

“毒邪致络病”与证候及基因组关系的探讨

王 忠* 王安民* 鞠大宏*

摘要 随着基因组及后基因组研究的不断深入,中医药学又面临一次大好的历史机遇,若能很好地吸取当代科技精华,在其所提供的技术平台上融合中医药的独特研究思路,将会极大促进中医药学的发展。本文结合现代细胞、分子、基因组方面所取得的研究成果,对中医“毒邪”与“络病”的科学内涵,“毒邪致络病”“毒损脑络”的病理演变规律以及证候与基因组的相关关系进行了深入的探讨,提供了新的研究思路和方法。

主题词 证候 基因组 @ 毒邪致络病

1 毒邪概念的界定

中医学毒之广义即指对生物体有危害的性质,如外界致病的邪气,如《素问·生气通天论》所谓:“虽有大风苛毒,弗之能害”;或有这种性质的东西,即毒物。《素问·征四时论》所谓:“诊病不问其始,忧患饮食之失节,起居之过度,或伤于毒”。此外,在中医学中亦指药物的偏性,或峻厉猛烈之性。《素问·五常政大论》谓:“大毒治病,十去其六,常毒治病,十去其七”。在“毒邪致络病”的研究中,毒,何谓也,我们认为主要是邪气亢盛,败坏形体即转化为毒^[1]。故而毒邪理论涉及病因、病机、病理、病势、治疗等方面。

毒邪与非毒邪是一个矛盾的两个方面,两者需相比较而确定,相互作用共存于一个多维时空的矛盾体中,随着矛盾体在多维时空中的变化,毒邪与非毒邪将根据在不同的时间、不同的部位,针对不同的个体而存在不同的确定性,即此时之毒非彼时之毒,此时有毒非彼时有毒,甲脏之毒并非乙脏之毒,某人之毒可能他人非毒,此处之非毒而他处却为毒。概而言之,毒邪之界定存在时间、部位、个体等多方面的相对性。

“邪之所凑,其气必虚”,毒邪之为病,必然破坏人体自有的调节态,其破坏性在初期仅见于病变的局部或有限的几个靶点,不是整个调节网络的紊乱,但毒邪不除,日久将通过多层次、多途径而破坏人体的长短、正负调节网络。其病变将由表及里、由浅入里,由局部

到全身,涉及人体整体、器官、细胞、分子等多层次、多水平。

2 毒邪致络病的病理演变

2.1 络病的理论基础是中医的整体观,是证候的病理基础,是“有诸内必有诸外”的客观反应;络病学说是中医理论体系中的一个重要组成部分,该学说认为,凡久病、久痛诸症,多因络脉瘀滞而引起。其学说肇始于《黄帝内经》,发展于仲景的《伤寒杂病论》,集大成于叶天士的《临证指南医案》。而后经历代医家长期医疗实践和反复实验研究,积累了大量的理论及实验素材,不断发展、完善了络病学说。络病是指以人体络脉系统为基础的调节网络病变的概括^[2],其病变涉及人体多系统、多层次、多环节,是毒邪作用于多靶点后导致人体多部位损伤而出现的病理或异常功能状态,其理论基础是中医整体观,是整体观在病理上的体现,是临床证候的病理基础。

2.2 络病的病理变化是超出人体自稳调节态的阴阳消长过程;络病的病理变化是一个过程,是一个阴阳双方参与的已超出自稳调节态的消长过程,因此必然是一个多因子共同作用的病理变化且这些因子之间存在多环节、多途径的联系。毒邪作用于人体的平衡系统后,只有毒邪在产生与消除的平衡中产生占据优势时毒邪便不断瘀积,从而影响生物体的正常功能或损伤后功能的恢复。哺乳动物中枢神经系统损伤后能否再生,一直是神经科学令人关注的研究领域。自从 Cajal (1928)断言哺乳动物的 CNS(中枢神经系统)没有再生能力以来,该领域即无重大突破。虽然近 20 年,因相继发现了促使神经元存活和生长的多种营养因子,包括神经生长因子(NGF)、睫状神经营养因子(CNTF)、脑源的神经营养因子(BDNF)、神经营养因子-3 及视网膜神经节细胞诱导因子(RGNTF),从而认为 CNS 不能再生是缺乏再生的神经营养因子所致。但以后的研究表明并没有这样简单,20 世纪 80 年代初 Aguayo 等发现,体外实验中中枢神经系统可以再生,而体内神经细胞的触突却不能再生,其原因可能为环境因素和抑制因素的限制所致,即 CNS 中存在神经生长抑制因子

* 中国中医研究院基础理论研究所,北京市东直门内北新仓 18 号(100700)

收稿日期:2000-04-12;修回日期:2000-05-08

(NGI)。目前,已发现 Semaphorin/collapsin 族含有多因子^[3],不同的因子特异地作用于相应的神经元。在损伤后,神经营养因子与抑制因子的正常平衡被打破,CNS 不能再生。若提供一定的外界环境条件,哺乳动物 CNS 神经纤维在损伤后可以再生。因而,毒邪作用于人体后必然有一个正邪抗争的过程,正胜邪退,在人体的调节作用下可恢复阴阳平衡。因此毒邪致络病的前提是:正不胜邪,正虚邪留,留后化毒,成瘀损络,因此络病的病理变化是一个超出人体自稳调节态的蓄毒与祛毒的消长过程。

