

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.19.009

浅谈表观遗传现象与中医“治未病”思想

许亚辉¹, 严志祎², 李杰¹, 陈家旭^{2*}

(1. 河南中医药大学基础医学院, 河南省郑州市郑东新区龙子湖高校园区, 450046; 2. 北京中医药大学)

摘要 表观遗传指的是不改变基因 DNA 序列, 但基因的表达却发生了可遗传的变化, 强调基因和环境的相互作用; 中医“治未病”思想是建立在“天人合一”的基础上, 重视外界环境致病因素对人体的作用, 所以二者在人体-环境-疾病之间的联系上不谋而合, 均可为预防和治疗疾病提供支持。从注重先天固根本、顺应自然以养生、调养性情以养神、调摄饮食存正气四方面探讨表观遗传现象与中医“治未病”思想的有机融合方式, 从而开拓中医养生和疾病治疗新途径。

关键词 表观遗传; 治未病; 顺应自然; 调养性情

“治未病”概念最早见于《黄帝内经》, 涵盖了“未病先防”和“既病防变”两大方面, 如《素问·四气调神大论》曰“是故圣人不治已病治未病, 不治已乱治未乱, 此之谓也。夫病已成而后药之, 乱已成而后治之, 譬犹渴而穿井, 斗而铸锥, 不亦晚乎”。表观遗传主要包括 DNA 甲基化、染色质重塑、组蛋白修饰、非编码 RNA 等^[1], 指的是不改变基因 DNA 的序列, 但基因的表达却发生了可遗传的改变, 强调基因和环境相互作用。研究发现, 表观遗传修饰具有可逆性, 易受环境应激的影响^[2], 这与中医学“天人合一”的整体养生观念有相似之处。《素问·宝命全形论》曰“人以天地之气生, 四时之法成”; 《素问·上古天真论》曰“恬淡虚无, 真气从之; 精神内守, 病安从来”; 《灵枢·顺气一日分四时》曰“夫百病之所生者, 必起于燥湿寒暑风雨, 阴阳喜怒, 饮食居处”, 都强调人体-环境-精神之间的联系, 这与表观遗传学重视后天环境因素在人体发育和发病中的重要作用相一致。因此, 促进表观遗传学与中医学的有机结合, 能更好地指导“治未病”思想在中医学中的应用, 为中医研究探索新思路。本文从“治未病”注重先天固根本、顺应自然以养生、调养性情以养神、调摄饮食存正气四方面来探究表观遗传现象与中医“治未病”思想。

1 注重先天固根本

中医学认为, 肾为先天之本, 肾藏精, 主生长、发育与生殖。我们认为, 中医肾主生殖与西医的基因遗传并不完全等同, 中医的肾为先天之本, 其内容更丰富, 包含了多系统的生理功能^[3], 不仅包括来自父母的先天之精, 也与后天之精的充养有关, 涵盖了先天与后天营养环境、饮食的共同作用^[4]。表观遗传与经典基因遗传也有别, 其涉及多系统的基因表型改变, 如果说基因遗传序列是硬件, 那么表观遗传就是控制硬件功能的软件。表观遗传控制基因转录间接调控相关蛋白质的产生, 从而决定细胞表型, 可见中医肾为先天之本理论与表观遗传都强调先天发育与后天环境因素。中医学认为可通过补肾益精, 指导养生及预防和治疗疾病。《内经》提出“肾在志为恐”“恐伤肾”。金匱肾气丸是中医补肾常用方药。张辉等^[5]用孕鼠创伤后应激障碍模拟“恐伤肾”可致胎损, 探究 PTSD 的遗传易感性, 发现子鼠的神经营养因子 3 (Nrf3) 基因成高甲基化状态, 从而抑制了该基因的表达, 是造成子鼠发育迟缓的表观遗传机制, 用金匱肾气丸干预后, 可降低该基因甲基化水平, 改善子鼠发育状态, 为治疗“恐伤肾”类疾病提供了诊疗机制。王瑞霞^[6]研究发现, 在肾阴虚不孕中, DNA 异常去甲基化是不孕的表观遗传学机制之一, 应用补肾中药可在一定程度上防止肾阴虚模型小鼠卵细胞印迹基因 Snrpn 和 Pegl/Mest 的异常去甲基化, 并提高其受精卵卵裂及成胚能力。研究

