

慢性皮肤溃疡中医辨证论治规律数学建模探析

李斌¹, 李福伦¹, 赵克勤²

(1.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437;

2.浙江省诸暨联系数学研究所,诸暨 311800)

摘要:针对慢性皮肤溃疡的中医辨证论治不确定性,把集对分析中不确定性系统理论引入中医辨证论治研究;提出慢性皮肤溃疡病理机制是相对确定的“热”、“瘀”、“虚”病理因素与不确定干扰因子共同作用致病假说学术论点,并对这些病理因素和干扰因子及相互作用给予定量刻画,进而建立慢性皮肤溃疡中医辨证论治数学模型,系统深入研究慢性皮肤溃疡的中医辨证论治规律,验证前述致病假说,对慢性皮肤溃疡创面的“热”、“瘀”、“虚”与不确定性干扰因子的相互作用作同异反分析和定量刻画,建立起诊疗方案库和疗效评价体系与评价标准,该方法是对慢性皮肤溃疡中医辨证论治规律的一种创新研究,对研究其它疾病的中医辨证论治规律也有参考意义。

关键词:慢性皮肤溃疡;中医辨证论治;数学模型

中图分类号:R753.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-0709(2010)01-0004-04

Investigation of Connective Mathematics Model on Chronic Cutaneous Ulcer in Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation

LI Bin, LI Fu-lun, ZHAO Ke-qin

1.Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Zhuji Contact Mathematics Institute of Zhejiang Province, Zhuji 311800, China

Abstract: A new analysis method of mathematics model is introduced to apply on the skin chronic ulcer syndrom differentiation. We propose pathological mechanism hypothesis of chronic skin ulcers are the combination of certainty factors of “heat”, “stasis” and “deficiency” and other unknown uncertainty common pathogenic factors. Through establishing the skin ulcer of traditional Chinese medicine (TCM) different treatment of the mathematical model, we can give quantitative characterization of the interaction. Using the above model to build clinic and efficacy evaluation system. The method is a kind of innovative research on TCM for chronic skin ulcer syndrome differentiation, and also has reference meaning to other diseases.

Key words: chronic ulcer; syndrome differentiation; mathematics model

慢性皮肤溃疡创面修复一直是临床上十分棘手的问题。中医学在慢性皮肤溃疡治疗中积累了丰富的临床经验,最早认为“热”是溃疡的关键病机,热盛肉腐,肉腐为脓,以“祛腐生肌”理论指导慢性皮肤溃疡治疗;但后来在临床中发现,慢性皮肤溃疡除了表现为“热”的证候外,还多表现为“疮周皮肤暗黑,疮口下陷,脓液稀少,肉芽灰白或暗淡”等“虚”和“瘀”的征象,进而把慢性皮肤溃疡病理因素责之为“热”、“虚”、“瘀”。

随着近年来分子生物学发展,创面修复研究已逐步深入到细胞、分子及基因水平,已有研究表明,多种生长因子及其调控、信号转导机制在慢性、难

愈性创面组织修复中起着重要作用^[1,2]。为此,我们前期已经完成了慢性皮肤溃疡的相关临床和实验研究,采用血清药理学、细胞生物学研究方法,系统研究祛腐生肌中药促进创面表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(Bfgf)、胰岛素样生长因子-I(IGF-I)、转化生长因子-β(TGF-β)等分泌,证实其对创面成纤维细胞的增殖以及胶原代谢具有调控作用,从而为中医药促进慢性皮肤溃疡的创面修复提供现代科学依据^[3-5]。

然而,临床上还经常观察到,在面积、形状、色泽、渗液等方面相似的慢性皮肤溃疡创面,由于患者原发病、工作和生活环境、发病部位,以及体质差异等不同因素,经过规范的“祛腐”、“化瘀”、“生肌”治疗,有的创面愈合,有的却长期不能愈合。究竟哪

基金项目:1.上海市卫生局项目(编号:2008L0055A);2.上海市申康医疗发展中心重点专科建设项目;3.国家自然科学基金项目(30973751)

