

学术探讨 ·

论中医证的化学本质是蛋白质和肽
及证本质的分子标准申维玺[△] 孙 燕

用现代医学理论阐明中医证的本质是实现中西医两种医学理论结合的基础,是实现中医药现代化的关键。为阐明证的本质,40 年来我国对各种可能是证本质的物质进行了较为全面的探索,如激素、酶、环 - 磷酸腺苷(cAMP)、环 - 磷酸鸟苷(cGMP)、三磷酸腺苷(ATP)、微量元素和神经递质等。但由于证本质的极其复杂性,迄今为止的研究虽然取得了许多成绩,观察到一些与证本质有关的现象和事实,但并未能明确阐明证的本质。

反思和总结 40 年的研究经验和教训,结合真核细胞基因表达调控原理、信号传导理论等现代医学最新理论,我们设想:从化学本质上,作为证本质的物质只能是蛋白质和肽类分子,而不应是其它化学本质的物质,本文提出这一假说,并对此做一初步探讨。

组成人体的物质与证本质

组成人体的物质可分为生物小分子和生物大分子。生物小分子包括水、无机盐等无机化合物和糖、脂肪酸、氨基酸、核苷酸等有机化合物。生物小分子的化学结构和功能较为简单:参与机体的新陈代谢过程,如微量元素和维生素作为酶的辅基等调节新陈代谢;本身作为神经递质或转变为激素等调节机体的生命活动,如酪氨酸可转变为甲状腺激素参与对机体能量和物质代谢的调节;与蛋白质等生物大分子结合起来组成人体的组织结构,如脂类和蛋白质是组成细胞膜的基本结构等;作为合成生物大分子的原料,如氨基酸可合成蛋白质,核苷酸合成核酸。

生物大分子包括核酸、蛋白质和酶。生物大分子有与生物小分子显著不同的生物学特性,它们是组成生物体的基本物质和完成细胞所有重要功能的分子。

蛋白质:细胞是生命的基本形态结构、机能、发育和遗传单位。细胞的各种结构如细胞膜、细胞核、线粒体等都是由较小的亚单位组成的,而这些亚单位的主要成份就是蛋白质。

生命科学研究的不断进展使人们认识到生命的物

质基础是蛋白质,而蛋白质的新陈代谢则是各种生命现象的本质。蛋白质作为酶的功能从一个侧面充分体现了这一点,酶能特异性催化一定的化学反应,对于机体的新陈代谢起着重要的作用,实际上生物体内新陈代谢中的各种化学反应都需要在酶的催化下才能完成。而除了少数核糖核酸具有酶活性外,生物体内所有的酶都是蛋白质。

核酸:核酸分为核糖核酸(RNA)和脱氧核糖核酸(DNA),DNA 携带着主宰细胞结构和生命活动的全部信息,RNA 则与信息的表达有关。基因是细胞内 DNA 分子中的一段核苷酸序列,它存在于细胞核和线粒体内,是一类只有 4 种碱基组成的单调而重复的物质结构,但其功能是极其强大的:是生物体遗传的物质基础;基因表达合成的酶控制着生物体内的各种化学反应和生化代谢过程;组成生物体的基本物质 - 蛋白质和肽就来源于基因。

蛋白质和基因是一个整体的两个方面:DNA 贮存着制造和决定细胞结构和功能的信息,但其功能是依靠其表达的蛋白质实现的。在正常条件下,DNA 可组成性地表达一些蛋白质和多肽,以执行生物体的各项基本生命活动。在病理条件下,DNA 可诱生性地表达一些应激类蛋白质和多肽,这些物质一方面可以阻断和(或)减轻致病因素对机体的损害作用;另一方面这些物质在一定条件下又可以引起机体组织器官的结构改变和功能受损,产生一些临床表现。

现代医学认为结构和功能是统一的,有结构改变就会有其功能表现,有功能改变就必有其结构基础。中医的证是一类病理生理过程,根据西医理论,这些病理改变和症状的产生必然会有物质基础。从组成人体的物质分子方面分析引起证的物质基础时,这些物质应当属于生物大分子,不大可能是生物小分子。