基金项目: 国家自然科学基金(81473597, 81630104)

* 通讯作者: chenjx@bucm.edu.cn

发现,精子中存在着丰富的表观遗传信息^[1],压力、饮食、化学试剂暴露等环境因素,均可影响精子表观遗传谱而影响后代的表型^[2]。中医学认为,肾的精气是构成胚胎发育的原始物质,又是促进生殖机能成熟的物质基础。《黄帝内经》曰“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也”,我们认为,精在这里不仅包括精气,还指精子。《类经》曰“两精相搏,形神乃成,所谓天地合气,命之曰人也”,说明人的整个生长、发育过程均与肾中精气的盛衰存在着极为密切的内在联系,如果肾的精气虚衰,必然会给人体带来相应的病理变化。所以表观遗传影响下的生殖问题与中医肾存在密切的关系,可应用补肾类中药防止基因的异常去甲基化,为不孕不育的治疗提供支持,并且研究其表观遗传学上的变化有助于在未病或疾病早期做到早发现、早治疗。

2 顺应自然以养生

顺应自然是中医养生“治未病”的重要思想。中医学认为,顺应自然是人体适应自然界四时气候的变化而做出的适当调整,正如《素问·宝命全形论》所言“故阴阳四时者,万物之终始也,死生之本也,逆之则灾害生,从之则苛疾不起”,提出四时气候的变化对人体的重要性。而表观遗传学则被称为“先天与后天的桥梁”,与中医学同样重视环境因素的作用。早在1977年,美国罗彻斯特大学医学院教授恩格尔就提出“生物-心理-社会医学模式”,指出“医学模式必须考虑到病人、病人生活在其中的环境以及由社会设计来对付疾病破坏作用的补充系统”^[3]。随着社会的发展,人类活动对自然界环境的影响越来越大,而环境的改变可引发多种呼吸系统疾病在表观遗传学上的改变,所以我们认为,顺应自然已经不仅仅是传统意义上的适应四时气候的变化,更是尊重自然,营造一个空气良好、阴阳平衡的自然环境,才更有利于人体健康生存。

近年来关于环境与表观遗传学的研究表明,自然环境尤其是空气污染影响着人体疾病的发生与表型遗传。环境污染物通过饮食、呼吸等入侵人体,通过改变精子表观遗传,引起男子不育甚至影响子代生殖系统发育等。如张晨^[4]发现,在长期低剂量垃圾焚烧污染的区域,可导致机体Th17细胞水平升高,CYP1A1和白细胞介素6(IL-6)基因甲基化降低,可引发健康危机,IL-6基因可能是免疫毒效应的一个重要标志物。丁锐^[5]用暴露于交

通污染现场的大鼠作为研究对象,发现大鼠的DNA(LINE-1、Alu、P16、iNOS、APC)基因甲基化降低及组蛋白H3K9乙酰化水平升高,且均有时间累积效应,可引起肺功能下降并引发多种肺部疾病。另有研究者提出应用中医药来防护因环境污染而造成的遗传物质损伤和精子表观遗传改变、降低男子不育的思路^[6]。胎儿的发育是环境和遗传信息共同作用下的特异表型编程过程,可塑性强,孕妇作为易感群体,环境空气污染引发的表观遗传改变,极有可能遗传给下一代,影响子代的健康发育甚至增加患病风险,其具体机制有待于进一步的探究。通过中医药途径来干预因环境污染所造成的表观遗传改变、降低疾病发病率,是未来治疗疾病的一种新思路。

