

用现代医学理论阐明阴虚证的本质和发病学机理^{*}

申维玺^① 孙 燕^② 刘晓燕^① 刘玉梅^①

摘要:用现代医学理论阐明阴虚证的本质具有重大科学意义,但我国半个世纪的研究未能取得根本突破。用现代医学理论阐述了阴虚证的本质和发病学机理,即阴虚证的本质是细胞因子,其发病学机理是由于机体在各种致病因素的作用下,白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子等炎性细胞因子基因的表达水平增强、生物学活性相对升高,引起细胞因子网络紊乱的结果。

关键词:阴虚证;本质;细胞因子;理论研究

中图分类号:R22 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2005)11-0067-03

Investigate the Essence and Pathogenesis of Yin - deficiency Syndrome with Modern Medical Theory SHEN Wei-xi, SUN Yan, LIU Xiaoyan, et al. Guangzhou Cancer Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510095, China

Abstract: It has a great significance to clarify the essence of syndromes of Traditional Chinese Medicine with modern medical theory. But there has not been any breakthrough in the field for half a century. The essence and pathogenesis of Yin - deficiency syndrome was investigated with modern medical theory here. The essence of Yin - deficiency syndrome is cytokines and the pathogenesis of Yin - deficiency syndrome is due to the disequilibrium status resulted from the relative increase of the biological activity of pro - inflammatory cytokines like interleukin - 1, tumor necrosis factor, etc.

Key Words: Yin - deficiency syndrome; essence; cytokines; theory research

1 提出阴虚证本质是细胞因子理论模型的科学依据

阴虚证本质是细胞因子理论模型的建立是根据现代科学的原理和思维方式,综合多方面的理论依据和事实证据得出的。

1.1 病与证的统一性原理

从统一医学的原理,病与证都是对于人体疾病过程的认识和反映,二者之间有着内在的本质性联系,即病与证的统一性原理^[1]。正是根据这一思路,我们研究了阴虚证相关疾病的发病学机理和发病学过程,发现细胞因子网络紊乱是这些疾病过程中常具有的相同或相似的发病学机理(环节),从而提出了阴虚证本质是细胞因子的理论模型。

1.2 IL - 1、TNF 等与易致阴虚疾病的密切相关性

虽然各种疾病都可以引起阴虚,但容易出现阴虚的典型疾病主要是结核病、类风湿性关节炎、高血压病和甲亢等。实验研究表明 IL - 1、TNF 等细胞因子在这些疾病中起着重要的作用^[2-10]。

(1) 结核病:实验研究表明 IL - 1、TNF 和结核病有密切关系。结核菌素在体内和体外实验中均能刺激单核/巨噬细胞分泌 IL - 1、TNF,活动期肺结核病患者的外周血单个核细胞在体外培养时可自发分泌 IL - 1,临床上使用抑制 IL - 1、TNF 基因表达的药物(肾上腺皮质激素和反应停等)可以改善结核病人的阴虚证类似症状。

(2) 自身免疫性疾病:实验研究发现 IL - 1、TNF 在类风湿性关节炎、炎症性肠病(IBD)等自身免疫性疾病中起着重要作用,细胞因子网络紊乱是这些疾病中各种病理学变化和临床表现产生的重要机理。临床试用 TNF 抗体、IL - 1 受体拮抗剂和反应停等抑制或阻断 IL - 1、TNF 的基因表达或生物学活性,可以缓解和改善自身免疫性疾病的病情和临床表现。

(3) 高血压病:高血压病与阴虚有密切关系。实验研究发现高血压病人血中和尿液中 IL - 1 的含量高于正常人。

(4) 甲亢:实验研究发现 IL - 1、TNF 与自身免疫性甲状腺疾病(甲亢、桥本氏甲状腺炎)的病程及病情密切相关,初发或未治的弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症和桥本氏病患者,其外周血及甲状腺组织内可检测到高浓度的 IL - 1,疾病控制后则明显下降。

(5) 糖尿病:实验研究发现 IL - 1、TNF 与糖尿病关系密切,糖尿病的胰岛β细胞病变与 IL - 1、TNF 等细胞因子有关,高剂量的 IL - 1 和 TNF 可以损伤β细胞,并能抑制β细胞分泌胰岛素,认为 IL - 1 在糖尿病发生发展过程中起重要作用。

