统一的辨证方法,揭示证候的生物学基础,是提高临床疗效,促进中医现代化和发展我国健康事业的重大需求,对整个生命科学具有重要意义。

1.2 血瘀证在证候研究中最具代表性,且有较好的工作基础

血瘀证是多种复杂性重大疾病的共同证候,在冠心病中占 87%、脑卒中中占 73%。可以说,研究血瘀证是我国防治复杂性重大疾病的重大需求。另一方面,在中医各种辨证体系中,血瘀证属气血津液辨证的血证,属八纲辨证的实证,属脏腑辨证的心、脑等重要脏腑的共有证。可以说,血瘀证也是中医诊断和治疗疾病的重大基础,是证候研究的具有代表性的切入点。血瘀证的现代研究始于上世纪 60 年代,研究焦点主要集中在依据四诊信息的证候诊断标准和疗效评价方案,并从临床和实验室对人体和动物模型进行了生物学方面的有益探索。最近的血瘀证诊断标准是 1986 年中国中西医结合会颁布的,日本也于 1987 年发表了血瘀腹证诊断标准。血瘀证的现代生物学基础研究以心血瘀阻、脑脉瘀阻等入手,进行了从脏腑功能、器官形态、生理生化等方面的系列研究,初步发现血液粘度增高和微循环障碍等与血瘀证有关,而且血瘀证与活血化瘀的研究获得了 2003 年度国家科技进步一等奖。这些为我们的进一步研究奠定了较好的基础。然而,上述诊断标准本身尚不尽完善,已不能完全适应当今临

床和研究的需求;有关血瘀证的生物学检测指标的确定比较宽泛,或用单一指标代替血瘀证的全部内涵,血瘀证的研究也未涉及生物特征组合规律和复杂系统意义下的证候整体特征演化规律等方面的问题。因此,进一步从生物学、信息学和复杂系统科学角度研究包括血瘀证在内的证候规范及其与疾病、方剂的相关性等问题,就显得非常必要。

1.3 寻找证候的生物特征组合演化规律是证候研究的新思路

中医学认为“有诸内必形诸外”。证候既然是有规律的病理生理过程,就必然有其规律性的物质和信息基础。证候形之于外的是四诊宏观信息,而证候的内在物质和信息基础是什么,至今并不清楚。证候的诊断依据是以四诊信息为主的多层次生物特征组合而成,各种生物特征变量之间的相关性构成了不同的生物特征组合,如舌尖瘀斑、心前区疼痛与舌淡、苔薄白、少气乏力、心悸自汗等信息组合,是心气虚血瘀证;而舌体瘀斑、舌苔黄腻厚浊与头晕目眩、半身不遂或麻木等信息组合,则为风痰阻络证。不同的组合表现为不同性质和部位的证候。然而,一个证候的生物特征组合是什么?尤其是从整体、器官、组织、细胞到分子等不同层次的生物信息是如何组合而共同发挥作用的,更不得而知。证候与疾病、方剂效应之间的依存关系,反映了证候各种特征变量之间的相关性及其整体特征演化规律。然而,如何揭示证候各种特征变量之间的相关性及其各种条件下的证候整体特征演化规律,现在也不清楚。因此,研究证候的生物学特征组合演化规律,不仅为疾病的诊断和防治提供特异性强、敏感性高和可操作的生物学依据,也将对证候概念的理论诠释产生重要影响,是证候研究的新思路。

根据以往研究结果,我们提出如下假说:证候是对机体病理生理整体反应状态的概括,以候为证,以象为素,病证结合、方证相应,是建立辨证方法新体系的依据;证候的诊断依据由广义症状集,即以四诊信息为代表的宏观子集和以神经内分泌免疫调节网络中的有效生物特征为代表的微观子集所构成;证候是建立在广义症状集上的映射,各种特征变量之间具有内在联系,是一个动态的复杂系统。

本项目将以上述假说为指导,以血瘀证为切入点,利用现代生物学、信息学和复杂系统科学的理论和方法,求证证候与疾病、方剂的相关性,揭示证候的生物学基础,为证候诊断规范与疗效评价标准提供现代科学依据。

