

应用蛋白质组学探讨中医“肺与大肠相表里”理论

季幸姝¹ 周福生² 侯丽颖³

(1. 广州中医药大学脾胃研究所博士后, 广州市白云区机场路 12 号, 510405;

2. 广州中医药大学脾胃研究所; 3. 广州中医药大学第一附属医院消化科博士后)

[摘要] 既往研究认为, 中医的“肺和大肠”基本上与现代医学的肺与肠道相吻合, 肺与大肠存在某种物质及功能的联系, 但其生理及病理的功能关系上存在模糊性。期待从蛋白质角度阐明“肺与大肠相表里”的内涵, 深化对肺与大肠之间表里、升降等功能的认识, 进一步发展和创新中医脏腑相关理论, 提升其临床应用价值。

[关键词] 肺; 大肠; 蛋白质组学; 思路; 方法

中医文献从人体及人与自然整体观的角度论述了肺与大肠的关系, 如《灵枢·本输》云: “肺合大肠, 大肠者, 传导之腑。”《灵枢·本脏》云: “肺合大肠, 大肠者, 皮其应。”《汤液本草·东垣先生药类法象》也指出: “西方, 庚燥, 辛金, 其味酸, 在人以肺、大肠应之。”中医学对肺与大肠具体关系的论述, 常以病理关系为主, 并以此来反证生理关系。在肺与大肠的关系中, 肺的作用被看作是主导的, 肺功能失常可以引起各种大肠病证。如《问斋医案·卷四》曰: “肺经节制不行, 大肠传送失职。”甚至认为大肠病证都与肺藏有关, 如《医经精义·卷上》说: “凡大肠病, 皆从肺来。”《灵枢·经脉》曰: “肺手太阴之脉, 起于中焦, 下络大肠, 还循胃口, 上膈属肺, ……其支者, 从腕后直出次指内廉, 出其端。”“大肠手阳明之脉, 起于大指次指之端, ……下入缺盆, 络肺, 下膈属大肠。”在人体十二经脉和脏腑的相互联系中, 肺与大肠, 一阴一阳, 一表一里互相交合, 联系极为密切。

该理论是中医脏腑表里学说的重要组成部分之一。与现代医学相比较, 这种从脏腑之间相互作用、相互影响的角度出发, 从整体水平认识疾病, 解释人体生理、病理及其联系的观点, 凸现了传统中医理论诊治疾病的优点, 日益受到临床和科研工作者的重视。现代医学虽无“肺与大肠相表里”的说法, 但是也已经对肺与肠道在生理、病理情况下的相互影响作了一定研究。

1 现代医学探讨肺与大肠病理相互影响

1.1 肺病对大肠的影响

有人^[1]从 200 例尸检中筛选出 102 例肺、大肠急性病变, 对肺、大肠的病理改变, 尤其是支气管黏膜的杯状细胞和支气管黏液腺与大肠腺的黏液组织化学变化作比较研究, 结果显示, 二者有明显的相似之处。尤其是肺、大肠的黏多糖性质变化提示二者在发病上有某

种关联。

而单纯支气管肺炎患者, 不只在支气管黏膜的杯状和黏液腺内引起黏多糖的改变, 而且在大肠腺内, 黏多糖均由正常的硫酸性转变为非硫酸性, 与肠炎组改变相似。在临床实践中, 部分哮喘等呼吸道病变患者经常会伴有大便秘结等表现, 研究发现, 过敏或非过敏哮喘患者肠黏膜渗透性显著升高, 同时还发现哮喘患者肠道出现了同气道相似的炎症改变。另有研究表明^[2], 胃肠道内气体主要依靠肠壁血液循环吸收, 由肺部排出, 正常情况下经此途径排出的气体较由肛门排出的气体多 20 倍。如肺部排泄气体功能因肺炎或支气管哮喘等病变而发生障碍时, 胃肠道气体的排泄亦受到影响, 因而引起腹胀。此时若行泻下通里, 排便并排出气体, 使肠道气压下降, 不但对肠道组织和功能恢复有利, 而且可减轻肺部排泄气机的负担, 间接改善微循环和肺功能, 促进病灶清除^[3]。已证实肺不单是一个呼吸器官, 也是一个内分泌器官, 许多活性物质在肺中合成释放, 如肺合成的血管活性肠肽(VIP)可影响肠的血管舒张, 并且哮喘的发作及气道的反应性均与VIP含量减少有关, VIP含量降低与气道阻力呈负相关^[4,5]。