些因素在慢性溃疡创面修复中起着关键作用,哪些因素起着辅助作用,这些因素之间又如何相互联系、相互作用,其机理是什么,其结果对治疗结局又会产生何种影响,成为慢性皮肤溃疡中医临床辨证时不得不思考的一个重要问题,也是决定中医临床疗效成败的一个关键问题。

1 对不确定性病理因素的把握是中医辨证论治的关键所在

辨证论治是中医治疗疾病的精髓所在。中医诊治慢性皮肤溃疡,是通过“整体辨证”和“局部辨证”相结合,“辨证”与“辨病”相结合,根据慢性溃疡创面不同的临床症状和体征,视具体情况采用祛腐、化瘀、补虚的治疗方法,或单独应用,或联合应用和侧重运用,或序贯应用。中医的“证”指的是“疾病在不同阶段的病理生理状态的整体概括”,创面修复是机体在局部皮肤病灶上的一种动态演变过程,除局部因素外,还存在着很多其他因素;例如药物的用量与作用存在个体差异^⑧,气候与环境的变化会影响病灶的变化,原发病因的不明会影响到治疗过程的迁延曲折,患者的身体素质、其它疾病和食欲偏好以及年龄和性别差异也会影响近期和远期疗效等等,这些因素及其作用通常又具有某种不确定性;例如气候与环境的变化具有随机性,原发病因因不可完全追溯而存在模糊性,治疗过程的迁延曲折存在着信息的不完全性,对药物反应的个体差异程度存在着不确知性,如此等等。从中医学的角度看,正是这种“不确定性”以及针对这种“不确定性”的辨证论治,才体现出中医的诊疗特色;但如何因人、因时、因病,科学地把握这些不确定性,做到辨相对确定的“热”、“虚”、“瘀”三大病理因素与辨“人”(性别、年龄、素质、食欲偏好、有无其它疾病)、“气”(天气变化、所在地气候)、“环”(工作和生活居住环境)、“医”(已采用过的医疗手段、经历过的医疗过程和时间长度)、“药”(已用过的药与配方、制剂、药量、用法等)、“检”(以往与新近检验数据可能存在的误差、临床观察误差)以及“原”(有无原发病,以及原发病病因、原发病灶及其演化)7大不确定干扰因子(以下简称“人”、“气”、“环”、“医”、“药”、“检”、“原”不确定因子)相结合,恰恰是临床辨证施治的难点,也是本文所要研究的关键问题。

2 集对分析为中医辨证论治中不确定性规律提供研究思路

对于这类由不精确、不一致、不完整等多种不确定信息共存问题的分析和处理,我国学者赵克勤^⑨

在1989年提出“集对分析”(也称联系数学)理论,从整体和全局上去研究确定性和不确定性的相互联系和相互作用,寻找隐含的有价值的信息,揭示其潜在的规律性。集对分析已经在诸多领域均有所运用^⑩,而在中医药学研究中,虽有学者已经关注到它的价值,但深入介绍者不多^{⑪、⑫}。集对分析的核心思想是:①一个系统中的确定性关系和不确定性关系是一个对立统一体,具有这种对立统一体的系统也因此称为“确定——不确定系统”(也简称不确定性系统)。②在这个系统中,确定性和不确定性相互联系、相互影响、相互制约、甚至在一定条件下相互转化,并用一个能充分体现上述思想的数学公式——联系数 $\mu=a+bi$ 来统一地描述、随机、模糊、不确知、不完全等不确定关系(集 F)与确定性关系(集 E)在问题 W 意义下的共存及其相互作用;具体是利用联系数 $\mu=a+bi$ 的推广式 $\mu=a+bi+cj$,从同(a)、异(b)、反(反)3个侧面和宏观(a、b、c)、微观(i)2个层次来研究“确定——不确定系统”中确定性关系和不确定性关系的联系、制约与转化,见图1。;③结合临床实践,当取愈显作为确定集,治疗过程作为不确定集时,上述同、异、反的实际意义就等价于愈显(同)、有效(异)、无效(反),见图2。④当要提高分析的精度时,则把同异反各个侧面再细分(同、偏同……异,偏异……偏反,反),见图3,细分结果用联系数的展开式 $\mu=(a1+a2+\dots+an)+(b1i1+b2i2+b3i3+b4i4+b5i5+b6i6+\dots+bnin)+(c1j1+c2j2+\dots+cnjn)$ (也称多元联系数)表示,其中的 $i1, i2, i3, \dots, in$ 分别代表随机不确定、模糊不确定、信息不完全、不确知、差异不确定、观察和检验数据误差等等。⑤当涉及同异反的转化时,则做同异反转化分析,见图4,具体是进行同异反联系数的各种不同的运算。由此可见集对分析理论的一大特点是对客观存在的种种不确定性,给予客观承认,并把不确定性关系与确定性关系作为一个确定——不确定的系统进行辨证分析和数学处理,概括为“客观承认、系统描述、定量刻画、计算分析”,在此基础上推广到3个或3个以上集合同异反确定性关系与不确定性关系的分析,推广到动态分析时,则把其中的联系数推广为联系函数。

