

细胞因子网络 与中药的作用机理

□ 申维玺 (广州医学院临床肿瘤研究中心)
刘玉梅 (广州市肿瘤医院)

摘要:复方中药的作用机理和物质基础的研究,是当今生物学领域里的一个重大科学难题,中医证的本质不明确是中药作用机理长期不能被阐明的重要原因。分子生物学理论技术的飞速发展为解决这一问题奠定了理论基础和技术保证。我们的理论研究和初步的实验研究结果表明“中医虚证的基本发病学机理是由于细胞因子网络紊乱的结果”。根据中医学“药证对应原理”和相关的现代医学理论知识,我们从理论上提出了“复方中药的作用机理是调节细胞因子网络的功能态平衡”的假说。

关键词:中药作用机理 细胞因子网络 理论研究

中药治疗许多疾病,特别是慢性病具有良好效果,这是一个经过几千年的医疗实践证明了的事实。但中药治疗疾病的作用机理是什么?中药的作用靶点在哪里?中药保健强身的机理又是什么?诸如此类的问题都是目前现代医学尚未能阐明的重大科学难题。近年来,美国、日本、英国等国家的许多研究机构和大型制药企业都在对这些问题进行着深入研究,这是因为,人类一旦阐明中药治疗疾病和保健作用的分子机

理,不仅可以逐步找到复方中药的物质基础(有效成份)和作用靶点,还可以对中药的有效成份等进行有针对性地修饰和改造研究,直至研制开发出作用靶点清晰、药理作用更强的新型中药和保健品。这不仅会进一步提高中药治疗疾病的效果,而且其中还蕴藏着巨大的经济价值。

根据现代医学理论,我们在国内外首先提出了:中医证的本质是细胞内基因诱生性表达的细胞因子,中医证的基本发病学机理是由

于细胞因子网络功能态紊乱的结果^[1-6]。根据中医学“药证对应”的原理和相关的现代医学理论知识,作者设想:中药治疗疾病(特别是慢性病)的基本作用机理是多靶点、多环节地调节细胞因子网络的功能态平衡,从而达到治疗中医的“证”和西医“病”的效果。本文就此方面有关的问题做初步探讨。

一、细胞因子和细胞因子网络

细胞因子(Cytokine)的研究渊源始于50年代的干扰素研究和60

年代的集落刺激因子研究。由于分子生物学的崛起和迅速发展,特别是基因工程技术的普及和应用,使得细胞因子研究发生了突破性的进展,在70—80年代相继克隆出一大批细胞因子,成为近年来分子生物学和现代免疫学领域里的研究热点。

目前,大多数细胞因子是由于研究者发现某种有兴趣的生物现象而逐渐加以研究发现的。因此,许多细胞因子的名称是根据其最初被发现的生物学功能而命名的,并不能真正全面反映细胞因子的特性和功能,如免疫学家将细胞因子称为白细胞介素、淋巴因子血液学家则称其为集落刺激因子,细胞生物学家和肿瘤学家又将其称为生长因子等。

细胞因子的化学本质是多肽,从信息传递的角度,细胞因子是生物体内一类重要的第一信使分子,是细胞内基因表达的产物。与激素相比,分泌细胞因子的细胞大多是一般的细胞,而不是特定分化的内分泌腺。随着对生物体内信息传导研究的进展,目前,认为激素与细胞因子并没有本质的区别,多肽类激素实际上应属于细胞因子的范畴。如红细胞生成素(EPO)是一种细胞因子,但EPO是在肾脏产生,经过血液运输到骨髓作用于特定的靶细胞发挥生物学作用。血小板生成素(TPO)也是一种细胞因子,它在肝脏中生成,靶细胞也在骨髓中,所以EPO和TPO堪称为造血激素。

研究表明,体内各种细胞因子之间并不是孤立存在的,而是有着复杂的相互作用,它们之间通过合

成和分泌的相互调节、受体表达的相互调节、生物学效应的相互影响等组成一个复杂的细胞因子网络(Cytokine Network):

