

• 理论探讨 •

传统中医学和现代系统生物医学的碰撞和启示

史大卓¹ 刘 京² 康景轩²

(1. 中国中医科学院西苑医院心血管病研究室, 北京市海淀区西苑, 100091; 2. 美国哈佛医学院心血管病实验中心)

[摘要] 多基因复杂性疾病, 如心脑血管疾病、自身免疫疾病、代谢性疾病、肿瘤等, 和病因明确的细菌感染疾病明显不同, 如何综合干预多基因复杂疾病以改善患者预后, 成为现代医学关注的焦点。传统中医药将自然界药物和人体纳入一个整体系统, 辨识药物治疗疾病生物效应的经验模式与现代系统生物医学虽有宏观和微观的不同, 但两者碰撞对现代医学探索人类多基因疾病发生发展的奥秘会有很多启示, 值得深入研究。

[关键词] 传统中医学; 现代系统生物医学; 启示

现代医学各种机械干预疾病的措施和新的药物不断涌现并应用于临床, 为疾病防治带来了新的希望。但环顾现代医学疾病谱的整个画面后发现, 我们在疾病治疗方面能够做的还较为局限。不要说肿瘤、艾滋病(AIDS)、糖尿病, 即使极为普通的病毒性感冒, 西药也是对症治疗, 对病理过程基本无作用。于是, 在现代医学诊疗之外, 人们不得不从传统经验医学和自然疗法中寻求治疗疾病、缓解病痛的方法, 作为现代医学常规治疗的补充或替代, 且呈日渐增长的趋势。Koop CE 说: “在现代获得巨大成就的今天, 传统替代医学在西方国家的迅速普及令人感到惊讶, 美国有 1/3 的人采用替代医学疗法。尽管多数患者没告诉医生, 但医生逐渐有理解甚至支持患者应用替代医学的趋势”^[1]。原因何在? 是现代医学治疗措施发展太过缓慢, 还是我们在致力于医学科学探索时, 忽略了一些不应忽略的东西? 传统中医学和现代医学互补能否给疾病的预防治疗以某种启示? 这促使人们去做深入的探索思考。

1 现代医学多基因疾病的复杂性和干预靶向

人类基因组测序草图的建立, 功能基因组学、蛋白质组学、药理基因组学、代谢组学等现代生物系统医学的兴起, 为探索人类生物系统的复杂联系和疾病发生发展过程中复杂病理生理变化提供了可靠的技术方法。人们逐渐发现, 多基因复杂性疾病如心脑血管疾病、自身免疫疾病、代谢性疾病、肿瘤等和病因清楚的细菌感染疾病明显不同, 它们突出地表现出如下几个特点: (1) 疾病本身是机体代谢、衰老过程伴随的一种病理生理变化; (2) 多种因素交互致病, 往往社会、遗传、精神、环境、生活习惯等综合一起, 孰轻孰重难以辨别清楚; (3) 病理生理变化复杂, 代谢障碍、免疫调控失常、神经内分泌失调等相互并存, 局部的病理改变、体

征往往是全身疾病在局部的一个反应; (4) 单一靶点或单一因素的拮抗、逆转, 往往难以获得理想的效果。从基因、蛋白质的生物联系而言, 现代临床主要疾病谱的复杂性在于每一疾病涉及众多基因参与, 参与疾病的基因及其转录蛋白质在疾病发生、发展过程中相互联系、相互影响。有研究利用多样平行测序技术研究前列腺癌的基因和 mRNA 的变化, 建立了一个包括 2000 多万条 mRNA 标签的正常前列腺组织和雄性激素敏感癌症细胞株的数据库, 存在雄激素缺乏、雄激素刺激、正常和雄激素不敏感几种变异状态。雄激素敏感(典型早期癌症阶段)和雄激素不敏感变异(典型晚期癌症阶段)状态相比, 几千种 mRNA 表达发生了改变^[2]。在多基因疾病发生发展的演变过程中, 一个功能基因改变会引起多少蛋白质发生变化? 一个功能蛋白质的改变是多少基因相互调控的结果? 在目前人们检测到的疾病基因、蛋白质改变中, 哪些真正发挥作用? 哪些属于潜在变化? 当药物干预某一基因、蛋白质时, 机体会发生哪些适应性变化? 现代生物技术仍难以辨识清楚。所以单一环节、靶点的药物干预, 对多基因疾病总是难以获得理想效果, 而且副作用严重, 机体容易产生耐药性。具有多靶点作用的化学药物, 证明在多基因复杂疾病治疗中有一定的优势, 如目前最常用的他汀类降脂药, 不仅可作用 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶, 降低胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇, 还可以调节内皮细胞炎症反应, 有可靠的稳定和消减动脉粥样硬化斑块的作用; 胺碘酮是除 β -受体阻滞剂外唯一不影响冠心病、心功能不全患者长期预后的抗心律失常药, 它不仅可作用于 K^+ 通道, 还可影响 Na^+ 通道, 还有一定的类似 β -受体阻滞剂作用。目前, 现代医学对许多疾病的药物干预也由单靶点向多靶点干预转变, 如治疗高血压病不同作用机制药物的组合, 治疗心功能不全时血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、 β -受

