

中医体质研究与基因组学及蛋白组学的相关探讨

钱 会 南*

摘要 从基因组学及蛋白组学发展的启示,中医体质研究现状及存在问题分析,中医体质研究与基因组学及蛋白组学的相关思考,中医体质研究展望等方面,探讨了中医体质研究与基因组学及蛋白组学的相关联系,认为它们之间存在着诸多相通之处。提出借鉴基因组学及蛋白组学研究成果,利用其相关理论、技术和方法,尝试从新的视觉系统,深化对体质特性及体质与疾病发生发展、预防及个体化诊疗的认识,对推动中医体质学研究的深入开展具有重要意义。

主题词 体质 基因组学 @ 蛋白组学

1 基因组学及蛋白组学发展的启示

新世纪来临之际,伴随人类基因组计划的完成,预示着人类对生命本质与疾病的研究进入了后基因组时代,即功能基因组学时代。其重点研究,包括有基因组的多样性、基因组表达及时空调节、模式生物基因组研究等^[1]。人类是具有多态性的群体,不同群体和个体在生物学性状,以及对疾病的易感性的差别,反映了进化过程中基因组与内外环境相互作用的结果,即使是单基因疾病,其基本的分子发病学原理也是由于疾病基因蛋白产物结构一功能的缺损或改变,阻碍或干扰了在特定生化通路中的生物大分子相互作用。一些遗传性疾病尤其是单基因疾病,从基因水平得到揭示,而许多常见疾病的发生发展又是众多基因共同作用的结果,多基因疾病已成为疾病基因组学研究的重点,其最基本的课题是阐明基因的表达情况^[2]。

人类基因组计划的完成,为功能基因组学及蛋白组学研究奠定了坚实基础。上述领域的一个共同目标是:所有人体功能蛋白的确定并阐明其在细胞中的功能与相互关系。揭示生命活动的前提是蛋白质表达功能的规模研究,即蛋白组学。蛋白组学研究是在生命体或细胞的整体水平研究蛋白质的表达和修饰状态,以及蛋白质与蛋白质的相互作用。有人提出把蛋白质组学分为表达蛋白组学与相互作用蛋白组学^[3],前者是对蛋白质表达差异的研究,其主要目的是将细胞、组织中的所有蛋白质建立成定量表达图谱;后者又称为细

胞地图蛋白质组学,其包括确定蛋白质在细胞结构中的定位,确定蛋白质—蛋白质之间的相互作用,它的侧重点在于研究蛋白质复合物与信号途径中蛋白质是如何相互作用而形成细胞这个有机整体的。人类基因组计划已积累了大量的 DNA 序列信息,与各种蛋白质数据库一起,为蛋白质组学研究奠定了基础。蛋白质是基因转录和翻译的产物,因此,从广义上说,蛋白组学是功能基因组学的一个方面,基因组学和蛋白质组学是分子生物学研究的不同层次,两者之间互相补充、互相促进^[4]。

在以功能基因组学和蛋白组学为主流的后基因组学时代,生物芯片为代表的高通量筛选技术的出现,使此领域的研究快速发展。广义的生物芯片技术包括基因芯片、芯片实验室及蛋白芯片系统。基因芯片又称 DNA 芯片,具有高通量、平行检测、快速的特点^[2,5]。1995 年,斯坦福大学的 Schena 和 Mbrown PO 等在 Science 发表第一篇基因表达谱芯片的文章,基因芯片技术的开发利用,为疾病机理研究、临床诊断治疗、新药开发等提供了一种全新的手段。基因芯片技术横跨生命信息、生物物理、生命科学、化学、电子技术、计算机科学、统计学等众多学科。此外,双向凝胶电泳、质谱、蛋白亲和技术、高通量免疫组化以及蛋白组信息学等的发展,也加快了蛋白组学研究的步伐。

蛋白质组学和功能基因组学使人们改变了以前只能研究单个基因、单个蛋白质的状况,建立了以整体观点来解析生命现象的理念,以基因组学和蛋白组学为基础的生物信息学与实验科学相结合将成为未来生物学研究的主要手段,将从更深层次阐述生命现象的本质及生命活动规律,其研究的深入必将对生物学及医学产生深远影响。生命科学研究的快速发展,更发人深思,如何在新形势下开展中医体质研究,此乃我们面临的巨大挑战,亦是中医体质学研究发展的机遇。