2.3 络病的病理发展是一个在多维时空中多因素参与的动态调控过程,将损伤人体的正副、长短反馈调节;细胞凋亡研究表明,细胞凋亡的过程是一个多因子参与的过程,既有促进凋亡的因素,又有抑制凋亡的因素。仅 Bcl-2 家族中既存在抗凋亡成员,如 Bcl-2、Bcl-w、Mcl-1、A1、E1B19KD 等,又有促凋亡成员,如 Bax、Bcl-Xs、Bad、Bak、Bik、Bid,更有意义的是其中 Bcl-2、Bak、Bax 具抗和促双重作用。在 CNS 的神经生长、再生时,引导轴突向靶器官生长延伸过程中即存在 2 种不同距离的信号类型:由神经细胞表面分子所产生的超短距离作用的排斥因子和吸引因子;可扩散的超长距离作用的化学排斥因子和化学吸引因子。排斥因子和吸引因子对于引导轴突延伸起着同等重要的作用。若 CNS 损伤后破坏了这个调节系统,导致轴突不能再生^[4]。

2.4 毒邪导致络病的最终实质是基因组的改变及相应的后基因组的变化:人类的遗传信息贮存于 DNA 分子中,DNA 分子的碱基序列决定了遗传性状。虽然 DNA 复制严格遵守碱基配对原则,但生物体的内外环境中都存在一些造成 DNA 损伤的因素,这些损伤将引起 DNA 碱基序列的改变甚至链的断裂。能够引起 DNA 损伤的因素可分为环境因素引起的损伤和自发性损伤 2 大类;其中能够引起 DNA 损伤的环境因素又可归纳为物理、化学和生物 3 大类,而 DNA 的自发性损伤有碱基的错配,丢失,脱氨及互变易构等。DNA 损伤后如若不加以纠正,则在不分裂的细胞中将转录翻译错误的蛋白质,这往往是衰老、疾病尤其是癌症发生的原因;而在分裂的细胞则将出现变异的子代,在遗传学上称为突变。为恢复正常 DNA 和细胞恢复正常功能,生物体在漫长的进化过程中逐渐发展了一套有效的纠正 DNA 错误序列或修补断链的机制,这就是 DNA 的修复^[5]。疾病的发生就是 DNA 复制过程中多因素共同作用于损伤与修复多环节、多途径的过程,毒邪作用的靶点即是相关(易感)基因,从而导致基因组

的改变和与相关基因有关的一系列后基因组学的变化。难怪诺贝尔奖获得者杜伯克曾说出一句流芳百世的名言:DNA 是人类的真谛,这个世界上发生的一切都与之息息相关。因而毒邪导致络病的最终实质是基因组的改变及相应的后基因组的变化。

3 基因与证候的关系

基因组研究表明,人体健康状况或疾病状态作为表型,直接或间接地与基因有关。疾病发生是基因作用和基因外作用的综合过程,致病因素通过一定途径作用于基因,尔后产生基因后代谢过程改变、组织细胞的病理改变,甚而行为的改变。络病在分子层次上的基因组的多样性反应了生物体的个体基因特异性。表型是基因型与环境(即调整基因的外界因子)相互作用的结果。一个基因,可能引起不同的表现型(一因多效)。

基因之间相互关系的复杂性决定了“同证”可能由于多个基因的改变所致,而同一基因的不同表达状态可能出现“异证”。因此,基因的多样性与“同证”、“异证”存在极其复杂的关系,而其中起关键作用的是介于络病与证候之间的毒邪的不同状态,这似乎比对基因结构的单一研究更为重要,因而对毒邪的预防及治疗是医学研究的一个重要的环节。

4 解毒与基因治疗

基因组学的建立,使对基因与疾病的认识有了很大的飞跃。而对疾病的治疗,不管是现在还是将来,都将主要从基因的功能着手,即从修饰或改变基因的表达与基因产物的功能着手,而不是以改变与纠正基因的结构为主要手段。即使是“基因治疗”,除了一些典型的遗传病外,也不是以改变人类原有基因的结构为主要目的,而是以改变、调整相关基因的功能为主要目的。中医药的优势与特色在对人体的整体调节作用,通过解毒,调整、改善、影响相关系统及其有关讯号传导途径的基因,改变某个、某些基因的表达,从而达到治疗疾病的目的。

参考文献

- 1 王永炎.关于提高脑血管疾病疗效难点的思考.中国中西医结合杂志,1997,17(4):195-157.
- 2 雷燕,黄启福,王永炎.论瘀毒阻络是络病形成的病理基础,北京中医药大学学报,1999,(2):8-10.
- 3 Luo Y, Shepherd I, Li J, et al. A family of molecules related to collapsin in the embryonic chick nervous system. Neuron, 1995, 14 (6):1131-1140.
- 4 Messersmith EK, Leonardo ED, Shatz CJ, et al. Semaphorin ■ can function as a selective chemorepellent pattern sensory projections in the spinal cord. Neuron, 1995, 14(5): — 959
- 5 陈诗书,汤学明.医学细胞与分子生物学.上海:上海医科大学出版社,1995:368.