1.3 IL - 1、TNF 可以解释阴虚证候和实验室指标的变化

1.3.1 IL - 1、TNF 的作用可以解释阴虚的证候^[2-10,12-18]

(1) 消瘦:IL - 1、TNF 都有促进脂肪和蛋白质分解的作用,阴虚时 IL - 1、TNF 的活性升高会引起消瘦。

(2) 发热:IL - 1、TNF 是人体内的内源性致热原,可以引起发热。所有的外源性致热原必须通过诱生 IL - 1、TNF 等内源性致热原后才能引起发热。因此,阴虚的发热证候是支持 IL - 1、TNF 是阴虚证本质的重要证据之一。

(3) 五心烦热:IL - 1、TNF 可以提高 Na⁺ - K⁺ - ATP 酶的活性,使机体 ATP 消耗增多,基础代谢率升高,可引起五心烦热。虽然人体内可以分泌 IL - 1、TNF 的细胞类型很多,但主要是单核/巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞和角质细胞。由于角质细胞存在于人体的双手心、双足心,因此,阴虚病人常出现五心烦热,而身体其它表浅部位的热感不明显。

(4) 舌体瘦小:IL - 1、TNF 能促进蛋白质分解,由于舌组织蛋白分解增强,可引起舌体瘦小。IL - 1、TNF 可以增强舌细胞膜上 Na⁺ - K⁺ - ATP 酶的活性,细胞膜两侧离子转运活动增强,细胞内 Na⁺ 移出增多,引起细胞内含水量继发性减少,每一个舌细胞体积相应减小,从而出现舌体瘦小。

(5) 便秘、尿短赤:IL - 1 和 TNF 可提高肠粘膜细胞膜 Na⁺ - K⁺ - ATP 酶的活性,肠道吸收 Na⁺ 增多,使得肠道水份相应

①广州医学院 广州市肿瘤医院 广东广州 510095

②中国医学科学院肿瘤医院 北京 100021

^{*}科技部重大基础研究前期计划(2004CCC00200)、国家自然科学基金项目(项目编号 C30450008)

吸收增多,从而引起便秘。尿短赤的发生机理与此相似。

(6)口干、咽燥:IL-1 和 TNF 可以引起多器官和组织的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性升高,以及肠道钠离子吸收增多等引起细胞外液渗透压轻微地升高,刺激中枢神经系统的渴觉感受器,而产生口干、咽燥。

(7)舌红、颧红:IL-1 和 TNF 是重要的炎性细胞因子,可以诱生 2 型环氧酶、磷脂酶 A2、诱生性一氧化氮合酶、毛细血管内皮细胞粘附分子、细胞间粘附分子 1 的基因表达,前列腺素类、一氧化氮、白三烯类物质、各种粘附因子等产生,可以引起毛细血管扩张、血管通透性升高、炎性细胞浸润等病理变化和临床表现,从而引起舌红、颧红。

(8)脉数:IL-1、TNF 可以引起交感神经兴奋性增强,血中肾上腺素和去甲肾上腺素含量升高等,可引起脉数;IL-1、TNF 能引起发热、基础代谢率增高,也可引起脉数。

1.3.2 IL-1、TNF 可解释阴虚证的实验室指标的变化^[4-12,14-19]

(1)植物神经功能紊乱:阴虚证病人常有明显的交感神经兴奋性相对升高,副交感神经兴奋性相对降低的表现。IL-1 和 TNF 可以刺激肾上腺素、去甲肾上腺素的合成释放增多使交感神经兴奋性升高。二者符合。

(2)激素分泌功能紊乱:阴虚病人激素的异常变化主要是肾上腺皮质激素、甲状腺激素和性腺激素等分泌功能的紊乱。实验研究表明 IL-1 可兴奋下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能,使得血中肾上腺皮质激素含量升高;可以抑制下丘脑-垂体-性腺轴,使性腺激素分泌功能紊乱。二者相符合。

(3)cAMP 活性升高:肾上腺素、前列腺素和细胞因子都可以通过诱生 cAMP 而发挥生物学效应。阴虚时血中前列腺素、肾上腺素和细胞因子升高,可引起 cAMP 活性升高。