1.4 病证结合、方证相应是证候研究的重要途径

近几百年来,自然科学在认识物质世界的客观规律,特别是深层结构方面取得了辉煌的成就,极大地推进了人类文明的进程。在这一过程中,自然科学本身不得不被分解为越来越多的学科,而且学科之间常常彼此孤立地进行研究。然而,正如著名物理学家普朗克所说,“科学是内在的整体,它被分解为单独的整体不是取决于事物的本身,而是取决于人类认识能力的局限性”。

证候不是一个孤立的实体,而是对四诊信息表达的疾病病理生理阶段的整体反应状态的概括。不同疾病的证候分类具有某种程度的重叠或相似性,如冠心病、脑卒中都有血瘀证,这种相似或相同的证候必定基于相同或相似的病理生理基础,这便是中医学所谓“异病同证”。同样,一种疾病不同的发展阶段中可出现不同的证候,如脑卒中除常见风痰阻络证外,也出现肝阳上亢、痰蒙清窍、痰热腑实等证候,这种差异必然反映了脑卒中不同的病理生理状态,这便是中医学所谓“同病异证”。正是证候与疾病存在的不可分割的联系,因此,从病证结合角度来研究证候规范,是把证候作为一个与疾病相关的整体来研究的重要途径。

证候是处方的依据,而方剂又是检验证候诊断是否正确的手段,尤其利用有效方剂来干预证候是证候研究的另一重要途径。实际上,中医学针对证候的治疗是对机体病理生理整体反应状态的一个调节过程。如冠心病、脑卒中虽为不同的疾病,若其病理生理变化的整体反应状态表现为血瘀证,那么,采用活血化瘀方剂进行治疗都可取得同样的效果。这便是中医学所谓的“异病同治”。在此,血瘀证不仅是不同疾病的共同特征,也代表了一种疾病的不同病理阶段,是活血化瘀方剂应用的依据。

因此,病证结合,可探讨疾病病理生理变化与证候诊断规范及其生物特征组合的关系;方证相应,可研究方剂治疗效应的物质和功能基础,从而加深对证候的生物学基础的认识,并为建立证候的诊断标准与疗效评价体系提供依据。

1.5 多因素信息处理方法和复杂系统模型是证候研究的新方法

从现代信息学角度来看,证候主要由以四诊信息为代表的宏观症状子集和包括分子生物学在内的病理生理等生物特征为代表的微观症状子集所构成。提取任何证候的生物特征必然涉及对四诊信息、致病因素、病理生理参数、基因和蛋白表达等多层次信息的分析处理。由于这些生物信息与证候之间并非单一的线性关系,而具有非线性复杂系统的

特性,现有的数据处理方法尚不能完全解决在证候的多因素信息分析中经常会遇到的诸如有效因素组合爆炸,小样本分析和数据缺失等困难。采用多因素信息处理方法如核函数、支持向量机解决小样本分析问题,聚类分析、自举等方法解决组合爆炸问题,用回归分析、多元归因(multiple imputation)等方法解决数据缺失问题,便有可能解决这些证候研究的难题。

从复杂系统科学角度来看,证候是建立在广义症状集(包括以四诊信息为代表的微观子集和以现代生物特征为代表的微观子集)上的映射,各种特征变量之间存在着复杂的内在联系,是一个动态的复杂系统。证候是四诊信息集合上的一种映射,这类映射的集合形成证候空间。我们对血瘀证的研究,除四诊信息外,将从基因、蛋白质、细胞、组织、器官、整体多层次上收集各类生物学信息,构成广义症状集。广义症状之间交互作用,形成了一个复杂的动态演化系统,这类动态系统及其演化过程可以通过抽象神经自动机实现。因此,通过建立血瘀证的抽象神经自动机模型,可以揭示血瘀证的发生、转化机制。熵理论,特别是复杂系统的熵分划理论和基于相对熵最小化的智能系统理论,是研究复杂系统各种特征变量之间的相关性并揭示复杂系统整体特征演化规律的理论,建立血瘀证与疾病、方剂关联的熵演化模型,对于揭示证候与疾病、方剂之间非线性的复杂系统联系及其整体特征演化规律具有重要价值。