1. 生物学效应方面

细胞因子生物学效应的相互作用,可以是拮抗效应(antagonism)、或相加(additive)效应、或协同效应(synergy);细胞因子生物学效应的多效性和环境依赖性更是其复杂性的具体表现,甚至在几种细胞因子相互作用后,可以产生出任何单一细胞因子不具备的全新生理学效应。

2. 基因表达调控方面

细胞因子基因表达调控之间存在着复杂的相互影响,一种细胞因子产生后,不仅可以诱生一些细胞因子及其受体基因的表达,也可以抑制一些细胞因子及其受体基因的表达,而这些细胞因子基因表达的变化又可级连影响其它细胞因子的基因表达,细胞因子这种错综复杂的级连网络调节方式,成为人类研究和认识细胞因子网络的重要障碍之一。因此,细胞因子网络是一个由多组分、多环节等组成的复杂的网络性控制调节系统。完整的细胞因子网络至少应包括以下组分:细胞因子、膜结合型细胞因子、细胞因子膜结合型受体、可溶性细胞因子受体、细胞外基质、细胞因子受体复合物等。

细胞因子在体内具有复杂的生物学活性:调节靶细胞的生长、增殖和分化;增强抗感染和细胞的杀伤效应;促进或抑制其它细胞因子和膜表面分子基因的表达;促进炎症过程;影响细胞的功能和代谢;参与

和决定许多疾病过程的发生发展等。因此,细胞因子研究有助于阐明分子水平的免疫调节机制,有助于阐明疾病发生发展的病理、生理的机理;有助于疾病的预防、诊断和治疗。近年来,利用细胞因子治疗肿瘤、感染、造血功能低下和自身免疫性疾病等已取得初步疗效,具有非常广阔的应用前景。

二、中药的作用机理可能是调节细胞因子网络的功能态平衡

现代医药学的长足发展,使得西药在治疗疾病方面获得了优势地位,西药具有作用机理清晰、作用靶点明确、药理作用较强等优点,对大多数疾病,特别是急性病具有良好效果。但西药在发挥治疗作用的同时,也常出现一些毒副作用,而且,对于许多慢性疾病也常不能取得满意疗效。几千年的实践表明,中药治疗对许多疾病,特别是慢性病和“功能失调性疾病”具有良好效果,一些用西医和西药无法治疗、不能控制和治愈的疾病,用中医中药治疗有时常能取得明显疗效。遗憾的是,中药的作用机理和靶点至今仍不清楚,成为中医药不能被西方国家认可和接受的重要原因。

中药作用机理的研究在中国、日本、韩国等已经进行了数10年,但迄今为止未能取得突破,造成这种状况的主要原因是:

1. 中医证的本质不明确

众所周知,证是中医对疾病发生发展规律的认识和总结,中医的证与中药治疗是相互对应的,即“药证对应原理”,由于证的本质不明

确,使得中药作用机理的实验研究缺乏正确的理论指导,实验研究都成为盲目的摸索性研究,由于生命科学的极其复杂性,这样的摸索性研究是很难取得突破的。因此用现代医学理论阐明证的本质是揭示出中药作用机理的基础和关键。

2. 中药药理作用十分广泛的表面现象

实验研究表明,中药含有的化学成分繁多而复杂,具有十分广泛的药理学作用,几乎可以影响人体的各种生命活动过程,对体内各种实验指标都可能会有不同程度的影响,由于理论研究的滞后性和未受到足够的重视,中药药理作用广泛的表面现象,是造成中药的作用机理长期不能被揭示出来的重要原因。实际上,中药在体内的药理作用可以分为两大类:中药的原发性药理作用(基本的作用机理)和继发性作用。目前,实验研究观察到的中药药理作用绝大多数是继发性的作用,是表面的现象,而中药的基本作用机理却由于这些广泛而复杂的表面现象变得难以被揭示出来。因此,确切阐明中药的作用机理不仅需要中医证本质研究和西医疾病的发病学机理研究领域里的重大突破,而且还要重视中药作用机理的理论研究。

根据分子生物学理论和疾病发生的一般规律,我们在国内外首先提出了:中医证的化学本质是蛋白质和肽,以及证本质的分子标准。中医证(虚证、部分实证)的本质是细胞内基因诱生性表达的细胞因子。证的基本发病学机理是由于细

