

测定,体外培养的人颗粒细胞生成  $\text{TNF-}\alpha$ ,人卵泡液中含有  $\text{TNF-}\alpha$ ,斑点杂交定量证实人颗粒细胞生成  $\text{TNF-}\alpha$ ,闭锁卵泡颗粒细胞中含有  $\text{TNF-}\alpha$ ,提示产生的  $\text{TNF-}\alpha$  以自分泌和/或旁分泌方式影响卵泡颗粒细胞功能。我们的研究证实  $\text{TNF-}\alpha$  对人离体颗粒细胞 cAMP 生成有直接刺激作用。结合本实验结

果,推测  $\text{TNF-}\alpha$  刺激人颗粒细胞 cAMP 生成,通过提高芳香化酶的活性使雄烯二酮进一步转变为雌二醇,在雌二醇的作用下卵泡进一步发育成熟,然后在  $\text{TNF-}\alpha$  及 FSH、LH 等作用下发生排卵。我们的实验也证明  $\text{TNF-}\alpha$  促进 PMSC + hCG 诱发未成年雌性小鼠排卵<sup>[6]</sup>。

表 1 正常、不孕症和功能性子宫出血患者血清  $\text{TNF-}\alpha$  水平

	正常组 control group	不孕症组 sterility group	功血组 dysfunctional group
例数	7	9	11
$\text{TNF-}\alpha$ (fmol/ml)	$17.03 \pm 8.542$	$30.47 \pm 14.64$	$31.71 \pm 11.81$
P 值		$< 0.05$	$< 0.01$

本实验卵巢皮质下直径为 0.5cm 卵泡内无卵母细胞,推测此卵泡并非正常卵泡。此种条件下  $\text{TNF-}\alpha$  刺激颗粒细胞 cAMP 生成的病理生理学意义还有待于进一步研究。

本研究证实  $\text{TNF-}\alpha$  可直接抑制离体人黄体细胞孕酮分泌和 cAMP 生成,但却刺激人颗粒细胞 cAMP 生成,不孕症和功能性子宫出血患者血清中  $\text{TNF-}\alpha$  显著增加。

#### 参考文献

- 1 彭如心等.《生殖与避孕》1994;14:412.
- 2 彭如心等.《基础医学与临床》1994;14:385.
- 3 Pitzel L. et al. Endocrinology. 1993;132:761.
- 4 Roby K. F. et al. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1092.
- 5 Bagavandoss P. et al. Bio Reprod 1990;42:367.
- 6 李雪岩等.哈尔滨医科大学学报 1996;30:79.

(收稿:1999-11-23)

8-12

## 细胞因子网络紊乱是疾病的 基本发病学机理

R363.14

广州市肿瘤医院(广州 510095) 申维玺  
中国医学科学院肿瘤医院(北京 100021) 孙燕<sup>①</sup>

[编者注] 申维玺 1981 年毕业于新乡医学院,1999 年毕业于中国协和医科大学、博士。长期从事恶性肿瘤内科治疗和中西医结合研究。1996 年在导师中国工程院院士孙燕教授指导下进行中医证本质研究。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、细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学机理等,并对阴虚证的本质进行了实验研究。结果初步表明,阴虚证本质是白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子等细胞因子,阴虚证的发病学机理是由于白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子等细胞因子的生物学活性相对升高,引起细胞因子网络紊乱的结果。

疾病是在致病因素的损害作用下,机体内出现的异常生命活动现象。现代医学对于

<sup>①</sup> 中国工程院院士现任中国医学科学院肿瘤医院内科教授,博士生导师,WHO 癌症部顾问。

人体疾病过程研究和认识的基本单元是“病”，其基本的疾病诊治模式是辨病治疗。现代医学的辨病治疗模式非常强调研究疾病的特殊性，试图从疾病的病因、发生发展机理、临床表现、诊治等诸方面都能找到每种疾病的特征。不可否认，这种辨病治疗模式具有许多优势，而且在许多方面业已取得了辉煌成就，但日益增多的证据表明虽然西医的每种疾病都各有其某些特殊性，但这些种类繁多的疾病却有着一些相同或相似的发病学机理。这些疾病最终在病人体内引起的病理变化和病理过程有许多相同或相似的变化规律模式。根据中医理论和相关的现代医学理论知识，作者设想：细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学机理，本文就此有关问题做一初步探讨。