2 拟解决的关键科学问题与主要研究内容

2.1 拟解决的关键科学问题

2.1.1 提取证候因素,应证组合,建立辨证方法新体系 证候分类的最小单元是证候因素。据初步研究,基本的证候因素有30多个。临床上证候多由二种或以上证候因素组合而成,如风+痰,或风+痰+气虚等。因此,运用降维升阶方法,提取证候因素,研究应证组合的规律,规范证候的名称、分类、诊断、辨证的程序与辨证行为等内容,是建立辨证方法新体系所要解决的关键科学问题。

2.1.2 寻找证候的生物特征及其组合规律 这是从生物学角度诠释证候的内实外虚特征所要解决的关键科学问题。证候的诊断依据由以四诊信息为主的整体、器官、组织、细胞、分子等多层次共性生物特征组合而成,各种生物特征变量之间的彼此联系、相互影响构成了不同的生物特征组合。因此,如何提取多层次生物学特征,探索这些特征的组合方式,反映这些特征在不同证候、不同疾病以及不同方剂干

预下的组合规律就成为必须解决的关键科学问题。

2.1.3 建立证候多因素信息处理的方法 提取证候的生物特征和特征组合必须采用多因素信息处理方法,而非一般统计学方法所能胜任。多因素信息分析会遇到由于有效因素过多但资源有限,只能采集有限样本而出现组合爆炸、小样本分析和数据缺失等困难,如何采用合适的数据分析方法是本项目处理多层次多因素生物信息需要解决的关键科学问题。本项目拟采用多因素信息处理方法,如核函数、支持向量机等方法解决小样本分析问题,聚类分析、自举等方法解决组合爆炸问题,用回归分析、多元归因等方法解决数据缺失问题。

2.1.4 建立证候的复杂系统模型 证候诊断依据中的各种特征变量之间的相关性以及证候与疾病、方剂效应之间的关系,反映了复杂系统意义下的证候整体特征演化规律。因此,利用复杂系统科学理论和方法,建立符合整体特征的复杂系统模型,是诠释证候的复杂系统整体特征演化规律需要解决的关键科学问题。为此,我们将建立以广义症状集为基础的抽象神经自动机证候模型,揭示证候发生机制、转化规律;建立以证候与疾病、方剂关联的复杂系统为基础的熵演化模型,揭示证候与疾病、方剂效应关联的复杂系统整体特征演化规律。

2.2 主要研究内容

2.2.1 证候规范与辨证方法体系的研究 一是运用文献学方法,通过数据挖掘,诠释证候概念与特征。证候概念诠释重点是以“候”为证,以“象”为素的内涵及其在辨证中意义;证候特征诠释重点是证候的共性特征,其核心是内实外虚。所谓“实”是指最能反映该证候病机的权重最大的关键内容,是群体在某一特定病变过程中所具有的共性症状信息,是干预的依据;所谓“虚”是指具体某一患者所表现出的一系列个性化症状信息,对于干预原则和方法具有一定的影响作用。

二是运用降“维”升“阶”方法,研究证候因素、应证组合,完善和建立辨证方法体系。提炼证候因素的方法主要在文献调研的基础上,进行专家问卷与临床调研,提取包括外感六淫、内生五邪、气血相关、阴阳相关等 30 个左右的基本证候因素,各证候因素与各种辨证方法均可相互交叉组合,从而构建辨证方法新体系,该体系由证候的名称、分类、组合规律、诊断、辨证的程序与辨证行为等内容组成。

