

理论探讨

中医肝病辨治现代研究与蛋白质组学

钟小兰* 吕志平* 张晓刚* 谭秦湘*

摘要 蛋白质组学的研究理念和方法与中医学的整体观、辨证观有许多相似之处,将蛋白质组学引入证实质研究,更符合证研究自身的特点。运用蛋白质组学理念和方法来研究中医肝病的辨病、辨证和防治用药,将揭示中医肝病发生、发展、转化的实质,为中医药防治肝病提供理论依据。建立蛋白质组学与中医肝病相关联的转换模式概念,定会丰富中医肝病辨治理论,也为中医证型的研究提供新的思维模式。

主题词 肝病辨证 蛋白质组学

Modern Study and Proteomics of TCM Treatment of Hepatic Disease Based on Differentiation of Syndromes

Zhong Xiaolan, Lv Zhiping, Zhang Xiaogang, et al.

(Department of TCM, South Medical University, Guangzhou 510515)

Abstract The idea and methods of study on proteomics have many similarities to the whole view and the dialectical view of TCM, so it confirms with own characteristics of syndromes to introduce proteomics into studies of essence of syndromes. Applying the idea and methods of proteomics to study TCM differentiation of syndromes of hepatic disease and medicines for treatment and prevention of hepatic disease will comprehensively reveal the essence of generation, development and transformation of TCM hepatic disease, providing the most essential theoretical basis for TCM prevention and treatment of hepatic disease. To establish transform mode concept of correlation of proteomics with TCM hepatic disease will enrich greatly theory of TCM treatment of hepatic disease based on differentiation of syndromes, and also will provide a new thinking model for study on TCM syndrome types, and accelerate the process of TCM modernization.

Key Words TCM syndrome differentiation; Proteomics

蛋白质组学是在细胞整体水平上研究蛋白质的属性,如表达水平、翻译后修饰、相互作用等,并由此在蛋白质水平上获得对疾病过程、细胞生理生化过程和调控网络的广泛而完整认识的方法学。自 1994 年蛋白质组学概念提出以来,随着双向凝胶电泳(2-DE)、“双向”高效柱层析等分离技术的发展,Edman 降解法和电喷雾质谱(ESI-MS)、基质辅助的激光解吸飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)等蛋白质鉴定技术的完善,以及新型仪器的使用和网络化、系统化生物信息学的普及与应用,蛋白质组学研究取得了飞速的发展,积累了丰富的经验。蛋白质组学与生物信息技术携手并进,促进了生命科学及相关学科与技术领域的发展。蛋白质作为生命功能的最终执行者,通过研究全部基因所表达的全部蛋白质在不同时间与空间的表达谱和功能谱,可以全景式地揭示生命活动的本质,特别是人体健康与疾病的机制。同时,通过对某一特定时间、特定环境和实验条件下基因组活跃表达的蛋白质,即功能蛋白质组的研究,不仅能阐明某一群体蛋白质的功能,也

可研究某一生理、病理状态下蛋白质表达的情况。

人类蛋白质组学的研究方法学内容与中医学的整体观、辨证观有许多相似之处。生命体的整体功能状态是微观水平的基因调控和其所表达的相应的蛋白质功能的体现。基因组也具有个体特异性,而且一般情况下,基因组只表达一部分基因,其表达类型与表达程度均受到生存环境及内在状态变化的影响;即一种疾病可能由于多个基因的改变所致,而同一个基因的不同表达状态又可能造成多种疾病。基因及其所调控蛋白质之间相互联系的特异性和复杂性,可以与中医辨治的个体差异性和疾病的传变、转化联系起来。近年来,随着从结构研究向功能研究方式的转变,对基因之间的相互联系,相互作用日趋重视,反映出蛋白质组学与中医药学两个学科在思维方法学上的趋近特征,从而为蛋白质组学在中医药研究中发挥作用提供可能。

1 中医肝病辨治与蛋白质组研究结合的必然趋势

肝脏作为人体物质代谢、能量转换和供应的最大器官,在人类生命活动中占据重要的地位。据世界卫生组织统计表明,目前全世界有 3.5 亿人患有肝病,肝病每年造成 100 多万人死亡,在我国约有 1.2 亿乙型肝炎慢性病毒携带者,约 3000 万肝病患者,而且每年新

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30371713)

* 南方医科大学中医药学院,广东省广州市广州大道北 1838 号(510515)