胞因子网络功能态平衡紊乱的结果。阴虚证的本质是白细胞介素 1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 等细胞因子^[1-6]。实验研究结果也初步表明:阴虚证的本质是 IL-1 和 TNF 等细胞因子,阴虚证发生的分子机理是由于 IL-1 和 TNF 的基因表达增强、生物学活性相对升高,引起细胞因子网络紊乱的结果^[7,8]。中医证本质的研究进展,为揭示出中药的作用机理奠定了理论依据。经过长期的思考和综合分析,作者设想:中药(主要是指补益性的复方中药)的基本作用机理是调节细胞因子网络的功能态平衡,从而起到治疗中医的“证”和相关的西医“病”的目的和效果。中药的作用方式是多靶点、多环节、多层次的调节方式。如滋阴类中药(六味地黄汤等)的基本作用机理是通过多靶点、多环节、多层次的调节方式,降低 IL-1、TNF 等细胞因子的生物学活性,使细胞因子网络功能态的紊乱状态恢复正常,从而起到治疗阴虚证和相关西医疾病的效果。除滋阴药外,目前,作者已经从理论上找到了人参、四君子汤、金匱肾气汤等补气、补阳类中药的作用机理。

作者提出“中药的作用机理是调控细胞因子网络的功能态平衡”假说的理论和事实根据主要有:

1. 中医学“药证对应原理”

根据中医学理论,中医的证与中药治疗是相互对应的。什么证应选用什么药,什么药治疗什么样的证,这是中医经过几千年的实践经验总结出的规律,即“药证对应原理”。如阴虚证应选用滋阴药,气虚选用补

气药等。中医证本质的研究进展,为揭示中药的作用机理奠定了理论依据,研究表明,中医虚证的发生机理是由于细胞因子网络功能态平衡失调的结果,据此,可以得出中药的基本作用机理是调节细胞因子网络的功能态平衡。

2. 疾病的基本发病学机理

疾病的发病学是研究疾病发生发展过程中的一般规律和共同机制,中医的证正是中医对各种西医疾病的发病学规律的认识和总结,研究表明,疾病的基本发病学机理是由于细胞因子网络紊乱的结果^[9,10],中药能够治疗和治愈这些疾病,那么,其基本的作用机理也就必然是通过调节和干涉细胞因子网络的紊乱状态而起到治疗疾病的目的。

3. 中药可以影响细胞因子基因表达的文献研究结果^[11-17]

中药对于细胞因子基因表达和合成分泌的影响,国内外均有大量的研究报道,如白芍总甙、丹参水提取物丹参素、商陆多糖等可以调控 IL-1 的产生;枸杞、银耳、茯苓、黄芪等可以调控 IL-2 的产生;板蓝根、山慈菇、猫爪草、广木香等可以调控 TNF 的产生;西洋参、右归饮、健脾益气冲剂等可以调控干扰素的产生。这些研究资料可以证明,中药对于细胞因子的基因表达、合成和分泌等确实具有调节作用,而且,目前已有许多实验研究结果与作者的理论分析结果基本相符合。综合分析作者认为:中药的基本作用机理是调节细胞因子网络的功能态平衡。

中医药学是我国的传统特色和优势,因此,揭示和阐明中药的作用

机理这个重大科学难题,应当首先由我国的生物医学家提出和解决,我国也应在这一领域里始终保持优势地位。但近年来,日本等国借助其强大的经济和技术优势,在中药研究和出口创汇方面已经大大超过我国,我国中药出口在世界中药出口创汇的份额只占5%左右,与我国是中医药发源地的地位很不相称。实际上,我们有中医学理论的指导,要想改变这一现状,只有在理论上能发现突破点,才有可能完全扭转我国中药出口创汇的被动局面。