3 慢性皮肤溃疡中医辨证规律集对分析建模实例及分析

例如,设 P 表示慢性皮肤溃疡致病的所有因素及其相互关系,则有联系数 P 的函数表达式 $P=f(V+U_i)$ 其中 $V=(V_1, V_2, V_3)$ 表示3大病理因素(V_1 =“热”, V_2 =“虚”, V_3 =“瘀”), U_i 表示7类不确定干扰因

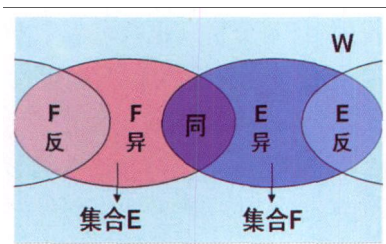


图1 确定集E与不确定集F在W条件下的同异反关系

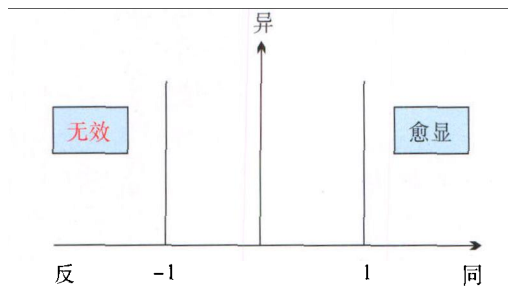


图2 同、异、反关系在二维空间上的关系

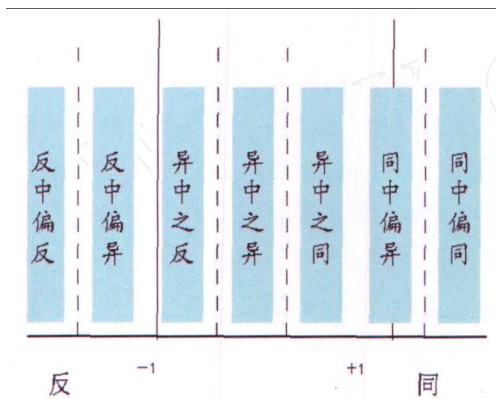


图3 同、异、反展开分析图

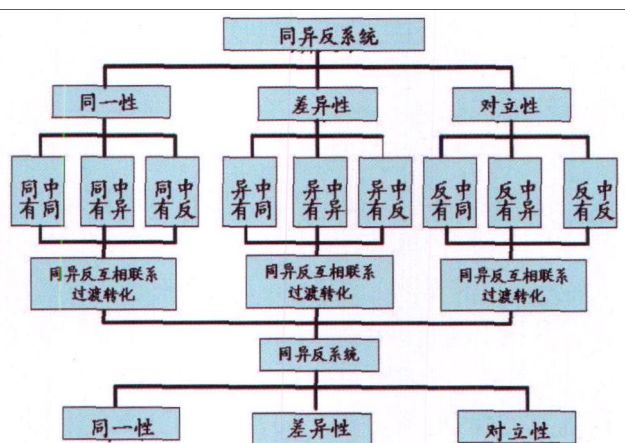


图4 同、异、反系统转化图

子(U_{i1} ="人", U_{i2} ="气", U_{i3} ="环", U_{i4} ="医", U_{i5} ="药", U_{i6} ="检" U_{i7} ="原"), 其中的各个 i 表示不确定。P、V、 U_i 的具体量化以及函数 f 的具体算子需视不同情况决定。