2.2.2 病证结合的诊断标准与疗效评价体系的研究 分别以冠心病和脑卒中为对象,遵循 DME 原则,开展临床流行病学调查,开展病证结合的诊断标

准和疗效评价体系的研究,构建临床研究的技术平台。

病证结合诊断标准研究:在研究冠心病心绞痛或缺血性脑卒中常见证候分布情况、各种生物信息与证候关系等基础上,建立包括血瘀证在内的证候量化诊断标准。

病证结合疗效评价体系研究:在研究冠心病心绞痛或缺血性中风常见证候的相应方剂效应的基础上,建立包括血瘀证在内的证候疗效评价体系及其疗效判定标准。

2.2.3 证候的生物学基础研究 一是以冠心病、脑卒中之血瘀证患者为主要研究对象,探讨异病同证之血瘀证的共性生物特征组合;以缺血性脑卒中血瘀证复合型患者如痰热血瘀证、气虚血瘀证为主要研究对象,探讨不同血瘀证复合型的共性生物特征组合;通过病证结合血瘀证动物模型研究,探讨不同方剂治疗血瘀证的差异效应特征组合。这些生物特征主要包括共性症状信息、血液(包括血脂、血糖、溶血磷脂、凝血系统相关蛋白、血流动力学、血液流变学)、络脉(如微循环、内皮细胞、血管活性物质等)、脏腑(如脑影像和脑血流图、脑循环系统的形态和功能变化等),以及具有非特异性整体调节功能的神经-内分泌-免疫网络紊乱的蛋白质、小分子多肽子群等表达水平等。在上述基础上,初步阐释血瘀证的生物学基础和血瘀证与疾病、他证、方剂效应的关系。

二是以冠心病、脑卒中之血瘀证患者为主要研究对象,进行血瘀证的蛋白质组学研究,寻找脑缺血、心肌缺血/血瘀证蛋白质生物特征基础上,揭示与血瘀证相关的蛋白质群;通过血瘀证病证结合模型动物蛋白质的生物特征的方剂反证研究,进一步验证与血瘀证相关的蛋白质群;通过进行血瘀证家系的研究,从典型冠心病家族史患者中筛选若干个冠心病血瘀证家系,分析其血瘀证的家系特点和初步揭示血瘀证的遗传学基础。

2.2.4 证候的信息处理方法和复杂系统模型研究 以证候的多因素信息处理及其方法为主要研究内容,从信息学角度求证证候与疾病、方剂的相关性;同时,通过证候的复杂系统建模,揭示证候发生、转化机制以及证候与疾病、方剂相关的整体特征演化规律。

利用多因素信息处理方法,针对证候及方剂效应的多层次生物学信息,进行病、方、证及其相互关系的多层次信息整合,研究证候的生物特征、组合效应、方剂干预效应等多因素生物信息处理方法;研究

血瘀证的生物特征、特征生物学尺度、特征表现形式、证候亚型的特征等多因素生物信息提取方法;证候的诊断决策方法等,为证候的生物特征组合提供有效的信息研究方法和技术平台。

利用抽象神经自动机理论和方法,构建出关于证候的抽象神经自动机模型,揭示证候产生机制及其转化规律;运用复杂系统分划的熵方法和相对熵最小化原理,建立证候与疾病、方剂关联的复杂系统熵演化模型,研究各种特征变量在证候诊断依据中的贡献度,某一证候与几种疾病、几个方剂效应之间的相关理论及其总体特征演化的基本规律。

3 研究目标

3.1 总体目标

诠释证候概念,建立辨证方法体系,提高临床诊治水平;基本揭示血瘀证的生物学基础,完善和建立证候研究的技术平台,为中医证候的进一步研究奠定基础。

3.2 五年预期目标

诠释证候新概念;提取证候因素、应证组合,建立辨证方法新体系;制定冠心病心绞痛、缺血性脑卒中的病证结合诊断标准和疗效评价体系;提取血瘀证的生物特征及其基本组合;揭示复杂系统意义下的证候发生和整体特征演化规律;建立证候生物特征及特征组合的提取方法;初步阐释血瘀证与疾病、他证和方剂效应的相关性。

3.3 五年内所要达到的指标

(1)采集2000例以上病例的多层次信息;(2)基本完成辨证方法体系的建立;(3)完成冠心病心绞痛、缺血性中风的病证结合证候诊断标准和疗效评价体系的建立;(4)初步揭示血瘀证的生物特征及其基本组合;(5)构建证候的复杂系统模型;(6)建立证候生物特征及特征组合的提取方法;(7)初步阐释血瘀证与疾病、他证和方剂效应的相关性(8)培养一支高素质的、多学科交融的科技人才队伍;(9)发表论文300篇左右,其中SCI、ISTP等收录50篇左右,申请专利5项以上。

