jury and proximal tubule dysfunction in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Invest Med.2018.66(4):747-754.

- [54] WU J J, ZHANG H, WANG W W, et al. Plasma microR-NA signature of patients with IgA nephropathy [J]. Gene, 2018, 649;80-86.
- [55] LIC M, SHI J, ZHAO Y. MiR-320 promotes B cell proliferation and the production of aberrant glycosylated IgA1 in IgA nephropathy [J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (6):4607-4614.
- [56] WANG N,BU R,DUAN Z,et al. Profiling and initial validation of urinary microRNAs as biomarkers in IgA nephropathy[J]. PeerJ,2015,3(Suppl 1):e990.
- [57] MIN Q H, CHEN X M, ZOU Y Q, et al. Differential expression of urinary exosomal microRNAs in IgA nephropathy[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(2); e22226.
- [58] LIANG S, CAI G Y, DUAN Z Y, et al. Urinary sediment miRNAs reflect tubulointerstitial damage and therapeutic response in IgA nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2017, 18 (1):63.
- [59] YANG L C, ZHANG X Y, PENG W, et al. MicroRNA-155-induced T lymphocyte subgroup drifting in IgA nephropathy[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(2); 353-361.
- [60] HENNINO M F,BUOB D, VAN DER HAUWAERT C
- ・综述・

A,et al. miR-21-5p renal expression is associated with fibrosis and renal survival in patients with IgA nephropathy[J]. Sci Rep,2016,6:27209.

- [61] LIANG Y, ZHAO G Q, TANG L, et al. MiR-100-3p and miR-877-3p regulate overproduction of IL-8 and IL-1 beta in mesangial cells activated by secretory IgA from IgA nephropathy patients[J]. Exp Cell Res, 2016, 347(2): 312-321.
- [62] GUO N, GUO J, SU D F. MicroRNA-206 and its down-regulation of Wilms' Tumor-1 dictate podocyte health in adriamycin-induced nephropathy [J]. Ren Fail, 2016, 38 (6):989-995.
- [63] XIAO B, WANG L N, LI W, et al. Plasma microRNA panel is a novel biomarker for focal segmental glomerulo-sclerosis and associated with podocyte apoptosis[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5):533.
- [64] CHEN W, LIN X, HUANG J, et al. Integrated profiling of microRNA expression in membranous nephropathy using high-throughput sequencing technology[J]. Int J Mol Med, 2014, 33(1):25-34.
- [65] BUDIHARDJO I, OLIVER H, LUTTER M, et al. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis [J]. Ann Rev Cell Develop Biol, 1999, 15(1): 269-290.

(收稿日期:2018-05-23 修回日期:2018-08-08)

微观辨证与检验医学

李琦¹,王文杰²,徐佳¹,温雪¹综述,尚晓泓¹△审校

(1. 中国中医科学院西苑医院,北京 100091;2. 黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江哈尔滨 150001)

摘 要:微观辨证即以微观检测指标认识与辨别中医证型,使中医证型客观化、标准化。本文将从中医"证"本质、证的诊断模型、辨证标准、辨证分型客观化等 4 个方面综述微观辨证与检验医学的密切关系,探讨微观辨证与检验医学的共赢和发展,并分析其面临的机遇与挑战。

关键词:微观辨证; 中医; 证型; 诊断模型; 检验医学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 24. 028

文章编号:1673-4130(2018)24-3108-04

中图法分类号: R28; R241 文献标识码: A

辨证论治是中医学理论及临床治疗的主要特色, 但是由于传统辨证论治具有主观性,为了解决证候客 观化,近年有学者提出在中医理论的指导下,采用现 发展。 代检测技术,从微观层次上辨别证候,对中医四诊进 行深化和扩展,并提出了微观辨证的概念^[1]。检验医 学指标具有微观性、客观性及定量性等特点,是颇具 代表性的微观辨证指标。检验医学应用于微观辨证, 功能以及骨法 将有利于中医"证"本质,证的诊断模型,辨证标准,辨