2 中医体质研究现状及存在问题分析

中医体质学说的文献整理及理论研究涉及前人论述的归纳分析、整理研究,为中医体质的研究奠定了基础。体质的概念阐释,如个体体质的特殊性,体质与疾病的易感性、疾病传变转归具有内在联系,个体体质特征的形成是诸多因素共同作用的结果,其中遗传是决定的主要因素,然而并不是全部因素,个体体质一旦形

基金项目:国家中医药管理局资助课题(2000-J-P-70);教育部博士点资助课题(20010026004);教育部科研重点项目(02025)

* 北京中医药大学,北京市北三环东路 11 号(100029)

收稿日期:2002-07-23

成,是相对稳定的,但并非一成不变,已基本形成共识。痰湿体质、血虚体质、瘀血质、阴虚质、阳虚质、气虚质等体质特征及形成机理的临床研究,为阐释体质与疾病的内在关系了解相关疾病的发病规律与特点积累了资料。单纯肥胖痰湿体质、血液粘滞综合征体质、脾虚患儿、低出生体重儿、小儿反复呼吸道感染等体质的中药干预调整研究,为发挥中医中药优势,调整纠正病理体质作了有益尝试。对不同职业、性别、年龄群体的体质差异、体质构成与不同地理区域和不同季节的关系等大样本流行病学调查,为了解各种人群的体质特征及其分布状况提供了调查数据。常体、热体、寒体大鼠腺苷酸激酶活性及肝细胞能荷的观察;不同性味的食物对大鼠的调整作用;阳虚、阴虚体质大鼠创伤疼痛模型 Fos/Jun 蛋白表达的变化等,为中医体质实验研究提供了实验依据。可见,近 20 年来的研究涉及中医体质学说的文献理论研究、体质临床研究、中医药调整病理体质研究、流行病学调查、体质的实验研究诸方面,取得了可喜进展。

然而,中医体质研究尚存在一些问题,应该引起注意。(1)缺乏统一公认中医体质分类方法与标准:人体具有不同体质类型的观念已形成共识,但如何对人群体质现象做出客观的分类,建立规范化的体质分类方法与标准,仍是现代中医体质研究中亟待解决的突出问题。如王琦提出的 7 分法、匡调元提出的 6 分法,其他还有从阴阳分类、据胖瘦分类、从气血虚弱、瘀血分类、因五脏形质分类等,中医体质究竟应如何分类,其类型多少为宜,目前尚缺乏统一的分类标准,不利于中医体质学说研究的深入开展。(2)急需建立客观反映人体体质特征和变化规律的动物模型:体质是在遗传基础上和缓慢的潜在环境因素作用下,形成的特定躯体素质与心理素质的综合体,现有“病”与“证”的动物模型难以直接套用于中医体质研究,鉴于因素本身的特殊性,建立和寻找能够客观反映人体体质特征和变化规律的动物模型,乃今后中医体质研究中有待解决的重要问题之一。(3)中医药纠正病理体质的研究有待加强:在越来越重视保健医疗的 21 世纪,如何发挥中医整体观念、治未病理论的优势,为预防疾病促进健康服务,成为人们关注的热点。发掘中医药潜在的优势和特色,筛选和开发调整病理体质的有效方药,阐明其作用机理,以满足临床的迫切需求,应成为今后体质研究的重要内容。(4)应重视利用现代科技手段将微观与宏观研究相结合:中医体质学属于生命科学范畴,是一门涉及生理、生化、遗传、免疫、分子生物学等相关知识的新兴交叉边缘学科,也是一个复杂与广阔的领域,其研

究单靠一个学科是难以开展的,大跨度的学科交叉势在必行。需要采用尽可能多的方法去研究探讨,要使中医体质研究取得突破性进展,应以中医理论为指导,积极借鉴和利用现代科学技术成果,如基因组学与蛋白组学的理论和方法,生物芯片等技术的使用,将宏观与微观研究相结合,重点放在探讨不同个体体质形成原理和规律、体质与疾病的关系,以及纠正不同病理体质治未病机理等方面,以期取得突破性进展。