3 调养性情以养神

随着社会节奏的加快及生活压力的增加,精神心理性疾病已成为影响人们生活质量的危险因素。杨勇^[7]研究表明,神经病理性疼痛模型大鼠其子代的基础痛阈虽然无明显变化,但会使子代产生焦虑抑郁等负面情绪,使子代下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)处于活跃状态,杏仁核内甲基化转移酶1(DNMT1)蛋白表达高于对照组,总体甲基化程度较高。研究发现,通过电击对苯乙酮气味产生恐惧的小鼠,其后代以及第三代均对苯乙酮气味有敏感性,在小鼠精子的DNA中发现,苯乙酮的受体基因Olf151出现CpG位点低甲基化使其表达增加^[8]。研究报道,具有恐惧行为的小鼠容易被噪声干扰而产生惊吓,并且检测到肥大的M71神经纤维球是将信号传递给大脑的关键物质^[9],这种获得性的“恐惧因子”正是通过精子遗传给子代。根据中医肾主生殖、恐伤肾、惊则气乱、恐则气下等理论,可以进一步探寻其他因恐惧情绪致病的相关物质,并进行针对性的治疗。有研究表明,恐惧情绪的过度表达,与焦虑症、创伤性应激障碍、恐惧症相关,表观遗传学在恐惧记忆消退方面起重要作用^[10-12]。而《黄帝内经》认为,“百病生于气也”,“怒则气上,悲则气消,思则气结,惊则气乱,恐则气下”等造成的人体气机失常,不仅是恐惧情绪,其他不良情绪的过度表达也会造成气机失调,脏腑功能紊乱,所以提出了“法于阴阳,和于术数,饮食有节,起居有常,不妄作劳”“和喜怒安居处”“春夏养阳,秋冬养阴”的四时养生法则,通过调节情志、饮食、作息,适应环境变化

从而达到阴阳平衡的状态,涵盖了自然环境、社会环境及心身调节。此外,《黄帝内经》中的五脏一体观和四季养生大法对现代精神心理性疾病也具有指导意义。《黄帝内经》提出,“人有五脏化五气,以生喜、怒、悲、忧、恐”“心藏神,肺藏魄,肝藏魂,脾藏意,肾藏志”,并且强调“心者,君主之官,神明出焉”,“脑为髓海”,后世医家又提出“灵记在脑不在心”,阐述了脏腑等在人体精神活动中的重要性,而生活境遇受挫、压力导致脏腑功能的失调均可引发焦虑症、抑郁症、恐怖症等精神情志疾病。我们认为,中医学可与表观遗传学结合,为治疗精神性疾病及药物研究扩展思路。

4 调摄饮食存正气

脾胃为后天之本,可化生气血津液,不仅濡养脏腑组织官窍,还能化神。《灵枢·决气》曰:“胃满则肠虚,肠满则胃虚,更虚更满,故气得上下,五脏安定,血脉和利,精神乃居。故神者,水谷之精气也”,所以合理调摄饮食是人体健康的保证。生命早期营养不良可引发成年精神、代谢等疾病。李小鹏等^[13]研究发现,孕期营养不良可影响子代生长发育、糖类、脂质和蛋白质的代谢,其表观遗传调控在甲基化、乙酰化、小 RNA 和染色质重塑均有表达。有研究显示,在饥荒年代出生的婴儿体内存在着 181 个差异甲基化位点,从而影响生命生长发育特别是体内代谢^[14]。章丽燕^[20]研究发现,生命早期营养受限可诱发肺动脉高压相关基因表观遗传修饰,引起 eNOS 基因启动子区 DNA 甲基化水平升高, eNOS mRNA 和蛋白表达减少,发展为成年期对外界刺激的高敏感性,导致肺血管内皮细胞功能调控紊乱和肺动脉高压,在生命早期采取适当干预,阻止或逆转相关基因的表现修饰,对降低某些精神性或代谢性疾病具有帮助。

饥荒年代多存在着营养不良,但随着现代生活水平的提高,营养过剩已成为引发肥胖、糖尿病等代谢病的关键因素,且对下一代的影响极大。《黄帝内经》曰“饮食自倍,肠胃乃伤”;“因而饱食,筋脉横解,肠澼为痔,因而大饮,则气逆”,说明饮食过饱可伤及脾胃,引起筋脉不适、痔疮等,饮酒过度则气逆。研究发现,在高脂饲养构建的父代肥胖小鼠模型成熟的精子中,发现了一种高度富集的小 RNA (tsRNAs), 研究人员推测,这种 tsRNAs 可作为一种表观遗传信息的载体,进而将父代代谢调控紊乱的表型遗传给子代,说明饮食可