基因和疾病的关系与证的本质的

医学研究的进展使人们对疾病发生的机制等已经从系统、器官和细胞水平逐渐深入到基因分子水平,这些不同层次的认识并不是孤立的,而是相互联系的,只有从基因分子水平认识清楚疾病发生的基础,才有可能从整体水平上掌握疾病发生发展的本质和规律。

中国医学科学院肿瘤医院内科(北京 100021)

[△]现在广州市肿瘤医院内科(广州 510095)

几乎所有的疾病都是基因病,这一结论是近年来现代医学研究的重要进展。基因病可分为:(1)单基因病:这类疾病是由于单个基因结构和功能改变引起的疾病,如地中海贫血病等。(2)多基因病:这类疾病的发生是由于细胞内多个基因协同作用引起的,具有多基因遗传的特征,如高血压和肿瘤等。(3)获得性基因病:即病原微生物感染引起的疾病等,这类疾病是病原微生物的基因组与人体基因组相互作用并引起人体基因组结构与功能改变的结果,如获得性免疫缺陷病。

根据分子生物学理论,任何细胞外条件(如细胞间相互作用、气味、光线、药物、激素、神经递质等)的变化都会引起细胞内的反应。尽管引起细胞反应的刺激多种多样,但细胞发生反应的途径和机制则大多是相同或相似的:即是通过细胞表面的受体或感受器接受外界环境变化的信息,经过细胞内一系列信息转换系统和酶的级连反应传递给相应的反应系统,引起细胞内调节蛋白质和效应蛋白质的功能改变而导致细胞的快速反应;在此同时,有些信息则传递到细胞核内,调控(启动或关闭、增强或抑制)相关基因的表达,从而发挥缓慢而持久的调控细胞功能的作用。这些信息传导通路也是疾病中各种病理改变和临床表现产生的途径和机理。在急性疾病过程中,临床表现产生的主要原因是由于致病因素作用于机体,通过一定的信息传递途径引起细胞内酶的磷酸化和去磷酸化(激活或失活),从而引起细胞内一些快速的代谢改变和临床表现。在慢性疾病过程中,临床表现的产生主要是通过信息传递途径将信息传递到细胞核内,通过改变细胞基因的表达调控并产生一些应激类蛋白质等,引起缓慢而持久的代谢反应。因此在急性和慢性疾病中,其临床表现产生的原因和机理都与基因有密切关系,都是在基因表达产生的蛋白质和酶的作用下引起的,因此从根源上讲疾病过程中各种病理过程和临床表现的产生都可以归源于细胞内基因结构和功能的改变。

中医虚证是一类慢性病理生理过程,其发生规律也应符合西医理论中疾病过程的发生发展规律。根据基因与疾病的关系和疾病时临床表现产生的机理,证的发生发展无疑也应是基因病,即是由于基因结构和功能的改变而引起的。由于基因表达调控异常产生出一些应激类蛋白质和多肽,在体内引起一系列复杂的级连生化反应,产生许多中间介质而引起证的病理改变和证的证候。因此根据基因与疾病的关系可以得出证的本质应是基因表达产生的蛋白质和多肽分子。

中医证本质的功能标准

经过 40 年的研究,目前对于证本质的标准已经有

了较为一致的观点,即符合以下标准:(1)这些物质的生物学作用能够解释相应证的证候。(2)这些物质的生物学作用能够引起相应证的实验室改变。(3)临床上随着治疗和病情的进退出现证的动态变化时,这些物质亦应有相应的变化,甚至其变化的趋势可以预示随之而来的证候的变化。

从物质的功能态上分析,可以说这种标准是合理的,即证本质的标准主要依赖于该物质的生物学作用能够解释相应证的证候和实验室改变,在此作者愿将这种证本质的标准称为中医证本质的功能标准。