3 中医体质研究与基因组学及蛋白组学相关思考

人体生命活动很复杂,但其本质都是不同基因随时间而有选择地表达的结果,同一细胞在正常和疾病状态时,基因表达亦有差异,病理变化由基因表达的改变所致。人体健康状况或疾病状况作为表型,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。从理论模型讲,如果将某一疾病人群与健康群体进行基因比较,患病个体常存在与此类疾病相关的一些基因表型,这些基因表型的定位可用于帮助确定疾病相关基因,发现新的治疗靶位,或预测个体对某一疾病的易感性。而中医体质学说认为,体质决定着病证种类的倾向性,又是决定病性、病位、病程阶段和病变趋势的重要因素。体质不同,机体对邪气的易感性各异,疾病演变转化不同。有关研究意味着可从基因表型的定位确定疾病相关基因为切入点,诠释体质与疾病易感性的有关机理。

人类是一个具有多态性的群体,就多态性而言,有遗传的也有因发育或环境差异导致的不同表型。基因多态性的论述与中医体质学说关注个体体质的特殊性,认为个体体质特征的形成是诸多因素共同作用的结果,其中遗传是决定的主要因素,但并不是全部因素。要真正了解全人群的基因组,还需研究比较不同人种、民族、人群的基因组,基因组多样性研究对阐明不同人群和个体在疾病的易感性和抵抗性方面表现出的差异具有重要意义,也可能将对阐明人群的体质分类特点和规律产生重要影响。

基因组学重视基因组信息与环境因素的相互作用,认为绝大多数人类疾病是基因组信息与环境因子相互作用的结果^[6]。中医体质学说认为,体质的形成和发展与先天遗传、后天因素,饮食起居、精神活动、自然及社会环境多种因素有关,该观点与中医“天人相应”的理论,重视从整体观来认识生命活动的理念一脉相承。而且体质表现出人类个体在功能、形态、结构上相对稳定的特殊性,在生理上表现为个体的生理反应特性,在病理上表现为发病的倾向性。现代研究表明,人的生活方式、饮食习惯、心理状态、生活环境等都会对

DNA 的损伤及修复产生重要影响。由于人类遗传的多态性,不同个体对环境因素的易感性也有差异,因此针对环境中物理、化学或生物因素发生相互作用蛋白的编码基因,识别其基因组多样性和结构-功能关系,将有助于发现特定环境因子的风险人群。同样亦将有助于研究中医因体质不同而在生活饮食宜忌、中药使用等各种不同的机理,从新的角度探讨揭示其科学内涵。

多基因疾病已成为疾病基因组学研究的重点,多基因疾病不遵循孟德尔遗传表型-基因型的规律,难以用一般的家系遗传连锁分析取得突破。已知多基因疾病是由多个微效基因的累加作用和某些环境因子作用所致^[6]。临床绝大多数发病率高、危害性大的疾病是多基因疾病,如高血压、心脑血管病、哮喘病、风湿病、骨质疏松、神经精神疾病等,属于多种功能基因调控失常所致。对疾病的治疗不管现在还是将来,都将着重从调控基因功能入手,即以修饰或改变基因的表达与基因产物的功能为着眼点。中医药擅长从整体进行功能调节,已有不少报道证明,中医药或针灸能对某些功能基因进行调控,达到改善以至纠正病理状态的目的,初步显示了中医通过调整机体的功能状态治疗疾病的特色优势。疾病谱变化带来生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,以及医疗制度、医疗保险的改革,医学的目的已不局限于疾病治疗,而是将更多的精力放在疾病前期的预防上。中医“因人制宜”的观点,强调体质因素在疾病诊治预防中扮演着独特的重要角色,体质是相对稳定的个体特质,但又具有可变性,从中医对体质具有可调性的认识和临床实践出发,对亚健康状态及其他疾病易感人群采用有效中药干预调整,以减少、减轻或避免疾病的产生,发挥中医药治未病的特点和优势,作用机理研究以基因表达为指标,以基因调控改变和功能修饰为研究方向大有可为。