通讯作者: 史大卓, heartmail@263.net, 13511072856

体阻滞剂、利尿剂和强心药的联合应用, AIDS 的鸡尾酒疗法等, 皆证明有优于单一环节干预的疗效。究其原因, 可能在于多靶点干预的目的是注重机体多环节的联系过程。生理状态下, 人体通过基因、蛋白质的网络调控, 各种复杂生命活动维持在相对平衡状态, 诸如同化与异化、吸收与排泄、物质生成和转化、免疫反应中的抗原与抗体等; 病理状态下, 人体同样进行着这种由不平衡向平衡状态转变的动态变化。若各种生理病理因素的动态变化趋于相对平衡和有序状态, 则疾病向愈; 反之, 则病变进展或恶化。如心功能不全在出现临床症状前, 常要经过一个较长的心功能代偿阶段, 机会调动各种因素以维持组织的灌注和减少心脏负荷, 使其维持一个平衡状态。这种代偿为何会转化为失代偿? 机理至今尚不完全清楚。再如恶性肿瘤发生、发展、恶化的过程, 也是机体内环境平衡失调的结果。那么, 是什么原因使机体自我调控能力下降呢? 这必定是生物体内系列基因、蛋白质网络调控失常的结果。如何使机体恢复或维持在健康平衡状态或者疾病平衡状态, 对于一个原因不十分清楚的复杂疾病来说, 显然只有多基因、蛋白质靶向的综合干预才有希望获得理想的疗效。现代医学研究前沿领域的基因治疗, 对于单基因疾病, 可尝试改变或纠正基因结构, 以补偿体内某种基因表达产物的不足或抑制某种基因的转录表达; 对于多基因复杂疾病, 则需要从基因和蛋白质的功能调控入手, 提高或激发机体自我修复能力, 使其达到相对有序状态。

2 传统中医药学的整体观对现代系统医学发展的启示

人类在漫长的演变进化过程中, 机体逐渐学会了识别和适应自然界某些动植物的生物属性, 并将其作为食物和药物的来源。毋庸置疑, 其基因、蛋白质的多态性演变和自然界的变化存在着相容性, 或者说人类基因、蛋白质多态性直接或间接地受着自然界生态环境的影响和制约。在适应自然界的过程中, 人类发现了许多解除和缓解疾病痛苦的方法和药用植物、矿物。尤其是传统中医药学, 在长期医疗实践中形成了较为完善的医疗体系。它将自然界的各种生态变化用相对的“阴”、“阳”概念去概括, 用自然界的“阴”、“阳”变化规律指导人体生理、病理观察, 认为机体的生理活动皆处在对立统一的“阴”、“阳”矛盾变化中, 且在矛盾变化过程中相互联系, 维持着生命的动态平衡。一旦这种平衡关系被破坏, 机体就会发生疾病。因而传统中医学治疗疾病的重点在于如何调整机体的动态平衡, 而不是针对某一个病理环节逆转或拮抗。在长期临床实践的基

础上, 逐渐将自然界药物的生物属性用“阴”、“阳”概念加以概括, 根据机体“阴”、“阳”动态变化的不同, 将几种“阴”、“阳”属性不同的中药有机地组织在一起, 用于调节机体病理变化。这种诊疗疾病方法似乎简单, 但其有几个明显的特征: (1) 注重机体的整体功能; (2) 注重疾病的动态变化; (3) 将机体生理病理变化和自然界动植物性能纳入一个整体系统中去认识、分析。显然这与现代系统生物学强调生物系统中所有组成成分特定条件下的相互联系是相似的。经过几千年的临床观察总结, 传统中医药学形成了大量行之有效的诊疗疾病方法。虽然目前的科技水平还不能完全阐释清楚其治病的机理, 但有一点不容忽视: 传统中医药学用“阴”、“阳”认识方法论指导总结的自然药物对机体影响的规律具有极为重要的医疗价值取向。

传统中医药和中药复方成分复杂繁多, 如人参、茵陈蒿等中药目前发现的化学成分已接近 80 种, 还不断有新化学成分发现。一个由 4~5 味中药组成的简单复方, 如所含化学成分以微克级计算, 则可有 200~500 多种化学成分, 因此, 有理由认为, 中药复方是天然组合化学库。即使是单一中药或单一中药的某个有效成分群, 其作用也比化学合成药物复杂的多。有人利用质谱光谱合成分析结合药理活性研究人参皂苷对血管新生的作用, 发现人参皂苷 Rg1 能导致血管生成, Rb1 则具有相反的作用。Rg1 还可通过一氧化氮合酶(NOS)和磷脂酰肌-3 激酶 3-Akt 通路促进功能性新生血管进入伤口部位和内皮细胞形成血管, 而 Rb1 则抑制伤口早期愈合阶段的血管生成和内皮细胞衍化^[3]; 银杏叶(*Ginkgo biloba* Extract)提取物相关研究发现, 除抗血小板活化因子活性外, 其还有免疫炎症调节、降低血脂、抗脂质过氧化等药理作用^[4]; 鼠尾草(*Salvia miltiorrhiza*)有较好的抗动脉粥样硬化的作用, 其机理不仅在于降低胆固醇的效应, 更重要的是与其抗氧化保护内皮细胞损伤和抑制低密度脂蛋白氧化修饰有关^[5]。一种植物有如此多的作用环节, 甚至是截然相反的药理作用, 这在化学合成药物中是极其罕见的。可能正是这种动物在离体实验中表现出的多环节的功用, 发挥了有利于机体整体恢复动态平衡的作用。中医学认为, 中药的复杂作用和机体的疾病状态密切相关, 不同疾病状态中药的药理作用可表现出一定的差异: 如人参对于出血性疾病, 可有一定的止血效应; 对于缺血性疾病, 可表现为促进血液循环的效应。