收稿日期:2005-03-09

增肝病患者约 200 万。因而,防治肝病,提高肝病患者的生活质量事关国计民生。国外运用蛋白质组学研究肝病起步早,并取得了一定的进展。自 1999 年以来,每年都有大量关于肝癌和肝纤维化相关蛋白质的文献报道。国内蛋白质组学研究的起步较晚,与中医肝病相关的蛋白质组学研究尚未见报道,2003 年 12 月,由我国学者牵头的“人类肝脏蛋白质组计划(HLPP)”启动,正式将蛋白质组研究与全面认识肝脏及其疾病结合起来,促使利用中医在肝病防治中的优势,结合在蛋白质、细胞及基因等前沿领域的先进方法和技术来研究中医肝病的辨治。

2 蛋白质组学与中医基础理论的趋同性

蛋白质组学采用高分辨率的蛋白质分离手段,结合高效率的蛋白质鉴定技术,全景式地研究在各种特定情况下的蛋白质谱,不论是从其表达模式,还是功能模式研究来看,在一定阶段或某一状态下所表达出的相关蛋白质谱都有时、空、量效方面的动态、整体的变化,这种时间性、空间性、动态性和特异性的特点,与中医学的“整体观”、“辨证观”具有趋同性,中医辨证论治、因人、因时、因地的个体化治疗模式符合疾病基因多态性的特点。因此,在中医证候研究中运用蛋白质组学的技术和策略,对一个基因组、一个细胞乃至一个组织的全套蛋白质进行研究将同样具有重要意义。借此,以蛋白质组为研究靶向,对中医学基础理论、治则治法的实质进行探讨,应该具有明显的优势。

如现代医学认为,疾病的发生是相关基因与内外环境相互作用的结果,表现多基因及其所调控的蛋白质的不同表达和修饰状态,是复杂的、动态的演变过程;而中医基础理论以证候来概括发病过程,证候作为疾病发展过程中某一阶段的病机概括,是机体内因和环境外因综合作用的机体反应状态,并随着病程的发展而相应发生变化。目前,越来越多的人认识到了蛋白质组学与中医证候的相关性,更有人提出了“证候蛋白质组学”理论^[1],认为中医“证”的本质是基因型及其表达,其症状和体征变化是基因及其在 mRNA、蛋白质水平差异的外在表现。可以在证候理论指导下,运用功能蛋白质组学的方法,通过探讨证候,特别是同病异证或异病同证时蛋白质差异表达及翻译后修饰情况,揭示与某一证候形成相关的所有蛋白质及其特征,在整体蛋白质表达的水平阐明证候的本质^[2]。将蛋白质组学引入证实质研究,更有利于动态地揭示同一个研究在不同时期的变动性,更符合证研究自身的特点。

3 蛋白质组学与中医肝病辨证、辨病的相关性

现代医学认为,肝病有病毒性、非病毒性和黄疸

性、非黄疸性之分,又根据其发展的不同阶段,分为急性、慢性、肝纤维化、肝硬化和肝癌期等不同类型的。中医在辨治的过程中却不拘泥病的异同,认为根据辨证来论治才是最重要的。无论何种肝病,处在哪一阶段,都有可能出现异病同证或同病异证,其证候都应该具有一定的特异性和稳定性,证候之间的传变也有规律可循。证候既然是有规律的病理表现,就必然有其物质基础支配机制,根据蛋白质组学理论和中医证候的相关性,任何一个证型都应该有特定的蛋白质表达和修饰。虽然随着基础和临床研究的深化和完善,对肝病的辨证分型也逐渐规范化,但实际上临床多见各种证型重叠交杂,少有单纯证型,运用起来也往往带有不规范性。如中医认为,慢性乙型肝炎发病是“疫毒之气”持续作用的结果,根据体质的强弱、脏腑禀赋有别,临床辨证分型纷繁复杂,可见肝郁气滞、湿热中阻、肝胆湿热、肝胃不和、肝郁脾虚、湿浊困脾、气滞血瘀、脾肾阳虚、气血两虚等不同的证型。各种肝病的发生、发展演变过程也很复杂,虽有内在的规律,但尚未明确。因而,我们若能将肝病证候的多样性与机体蛋白质组即时表达的差异性结合起来研究,找到中医肝病辨证的相关蛋白质,把握其作用的规律,对最终确立中医肝病证候的蛋白质组学分类标准,准确分型、统一辨证,以及探讨其证型之间的演变规律和指导治疗将具有重大的现实意义。