三、结语和展望

由于生命现象的极其复杂性,在生命科学研究领域里,理论研究日益显示出其独特的重要性,科学的发展史表明,要解决这类重大的科学难题,离开正确理论指导的实验研究是难以获得突破的。中药作用机理的研究也是如此,要阐明中药的作用机理,就必须首先从理论上获得突破后,进行攻关研究,才有可能揭示出中药的作用机理,起到事半功倍的效果。中医证本质研究的进展为揭示出中药的作用机理奠定了理论基础,一旦人类揭示出中药治疗疾病和中药保健作用的机理,不仅会进一步提高对疾病的疗效,而且对于指导研制开发新型中药也具有极高价值。需要指出的是:

1. 中药的作用机理研究

虽然中药作用机理研究可以指各种单味中药和中药复方制剂,但主要是指复方中药的作用机理,特别是指治疗虚证的补益类复方中药:如六味地黄汤、四物汤、四君子

汤、金匱肾气汤等。

2. 药物化学研究

一种中药含有的化学成分可能会超过100种,一个由多味中药组成的复方中药制剂含有的成分可能会达到近千种。因此,虽然我们认为复方中药的基本作用机理是调控细胞因子网络的功能态平衡,但并不排除中药的某些成份可能会对某些酶、结构蛋白的基因表达和一些小分子类物质有直接的作用,也并不排除某些中药成份会对某些病原微生物有一些直接或间接的作用。

展望未来,分子生物学理论技术的崛起和发展为实现我国的中医药现代化提供了良好机遇和条件,目前,用现代医学理论揭示出中药作用机理的时机已经到来,解决这一问题对于指导我国研究开发新型中药走向世界具有重要意义。我们应该抓住这一机遇,迅速组织起来进行攻关研究。如果我国在有希望获得突破的情况下却迟迟不动,丧失时机,让国外的大型制药企业抢先,将会给我国的中药新药研制开发和出口创汇带来难以估量的重大损失。

参考文献

- 1 申维玺. 阐释中医虚证本质.《健康报》, 1998, 3: 13
- 2 申维玺. 提出证本质假说.《健康报》, 1999, 7: 28
- 3 申维玺. 中西医结合理论研究的新发现—中医证本质的研究. 医学研究通讯, 1998, 27(3): 34-35
- 4 申维玺, 孙燕. 中医证的本质是细胞内基因表达调控异常产生的细胞因子. 河北中西医结合杂志, 1998, 第7卷增刊, 1-3
- 5 申维玺, 孙燕. 用分子生物学理论阐释阴虚证的本质. 医学研究通讯, 1998, 27

(8): 1-4

- 6 申维玺, 孙燕. 论中医证的化学本质是蛋白质和肽及证本质的分子标准. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(11): 696-698
- 7 申维玺, 孙燕, 张叔人等. 白细胞介素1等细胞因子与肺阴虚证本质的相关研究. 中医杂志, 2000, 41(7): 423-425
- 8 申维玺, 孙燕, 张叔人. IL-1 β 、IL-1 α 基因RNA表达与肺阴虚证的研究. 医学研究通讯, 2000, 29(8): 5-7
- 9 申维玺. 中医的证是一类现代医学尚未认识的基本病理过程. 待发表
- 10 申维玺, 孙燕. 细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学机理. 医学研究通讯, 2000, 29(7): 1-4
- 11 杨吉成, 盛伟华, 张云, 等. 中药有效成份在IFN- γ 、IL-2促诱生技术中基础及其应用性研究. 医学研究通讯, 1998, 27(8): 10-11
- 12 刘清池, 梁冰. 中药诱生细胞因子研究进展. 中医杂志, 1997, 38(12): 748-749
- 13 崔金莺, 林志彬. 银耳多糖对小鼠IL-2、IL-6、TNF- α 活性及其mRNA表达的影响. 北京医科大学学报, 1996, 28(4): 244-248
- 14 Wu H, Gao JS, Fan JZ, et al. Analysis of fibronectin, fibronectin receptor and interleukin-1 in patients with cirrhosis treated by Yanggan Jieyu decoction. China National Journal of New Gastroenterology 1997, 3(3): 179
- 15 潘国宗, 王宝恩, 于中麟主编. 第一届中国消化系疾病学术周专题报告文选—现代消化病学进展. 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997年10月第1版 P: 292-303
- 16 章梅, 张仲海, 夏天, 等. 四君子汤对脾虚患者血清可溶性细胞粘附因子-1水平和单核细胞功能的影响. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(5): 270-272
- 17 刘铜华, 叶传蕙. 肾衰宁对体外培养的肾小球系膜细胞增殖及其分泌细胞因子白细胞介素1的影响. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(5): 299-301