近年来, 利用现代药物化学分析和生物技术, 探索中药或中药复方的有效化学成分和治疗药物干预疾病的新靶点, 获得一定进展。如治疗疟疾的青蒿素、治疗

白血病的三氧化二砷等,皆从传统中医药复方逐渐追踪活性成分而来。新近有人用中药复方茵陈蒿汤治疗新生儿黄疸,证明有可靠作用,且发现有效成分为 6,7-二甲基-七叶苷原,结构型雄(甾)烷受体可能是治疗新生儿、遗传和获得性黄疸的一个药物靶点^[6]。采用黄连素治疗高脂血症,证明其是一个不同于他汀类降脂药理机制的新型降脂药^[7]。

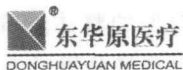
由上可知,人们在自然药物及其药物群化学成分的分析 and 作用机制研究中,得到许多新的发现,但面对自然药物众多化学成分有序组合及与人体内环境错综复杂的作用联系,目前的研究还是初步的。机体内部复杂的生物联系变化相对于人们的认识能力而言,永远是一个不能完全解释清楚的黑箱,自然界药物所含有大量生物信息对人体病理生理变化的影响永远值得人们探索。无论现代医学如何发展,都有必要将人体作为一个黑箱整体,利用现代系统生物学技术探索人体适应自然界输入、输出生物信息变化的规律。几千年传统中医药防治疾病经验及其将自然界药物和人体纳入一个整体系统辨识药物治疗疾病生物效应的方法,对现代生物系统医学研究人类多基因疾病发生发展的奥秘会有很多启示,两者碰撞有可能对现代医学的发展产生如下作用:(1)从自然药物中发现一些有效的治疗疾病的化学成分及其有效的组合方法;(2)从复杂的基因、蛋白的表达改变中,发现一些治疗疾病的新的靶向;(3)从基因蛋白的网络联系调节方面,揭示一些疾

病的复杂机理。值得进行深入探索。

参考文献

- [1] Koop CE. The future of medicine. Science, 2002, 295 (5553):233.
- [2] Hood L, Heath JR, Phelps ME, et al. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. Science, 2004, 306(5696): 640~643.
- [3] Sengupta S, Toh SA, Sellers LA, et al. Modulating angiogenesis: The Yin and the Yang in Ginseng. Circulation, 2004, 110(10):1219~1225.
- [4] Chen JW, Chen YH, Lin FY, et al. Ginkgo biloba extract inhibits tumor necrosis factor- α -induced reactive oxygen species generation, transcription factor activation, and cell adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(9):1559~1566.
- [5] Wu YJ, Hong CY, Lin SJ, et al. Increase of vitamin E content in LDL and reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by a water-soluble antioxidant-rich fraction of Salvia miltiorrhiza. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18(3): 481~486.
- [6] Huang W, Zhang J, Moore DD. A traditional herbal medicine enhances bilirubin clearance by activating the nuclear receptor CAR. J Clin Invest, 2004, 113(1):137~143.
- [7] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. Nat Med, 2004, 10(12):1344~1351.

(收稿日期:2007-01-22;修回日期:2007-10-15)



东华原医疗
DONGHUAYUAN MEDICAL



电煎微压循环系列



2+1电煎常压循环一体机



多功能真空浓缩煎药机



行业内唯一通过ISO9001:2000和ISO13485:2003认证的企业



1+1型电煎常压循环一体机



电动挤压煎药机



2+1电煎密闭组合机

煎药机 以旧换新

活动时间: 2007年1月1日——12月31日
活动规则: 请致电东华原公司获取详情

- 国内煎药机行业的领军品牌
- 完善的产品营销体系
- 坚实的售后服务保障
- 低投入、高回报
- 稳定增长的用户群体

北京东华原医疗设备有限责任公司
电话: 010-89718013
传真: 010-89718021
地址: 北京市昌平科技园区振超路1号
邮编: 102200
网址: www.donghuagroup.com
全国免费垂询热线: 800-810-0359



中医中药中国行公益事业杰出贡献奖
中医中药中国行特约赞助单位