影响精子内 tsRNAs 的表达,并且遗传给后代^[21]。温胆汤作为中药复方,对肥胖及相关疾病具有良好的疗效,其干预肥胖的机制与表观遗传变化有关^[22]。有研究发现,亲代慢性酒精暴露可增加子代对酒精的依赖性,引起组蛋白位赖氨酸 (H3K9) 组蛋白乙酰化,这种改变可稳定地遗传给子代,还可通过增加子代 htr3a 基因启动子区组蛋白 H3K9 乙酰化而提高子代酒精依赖的易感性^[23]。以上研究均说明饮食不节对人体健康的损害。脾胃为后天之本,脾胃损伤,则后天生化气血匮乏,所以健康的饮食习惯是人体气血充足的物质来源,而气血充足才能保证“正气存内,邪不可干”。虽然在《黄帝内经》中没有表观遗传的相关概念,但如《灵枢·本神》所言“因悲哀而动中者竭绝而失生,喜乐者神惮散而不藏,忧愁者气闭塞而不行”;《素问·举痛论》曰“悲则心系急”,“怒则气逆,甚则呕血”;《灵枢·邪气脏腑病形》曰“若有所大怒,气上而不下,积于胁下,则伤肝”。《黄帝内经》把握天、地、人之间的联系,既考虑到整体,做到“食饮有节”“谨和五味”而膳食均衡,又因时、因地、因人根据五行相生相克如辛胜酸、酸胜甘、甘胜咸、咸胜苦、苦胜辛提出对应的饮食法则,更好地发挥“治未病”思想对疾病的预防作用。并且应用五味调和、五行相生相克规律干预治疗,探究食疗预防疾病的重要作用,减少服用某些烈性药物和抗生素类药物对人体正气的耗损。

5 思考与展望

表观遗传学研究表明,亲代通过不良饮食习惯、环境压力所引发的疾病或亚健康状态,可影响到子代的发育,甚至遗传给子代^[24]。表观遗传的局限性可能在于,由于生物的状态是在漫长的环境刺激和适应下进化而来的,不是人为地经过几代的测试就能下定论的,尚未找到像经典遗传学这样经得住一代又一代稳定遗传考量的机制,所以说表观遗传学目前仍处于探索阶段。甚至有研究发现,遗传给子代的表现遗传现象,可能在第三代或者之后几代而逐渐弱化甚至消失。正是由于表观遗传学的这一不稳定性与可逆性,人类才能通过积极的治疗措施充分发挥主观能动性,如改变生活环境,去除不良刺激,改善生活习惯,调摄饮食,应用心理疗法等祛除病因或潜在致病因素,促进人体恢复阴阳平衡,达到防治疾病的目的。中医“治未病”概

念已有数千年的历史,在传承中发展并逐渐成熟,正是由于其建立在“天人合一”的基础上,重视人体、环境、饮食、情志之间的联系,提倡“和喜怒”“安居处”“调饮食”,所以在治疗表观遗传所引起的疾病变化方面具有独特的优势。

中医学在表观调控方面的研究尚处于初级阶段,中药复方成分复杂,且表观遗传所涉及的影响因素也较复杂,寻找单一的针对性作用靶点较难。中医可根据病机来制定“同病异治”和“异病同治”法则,可以根据病机的一致性来确定处方用药,对病机相同的不同疾病则可寻求病理表达共同点,对于病机不同的一类疾病则寻找其中的差异性,对多种疾病的治疗具有指导意义。

此外,中医证候是疾病过程中一定阶段的病位、病因、病性、病势及机体抗病能力的强弱等本质有机联系的反应状态,表现为临床可被观察到的症状等,临床上一病可以是多证,一证也可存在于多病。通过研究证候学与表观遗传,可寻找每一证候中出现的表观遗传改变,再根据方证对应的原则实施针对性治疗。总体而言,将表观遗传学与中医“治未病”相联系,将会在中医药治疗疾病领域开辟一条新思路。