(4)免疫功能降低:IL-1 可使肾上腺皮质激素分泌增多,抑制免疫功能;脑内 IL-1 升高,使免疫功能降低;IL-1 长期升高持续激活巨噬细胞等免疫活性细胞,损害免疫活性细胞的反应性和功能状态,可以引起免疫功能降低。

(5)微量元素改变:阴虚病人血锌和发锌降低、血铜升高、血锌/铜比值降低。IL-1 的生物学作用:血锌降低,血铜升高,血锌/铜比值降低,血铁降低。二者基本吻合。

1.3.3 IL-1、TNF 可以随着阴虚证变化而相应变化

结核病、类风湿性关节炎、甲亢和糖尿病等的活动性与阴虚有密切关系,活动期病人常有阴虚证候,病情好转或治愈后,阴虚证候常随之消失。实验研究证明 IL-1、TNF 与这些疾病的活动性有密切关系^[2-10,12-17]:肺结核活动期 IL-1、TNF 升高,病情好转或治愈后,IL-1 和 TNF 则恢复正常;类风湿性关节炎、甲亢等在静止期,IL-1、TNF 的基因表达水平正常,而在活动期和进展期则基因表达水平明显升高。这些事实证据都说明 IL-1 和 TNF 等会随着阴虚证的变化而有相应改变,并可能预示阴虚证候的改变。

1.3.4 IL-1、TNF 的基因表达调控原理符合阴虚的日节律特征

(1)阴虚证的日节律:阴虚证候常有明显的日节律,清晨时阴虚证候最轻,上午较轻,午后逐渐明显,傍晚和晚上较重,午饭后逐渐减轻。

(2)肾上腺皮质激素的日分泌节律:糖皮质激素的分泌具有明显的昼夜节律:每日清晨、上午分泌最多,随后逐渐下降,傍

晚和晚上分泌量最少,午夜 12 时为低潮,尔后逐渐增多。

(3)阴虚证日节律产生的分子机理:仔细分析阴虚证候的日节律和肾上腺皮质激素的日分泌节律正好相反的事实,可以发现阴虚证的日节律符合 IL-1 和 TNF 的基因表达调控原理^[2-3,15-16]:IL-1 和 TNF 的基因表达受到许多因素的影响和调节,其中肾上腺皮质激素是体内最重要的负调节因子,可以抑制 IL-1 和 TNF 的基因表达。由于糖皮质激素具有明显的日分泌节律,在午夜之后、清晨、上午这一段时间内,糖皮质激素分泌量较多,可以有效地抑制 IL-1、TNF 的基因表达水平,从而使得阴虚证候较轻;当午后、下午、晚上这段时间内,糖皮质激素分泌量较少,就不能再有效地抑制 IL-1、TNF 基因的表达水平,从而出现阴虚证候加剧,周而复始就形成了阴虚证的日节律。阴虚证的日节律特征符合 IL-1 和 TNF 的基因表达调控原理进一步说明阴虚证本质可能是细胞因子。

1.3.5 激素和神经递质不大可能是阴虚证本质

激素在阴虚证的发生发展过程中常有一定的变化,我们的研究表明激素不大可能是阴虚证本质^[19],因为:(1)激素不符合阴虚证本质的标准,激素的作用不能很好地解释阴虚的全部证候和实验室指标变化。(2)激素的作用方式和作用特点与阴虚证的发生规律相冲突。(3)阴虚证时激素的改变大多是属于继发性改变。(4)激素对于证候的调节和影响是间接的作用方式,从阴虚证日节律特征产生的分子机理可以看出这一点。神经递质与证的关系和激素相似,也不大可能是证的本质。

1.3.6 细胞因子疗法的反证资料

IL-1、TNF 等细胞因子在类风湿性关节炎、结核病、感染性疾病等中起着重要作用,许多研究探讨了 IL-1Ra、抗 TNF 抗体、可溶性 TNF 受体等治疗这些疾病的效果,结果表明细胞因子疗法具有控制病情、缓解症状的作用^[2-3,12,16-17]。反应停是一种可以抑制 TNF 基因表达的药物,结核病人使用这种药物可以缓解病人的低热、盗汗、消瘦、心律加快等表现(类似阴虚证候)。IL-1Ra、TNF 抗体等治疗类风湿性关节炎、感染性疾病、IBD 等也取得了一定的效果。细胞因子疗法治疗阴虚证相关疾病有效的临床研究事实,作为阴虚证的反证资料也支持 IL-1、TNF 等细胞因子可能是阴虚证的本质。