1.2 大肠病变对肺的影响

有报道^[6], 许多严重肠道功能异常的患者多伴发急性呼吸衰竭, 在 48 例符合成人呼吸窘迫综合征(ARDS)患者中, 25 例在发病前就有肠道功能异常, 而这些患者既往均无急性肺部异常及慢性心肺病史, 提示严重肠道功能紊乱可以导致肺损害。有人用钳夹肠系膜上动脉的方法观察肺脏和其他脏器的变化, 并以钳夹肾动脉和股动脉为对照^[6]。结果钳夹肠系膜上动脉的动物均出现严重的肺损害(如充血水肿、片状出血、肺不张), 而其他脏器(包括心、肝、胰、肾上腺及肾), 均无肉眼及镜下异常, 钳夹肾动脉、股动脉并不造成肺脏的损害, 说明缺血性肠道功能异常与肺损害有内在

联系,并具有明显特异性。口服大剂量次碳酸铋、体内或体外结扎直肠下段造成大便秘结、直肠扩张的方法,造成与临床上燥屎内结、腑气不通而引起肺气上逆相类似的病理模型^[7~9]。三者实验结果均显示除有动物大小肠胀气、粪屎燥结和食糜郁滞外,同时伴发肺脏明显的病理变化,表现为肺充血或出血,I、II型肺泡上皮和巨噬细胞肿胀变形、结构变异或坏死,肺泡巨噬细胞死亡率增高,而其他脏器未见明显异常。另有多位学者通过肠缺血及再灌注实验发现,肠缺血或再灌注后,除肠道病理改变外,远隔部位的肺脏也有水肿、炎症、通气功能的异常以及微血管紊乱、渗透性增加等病理改变出现^[10~12]。

2 中医学探讨肺与大肠发病机制相互影响

2.1 肺病可及大肠

《疫疹一得·卷四》记载:“肺气不能下达,则大肠不得传道之令,而大便亦结矣。”《妇人大全良方·卷八》指出:“肺主气,肺气不降,则大肠不能传送。”《吴鞠通医案·卷二》也提到:“痰饮十数日,大便燥结,乃肺气不降,肺与大肠相表里,肺痹则大肠亦痹。”可知,肺气失于宣发肃降引起便秘。《石室秘录·卷三》曰:“大便闭结者,人以为大肠燥甚,谁知是肺气燥乎?肺燥则清肃之气不能下行于大肠,而肾经之水仅足以自顾,又何能尝流以润溪涧哉。”肺燥又引起便秘。《医醇麟义·卷二》指出:“肺经之火,移于大肠,大便便秘,或肛门肿痛。”《证治要诀·卷八》指出:“风秘之病,由风传肺脏,传于大肠,故传化难。”《丹台玉案·卷五》论述道:“又有所谓风秘者,常欲转矢气,而气终不泄,肛门壅塞,努力伸之,则声如裂帛,而粪又不下者,其根始于伤风咳嗽,咳嗽将愈,而此病即发。以肺与大肠相为表里,风入于肺,而传病于大肠故也。”肺热移于大肠,肺风传肠,均可导致便秘。

2.2 大肠病可及肺

肺与大肠在生理功能上相互协同,在病理变化上相互影响。大肠的传导有助于肺气的肃降,也可导泻肺藏病邪。如《成方切用·卷八》论述到:“然大肠之病亦能上逆而反遗于肺。”肺脏病证也可从大肠腑来寻找原因,如《灵枢·四时气》讲到:“腹中肠鸣,气上冲胸,喘不能久立,邪在大肠。”《素问·逆调论》也讲到:“不得卧而息有音者,是阳明之逆也。”大肠影响肺的病证常见便秘,便秘导致肺气上逆。《读医随笔·卷三》论述到:“气短者,热也。……更有略无所因,而脾胃不运,大便久秘,肠中浊气上蒸于肺,以致升降不利,呼吸短促者。”

总之,这种生理、病理上的密切联系,是二者病理

上相互作用,相互影响的基础。尤其在肺主肃降与肠道传导通降功能方面关系更为明显。“肺与大肠相表里”也就是肺与肠道传导通降功能关系密切。肺主宣发是肠道得以濡润之基础,肺主肃降是肠道传导功能的动力,肠道传导通畅,使肺气不致塞滞。肠道以通为用,肺气以降为和,二者通降相宜,互为因果。从而能够更好地反映或解释临床与研究中出现肺肠相关的生理、病理现象。