1 中医"证"本质与检验医学

证分型客观化等方面的研究[1-2]。

近年来,传统检验指标以及蛋白质组学、质谱分

析、代谢组学、基因芯片等检测技术广泛应用于中医 "证"本质研究,极大地促进了中医"证"本质研究的 发展。

李琦等[3]研究发现,更年期综合征中医肾虚证与下丘脑-垂体-甲状腺轴、下丘脑-垂体-性腺轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴、肾素-血管紧张素-醛固酮系统,免疫功能以及骨形成等有密切相关性。李琦等[4]还在慢性乙型肝炎中医证型与检验医学指标相关性分析中探讨了慢性乙型肝炎中医证型与检验医学指标的相关性,结果发现湿热证组的间接胆红素(IBil)、清蛋白(Alb)、前清蛋白(PA)水平高于肝郁证组,提示湿热

[△] 通信作者, E-mail: shangxh2056@ sina. com。

本文引用格式:李琦,王文杰,徐佳,等. 微观辨证与检验医学[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(24):3108-3111.

证的胆红素代谢能力比肝郁证差,与《黄帝内经》记载的"湿热相搏,民病黄疸"相符合。血瘀证患者的 Alb和 PA 水平低于湿热证患者,与著名中医关幼波提出的"慢性肝炎是急性肝炎的延续,始于肝郁气滞,湿痰瘀阻,进而肝郁气滞痰湿与瘀血凝聚形成痞块"的结论相吻合。

蛋白质组学方面,李泽庚等[5]利用蛋白芯片研究 显示,肺气虚证组和肺阴虚证患者血清白细胞介素 (IL)-1β、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)-α水平均明显高 于健康组,目肺阴虚组血清 IL-1β、IL-8、TNF-α 水平 相对肺气虚组较高,说明肺气虚证、肺阴虚证与蛋白 质组的表达水平有一定相关性。熊新贵等[6]严格按 照中医辨证标准选择脑出血(ICH)肝阳化风证与阴 虚风动证、脑梗死(CI)肝阳化风证与阴虚风动证、颈 椎病(CS)肝阳化风证与肝阳上亢证、帕金森病(PD) 肝阳化风证与血虚生风证患者进行对照研究,建立了 各证型组与健康人外周血单核细胞(PBMC)总蛋白的 双向凝胶电泳(2-DE)图谱,并鉴定出同病异证中 ICH 肝阳化风证与阴虚风动证、CI肝阳化风证与阴虚风动 证、CS 肝阳化风证与肝阳上亢证、PD 肝阳化风证与 血虚生风证之间相同表达的蛋白质点分别只有1、6、 3、0个,但其差异表达的蛋白质点分别为22、21、12、 12个,差异表达蛋白远远多于相同表达蛋白。

代谢组学方面,李泽庚等^[7]采用高效液相色谱-二级质谱联用仪检测尿液代谢物,发现肺气虚证组与健康对照组明显不同,其中胆酸、甲羟戊酸等 13 种代谢物可能为慢性阻塞性肺疾病(COPD)肺气虚证的生物标记物。刘志刚等^[8]研究 COPD 稳定期肺气虚证及其中药干预的血浆代谢组学特征,发现了十六烷酸、辛酰甘氨酸等 15 种 COPD 肺气虚证可能的疾病标记物。JIAN等^[9]以气相色谱质谱(GC/MS)研究了冠心病血瘀证患者和健康对照组的血清代谢组学特征,发现冠心病血瘀证与花生四烯酸、乳酸、枸橼酸、β-羟基丁酸等代谢产物相关,对揭示血瘀证的物质基础有重要提示。