就个体而言,可以采用临床流行病学方法建立集合,把完全符合“热”证的“理想患者”作为一个标准热证集合,设为集合 A;把临床实际观察患者作

为另一个实际辩证集合,设为集合 B,则 AB 构成了一个“标准热证——实际辩证”集对 $H, H=(A, B)$, 在给定的辩证条件 W 下, 我们分析集对 H 中两个集合的全部特性(指各种指标及其属性值的全体)。设原指标个数为 N, 其中 S 个完全符合“热证”指标, P 个不符合“热证”指标, 还有 $N-S-P$ 个介于“热证”和“非热证”之间, 则用 $\mu = \frac{S}{N} + \frac{F}{N}i + \frac{P}{N}j$ 表示该个体在 W 下的辩证符合程度。其中 j 表示实际辩证与标准辩证的相反, 在数值上 $j=-1$, 以说明这部分指标未能达到“标准热证”时对整体辨“热证”的“负面”作用。 $i \in [-1, 1]$, 以说明这部分指标的辩证值对疗效影响的不确定性, 既容易转化为有利于符合热证辩证, 也容易转化为不利于热证辩证。对于 N 个个体而言, 上述思路在宏观上推广为对 N 个个体做同(完全符合)、异(部分符合), 反(完全不符合)的分类刻画, 从而建立类似的联系数 $\mu = A + Bi + Cj$ 。($A + B + C = N$) 以做进一步的数学处理。计算结果 μ 越接近 1, 则表明患者越符合“热证”。依据同样的原理可以对“瘀”、“虚”证集合进行建模。也可以对不同阶段的辩证论治建模, 从而提供有效的数学刻度。

由于人体的正常生理状态与慢性皮肤溃疡是一个对立统一体, 但我们对这个对立统一体的内在机制并没有完全搞清, 虽然如此, 我们仍可以借用联系数 S (System state) $= as + bsi + csj$ 来刻画这个对立统一体在某一时刻的状态, 其中 as 是对生理状态正常程度的刻画; cs 是对慢性皮肤溃疡程度的刻画, $j=-1$, 在这里表示慢性皮肤溃疡及其对正常生理状态的负面影响, bs 是对正常生理状态与慢性皮肤溃疡之间的相互联系和相互作用程度的刻画, 由于一般情况下, 对这种联系和作用机制不清楚, 所以 i 是一个在 $[-1, 1]$ 区间待进一步分析研究后才能取值, 或取某个子区间的不确定系数, as, bs, cs 各自在 $[0, 1]$ 区间取值。另一方面, 中医对慢性皮肤溃疡的辩证施治, 其实质是对这个对立统一体实施辩证施治, 总体上是“扶正祛邪”, 但是药就有一定的毒副作用, 其“扶正”、“祛邪”与毒副作用也构成一种对立统一关系, 在临床实践中, “扶正”、“祛邪”与毒副作用两者之间的相互联系和相互作用也常常具有不确定性, 于是, 也可以用一个联系数 $T(\text{treatment}) = at + bti + ctj$ 刻画, 其中 at 是对“扶正”、“祛邪”作用程度的刻画, ct 是对“毒副作用”程度的刻画, $j=-1$, 在这里表示药的毒副作用对“扶正”、“祛邪”的负面影响, bt 是对“扶正”、“祛邪”与“毒副作用”之间的相

互联系和相互作用程度的刻划, 由于一般情况下, 对这种联系和作用机制常常不是很清楚、很明确, 所以 i 是一个在 $[-1, 1]$ 区间待进一步分析研究后才能取值, 或取 $[-1, 1]$ 中某个子区间的不确定系数, a_t, b_t, c_t 各自在 $[0, 1]$ 区间取值; 有了 S 和 T 这两个联系数之后, 我们假设所谓的辨证施治, 就是对联系数 $S = as + bsi + csj$ 施加一种运算, 例如是乘上 T , 但是左乘、还是右乘, 是普通的乘法运算, 还是作矩阵相乘运算, 还是其它数学意义上的相乘运算, 需作进一步研究, 为此用函数的形式 $Q(S, T)$ 表示乘积, 根据集对分析理论, 两个联系数相乘的结果仍是一个联系数, 不妨记为 $Q(S, T) = aq + bqi + cqj$, 其中的 aq 表示愈显的程度, cq 表示无效的程度, j 表示无效, bq 表示好转的程度, i 表示这种好转还具有向愈显和无效转化的不确定性, 容易看出, $Q(S, T)$ 是对辨证施治某一阶段时对治疗结局的一种基于联系数的数学期望, 把这种数学期望与患者期望相对照, 再反馈回去, 对辨证施治的治方治则、所用药物、理疗和其它辅助措施作相应调整, 如此渐进, 以求得最佳的疗效。