3 方法与展望

肺与大肠存在某种物质及功能的联系,但其在生理及病理的功能关系上存在模糊性,自现代系统生物学引入后,我们期待从蛋白质角度寻找并阐明“肺与大肠相表里”的内涵,填补该理论目前国内外研究的空白。蛋白质组学的研究方法学内容与中医学的整体观有许多相似之处,其思路与概念和中医认识疾病的整体观有着趋同性。中医外在病证是对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发生相应的变化;而蛋白质组是从蛋白质水平反映了细胞或组织特异性表型和表达的模式,与临床上出现的症状和体征有必然内在的联系,中医病证的多样性与蛋白质组表达的差异性都是机体即时性功能状态的反映。中医病证具有复杂的多样性和开放式网络的特点,它的存在必然有内在的改变,而蛋白质的多样性和分子间的复杂网络关系亦呈现了细胞的各种功能活性,它的改变必然导致外在的表现。在这种特定的关系上,使我们的研究成为可能。

我们通过对中医证候发生前后体内微观实在的蛋白质变化,来探究中医病证产生的物质基础支配机制,揭示中医藏象理论的科学内涵,能够为中医理论的客观化提供依据和方法。探索藏象功能、证候、蛋白质组学之间的关系,建立一个“证候-蛋白质表达谱”,从而揭示中医证候的科学内涵,并为其客观诊断提供依据和方法。蛋白质组学的特点是采用高分辨率的蛋白质分离手段结合高通量的蛋白质鉴定技术,全景式地研究在各种特定情况下的蛋白质表达谱。因而对蛋白质结构、定位、表达规律、生物功能和蛋白质-蛋白质相互作用的研究将为阐明生命现象的本质提供直接的基础,从整体角度分析细胞内动态变化的蛋白质组成成分、表达水平与修饰状态。

另外,从胚胎发育的角度来看,肺、气管由肠的前肠发展而来,呼吸道上皮和腺体由原肠内胚层分化而成。肺、气管与肠的结构来源是相同的,这可能成为“肺与大肠相表里”这一理论的结构基础,使从蛋白质角度

出发研究该理论成为可能。既往研究发现,肠表面活性物质相关蛋白的主要作用是降低肺泡表面张力,维持肺泡稳定和正常的呼吸功能,在肺内含量极其丰富,肠道的表面蛋白在进化上可能是肺部表面蛋白的始祖。在结肠表面也发现有表面蛋白A(SP-A)基因存在和蛋白表达,表明肠道表面和肺表面有内在的密切联系。SP-A被认为在进化上是一种非常保守的功能蛋白,这种肺部功能性蛋白在肠道组织中的表达被看成是肺肠具有共同胚胎起源的后果。

临床观察表明,发热、咳喘等病证常伴随便秘。如果肺气受病不能下降于大肠,或大肠受病影响肺的肃降,均能使手太阴肺经经气流通不畅而致病,正如《素问·五脏生成》所说:“咳嗽上气,厥在胸中,过在手阳明、太阴”。这说明大肠之气闭塞不通,上逆可为咳嗽、气喘。而大肠之气机通畅则有利于肺的肃降,对于肺病的恢复,具有重要的促进作用。

因此,我们是不是可以提出一种研究设想,借此阐明“肺与大肠相表里”理论呢?应用蛋白质组学技术,通过制造小鼠“久咳”、“便秘”证候模型,观察小鼠肺组织、肠道黏膜组织的蛋白变化,筛选候选蛋白,发现肺与大肠的生理及病理上相关性蛋白,从而找到“肺与大肠相表里”藏象理论的现代医学基础,揭示“肺与大肠相表里”藏象理论的实质。

参考文献

[1]曾祥国·从黏液组织化学试论肺与大肠阴阳表里关系·四川医学,1982,43(3):129~132.