基因芯片方面,邵明晶等[10]研究了原发性高血压患者 ACE 基因 I/D 多态性与中医证型的相关性,发现 D 等位基因与肝火亢盛有一定关系,I 等位基因与痰湿壅盛有一定关系,证明 DD 型基因可能与肝火亢盛型的形成有关,并由此推测对肝火亢盛的高血压患者应用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物降压效果更佳,而对痰湿壅盛型高血压患者降压效果可能不佳。李泽庚等[11]和王传博等[12]利用基因芯片技术研究 COPD 肺气虚证和肺阴虚证患者 T 淋巴细胞基因的表达差异,发现肺气虚证组与健康人相关差异表达基因 45 条,其中上调的有 41 条,下调有 4 条;肺阴虚证组与健康人相关差异基因 32 条,其中 19 条上调,13 条下调。杨杰等[13-14]运用基因芯片技术筛选出了冠心病血瘀证的凝血、血液流变功能方面差异表达

的基因,包括肌动蛋白(ACTA2)、纤维连接蛋白(FN1)、结合珠蛋白(Hp)、骨桥蛋白(SPP),其与细胞通讯、黏着斑、细胞外基质-受体相互作用、肌动蛋白细胞骨架调控、转化生长因子-β信号通路等 5 条信号转导通路有关。师林等[15]认为腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号转导障碍时,ATP产生减少,机体能量供需失衡,引起"化生乏源",出现乏力、纳差等脾虚症状,此外,郭俊杰等[16]发现益气健脾中药能够通过AMPK信号通路改善胰岛素抵抗,间接证实了脾虚证存在 AMPK 信号通路异常。

从传统检验指标、蛋白质组学、代谢组学、基因芯片等方面着手研究证本质,揭示各种不同证候与机体基因水平变化的关系,能更客观和动态地反映机体在疾病不同阶段下病理生理状态的变化[17-19],虽然这些研究只是从某一个角度或某一方面对中医"证"进行探讨,尚存在着某些问题,但从微观角度阐明中医证的本质,将为提升辨证施治水平提供一条新的思路[20]。

2 证的诊断模型与检验医学

选取一定数量的某证型患者进行证候学调查和 实验室检测,采用数据分析方法进行构建能够区分不 同证候的诊断模型即证的诊断模型,其在证候鉴别价 值及其生物学基础方面具有重要意义。

李梢等[21]建立了一种能够有效判别慢性乙肝患者肝胆湿热证、肝郁脾虚证的决策树诊断模型,研究的 19 个指标中,谷氨酸氨基转移酶(ALT)、乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)是重要指标,虽然两证患者之间这些医学检验指标无显著性差异,然而与中医的一些特定症状组合在一起,便可具有辨证的价值。

许建文等[22]应用电离飞行时间质谱技术筛选腰 椎间盘突出症(LIDP)壮族血瘀证患者血清差异表达 蛋白,建立了壮族 LIDP 血瘀证的血清蛋白指纹图谱 模型。研究显示,在汉族 LIDP 血瘀证患者与壮族 LIDP 血瘀证患者间有 75 个明显表达差异的蛋白质 峰(P<0.05),用其中3个蛋白即可对LIDP壮族血 瘀证和汉族血瘀证进行正确区分,其准确性分别为 LIDP 壮族血瘀证 100%、汉族血瘀证 100%; 另外选 取单独的68例样本对模型进行双盲验证测试,结果 准确性分别为 LIDP 壮族血瘀证 94%, LIDP 汉族血 瘀证83%。对建立决策树模型的3个蛋白通过相对 分子质量检索,显示3个蛋白中有1个(相对分子质 量 4 011. 45) 在 LIDP 壮族血瘀证组高表达,有 2 个 (相对分子质量分别为 1 191.53、1 412.52)在 LIDP 汉族血瘀证组高表达,由3个差异蛋白组成的血清蛋 白质指纹图谱模型可作为壮族 LIDP 血瘀证的血清标 志物诊断模型。