1.3.7 实验研究结果初步证明了这一理论模型^[19-22]

肺癌和肺结核阴虚证的实验结果表明:(1)阴虚证病人肺组织巨噬细胞 IL-1、IL-8、TNF、干扰素 γ (IFN γ) 的蛋白表达水平和 IL-1/IL-6、TNF/IL-6、IL-8/IL-10 的比值高于无阴虚病人和正常人。(2)阴虚证病人肺癌细胞中 TNF 的表达水平高于无阴虚病人和正常人。阴虚证病人肺组织中 IL-1/IL-1Ra 的 mRNA 比值高于无阴虚病人和正常人。这些实验结果以循证医学的原理,从肺癌和肺结核病阴虚证的角度,初步验证了阴虚证本质是细胞因子的理论研究结论。

2 阴虚证本质理论模型的评价

2.1 理论同经验事实的一致性

科学理论和假说的内容必须在某种程度上正确地反映客观世界某个层次、某个侧面在一定条件下运动、联系的本质,必须与事实相符合。理论与事实符合得越好,越广泛,其可接受性也越大。多年来我国对于各种有可能是阴虚证本质的物质进行了研究,如激素、cAMP/cGMP、神经递质等,但未能发现任何一种物质能够全面解释阴虚的证候和实验室指标变化,不符合阴虚证本质标准。IL-1、TNF 等细胞因子符合阴虚证本质标准,提

示其可能是阴虚证本质。

2.2 理论逻辑的完备性

科学理论和假说的完备性不仅是指科学理论和假说在内部应是逻辑上无矛盾,是合理的,而且与公认的有关理论也应当一致。目前生命科学对于人类疾病过程的基本认识是“生命的物质基础是蛋白质,蛋白质的代谢是人类生命现象和疾病过程的本质”。阴虚证本质是 IL - 1、TNF 等细胞因子的理论模型符合这一科学论断。

2.3 理论逻辑的简单性

科学理论和假说体系应具有最大的简单性,即该体系所包含的彼此独立的基本概念和基本定律最少,这是科学理论体系中和进行科学理论评价的一个重要标准。阴虚证本质是细胞因子的理论模型具有理论逻辑的简单性原理。

2.4 理论的预见性

预见性是科学理论和假说的基本特征之一,科学理论和假说能否作出预见,作出的预见能否被实践所证实,直接影响到理论的确立。

3 阐明阴虚证的本质需要理论研究和实验研究的相互作用

3.1 理论研究是阐明阴虚证本质的基础和最终途径

理论研究是阐明证本质的基础和最终途径。回顾我国阴虚证研究的历史,可以看出阴虚证的各种异常实验结果(神经递质、激素、cAMP/cGMP、细胞因子和微量元素等)已经在 30 多年前摆到了我们的面前,但由于理论研究的滞后性,使得我国至今未能阐明阴虚证本质、未能辨明阴虚证各种变化中的相互关系。

3.2 阴虚证时各种变化之间的相互关系

在全面掌握人类疾病一般发病学机理和发病学过程的基础上,最终辨明了阴虚证各种变化之间的关系^[23]:(1)人类疾病过程中出现的细胞因子网络紊乱的病理学变化是属于阴虚的本质性变化。(2)由于细胞因子具有第一信使分子的性能,与受体结合后可以引起一系列的代谢改变。在阴虚证的细胞因子网络的本质性变化之后引起的各种病理学变化和临床表现是属于阴虚的继发性变化。(3)阴虚证的本质性细胞因子网络紊乱是在各种致病因素的作用下引起的,发生在细胞因子网络紊乱之前的各种变化是属于引起细胞因子网络变化“原因性”变化。

3.3 实验研究在阴虚证本质研究中的作用

虽然理论研究是阐明阴虚证本质的最终途径,但实验研究在阐明阴虚证本质过程中仍然具有重要的作用,阴虚证本质的实验研究不仅可以验证阴虚证本质的理论模型,也可以研究和确定阴虚证时细胞因子变化的规律和具体细节,因此,理论研究和实验研究的相互作用和促进是阐明阴虚证本质的有效途径。

参考文献:

- [1] 申维玺,孙燕.医学模式和病与证的统一性原理[J].中国中医基础医学杂志,2004,10(3):13-15.
- [2] DINARELLO C A. Biological basis of Interleukin - 1 in disease[J]. Blood,1996,87(6):2095-2147.
- [3] DINARELLO C A,WOLFF S M. The role of interleukin - 1 in disease[J]. The New England Journal of Medicine,1993,328(2):106-110.
- [4] ELLNER J J. Regulation of the human immune response during tuberculosis[J]. Journal of Laboratory Clinical Medicine,1997,130(5):469-475.
- [5] CHENSUE S W,DAVEY M P,REMICK D G,et al. Release of inter-

leukin - 1 by peripheral blood mononuclear cells in patients with tuberculosis and active inflammation[J]. Infection and Immunology,1986,52(1):341-343.

- [6] 张建德,白耀,于孟学,等.自身免疫性甲状腺炎与肿瘤坏死因子的关系[J].中华医学杂志,1997,77(5):378-381.
- [7] 程桦,严棠.白细胞介素 1 及其在 IDDM 发病机理中的作用[J].中华内分泌代谢杂志,1990,(3):172-174.
- [8] PFEIFFER A,JANOTT J,MOHLIG M,et al. Circulating tumor necrosis factor (is elevated in male but not in female patients with type II diabetes mellitus) [J]. Hormone and Metabolic Research,1997,29:111-114.
- [9] EASTGATE J A,SYMONS J A,WOOD N C,et al. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis[J]. The Lancet,1988,2:706-709.
- [10] 刘春涛,王曾礼.白细胞介素 1 与肺[J].国外医学内科学分册,1990,17(4):169-174.
- [11] 施杞总,王文健.现代中医药应用与研究大系-实验研究[M].上海:上海中医药大学出版社,1995.12-43.
- [12] KLAUSNER J D,FREEDMAN V H,KAPLAN G. Thilidomide as an anti - TNF(inhibitor :implication for clinical use[J]. Clinical Immunology and Immunopathology,1996,81(3):219-223.
- [13] MITCH W E,GOLDBERG A L. Mechanisms of muscle wasting [J]. The New England Journal of Medicine,1996,335(25):1897-1905.
- [14] ROUBENOFF R,Roubenoff R A,CANNON J G,et al. Rheumatoid cachexia: cytokine - driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation[J]. Journal of Clinical Investigation,1994,93:2379-2386.
- [15] BARNES P J,KARIN M. Nuclear factor - (B - a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases) [J]. The New England Journal of Medicine,1997,336:1066-1071.
- [16] ALMAWI W Y,BEYHUM H N,RAHME A A,et al. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids [J]. Journal of Leukocyte Biology,1996,60:563-572.
- [17] FELDMANN M,BRENNAN F M,WILLIAMS R O,et al. Cytokine expression and networks in rheumatoid arthritis: rationale for anti - TNF antibody therapy and its mechanism of action[J]. Journal of Inflammation,1996,47:90-96.
- [18] MIMURA Y,GOTOW T,NISHI T,et al. Mechanism of hyperpolarization induced by two cytokines, hTNF(and hIL - 1(in neurons of the mollusc), Onchidium[J]. Brain Research,1994,653:112-118.
- [19] 申维玺,孙燕,张叔人. 白细胞介素 1 等细胞因子与肺阴虚证本质的相关性研究[J]. 中医杂志,2000,41(7):423-425.
- [20] 申维玺,孙燕. IL - 8、IL - 10 与阴虚证关系的研究[J]. 医学研究通讯,2003,32(5):62-64.
- [21] 申维玺,孙燕,张叔人. IL - 1、IL - 1 基因 mRNA 表达与肺阴虚证的研究[J]. 医学研究通讯,2000,29(8):5-7.
- [22] 申维玺,孙燕,张叔人. 肺癌细胞 IL - 1(、IL - 6、TNF(、IFN - γ 与肺阴虚证相关的免疫组化研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2000,6(12):28-31.
- [23] 申维玺. 中医证本质研究的理性反思及有关问题的探讨[J]. 中国中医药信息杂志,2004,10(1):11-13.

作者简介:申维玺(1958-),河南卫辉人,医学博士,教授,长期从事癌证的诊治研究。

收稿日期:2005-07-13

(责任编辑:徐承本)