(责任编辑: 张志华 贾琦)

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine] 27

The Modernization of Quality Standard for TCM and Chromatographic Finger Print Spectrum

Shen Pingrang Hong Youkun Wang Zhihua (Shang Hai of Traditional Chinese Medicine)

Taking traditional Chinese medicinal theory as guiding ideology and quality control as implementing principle the paper surveys the goals of the modernization of TCM, and introduces the foundation of chromatographic relative retention value finger print spectrum and its application to quality control for SheXiang, Tanxiang, Chaihu, Dahuang and Shexiang Baoxin Wan.

Key words: Chromatographic finger print spectrum, HPLC, GC, Quality standard of TCM

Cytokine Network and Action Mechanism of Traditional Chinese Medicine

Shen Weixi Liu Yumei (Guangzhou Tumor Hospital)

It has been proved that Chinese herbs and prescriptions have a good therapeutic effect to many diseases, especially to chronic diseases. But what is the action mechanism of Chinese herbal medicines, and where are their action targets. These questions are still difficult problems sometimes can not be answered directly in modern medicine. America, Japan and many other countries as well as China are studying the action mechanism of Chinese herbs in recent years. But there is no breakthrough due to its complexity.

The establishment and progress of molecular biology provides the basis foundation to resolve the questions. Our research results show that essences of the syndromes of Traditional Chinese Medicine are cytokines and the pathogenesis of the syndromes of Traditional Chinese Medicine is the result of perturbation of cytokine networks. For example, the pathogenesis of Yin - deficiency syndrome is the result of perturbation of cytokine network resulting from the relative increase of biological activity of interleukin - 1 and tumor necrosis factor and etc. According to the Traditional Chinese Medicine theory, syndromes and Chinese prescriptions are corresponding respectively. Every syndrome has its corresponding treatment prescription. For example to treat Yin - deficiency syndrome, invigorating - Yin prescriptions one used.

Chinese prescriptions can regulate the gene expression level of cytokines, this fact has been observed for many years. According to the corresponding principle of syndromes and Chinese prescriptions in TCM and related modern medicine theory, An assumption was proposed by author that the action mechanism of prescription, particularly the complex prescriptions with tonic effects is to regulate and correct the perturbation of cytokine networks. For example, The action mechanism of Liuweidihuang decoction is to regulate and correct the abnormal condition of cytokine network caused by the biological activity increase of interleukin - 1, tumor necrosis factor and etc. Now author have found in theory that the action mechanism of invigorating - Yin prescriptions like Liuweidihuang bolus of six drugs containing rehmanniae praeparatae, invigorating - Qi prescriptions like Ginseng, Radix Astragali, Si Junzi decoction (for mild drugs decoction), invigorating - Yang prescriptions.

Protecting the Resources of Endangered Species through Wide Circulation and Exchange

Jia Qian, Wu Yungao, Ye Jun (Institute of Scientific and Technical Information of China, 100038)

Chen Heng (National Bureau of Medicinal Supervision and Administration of China, 100810)

Zhao Runhui (China National Corporation of Traditional & Herbal Medicine, 100062)

The results and its social influence of the Symposium on the Strategy of Protecting and utilizing the Endangered Chinese Medicinal Resources, which was held during Oct. 18 - 21, 2000 in Kunming, China, are summarized in the paper. Some important work to be carried out in the near future are put forward in order to promote the protection, administration and reasonable utilization of the endangered Chinese medicinal resources.

Key words: Endangered species, protection of resources, Reasonable utilization, Strategy, Kunming

Building Local Industrial Program for Regional Economical Development

Yu Hua Gan Dekang

Among the many conditions needed in the modernization of Traditional Chinese medicine, "Top Design" is the most important one. That is

58 [*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine*]