3 辨证标准与检验医学

随着微观辨证理念的确立和发展,检验医学在微观辨证中的作用已经越来越突显,越来越多的中医辨

证诊断标准中涉及了检验指标。早在 1987 年,中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会发布的《血瘀证诊断标准》中即包含了如血液流变学异常、纤溶活性降低、血液凝固性增高、血小板聚集性增高、血小板释放功能亢进等诸多实验室检查项目[23]。 2016 年中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会发布的《实用血瘀证诊断标准》中包含了症状、体征、实验室指标的内容,并指出血液流变性、凝血、纤溶、微循环等理化检测异常,提示血循环瘀滞,可作为次要标准辅助诊断血瘀证[24]。此外,2016 年中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会发布的《冠心病血瘀证诊断标准》中,将活化部分凝血活酶时间(APTT)或凝血酶原(PT)时间缩短,纤维蛋白原(Fbg)升高,D-二聚体(D-Dimer)升高纳入次要指标;将全血黏度、血浆黏度升高纳入辅助指标[25]。

在2007年中国中西医结合学会儿科专业委员会《小儿肺虚证、脾虚证、血瘀证及肾虚证诊断标准》中,将氧分压(PaO₂)下降,二氧化碳分压(PCO₂)升高,作为小儿肺虚证诊断指标之一^[26]。小儿血瘀证的参考指标包含了血液高凝状态,血小板聚集率升高,红细胞、白细胞、血小板明显升高或降低,血涂片可见破碎和畸形红细胞,血脂增高等。小儿脾虚证的参考指标包含了低蛋白血症,甲状腺功能低下,血清胃泌素降低,血清微量元素异常,血游离氨基酸含量降低等。另外,曹书华等^[27]探讨了多器官功能障碍综合征(MODS)的中西医结合诊疗标准,并制订出毒热证诊断标准,该标准涉及白细胞、血管炎性介质等部分实验室指标,为更加规范和全面的热证诊断标准提出了有益的见解。

4 辨证分型客观化与检验医学

随着检验医学广泛应用于常见疾病的辨证分型,许多指标已成为重要辨证分型客观化的参考指标。王凤丽等[28]探讨了糖尿病肾病Ⅲ、IV期患者中医证型与相关实验室指标的关系,发现尿清蛋白排泄率与血瘀证、体质指数与痰湿证、餐后2h血糖和阴虚证之间存在正相关关系,这对证型的诊断可提供一定的参考价值。周文斌等[29]对慢性心力衰竭(CHF)各证型B型钠尿肽(BNP)、同型半胱氨酸(Hcy)水平比较显示,各组证型BNP、Hcy水平均高于健康对照组,且阳虚水泛证〉气虚血瘀证〉心肺气虚证〉气阴两虚证〉健康对照组,提示BNP和Hcy水平分别可以作为辅助CHF患者微观辨证的参考指标,用于判断阳虚水泛证或气虚血瘀证,结合BNP和Hcy两者水平在提高阳虚水泛证中医辨证的客观性、准确率中有一定价值。

孟翠弟等^[30]研究显示 COPD 患者中,白细胞计数在痰热壅肺型与阳虚水停型比较中差异有统计学意义,中性粒细胞百分比在痰热壅肺型与阳虚水停型比较中差异有统计学意义。血气分析各指标比较,

PaO₂ 在风寒東肺型与痰浊阻肺型、阳虚水停型比较时,均有显著性差异;PaCO₂ 在阳虚水停型与风寒束肺型比较时,差异有统计学意义。提示白细胞计数及中性粒细胞百分比是评价 COPD 病情严重程度的重要指标,白细胞计数、中性粒细胞百分比、PaO₂、PaCO₂ 可以作为 COPD 中医辨证分型的参考指标。

李琦等[3]研究发现,对更年期综合征肾虚证患者判别能力较强的7个指标依次为总补体溶血活性(CH50)、孕酮(PROG)、促甲状腺激素(TSH)、睾酮(TESTO)、骨钙素(BGP)、皮质醇(CORT)和血清补体C3(C3),其对判别函数的贡献达到95.9%,并列出了更年期综合征肾虚证的判别方程:Y=-25.904-0.468CH50+0.002PROG+0.182TSH+9.690TESTO+1.015BGP+0.016CORT+33.581C3,并进行了验证,发现51例建模数据判别结果100%正确,19例交叉验证数据有17例(89.5%)得到正确划分,有2例被错误判别,其中1名健康者被错误判别为肾虚证组患者,1例肾虚证患者被错误判别为健康者。