再者,临床相同的药物对同一疾病的群体可能部分有效,而对另一部分患者却不起作用,甚至对少数患者可能有毒副作用,个体反应的治疗差异显而易见。基因组多样性的研究促进了药物治疗方案的优化,这与倡导针对体质特点辨体论治、因人制宜是一个颇具特色的交融点,不仅符合人体多样性的规律,而且关乎因人而异的个体化诊疗体系,对其深入研究亦有重要理论价值和临床指导意义。

4 中医体质学研究展望

伴随后基因组时代的来临,许多生命现象包括疾病的认识将更多地基因水平演绎,生物芯片等技术则为之提供了一种高效有力的工具,将为阐明我国人群主要疾病的易感性,以及基于遗传学背景的个体化药物治疗和临床试验奠定基础,也为力求现代化的中医学发展提供了契机,中医体质研究与基因组学及蛋白组学存在着诸多相通之外,我们应当抓住发展机遇,在中医体质学研究中找准切入点,借鉴基因组学及蛋白组学研究成果,利用其相关理论、技术和方法,尝试从新的视觉系统,深化对体质特性及体质与疾病发生发展、预防及个体化诊疗的认识,揭示生命现象本质,对推动中医体质学研究的深入开展具有重要意义。

参考文献

- 1 陈竺,徐惠文,付刚,等.人类基因组计划现状与展望(上篇).首都医药,2000,7(6):6-9.
- 2 Lockhart DJ, Winzler EA. Genomics, gene expression and DNA arrays. Nature, 2000, 405(6788):827-836.
- 3 Grant SG, Blackstock WP. Proteomics in neuroscience: from protein to network. J Neurosci, 2001, 21(21):8315-8318.
- 4 赵旭东,王铸钢.蛋白组学研究.国外医学分子生物学分册,2002,24(2):90-92.
- 5 Harrington CA, Rosenow C, Retief J. Monitoring gene expression using DNA microarrays. Curr Opin Microbiol, 2000, 3(3):285-291.
- 6 陈竺,徐惠文,付刚,等.人类基因组计划现状与展望(下篇).首都医药 2000,7(7):4-6.

中医泰斗之尊

理论高深 说理透彻 临床实用 思路开阔

《秦伯未医学名著全书》

经典权威巨著

定价 158.00 优惠价 136.00

秦伯未,号谦斋,著名中医学家,教育家。学识渊博,医术精湛。一生留下许多著述,从早年《清代名医医案精华》,到晚年《谦斋医学讲稿》,著书立说达 60 余部,计千万字之巨,尤其著名的《谦斋医学讲稿》、《中医临证备要》曾风靡全国中医界,累计发行上百万册。另外收藏谦斋专著 8 部及医案、诗词墨宝、家书等。全书将博大精深、深奥难懂的中医学说深入浅出,提纲挈领的展现给读者,是广大中医学者登堂入室,指导临床的案头必备参考书。

总目录

- 上篇 增补《谦斋医学讲稿》(新增 37 篇)
- 中篇 谦斋专著汇编 《治疗格言》
《中医入门》、《中医临证备要》、《内经类证》
《清代名医医案精华》、《金匱要略杂病浅说》
《清代名医医话精华》、《内经知要浅解》
- 下篇 谦斋医案荟萃
内科医案、妇科医案、儿科医案、方剂医案
- 附篇 谦斋诗词、墨宝、照片、家书选编

四十余年研究成果大总结 数十位学科带头人亲手笔

《中国中西医结合临床全书》

定价 480.00 元 优惠价:288.00 元

顾问 崔月犁 董建华 陈可冀 名誉主编 陈敏章
唐由之 尚天裕 高辉远 主 编 李 恩

我国中西医结合全科临床经典巨著,全书包括临床十一个学科(内、外、妇、儿、骨伤、皮肤、五官等)近千种病症,每病按概述、病因病理、临床表现、实验室及其他检查、并发症、诊断与鉴别诊断、中医辨证、西医治疗、中医治疗、中西医结合治疗、预防护理等项详述,有的还专列中西医结合研究一项,内容宏富、资料翔实、兼收并蓄、实事求是,是迄今为止比较系统、全面、权威的中西医结合临床专著。该书问世后,好评如潮。

免费邮寄,汇款地址:北京 39 支局三想医药书店(门市地址:西长安街五棵松·解放军医学图书馆内) 联系人:张岩 邮编:100039 电话:010-66931860 68234503

(广告编号:20030313)