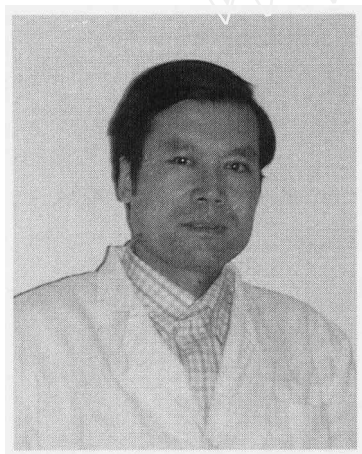


细胞因子网络与复方中药作用机理探讨

广州医学院临床肿瘤研究中心·申维玺
中国协和医科大学肿瘤医院(100021)·孙 燕



摘 要 复方中药的作用机理是当今生物医学领域里长期不能解决的科学难题,近半个世纪以来,我国为之投入了巨大的人力和财力,但至今未能取得突破,实验研究得出的结论也不能被国外医学界理解和接受,成为中医药现代化和国际化的重大理论障碍。本文对细胞因子网络与复方中药作用机理的关系进行了理论研究,阐述了理论研究在复方中药作用机理研究中的重要性,并提出了复方中药治疗属于病理生理学治疗范畴、中医证的发病学机理就是复方中药的作用机理、复方中药的作用机理是调节细胞因子网络的异常功能状态等观点。

我国劳动人民几千年的实践表明复方中药对于许多疾病具有较好的治疗效果,但复方中药的作用机

理是什么?这个问题是当今生物医学领域里长期不能解决的重大科学难题。我们曾就细胞因子网络与复方中药的作用机理进行了一些理论探讨,但并未能引起学术界太多的关注。本文再次就细胞因子网络(cytokine networks)与复方中药作用机理的关系等有关问题进行了理论分析研究,希望能对我国早日阐明复方中药的作用机理等有所裨益。

一、复方中药的作用机理与疾病的病理生理学治疗

人类疾病的治疗方法有很多,根据其作用机理可以分为病因学治疗、病理生理学治疗和靶向治疗三大类。顾名思义,疾病的病因学治疗就是针对疾病的病因进行治疗,如细菌性感染的抗生素治疗、病毒性感染的抗病毒治疗、单基因病的基因治疗等。如果某种疾病的病因单一而且明确,那么进行病因学治疗是最为理想的,可以从病因学方面消除疾病的发生发展。疾病的病理生理学治疗是指通过使用某种(些)药物或治疗方法,从不同的靶点和环节干扰和调节疾病过程中出现的各种病理变化,从而达到治疗疾病、减轻病情和延缓病情发展等治疗作用和效果。由于迄今为止人类许多疾病的病因还不明确,许多疾病难以施行病因学治疗,因此,病理生理学治疗就成为这些疾病的常用治疗方法,如高血压病的抗高血压药物治疗、休克的抗休克治疗、弥漫性血管内凝血(DIC)的抗凝治疗、自身免疫性疾病和癌症等的细胞因子疗法等。靶向治疗则是针对疾病造成的直接病变或结果

进行治疗,如癌症的手术、放疗和化疗,冠心病使用激光消融动脉粥样硬化斑块,溃疡病使用手术切除溃疡病灶等的治疗都属于靶向治疗范畴。

日益增多的事实表明复方中药治疗是属于现代医学理论中病理生理学治疗的范畴,也就是说,复方中药的基本治疗作用和作用机理是干扰和调节疾病过程中出现的各种病理生理变化,从而起到治疗中医的证和相关疾病的作用和效果。中药的品种繁多,药物化学研究也表明一种复方中药含有的成分可能会有数百种,甚至上千种。因此,虽然我们认为复方中药治疗是属于病理生理学治疗的范畴,但并不排除某些中药或中药的某些成分可能属于病因治疗或靶向治疗,如一些清热解毒类中药可能会对某些病原微生物有一些直接的治疗作用,属于病因治疗范畴;而中药的有些成分,如紫杉醇治疗癌症则属于靶向治疗范畴。