参考文献

- [1] 任衍钢,白冠军,宋玉奇,等. 表观遗传学的起源与发展 [J]. 生物学通报,2016,51(3):57-61.
- [2] FEIL R, FRAGA MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications [J]. Nat Rev Genet, 2011, 13(2): 97-109.
- [3] 李妍,侯丽辉,吴效科. 中医肾主生殖理论探讨及现代研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志,2008,3(9):557-559.
- [4] 王振华. 从时空观释肾为先天之本:兼与张光霁、李如辉同志商榷 [J]. 中国中医基础医学杂志,2003,9(10):23-25.
- [5] 张辉,王红艳,彭思涵,等. 金匱肾气丸防治 PTSD 孕鼠胎损的表观遗传机制: Ntf 3 高甲基化 [J]. 中华中医药杂志,2016,31(11):4499-4501.
- [6] 王瑞霞. 基于表观遗传学探讨补肾中药改善 IVF 治疗结局的机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学,2011:28-42.
- [7] HAMMOUD SS, NIX DA, ZHANG H, et al. Distinctive chromatin in human sperm packages genes for embryo development [J]. Nature, 2009, 460(7254): 473-478.
- [8] 李文静,王司清,蓝斐. 精子中表观遗传机制及环境对父源表观遗传影响概述 [J]. 科学通报,2017,60(8):

770-779.

- [9] GL 恩格尔,黎风. 需要新的医学模型: 对生物医学的挑战 [J]. 医学与哲学(A),1980,1(3):92-94.
- [10] 张晨. 环境污染物暴露的表观遗传效应标志研究 [D]. 上海: 复旦大学,2014:30-52.
- [11] 丁锐. 交通相关空气污染引起 DNA 甲基化及组蛋白 H3K9 乙酰化改变的表观遗传研究 [D]. 杭州: 浙江大学,2016.
- [12] 张宸铭. 应用中医药防护环境污染物致精子表观遗传改变的思路 [J]. 中华男科学杂志,2016,22(3):264-267.
- [13] 杨勇. 亲代大鼠神经病理疼痛对子代情绪行为学的影响及与杏仁核 DNA 甲基化的关系 [D]. 长沙: 中南大学,2013:4-23,39-61.
- [14] DIAS BG, RESSLER KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations [J]. Nat Neurosci, 2014, 17(1): 89-96.
- [15] HUGHES V. Epigenetics: The sins of the father [J]. Nature, 2014, 507(7490): 22-24.
- [16] 马玉努,吴萍. 恐惧记忆消退的表观遗传学机制 [J]. 中国药物依赖性杂志,2017,26(3):161-166.
- [17] 叶伟琼,吴丽丽,严灿. 基于恐惧记忆的形成和消退论肾精的安神定志效应 [J]. 中医杂志,2017,58(13):1117-1120.
- [18] 李小鹏,颜琼娟,谭支良. 孕期营养不良影响子代生长发育的表观遗传机制 [J]. 基因组学与应用生物学,2016,35(3):520-527.
- [19] TOBI EW, GOEMAN JJ, MONAJEMI R, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism [J]. Nat Commun, 2014,5:5592. doi: 10.1038/ncomms6592.
- [20] 章丽燕. 生命早期营养不良诱导肺血管内皮细胞功能失调的表观调控机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学,2014:12-23.
- [21] CHEN Q, YAN M, CAO Z, et al. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder [J]. Science, 2016, 351(6271): 397-400.
- [22] 杨海燕,王萍. 温胆汤干预肥胖及相关疾病的表观遗传学机制探讨 [J]. 中医研究,2014,27(11):5-7.
- [23] 徐亚辉. Wistar 大鼠酒依赖表观遗传机制及其对子代酒依赖易感性和表观遗传的影响 [D]. 长沙: 中南大学,2012:45,69.
- [24] 徐鹏,于文强. 表观遗传信息的跨代传递 [J]. 科学通报,2016,61(32):3405-3412.

(下转第 1670 页)

for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(6):1337-1343.