在临床有许多无明显证候的慢性肝病患者,既无任何不适又无任何阳性体征,如部分乙型肝炎病毒携带者,甚至部分早期肝硬化患者,往往是无证可辨。此时中医只能是根据现代医学的微观病理变化,借助实验室检查,从辨病的角度来用药。按照中医治未病的理论:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾。”临床论治,并不着眼于治肝,而是首先考虑实脾,扶助中州,恢复脾胃功能,更有效地保护肝细胞免于损伤,促进肝细胞再生,防止或减缓肝细胞纤维化过程及调控提高免疫功能,截其传变,恢复和重振肝脾功能,此乃慢性肝病治疗的关键,但是这种利用西医基础医学单纯辨病施治的方法并不是中医现代化的体现。如果能明确中医肝病辨病的相关蛋白质表达规律,找出与中医脾的相关性,就能更客观的解释“肝病实脾”的中医理论。从蛋白质组的角度来规范辨证、辨病,找出疾病最本质的规律,使中医施治过程中不论是“辨证为主辨病为辅”,还是“辨病为主辨证为辅”都有客观规律可循。

4 蛋白质组学与中医肝病用药的关系

目前对慢性肝病的防治还没有一个比较理想的方法,西医西药虽种类繁多,但毒副作用较大,远期疗效

不佳,相比之下中医药在肝病的防治上却有着极大的优势。许多单味中药经试验证实具有抗病毒、减缓肝纤维化等作用,如丹参能抑制肝细胞脂质过氧化反应、减少细胞基质生成,从而抑制肝内炎症反应,抑制星状细胞转化为肌成纤维细胞,可减缓肝纤维化的发展;黄芪可使总胶原及 I、III、V 型胶原在肝内沉积明显减少;叶下珠、山豆根、虎杖对 HBV-DNA 有较好的抑制作用等。这些作用机理的研究还仅限于微观病理学的角度,未做更深层次的探讨。在临床用药的过程中有许多仅根据微观病理变化来用药的实例,如只要是慢性肝病不论何种证型都加以丹参;只要有 HBV-DNA 阳性就投以叶下珠、山豆根;只要 ALT 升高就用五味子等等。这种以宏观辨治和微观用药结合的用药模式虽然在治疗过程中有一定的疗效,但是也存在很大的盲目性,往往会忽略长期、大量使用此单味药所带来的负面影响。另一方面,中药复方虽然有许多被认为是目前较理想的肝病防治用药,如扶正化瘀 319 胶囊、复方 861 冲剂、复方鳖甲软肝片、强肝软坚汤、大黄廑虫丸等等对防治肝纤维化疗效显著,但是其多成分、多环节、多层次、多靶点的药理学作用机制仍是不明确的。

中药治疗疾病不是单纯强调以药物去直接对抗致病因子,重点在于调整机体功能状态,发挥机体抗病能力。中药复方在对机体功能状态调节过程中,涉及到细胞、器官、整体多个层面,对多层面的系统关联性研究正是蛋白质组学研究的主要任务之一。中药发挥作用的过程仍是一个从遗传信息到整体功能实现的过程,涉及到分子、细胞、器官、整体多个层面的结构与功能状态的改变,而决定这些层面的结构与功能的基础是基因,其直接的决定因素则主要是蛋白质。不论是单味还是中药复方,其在进入体内治疗肝病的过程中,发挥作用的基本环节都是药物分子与机体蛋白质分子之间

的直接或间接的相互作用。因此,以蛋白质组表达为指标,以蛋白质调控改变和功能修饰为研究方向,运用蛋白质组学方法对临床治疗肝病行之有效的单味中药和复方进行研究,不仅可以找到药物作用的靶标,还可望在中医药的作用机理研究上取得突破性进展。如果从蛋白质组学研究的视角,将此蛋白质的表达修饰与中医肝病辨病、辨证结合起来,不仅可以找出用药的理论依据、规范用药,还对用药量的多少具有指导意义。