二、复方中药作用机理研究的现状和反思

近半个世纪以来,国家对于中医药研究非常重视,攀登计划、国家自然科学基金、973计划等都给予了大力资助。总结和概括我国数十年复方中药作用机理的研究结果,目前得出的基本结论是:复方中药的作用方式是多靶点、多层次的整体性调节方式;复方中药的药理作用和作用机理是复方中药中众多有效物质分子的组合对于机体生物分子进行广泛调节的综合结果。也就是说,迄今为止的研究结果认为复方中药在人体内具有广泛的药理作用,几乎对于疾病发生发展过程中的各个环节(物质分子和实验室指标)都有药理治疗作用,如激素、神经递质、细胞因子、离子通道、酶、基因等。

面对复方中药具有如此广泛的药理作用和治疗效果,我们不禁要问,在如此众多的药理作用中,复方中药有没有其基本的药理作用和作用机理?如果有,哪些是其基本的药理作用和作用机理?哪些是继发性的作用和影响?这些是我国研究和阐明复方中药作用机理过程中必须回答的关键问题。但是,要解决这些问题单纯依靠实验研究是不行的,它们需要系统的理论分析研究才能解决。

在全面掌握人类疾病的整体发病学过程和药物

在人体内发挥药理作用的整体过程的基础上,我们就可能理解为什么国外医学界不能理解和接受我国复方中药作用机理的研究结论。人体是一个极其复杂的有机整体,机体的各个系统、器官、组织和细胞等之间都有密切的联系,其相应的各种实验室指标也是相互影响和关联的,其中任何一个环节(物质分子和实验室指标)的异常都可能会使其它环节发生相应的继发性改变。因此,不管中药和西药,不管是单体药物,还是复方药的混合物,只要它对某种疾病具有治疗作用和效果,那么它就会在发挥其基本药理治疗作用的同时,对于其它的各个环节(异常实验室指标)都会产生继发性的影响和作用。从这个意义上讲,任何一种药物在体内的药理作用都是广泛的,都可以说是对于机体生物分子进行广泛调节的综合结果。如对于细菌感染性疾病的抗菌素治疗:当某种致病性细菌侵入人体后,可以在局部或全身引起一系列的病理变化,机体的神经系统、内分泌系统、免疫系统等各个系统都会出现一系列的继发性变化,其相应的实验室指标也都可能会出现异常,如神经递质、激素、细胞因子、酶、小分子物质等。当通过有效的抗菌素治疗消除病因后,机体的各个系统、器官、组织和细胞等的结构和功能一般也会恢复正常,其相应的各种异常实验室指标也会逐渐恢复到正常范围。对于抗菌素来讲,我们容易辨别清楚抗菌素的抗细菌药理作用和作用机理是其基本的药理作用和作用机理,而其它的治疗作用和效果则是由于消除细菌后出现的继发性作用和效果,是人体自稳态调节的结果。我们不会认为抗菌素的药理作用和作用机理是对于机体生物分子广泛调节的综合结果。与抗生素相比,虽然复方中药的药理作用和作用机理显得更为复杂和难以理解,但根据一般的药理学规律,二者也应是类似的,即在众多的药理作用和作用机理中,其基本的药理作用和作用机理只是其中一小部分,绝大部分是继发性的作用和影响。但是,正是复方中药这种药理作用十分广泛的表面现象导致复方中药的基本作用机理长期不能被揭示出来。