参考文献:

- [1] Lobmann R, Pap T, Ambrosch A, et al. Differential effects of PDGF-BB on matrix metalloproteases and cytokine release in fibroblasts of Type 2 diabetic patients and normal controls in vitro [J]. Diabetes Complications, 2006, 20:105-112.
- [2] Gwak SJ, Kim SS, Sung K, et al. Synergistic effect of keratinocyte transplantation and epidermal growth factor delivery on epidermal regeneration [J]. Cell Transplant, 2005, 14: 809-17.
- [3] 李福伦, 李斌, 王振宜, 等. 活血化痰中药对糖尿病模型新生肉芽组织中 TGF- β 1, TGF- β 3 mRNA 的动态影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(6): 395-397.
- [4] 李斌, 李福伦, 王振宜, 等. 生肌化痰方及其拆方对实验性创面新生肉芽组织中 MMP-1 的影响 [J]. 中医基础医学杂志, 2007, 13(5): 360-361.
- [5] 李福伦, 李斌, 王振宜, 等. 祛瘀生肌法对糖尿病创面新生肉芽组织中 Bax, Bcl-2 的影响 [J]. 中西医结合学报, 2007, 5(6): 661-664.
- [6] Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics [J]. Trends Mol Med, 2001, 7: 201-204.
- [7] 赵克勤. 集对分析及其初步应用 [M]. 杭州: 浙江科技出版社, 2000: 4-8.
- [8] 沈定珠. 体育用联系数学 [M]. 北京: 中国教育文化出版社, 2007: 107-187.
- [9] 孟庆刚, 王连心, 赵世初, 等. 浅谈集对分析在证候规范化研究中的应用 [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(4): 9-13.
- [10] 张若煜, 葛金文, 张伟. 一种基于集对分析的中西医结合模型研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(1): 116-119.

(收稿日期: 2009-08-05)

· 消息 ·

第十二届全军皮肤科专业学术会议 征文通知

为促进我军皮肤病研究领域的发展, 提高我军皮肤病防治水平, 由中国人民解放军总后勤部卫生部批准, 全军皮肤科专业委员会拟定于 2010 年 4 月 4 日~10 日在上海市(上海唐朝酒店)召开“第十二届全军皮肤科专业学术会议”

全军皮肤科学术会议每两年召开一次大会, 以利军队皮肤科同道们将两年中积累的大量临床经验和研究工作成果进行充分交流。本次会议内容将继续发扬历届大会的传统, 邀请国内及军内知名专家做特邀讲演, 阐述皮肤科研究领域的最新研究进展, 并将重点突出交流我军皮肤病防治研究成果, 目的是进一步提高我军广大皮肤科医生和基层全科医生防治皮肤病的水平。拟参加本次会议者请仔细阅读本通知并按规定的时间和要求投稿。

一、投稿要求

1. 投稿内容: 未公开发表的皮肤病及性病临床和基础研究, 皮肤病治疗方法、流行病学调查。特别是部队常见皮肤病防治经验以及疑难少见的病例报告等内容。

2. 投稿方式: 中文全文和 400 字以内的中文摘要, 通过电子邮件发至 pfkxh@126.com 来稿请注明 2010 全军会征文。

3. 截稿日期: 2010 年 3 月 10 日

二、联系方式

上海市凤阳路 415 号上海长征医院皮肤科, 200003

E-mail: pfkxh@126.com

联系人: 徐红 联系电话: 021-81885498 手机: 13501903065

全军皮肤科专业委员会