[2]张经济,连至诚,许冠逊,等编著·消化道生理及病理生理学基础与临床·广州:广东科学技术出版社,1997:1420.
[3]江锡权·略论喘证的肺与大肠同治法·新中医.1983,15(5):11.
[4]潘晓明·段晓慧·肺的非呼吸功能与中医肺脏相关性探析·甘肃中医.1993,9(6):1.
[5]刘进·血管活性肠肽与呼吸系统·国外医学呼吸系统分册.1995,15(1):27.
[6]王今达,高天元,崔乃杰,等·祖国医学“肺与大肠相表里”学说的临床意义及其本质探讨·中西医结合杂志,1982,2(2):77.
[7]田在善,沈长红,李东华,等·大承气汤对便秘大鼠肺泡巨噬细胞活力的影响·天津中医,1992,5(4):19.
[8]韩国栋·对“肺与大肠相表里”理论的实验研究·中医杂志,1990,7(2):48.
[9]冯学瑞·肺与大肠相表里的实验研究·天津中医,1988,11(4):16.
[10]Turnage RH, LaNoue JL, Kadesky KM, et al·Thromboxane A² mediates increased pulmonary microscopy permeability after intestinal reperfusion·J Appl Physiol,1997,82(2):592~598.
[11]Mitsuoka H, Sakurai T, Unno N, et al·Intravital laser confocal microscopy of pulmonary edema resulting from intestinal ischemia-reperfusion injury in the rat·Crit Care Med,1999,27(9):1862~1868.
[12]Koksoy C, Kuzu MA, Ergun H, et al·Intestinal ischemia and reperfusion impairs vasomotor functions of pulmonary vascular bed·Ann Surg,2000,231(1):105~111.

(收稿日期:2008-08-01)

[编辑:黄健]

石家庄炎黄针灸推拿专修学校招生通知

我校师资力量雄厚,办学独具特色,招生如下。1. 中医针灸师培训班:学期4个月,全日制,每年3月1日、7月1日、11月1日开学。课本用大专院校统一教材的针灸学、推拿学、中医基础、中医诊断、解剖学。针法有腹针、眼针、火针、舌三针、锋针、梅花针、头针。学会为止。2. 高级针灸师进修班:学期15天,每月10日开学。讲授腹针、火针、舌三针、锋针、头皮针治疗高血压、半身不遂、针灸减肥、肠炎、胃炎、结肠炎、头痛等疾病的方法。3. 按摩师资格等级培训班:学期1~2个月,全日制。每月1日开学,中级班学费400元、高级班学费600元,考试合格颁发国家等级资格证书及河北省卫生厅中医按摩师上岗证书。4. 反射疗法师培训班:讲授腹部诊断及肠炎、胃炎、更年期综合征、背部、足部反射区的诊断和治疗,考试合格颁发国家职业资格证书。全国通用。5. 手诊手疗班、小儿推拿班。

地址:河北省石家庄市桥西区广平街69号,电话:(0311)88872897, 83819019, 网址:www.YHzhzenjiu.com。

《科普文摘》(中华医学论坛专辑) 征稿征订

《科普文摘》(中华医学论坛专辑)杂志是面向国内外发行的医学科技术期刊。国内刊号CN42-1697/N,国际刊号为ISSN1672-6782。本刊为月刊,设有中医药发展论坛、名老中医经验、中医药经验交流、中药运用、针灸理疗等中医药方面的栏目,欢迎各级各类中医药人员投稿。本刊是中医药人员发表论文的快速通道。稿到1周即复,1月内即安排发

表。本刊2008年出版7期,2009年出版12期,每期12元(含邮费),两年共228元,请直接汇款至编辑部邮购,每期出版即寄。投稿及邮购请寄汇:北京市100073信箱77分箱 科普文摘·中华医学论坛编辑部 李莹莹、叶续宗主任收。邮编100073,联系电话:010-51344508、87013859, Email:100036-98@163.com

《国家职业保健技能社区实用全书》征订

本书是将国家职业劳动技能中与人体相关的保健技能和中医特色治疗方法相结合,集预防治疗、保健康复为一体的社区、乡村、家庭、个人医学全书。

介绍按摩疗法、足部按摩疗法、保健刮痧疗法、营养与饮食疗法、心理咨询疗法、养老护理方法以及康复理疗和体育锻炼运动等方法的概念范畴、作用原理、基本手法、操作程序、适应范围和禁忌症,使这些与中医疗法相关的劳动技能,更加标准化和规范化。书中还针对常见的动脉硬化、高血压病、糖尿病、老年痴呆、中风后遗症、神经衰弱、慢性支气管炎、肿瘤恢复期等10种病症以及头痛、颈痛、腰腿痛、失眠、疲劳、便秘、痛经等15种亚健康人群证候,从病因病机、临床表现以及综合的保健康复方法等方面,进行了详细的论述和说明,对每一种病症提供了多种治疗方案,容易操作和掌握。本书内容丰富,图文并茂,通俗易懂,体现了简单方便,价廉效验,操作性强的优点,实为社区、乡村的医学、保健专家、基层服务人员和家庭保健的必备医书。邮购价:67元。

欲购者请汇款至:北京东直门南小街16号中医杂志社医海林音像书店图书部,邮编:100700。电话:010-64035632。