5 结语与展望

蛋白质组学的兴起和运用为中医现代化的发展提供了历史性的机遇,也给中医防治肝病的研究带来了新的契机。目前对肝病的蛋白质组学研究包括了发病机制、新的疾病标志物的发现、药物作用靶点等方面,其中对肝纤维化和肝癌的研究颇为深入。因此,利用现有的条件结合中医药治疗肝病固有的优势,将蛋白质组学理念与中医肝病辨治研究结合起来,在揭示诸如疾病状态下的代谢调控等生命活动的规律上取得突破;随着人类肝脏蛋白质组计划的进一步实施,和中医防治肝病的蛋白质组学进一步的深入研究,必将全面揭示肝脏生命活动的本质和肝病的机制,为中医药防治肝病提供最为本质的理论依据,必将发现一批新型的肝病辨证标志物、找到中药治疗肝病的作用靶点。对积极开展中医肝病辨证和治疗的蛋白质组学相关研究具有切实意义,建立蛋白质组学与中医肝病相关联的转换模式概念,定会丰富中医肝病辨治的理论,进而加速中医药现代化的进程;也极有可能开发出一批防治肝病的新药,最终提高肝病患者的生活质量。

参考文献

- 1 刘为民,姚乃礼,吴志奎,等.中医证候学研究及证候蛋白质组学.中国医药学报,2003,31(3):1.
- 2 金光亮.证候基因组学和证候蛋白质组学浅论.中国医药学报,2003,18(6):332~333.

北京现代医苑医学书店特惠邮购书目

古今名医临证金鉴丛书(全 22 种,30 册)	翁维良 22	张代钊 21	由裘沛然、王永炎、邓铁涛等任编	中医学科分为十七类,涵盖了现代中医学的全部学科。定价:1680 元,优惠价:1008 元。	案精华之总汇。这些医案、按语和评注,充分反映出各家名医灵活运用中医理、法、方、药的独特风格和高深造诣。本书网罗名家之广、选材按注之精和资料之多,为目前国内所少见,是广大中医医务人员的重要参考书。定价:271.00 元,优惠价:191.80.00 元。
外感热病卷 36	中夙卷 18	郭振球 27	审,《中华医典》还拥有强大的辞典功能,设置了“名医”、“名药”、“名著”、“名方”、“名言”、“名词”六个部分的检索,它包含夜 200 多位古今名医业绩,2500 多条中医名言释义,6 000 多个中医名词释义,1200 多味中草药的彩色图谱及毒性、药理等十余个项目的说明,3 000 多种常用方药;它就像一部中医药大辞典,可随时为读者答疑解惑。简体版:370 元,优惠价:280 元;繁体版:398 元,优惠价:318 元。	《清宫医案研究》根据中国第一历史档案馆现存清宫帝王将相病脉案、医案等进行编著的,涉及中医内、外、妇、儿各科疾病的医疗经验。其中发皇经旨,阐述心义,既用经方,亦采时剂,汉唐方书,金元学理,灿烂琳琅,蔚为壮观。陈可冀院士主编。定价:116 元,优惠价:81 元。	汇款地址:北京和平街北口北京中医药大学 37 信箱,邮编:100029。收款人:李明江。联系电话:010-83136318,83136218,66517368。邮购图书:50 元以下加收 5 元邮挂费,50 元以上免收邮费。欢迎光临中国医学图书网: http://www.chinamedbook.com
胃痛痞满卷 36	外科卷 18	蔡福春 21	《中华医典》是第一套对中医古籍进行全面系统整理而成的系列电子光盘,收录了民国以前历代医学古籍 730 余部,卷帙近万,2.8 亿字,巨大的容量使您能纵览千占中华之大成而无憾,	《清宫医案研究》根据中国第一历史档案馆现存清宫帝王将相病脉案、医案等进行编著的,涉及中医内、外、妇、儿各科疾病的医疗经验。其中发皇经旨,阐述心义,既用经方,亦采时剂,汉唐方书,金元学理,灿烂琳琅,蔚为壮观。陈可冀院士主编。定价:116 元,优惠价:81 元。	
黄疸胁痛腹胀卷 36	痹证卷 36	邓铁涛 15	周信有 18	班秀文 26	
妇科卷 36	儿科卷 36	杨介宾 27	徐宜厚 20	章良如 18	
心悸怔忡卷 18	血证卷 18	周仲英 22	李今庸 26	张琪 22	
腹泻痢疾卷 18	咳嗽肺胀卷 36	张琪 22	何任 28		
淋证癃闭卷 18	肿瘤卷 18				
癯癯偏瘦卷 18	五官科卷 18				
消渴卷 18	胸痹心痛卷 18				
男科卷 18	头痛眩晕卷 18				
奇症卷 18	水肿关格卷 36				
(单册 8 折,全套 7 折)					
全国著名老中医临床经验辑要					
祝谌予 16	张志礼 25				
赵绍琴 30	颜德馨 16				
刘弼臣 34	梁贻俊 33				