三、阐明复方中药作用机理需要 中医理论研究的突破

在确定一种药物的药理作用和治疗效果后,阐明

这种药物的作用靶点和作用机理是药理学家关心和解决的两个主要问题。而药物作用靶点与作用机理的研究是有差别的,阐明药物的作用靶点可能只需要药理学家就可以完成,但确定了药物的作用靶点并不代表就一定阐明了这种药物的作用机理,药物作用机理的阐明常依赖于相关医学理论研究的突破和进展。如对于治疗高血压病的抗血管紧张素Ⅱ类药物:在药理学家发现卡托普利(captopril)具有降低血压的药理作用而这种药物的作用靶点是血管紧张素转化酶Ⅰ后,要确切解释和真正揭示出这类药物降低血压的分子机理就要依赖于高血压病的病理生理学发病机制等相关医学理论研究的进展和突破。现代医学研究表明人的肾近球细胞可以合成和分泌一种酸性蛋白酶——肾素,肾素进入血液循环后作用于血液中的血管紧张素原,生成血管紧张素Ⅰ,血管紧张素Ⅰ再在血管紧张素转化酶Ⅰ的作用下转变为血管紧张素Ⅱ。血管紧张素Ⅱ与血管平滑肌和肾上腺皮质等血管紧张素Ⅱ受体结合可引起一系列的生理和病理效应:使全身微动脉收缩,血压升高;使静脉收缩,回心血量增多,血压升高;还可引起交感神经末梢释放神经递质增多等,这也可使血压升高。由于卡托普利是一种血管紧张素转化酶Ⅰ的抑制剂,能够抑制血管紧张素Ⅱ的生成,减弱了收缩血管的作用,从而使血压降低。由此可以看出这类药物的作用机理只有在现代医学理论取得进展的基础上才能阐明。

理性反思复方中药作用机理的研究长期不能取得突破的经验教训,我们应该清醒地认识到复方中药作用机理的研究和阐明需要中医理论研究的突破,特别是中医证本质研究的突破。如果不能首先从理论上取得突破,单纯进行探索性研究是难以取得突破的,我国近半个世纪的研究已经证明了这一点。在中医学理论中,证与复方中药治疗是相互对应的,如阴虚证选用滋阴药,气虚证选用补气药等,即“药证对应原理”。经过系统的理论分析,作者认为中医证的发病学机理就是复方中药的作用机理。一旦阐明了某种证的发病学机理,其相应复方中药的作用机理也就随之清楚了。例如,如果研究证明了中医虚证的发病学机理是由于细胞因子基因表达调控异常引起细胞因子网络紊乱的结果,那么,补虚类复方中药的作用

机理也就必然是调节细胞因子网络的异常功能状态,即这类复方中药通过调节相关细胞因子的基因表达水平,或是通过作用于不同的靶点和环节,阻断或抑制由于细胞因子网络紊乱引起的异常生物学效应,最终的结果使得细胞因子网络的异常功能状态恢复到正常的相对平衡状态,从而起到治疗虚证和相关疾病的作用和效果。这是复方中药作用机理的研究过程中需要正确理解并达成的一个理论共识点。

四、复方中药的作用机理

目前的初步研究结果表明中医证的本质是细胞因子,其基本发病学机理是由于细胞因子网络紊乱的结果。据此,作者认为复方中药的基本作用机理是调节细胞因子网络的异常功能状态,使其恢复到正常的相对平衡状态,从而达到治疗中医的证和相关疾病的作用和效果。也就是说,在复方中药的众多药理作用中,其基本的药理作用和作用机理是调节细胞因子网络的异常功能状态,而其它的治疗作用和效果则应是由于纠正细胞因子网络的异常功能状态后出现的继发性作用和影响。根据这一科学假说,可以得出六味地黄汤等滋阴类中药的基本作用机理可能是通过多靶点、多层次的调节方式,降低白细胞介素1、肿瘤坏死因子等细胞因子的生物学活性,使细胞因子网络的异常功能状态恢复正常,从而起到治疗阴虚证和相关疾病的效果。

虽然复方中药的作用机理是调节细胞因子网络的异常功能状态目前还是一个科学假说,但已经具有较多的理论依据和事实证据,而且细胞因子网络中各种细胞因子基因表达的相互调控、生物学活性的相互作用(协同或拮抗等)的复杂网络关系可以合理地解释复方中药的各种药理作用特点和许多现代医学不易解释的现象,如:复方中药的双相调节作用,增效减毒作用,以及中药的君、臣、佐、使等配伍规律。