### ●细胞因子与细胞因子网络

细胞因子 (Cytokine) 是细胞内基因诱导性表达的多肽，从生物体内信息传递的角度，细胞因子是生物体内一类重要的第一信使分子。目前已经发现的细胞因子有近百种，主要包括：白细胞介素类、干扰素类、肿瘤坏死因子类、集落刺激因子类、转化生长因子类，其它生长因子类、化学趋向性细胞因子类等。细胞因子与相应受体结合可引发一系列的生物学效应，在体内正常和异常的生命活动过程中均具有重要而复杂的生物学作用：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。控制炎症过程，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，有助于阐明疾病的发病学机理，有助于疾病的预防、诊断和治疗。

研究表明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，它们之间通过基因表达和合成分泌的相互调节、受体基因表达的相互调控、生物学效应的相互

影响而形成一个复杂的细胞因子网络 (cytokine network)。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。

### ●细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学机理

与神经系统和内分泌调节系统有所不同，细胞因子网络主要是在局部调节组织细胞的生物学功能，在体内各器官、组织和细胞的反应以及各种致病因素作用部位的病理反应等过程中起着重要的局部调节作用。但由于细胞因子网络的复杂性，目前人们对于疾病过程中的细胞因子网络的变化规律等所知甚少。

国内外的研究证明细胞因子与疾病的发生发展有着密切的相关关系，但细胞因子在疾病过程中的作用和地位至今未能给予科学地评价，疾病过程中的细胞因子网络紊乱的变化规律至今也未能正确地揭示。根据中医理论和相关的现代医学理论知识等综合分析，作者认为：虽然疾病的病因、疾病的种类繁多，但细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学机制（特别是各种慢性多基因病和获得性基因病），而细胞因子网络在体内形成一个自主性的调节回路和/或恶性循环样是各种慢性疾病在体内得以持续存在和发展的基本物质基础（本质）和分子机理——即慢性疾病的发展机理。据此，可将疾病的基本发病学机理和发病过程归纳如下：

1. 疾病的发生阶段和发生机理：现代医学对于各种致病因素作用于机体后通过什么样的信号传导通路和分子机理等引起疾病发生的这一关键问题的详细过程等了解尚少，根据目前已经积累的材料，各种外界环境因素引起多基因病和获得性基因病的发生发展可以分为以下两种基本方式：(1) 直接

作用方式：外界致病因素中含有一些信使分子等与相应受体或粘附等方式结合后，通过相应的信号传导通路引起细胞代谢和/或基因表达的改变，在体内引起一系列的级连病理变化，从而产生疾病的各种临床表现和病理变化。(2) 间接作用方式：一些外界致病因素本身含有的物质分子、抗原分子等，需要经过机体的适当处理、整合、转换为信使分子等后，再引起细胞代谢和/或基因表达的变化，在体内引起一系列的级连病理变化，从而产生疾病的各种临床表现和病理变化。如生物学致病因素（细菌、病毒等）侵入机体后，首先经过巨噬细胞吞噬等处理、转变为可以呈递的抗原、信使分子（如细胞因子、激素、神经递质）等后，再引起相应细胞发生代谢和/或基因表达的变化，从而产生疾病的各种临床表现和病理变化。由此可见，各种致病因素作用于机体后在体内引起一系列的级连病理变化和基因表达调控的改变，日益增多的证据表明在这一系列的级连病理变化和基因表达调控的变化中，细胞因子基因表达调控异常引起的细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学机理，是疾病发生发展过程中的病情演变的基本分子机理。对于急性疾病而言，当引起这种急性病发生的病因逐渐去除，疾病也可以相继痊愈；而对于慢性疾病过程，细胞因子网络往往会形成一个自主性的调节回路，进一步发展成为慢性疾病。

2. 疾病的发展阶段和发展机制：正如上述，在疾病的发生过程中体内存在着细胞因子网络紊乱的病理变化，由于细胞因子是具有第一信使分子性能的多肽、而且在体内是以网络形式存在的，具有形成自主性调节回路和/或恶性循环的基本条件，长期持续的细胞因子网络紊乱使得机体内负反馈调节细胞因子网络的机制和功能的缺陷和减弱，使得细胞因子网络形成一个自主性调节

回路和/或恶性循环，从而使得疾病得以在体内持续维持或进一步发展，即疾病发展的分子机理。实验研究表明许多慢性疾病过程中细胞因子基因的表达调控过程确实存在着正反馈调节的自主性调节回路<sup>[1]</sup>。因此，细胞因子网络紊乱并形成一个自主性调节回路是慢性疾病持续发展的基本发病机理，是各种慢性病难以治愈的根本原因。