[9] 毛虎, 李冰, 孙文华, 等. 中药药浴 + 窄谱 UVB 联合药物治疗寻常型银屑病疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(12):22-24.

[10] 黄辉云, 唐世清. 地奈德乳膏治疗老年慢性湿疹的疗效评价 [J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(2):40-41.

[11] 孙建方, 郑志忠, 顾军, 等. 0.05% 地奈德乳膏治疗湿疹的多中心随机双盲、对照研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2006, 39(1):26-28.

Clinical Observation on Comprehensive Therapy of *Runfu Qufeng Decoction* (润肤祛风汤) in Treatment of 60 Cases of Senile Chronic Eczema with Blood Deficiency and Wind Dryness Syndrome

WA Hailiang¹, LI Changhui¹, LIU Qingnan², TANG Peng², JING Ying¹

(1. Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Jilin 130021; 2. Graduate School, Changchun University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of combined therapy of *Runfu Qufeng Decoction* (RFQF) (润肤祛风汤) in the treatment of senile eczema with blood deficiency and wind dryness. **Methods** Totally 120 cases of senile chronic eczema with blood deficiency and wind dryness syndrome were randomly divided into 60 cases each in the treatment group and the control group. The control group was treated with Broussonetia papyrifera leaf bath plus polyethylene glycol for external application, and desonide cream external use, twice a day. On the basis of the control group, the treatment group was given oral administration of RFQF Decoction, 1 dose a day, 10 days as a treatment course for 3 treatment courses. The changes of symptom scores before treatment and 2, 3 treatment courses were observed. The clinical efficacy was determined after 3 courses of treatment. The recurrence was followed up after 3 months. **Results** The total effective rate of the treatment group and the control group was 93.3%, 81.7% respectively. The treatment group was significantly superior to the control group ($P < 0.05$). After 2 courses of treatment and 3 courses of treatment, the symptom scores in the treatment group and the control group were all lower than those before treatment ($P < 0.05$). After 3 course of treatment, the symptom scores of the treatment group and the control group were all lower than those of the 2 courses ($P < 0.05$). After 2 courses of treatment and 3 courses of treatment, the symptom scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions in both groups. After 3 months, the recurrence rate of the treatment group was 9.4%, and that of the control group was 38.1%. The treatment group was lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The therapeutic effect of RFQF Decoction in the treatment of senile eczema with blood deficiency and wind dryness syndrome has high clinical effect, no adverse reaction, and is safe and reliable.

Keywords chronic eczema; *Runfu Qufeng Decoction*; senile; blood deficiency and wind dryness syndrome; the traditional Chinese medicine bath; desonide cream

(收稿日期: 2018-03-30; 修回日期: 2018-07-09)

编辑: 叶 晨

(上接第 1655 页)

Discussion on Epigenetic Phenomenon and Ideas of Preventive Treatment of Disease in Traditional Chinese Medicine

XU Yahui¹, YAN Zhiyi², LI Jie¹, CHEN Jiaxu²

(1. Basic Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450046; 2. Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Epigenetics refers to the genetic change on the expression of genes without the change of DNA sequence of genes, and emphasizes the interaction between genes and the environment. The thought of “preventive treatment of disease” in traditional Chinese medicine is based on the idea of “unity of heaven and mankind” and attaches importance to the role of the pathogenic factors of the external environment on the human body. Therefore, the two are linked in the human body-environment-disease, both of which can provide support for the prevention and treatment of diseases. This paper focuses on 4 aspects: concentrating on congenital to strengthen the fundament, conforming to nature for health maintenance, caring temperament to rest to attain mental tranquility and cultivating diet for saving vital qi, and it hopes to attribute to the coalesce of epigenetic phenomenon and the ideas of preventive treatment of disease. Meanwhile, it can explore new ways of health maintenance of traditional Chinese medicine and disease treatment from the organic integration of them.

Keywords epigenetic; preventive treatment of disease; obey the nature manifestation of human body; regulation of the characters and moods

(收稿日期: 2018-04-27; 修回日期: 2018-06-10)

编辑: 黄 健