五、阐明复方中药作用机理的科学意义

复方中药的作用机理、作用靶点和物质基础是中药现代化过程中必须解决的关键科学问题,也是进一步提

高复方中药疗效的基础。用现代医学理论阐明复方中药的作用机理不仅对于促进中医药的现代化和国际化具有重要意义,而且对于复方中药的作用靶点和物质基础等的研究也具有理论指导作用和价值。

复方中药的化学成分复杂而繁多,从中寻找到有效的物质成分是中药现代化的关键问题之一。但由于复方中药作用机理不明确,复方中药物质基础的研究也长期难以取得突破,阐明复方中药的作用机理可以指导对复方中药物质基础的研究。如果研究证明了复方中药的作用机理是调节细胞因子网络的异常功能状态,那么,复方中药物质基础的研究也就有了方向和目标,药理学家就可以将中药的各种物质成分分离出来后,利用基因芯片和蛋白芯片等现代生物技术,研究各种药物成分对于细胞因子网络中相关细胞因子的基因表达水平的影响等,逐步确定复方中药的有效成分。可以设想,如果找到了复方中药的全部有效成分并能人工合成这些成分,未来的复方中药只需要将这些有效成分合理地组合起来,就能成为现代剂型的复方中药。复方中药的作用机理对于复方中药作用靶点的研究也具有一定理论指导价值,如果研究证明了复方中药的作用机理是调节细胞因子网络的异常功能状态,复方中药作用靶点的研究就可以考虑从以下途径来进行研究:其一是研究各种中药成分的作用靶点是否作用于相关细胞因子的基因表达,其二是研究各种中药成分是否具有拮抗或阻断细胞因子效应的作用等。

六、结 语

综上所述,虽然我国在复方中药作用机理的研究中已经取得了不少成绩,但迄今为止仍未能真正揭示出复方中药的作用机理。面对我国近半个世纪的科研攻关研究得出的结论不能使国外医学界理解和接受,我们不仅应该清醒地认识到我们对于复方中药作用机理的研究和认识可能存在偏差,而且还要认识到复方中药作用机理的研究和阐明需要科学理论的正确指导。因此,我国未来的研究应当在理论研究取得突破的基础上,集中全国的优势力量进

行攻关,才能取得真正意义上的突破。

Approach on the Relationship between Cytokine Networks and Action Mechanism of Traditional Chinese Medicine Compounds

Shen Weixi

Clinical Center for Cancer Research, Guangzhou Medical College,
Guangzhou Cancer Hospital (510095)

Sun Yan

Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences,
Peking Union Medical College (100021)

The action mechanism of traditional Chinese medicine compounds is now a hard scientific problem in biology and medicine. A large amount of human and financial resources has been invested into the research of the problem for almost half a century in China. But there is no breakthrough till now. The conclusions acquired in the experiment researches have not been understood and accepted by western medicine, Which becomes a great theory barrier of modernization and internationalization of traditional Chinese medicine compounds. The relationship between cytokine networks and action mechanism of traditional Chinese medicine compounds was investigated once more in this paper. The significance of theory research was investigated in clarifying the action mechanism of traditional Chinese medicine compounds. The author puts forward that the therapy of traditional Chinese medicine compounds belongs to the scope of pathophysiological therapy in modern medicine, the pathogenesis of traditional Chinese medicine syndromes is the mechanism of traditional Chinese medicine compounds and the action mechanism of traditional Chinese medicine compounds is regulating the abnormal functional condition of cytokine networks.

申维玺,男,45岁,医学博士,主任医师。1989年6月硕士毕业于北京医科大学,1999年6月博士毕业于中国协和医科大学。现主要从事肿瘤内科和中西医结合研究,近年来在中国工程院院士孙燕教授指导下进行中医药现代化基础理论研究,将分子生物学理论应用于中医药学关键科学问题的研究,已在《中国中西医结合杂志》、《中医杂志》、《中国中医基础医学杂志》等发表相关研究论文20多篇。