### ●细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学机理的证据

疾病的发病学（Pathogenesis）是研究疾病发生发展过程的一般规律和共同机制的科学，作者认为细胞因子网络紊乱是疾病发生发展过程的基本、共同的发病学机理的理论和事实依据有：

1. 根据中医学理论和中西医结合研究结果：中医对于疾病过程认识的基本单元是“证”，其基本的疾病诊治模式是辨“证”治疗。中医证的数目很少，临床上主要的证不过十几种，也就是说，这些有限数目的证概括总结了人体各种疾病的发病学规律和病理变化规律模式。根据现代医学理论，中医的证是属于现代医学理论中基本病理过程范畴，是一类现代医学尚未认识的基本病理过程<sup>[2]</sup>。理论研究和初步的实验研究结果表明中医证的本质是细胞因子，中医证的基本发病学机理是由于细胞因子网络紊乱的结果<sup>[2-7]</sup>。据此，可以得出细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学机理，细胞因子网络的功能态失衡是引起疾病过程中各种病理变化的本质和分子机理。

2. 疾病过程中的因果关系和本质与现象的关系等哲学原理：疾病过程作为一种异常的生命活动现象，在它的发生发展过程中体内存在着一系列的级连病理变化，用哲学原理分析这些变化可以看出这一系列的病理变化是一个互为因果、相互影响、循环往复的过程，要区别其中那些变化是本质、那些

变化是现象或介质,是一个十分复杂而又困难的问题。根据哲学原理可知疾病的本质应是指引起疾病发生发展的物质基础,研究发现某些细胞因子可以引起相关疾病的病理变化,可以解释这些相关疾病过程中各种病理变化和临床表现发生发展的机理,符合疾病本质的哲学概念,这些细胞因子基因表达调控异常产生的功能态异常则是疾病发生的基本分子机理。据此可以得出细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学机理。

3. 细胞因子与疾病过程的密切相关性<sup>[1,3-7]</sup>:国内外研究已经充分证明细胞因子与疾病的发生发展过程有密切的关系,调节和治疗疾病过程中的细胞因子基因表达模式可以改变疾病的发展过程,起到治疗和治愈疾病的目的和效果。近年来细胞因子疗法已经发展成为一种新的治疗手段被用于自身免疫性疾病、肿瘤和感染性疾病等的治疗。这些相关的材料都支持细胞因子网络紊乱可能是疾病的基本发病学机理。

4. 疾病发生发展的一般规律:根据现代生物学、医学等科学理论,一种疾病发生后在体内得以维持和持续发展的基本条件和机理是需要形成一个自主性调节回路和/或恶性循环,慢性疾病之所以能在体内持续存在、难以治愈的基本原因和机理也正是由于它在体内产生了一个自主性调节回路。细胞因子是具有第一信使分子性能的多肽、而且在体内是以网络形式存在的,具有形成自主性调节回路和/或恶性循环的基本条件。实验研究表明许多慢性疾病过程中细胞因子基因的表达调控过程确实存在着反馈调节的自主性调节回路<sup>[1]</sup>。这些证据都说明细胞因子网络紊乱常并形成自主性调节回路是疾病发展的基本机理,是各种慢性病难以治愈的根本原因。

5. 基因与疾病的关系和细胞因子是具有第一信使分子性能的多肽:现代医学的不

断进展使人们深刻认识到,所有的疾病都是基因病。生命的物质基础是蛋白质,而蛋白质的代谢则是各种生命现象和疾病过程的本质。细胞因子是细胞内基因诱导性表达的多肽,在信号传递过程中具有第一信使分子的性能。可以诱导细胞产生特定的生物学效应,具备形成慢性疾病过程中的自主性调节回路的基本条件。而基因表达的其它种类的蛋白质,如酶蛋白、结构蛋白等都不具备第一信使分子的性能,其活性和数量的变化多是属于疾病过程中的继发性改变,不大可能是多基因疾病和获得性基因病的本质。据此,可以推测细胞因子是疾病发生发展的本质,细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学机理。