4 理论上可能的突破与社会贡献

4.1 理论上在哪些方面可能取得何种程度的突破

(1)提取证候因素,应证组合,建立辨证方法新体系;

(2)从病证结合和方证相应角度,寻找出异病同证的生物特征组合和异病同治的效应特征组合;

(3)利用抽象神经自动机模型,揭示证候发生转化机制,并利用熵演化模型揭示证候各种特征变量之间的相关性及其整体特征演化规律,促进证候发

生、演化规律的新观点产生;

(4)在中医学、生物学、信息学和复杂系统科学研究的基础上,诠释证候概念。

4.2 对解决国家经济和社会发展面临的重大问题所作出的贡献以及相关成果

目前,证候概念的诠释混乱,辨证方法和证候分类方法复杂,不易传承与推广,严重制约着中医药学术的发展和临床水平的提高,影响了人才培养和中医药国际化。因而,证候概念的诠释和建立被认可、能推广、立得住的辨证方法新体系,对改善这种现状,提高中医整体的医疗水平,推动中医药的现代化和国际化的进程具有重要意义。

冠心病心绞痛、缺血性脑卒中等心脑血管病是严重危害我国中老年人群健康的复杂性重大疾病,每年大约有77万人死于冠心病,有140万人受冠心病所累;每年新增脑卒中患者200万人,其致死率70%~80%,每年死亡63万人。血瘀证是这些疾病的常见证候,在冠心病中占83%,在脑卒中占76%。通过干预或治疗血瘀证,既可以缓解这些疾病的病情,促进患者康复,提高生存质量,又可以加深对这些疾病病理生理基础和相应药物的药效及其局限的理解,拓展新的研究领域,丰富生命科学内容,增加服务总量,提高服务水平,对血瘀证相关心脑血管病的防治产生重要影响。

5 研究思路与技术路线

5.1 总体研究思路

在中医辨证论治理论指导下,以点面结合、纵横交叉、病证结合、方证相应为总体研究思路。所谓点面结合,是以建立辨证方法新体系为面,以血瘀证为切入点,揭示血瘀证的发生、转化机制以及与疾病、方剂相关联的复杂系统整体特征演化规律。所谓纵横交叉,是以冠心病、脑卒中的证候诊断标准和疗效评价体系研究为纵,以超越疾病界限,从寻找血瘀证的生物学基础为横。通过病证结合,从冠心病、脑卒中的气虚血瘀证、痰瘀互阻证中,寻找血瘀证的生物学特征组合。通过方证相应,从二种方证效应中,寻找活血化瘀方剂效应的生物学基础。

5.2 技术路线

5.2.1 文献数据挖掘 通过对古代医案和现代名医经验的数据挖掘,寻找出以四诊信息特征为基础的气虚、气滞、痰浊、内风、阴虚、血瘀等证候诊断依据;结合既往制定的《血瘀证诊断量表》、《中风病证候诊断量表》等研究成果,为制定本项目临床信息采集方案提供依据。

5.2.2 拟定数据采集方案与同质性(一致性)检验

以基于四诊信息的证候诊断方案为基础,通过小样本临床流行病学调查,修订相关证候诊断标准;在此基础上,制订符合 DME 原则的统一的临床信息采集方案,制定本项目临床病例选择和信息采集、评价、挖掘、利用方案。并对该方案的多中心执行效果进行同质性(一致性)检验。

5.2.3 收集多层次数据 对入选病例进行多层次检查:(1)整体信息:如望、闻、问、切获得的病理生理信息和疾病危险因素;(2)心、脑等重要器官形态和功能信息:如临床理化指标和影像;(3)血液循环和纤溶系统组织细胞的形态和功能;(4)神经内分泌免疫网络主要指标;(5)基因和蛋白芯片测定有限数量的已知疾病相关基因的转录和蛋白的表达。(6)动物实验提供受损器官组织病理生理指标。