5 微观辨证与检验医学的共赢和发展

- 5.1 检验医学对微观辨证的促进作用 检验医学从客观、微观、定量方面极大地促进了微观辨证的发展。检验医学不仅有利于证的物质基础和辨证分型的研究,更有利于证候诊断模型的建立和辨证标准的完善。近年来的研究也表明,同病异证之间差异表达的蛋白多于相同表达的蛋白,提示相同疾病的不同证候是由不同的蛋白质功能来体现的。由此可见,证候本身具有物质基础,为进一步寻找证的本质奠定了基础。检验医学为微观辨证提供了新的理论和方法,并为进一步揭示中医证型的本质、实现中医证型的客观化创造了非常有利的条件,并可能由此带动微观辨证学实现质的飞跃。
- 5.2 微观辨证对检验医学的促进作用 检验医学为 微观辨证提供更精准、更具特色的指标是检验医学自身价值的体现,也有利于检验科在医院地位的提升。 其次,微观辨证的客观化、定量化与标准化,必然对检验医学提出更高的要求与期望,同时能够促进检验与临床的沟通交流,为检验科得到临床科室的认可打下坚实的基础,也为检验科内部的临床、教学、科研工作提供了新的思路。最后,微观辨证与检验医学的结合对中医院检验科乃至某些西医医院检验科的创新和发展提供了更广阔的空间。

6 微观辨证与检验医学所面临的机遇与挑战

检验医学应用于微观辨证,必将有利于逐步搭建起中、西医学沟通互补的桥梁,有利于祖国医学走向世界。但是,微观辨证与检验医学的共赢和发展还有很多工作要做,例如如何在中医"证"本质研究中更好地体现中医的基础理论;目前检验指标在中医辨证标准中多为次要或辅助指标,其还应在证型诊断标准中发挥更大的作用;证的诊断模型为基于经验的中医辨

证转向基于数据模型的辨证提供了方法,有助于促进辨证的客观化诊断,但仍需将诊断模型在新的临床患者中进行可靠性检验,并进一步通过临床大样本、多证候综合调查研究,提高模型的诊断准确率与稳定性,综合建立包含多种证候的诊断模型,并深入研究模型中具有证候鉴别价值的定性、定量指标之间的关系及其生物学基础;另外,由于中医辨证分型具有主观性、动态性和复杂性,且中医内部也有不同流派,捕捉某一检验医学指标在某一证候的特异变化具有一定难度。总之,寻找特异性证候实验指标,并全面准确地揭示证候的本质,充分发挥检验医学在微观辨证中的作用,还需要进行不懈的努力与探索。

参考文献

- [1] 李琦,尚晓泓. 中西医结合检验医学的发展现状及展望 [J]. 国际检验医学杂志,2012,33(8):945-947.
- [2] 李琦,尚晓泓. 检验医学在中医肾虚证研究中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(8);720-721.
- [3] 李琦,周佩云,李浩,等. 更年期综合征中医肾虚证患者实验室指标判别分析[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33 (8):1064-1068.
- [4] 李琦,高宇,赵立铭,等.慢性乙型肝炎中医证型与检验医学指标相关性分析[J].检验医学与临床,2016,13(13):1794-1797.
- [5] 李泽庚,王国俊,彭波,等. 肺气虚证和肺阴虚证蛋白芯片 研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(4):705-707.
- [6] 熊新贵,陈疆,梁清华,等.中医肝阳化风证本质蛋白质组 学研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(7):913-920.
- [7] 李泽庚,刘志刚,徐彬,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚证及其中药干预的尿液代谢组学研究[J].北京中医药大学学报,2013,36(2):138-141.
- [8] 刘志刚,李泽庚,彭波,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚证及其中药干预的血浆代谢组学研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(12):1619-1626,
- [9] JIAN W X, YUAN Z K, HUANG X P. Detection and analysis on plasma metabolomics in patient with coronary heart disease of Xin-blood stasis syndrome pattern[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2010, 30(6):579-584.
- [10] 邵明晶,徐慧,杜金行.原发性高血压 HRV 与 ACE 基因 I/D 多态性及中医证型的相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(6):2356-2359.
- [11] 李泽庚,童佳兵,彭波,等.慢性阻塞性肺疾病肺气虚证和肺阴虚证患者 T 淋巴细胞相关基因表达对比研究[J].中国中医药信息杂志,2007,14(12):9-11.
- [12] 王传博,王婕琼,李泽庚,等.基于肺气虚证分度的慢性阻塞性肺疾病分证诊治思路与方法[J].中医杂志,2013,54 (18):1550-1552.
- [13] 杨杰,王米渠,杜英杰,等. 活血化瘀中药治疗冠心病血瘀