### ●疾病过程中几种重要的细胞因子网络紊乱的模式

辩证唯物主义认为自然界是可以认识的,自然界各种事物的变化和各种现象是有规律的。疾病作为一种异常的生命活动现象,它的发生发展过程也必然有着其本身的规律性。

生物学的不断进展使人们认识到:生物在长期的进化过程中和进行各种生命活动过程中,都较多地遵守“生物经济和效率”的一般规律。这就是说生物在亿万年的进化过程中,“生物学经济和效率”经历了严峻的考验、竞争和选择,最终得以生存的动物是生物经济和效率更高的动物种类。这种规律可在许多生物体的组成和生命活动现象中得到证明:如基因表达调控原理的高效性、组成 DNA 的硷基种类(主要有 4 种)和决定氨基酸的三联遗传密码子(3 种硷基)的经济性和高效性。如果生物界不遵守“生物经济和效率”的规律,如果组成 DNA 的硷基和决定氨基酸遗传密码子的硷基有 10 种,那么生物学发展到今天也还可能破译不出这些生物学的奥秘,生物学也不会有

今天如此的繁荣。

疾病的种类繁多,各种疾病过程中的细胞因子网络变化是否有其规律性?根据中医证理论,遵守“生物经济和效率”的一般规律等,从现代医学理论和长期的中医临床实践均表明疾病过程中的细胞因子网络变化是有规律的,其变化的数目也是有限的。来源于几千年的中医实践经验总结的证正是对疾病过程中细胞因子网络变化规律模式的经验总结。中医证的数目很有限,中医虚证只有阴虚、阳虚、气虚、血虚4种,重要的中医实证数目也很有限,这些证分别代表了一种细胞因子网络紊乱的变化规律模式,故中医证的数目基本反映了细胞因子网络变化规律模式的数目。如阴虚证代表由于白细胞介素1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子的生物学活性相对升高,而白细胞介素1受体拮抗剂(IL-1Ra)、IL-6、IL-4等细胞因子的生物学活性相对降低,从而引起的细胞因子网络紊乱的一种基本病理过程。血虚证代表由于红细胞生成素(EPO)、集落刺激因子(CSF)等细胞因子的生物学活性相对降低引起的细胞因子网络紊乱的一种基本病理过程。

虽然各种西医疾病过程中细胞因子网络紊乱的模式有限,但每种疾病在不同病人体内引起的细胞因子网络紊乱的模式却不是单一、固定的,都有多种不同的变化模式,而且这些变化还是一个动态过程。各型之间可以转化、也可以以复合的形式存在等。中医临床实践表明每种疾病常见的临床表现模式类型大约有4~6种,据此推测每种疾病约有4~6种不同的细胞因子网络变化模式。如结核病、糖尿病常表现为阴虚证、气虚证、气阴两虚证等,高血压病常表现为肝阳上亢证、血瘀证、阴虚证、气虚证、气阴两

虚证等,自身免疫性疾病可以表现为阴虚证、气虚证、气阴两虚证、阴阳两虚证等。由此可知,不同的西医疾病其基本的发病学机理在体内引起的病理变化可能是相同或相似的,这就是中医学“异病同证”的疾病发生发展规律;而相同的西医疾病,其基本的发病学机理在体内引起的病理变化可能是不同的,这就是中医学“同病异证”的疾病发生发展规律。“同症异证”发生的机理是由于机体遗传因素的差别引起的。

需要指出的是:迄今为止人类已经发现的疾病有几万种,根据基因与疾病的关系可以将疾病分为单基因病、多基因病和获得性基因病三大类。由于单基因病的发生是由于单个基因的突变引起的,其发生发展的本质和发病学机理与多基因病和获得性基因病有着显著的差别,故本文所述的疾病是指多基因病和获得性基因病,特别是指慢性多基因病和获得性基因病。

#### 参考文献

- 1 Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B - a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *The New England Journal of Medicine* 1997;336(15):1066-1071.
- 2 申维强,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.
- 3 Dinarello CA. Biologic basis for Interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87(6):2095-2147.
- 4 Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *The New England Journal of Medicine* 1993;328(2):106-113.
- 5 Wilson M, et al. Bacterial perturbation of cytokine networks. *Infection and Immunity* 1998;66(6):2401-2409.
- 6 Tilg H, et al. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunology Today* 1997;18(9):428-432.
- 7 Feldmann et al. Cytokine expression and networks in rheumatoid arthritis: rationale for anti-TNF $\alpha$  antibody therapy and its mechanism of action. *Journal of Inflammation* 1996;47:97-96.

(收稿:2000-04-21)