5.2.4 建立数据库 建立分布式关联数据库和数据库的 Web 形式访问界面,同时建立与大规模高通量实验方法相匹配的实验材料和信息管理系统,并对不同来源的数据进行标准化(data-normalization)、质量控制和综合比较。还可以用来了解项目进度,作为项目管理和交换各课题组信息的工具,为分析和建模提供数据。

5.2.5 多因素信息处理 对上述与血瘀证有关的多层次、生物信息,进行一系列的生物信息处理分析,如提取特征因素、特征表现,进行信息融合与系统分析,提取有效信息组合,建立证候的诊断决策方法等。

5.2.6 构建病证结合的诊断标准和疗效评价体系 在临床信息采集与多因素生物信息处理的基础上,建立基于多层次生物特征的冠心病心绞痛、缺血性卒中病证结合的诊断标准和证候疗效评价体系。

5.2.7 完善和建立辨证方法体系 在研究证候因素和应证组合规律的基础上,完善和建立辨证方法体系。

6 创新与特色

6.1 与国内外同类研究相比的创新点与特色

6.1.1 提出证候的新概念,有可能取得创新性的理论成果 证候是四诊信息表达的人体病理生理变化的整体反应状态,是方剂干预的依据;证候是建立在广义症状集(包括四诊信息在内的各类特征指标)上的映射,其宏观子集以四诊信息为代表,其微观子集主要由神经内分泌免疫调节网络中有效生物特征构成,是一个动态的复杂系统,具有内实外虚的信息学特征。这一概念的提出,是科学思想上的重大创新;

6.1.2 提取证候因素、应证组合,建立辨证方法新体系,将对中医学的发展产生重大影响 提炼证候因素,揭示应证组合规律,构建中医辨证方法新体系,对于指导临床工作、提高临床疗效、完善中医理论体系,推动中医药现代化、国际化进程将产生重大影响。

6.1.3 采用信息学与复杂系统方法研究血瘀证是方法学上的创新 采用多因素信息处理方法,分析证候的多层次多因素信息;并建立血瘀证的复杂系统模型,揭示证候发生、演变及其与疾病、方剂关联的整体特征演化规律,是方法学上的重大创新。

7 可行性分析和项目的组织方式

7.1 可行性分析

7.1.1 较好的前期工作基础 近 40 年的证候研究与血瘀证研究,在关键科学问题研究上已取得了一定的进展,获得包括国家科技进步一等奖在内的多项国家级和省部级奖励,为本项目的深入研究奠定了良好的工作基础。如基于传统信息的血瘀证诊断标准和血瘀证定量记分的方法,方证研究取得了阶段性成果,临床疗效评价已有了初步的经验,拥有我国第一个 AsMamDB 可变剪接数据库。

7.1.2 基本解决关键技术和方法 已掌握了可直接用于本项目的研究方法:有证候信息量化处理方法、原位杂交和基因芯片、蛋白质芯片等分子生物学技术、小样本数据分析方法,并在多基因复杂疾病背景下寻找疾病易感基因获得成功;研究人脑高级功能的抽象神经自动机建模方法和基于熵方法的智能系统建模方法。

7.1.3 已具备良好的研究条件 6 个主要承担单位中,有 1 个国家实验室,1 个国家重点实验室,14 个省部级重点实验室,如清华信息科学与技术国家实验室、北京师范大学蛋白组学研究院、中国科学院复杂系统与智能科学重点实验室、北京中医药大学教育部中医内科重点实验室等,并有 9 家三级甲等医院作为医学信息采集的基地,研究所需的大型生物仪器和高通量计算机等已经具备。

7.1.4 研究队伍精干且富有经验 具有一支多学科交叉的研究队伍。有老一辈专家的指导,50 多人的多学科研究队伍中,长江学者奖励计划特聘教授 1 人,中国科学院百人计划 1 人,留学回国人员 34 人,有博士学位者占 50%,教授占 90%,平均年龄 43 岁。子课题都由在相关领域有较深造诣的学者负责。

(收稿日期:2004-09-17)