- 证个案疗效评价及与凝血、血流异常相关基因的相关性[J].中国中医药信息杂志,2011,18(11):18-19.
- [14] 杨杰,王米渠,李炜弘,等. 冠心病血瘀证与肌动蛋白相关 基因异常表达的相关性[J]. 中医杂志,2009,50(6):538-540.
- [15] 师林,柯斌. 2 型糖尿病胰岛素抵抗的脾虚本质探讨[J]. 中华中医药学刊,2015,33(6):1346-1348.
- [16] 郭俊杰,潘云蓉,赵玉立.益气化浊胶囊通过 AMPK 信号 通路改善胰岛素抵抗的实验研究[J].中华中医药学刊,2013,31(12):2685-2688.
- [17] ZHANG A H, SUN H, YAN G L, et al. Chinmedomics: a new strategy for research of traditional Chinese medicine [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2015, 40(4): 569-576.
- [18] 廖江铨. 冠心病血瘀证相关 IncRNA-miRNA-mRNA 调控网络研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [19] 徐彬,李泽庚,彭波,等. 基于 NMR 的代谢组学在中医证 候研究中的应用[J]. 中医药临床杂志,2012,24(7):607-609.
- [20] 刘雁云, 寇美静, 成肇智. 分子生物学与证本质的研究 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(24): 108-109.
- [21] 李梢,张宁波,李志红,等.慢性乙型肝炎患者肝胆湿热证和肝郁脾虚证的决策树诊断模型初探[J].中国中西医结合杂志,2009,29(11):993-996.
- [22] 许建文,钟远鸣,尹利军,等. 壮族腰椎间盘突出症血瘀证 血清蛋白质指纹图谱诊断模型初步研究[J]. 中国矫形外 科杂志,2013,21(19):1985-1990.
- [23] 中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊 断标准[J]. 中西医结合杂志,1987,7(3):129.
- [24] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 实用血瘀证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(10):1163.
- [25] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 冠心病血瘀 证诊断标准研究[J]. 中国中西医结合杂志,2016,32(9):
- [26] 中国中西医结合学会儿科专业委员会. 小儿肺虚证、脾虚证、血瘀证及肾虚证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2007,27(6):568.
- [27] 曹书华,王今达.多器官功能障碍综合征中西医结合诊疗标准的探讨[J].中国中西医结合急救杂志,2004(5):259-263
- [28] 王凤丽,陈志强,王月华,等. 糖尿病肾病Ⅲ、Ⅳ 期患者中 医证型与相关实验室指标典型相关分析[J]. 中医杂志, 2012,53(9):767-771.
- [29] 周文斌,林新宇. 脑钠肽和同型半胱氨酸对慢性心力衰竭辨证分型的价值[J]. 广东医学,2013,34(3):461-464.
- [30] 孟翠弟,刘雪白,刘健群,等.慢性阻塞性肺疾病中医辨证 分型与实验室指标相关性研究[J].中医学报,2012,27 (5):541-543.

(收稿日期:2018-06-16 修回日期:2018-08-24)