这种功能标准从直观上分析有其许多合理性之处,但这种标准只是对证本质表面现象的认识,具有一定局限性,即这种功能标准容易将证本质的研究方向引导到那些证的继发性改变(直接效应物质和中间介质)上,而难以发现证的真正本质来,不利于指导证本质的实验研究。如许多研究将前列腺素、微量元素、cAMP 等作为证本质去研究,实际上这些物质都不可能是证本质,而是证发生发展过程中的介质。

随着基因分子生物学等现代医学理论在中西医结合领域里的逐渐渗透,随着人们对证本质认识的逐渐深入,这种功能标准将会被能揭示其本质面目的证本质分子标准所代替。

中医证本质的分子标准

根据基因分子生物学等现代医学理论,可以给证做出以下的解释^(1~3):中医的证是机体在致病因素的损害作用下,某些组织细胞的基因表达调控失常,诱生性表达产生一些蛋白质和肽,如细胞因子等,组织中这些蛋白质和肽的含量、生物学活性相对或绝对升高,破坏了细胞因子网络调节系统的自稳态平衡,引起神经-内分泌系统也发生相应的继发性改变,在体内产生一系列异常的级连病理生理生化反应,从而引起证的证候和实验室改变,即中医的证。简言之,中医证发生的机理是由于细胞因子网络调节系统自稳态平衡破坏的结果,是一类细胞因子网络“功能态”失常的病理生理过程。

简言之,中医证的本质是一类具有信使分子性能的蛋白质和肽类分子。据此作为证的本质应符合以下标准:(1)从化学本质上,应是细胞内基因表达产生的蛋白质和肽类分子。(2)在体内具有信使分子的性能,应是细胞间信息传递的第一信使分子:如细胞因子等⁽³⁾。(3)其生物学活性可以解释相应证的证候和实验室改变,并能随着证的动态变化而相应改变。(4)动物和人体实验可以证明应用此种物质,或使用特定的药物和(或)方法等能在体内模拟出相应的功能态改变

时,可以诱生出相应证的证候和实验室改变。(5)使用抗体、受体拮抗剂等阻断该物质的生物学活性,或使用特定的方法等能达到恢复体内正常的功能态时,可以缓解或消除相应证的证候和实验室改变。(6)使用转基因动物等基因敲除或封闭相应基因功能的技术,可以证明无相应基因功能的动物和人不再患此种证。符合 1~5 条标准者可基本确定为相应证的本质,第 6 条标准可作为证本质的确定标准。

需要指出的是上述标准主要适用于中医虚证和慢性实证,如血瘀证等。虽然此标准也可用于急性实证,但作者目前尚不敢排除有些外源性的蛋白质有可能会作为某种急性热性病类实证本质的一部分。

我们提出阴虚证本质可能是白细胞介素 1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子⁽⁴⁾。如果将这种分子标准去评价阴虚证本质可以得出:IL-1 和 TNF 是细胞内基因诱生性表达的多肽;IL-1 和 TNF 是细胞间信息传递的第一信使;IL-1 和 TNF 的生物学活性可以解释阴虚证候和实验室改变;动物和人体实验证明使用 IL-1 可诱生出与阴虚相似的证候和实验室改变;动物和人体实验表明使用阻断 IL-1 和 TNF 基因表达的药物如糖皮质激素、反应停等可以缓解结核病等疾病过程中出现的阴虚证候。这些事实表明 IL-1 和 TNF 等符合证本质的分子标准,可能是阴虚证本质。

理论来源于实践,又可以被实践再检验,正确的理论可以指导实践。40 年证本质研究未能取得根本突破的主要原因之一就是没有正确的理论假说去指导实

验,因此讨论并创立正确的证本质理论对未来的实验研究将会产生指导作用,它将会使未来的实验研究减少盲目性。

科学研究的过程是实践 - 假说 - 再实践 - 理论这一模式,对于复杂的生命科学研究更是如此。现代科学研究的历程证明要解决一类重大的科学问题,如果没有正确的理论假说去指导,常难以取得预期结果;缺乏理论假说的指导还往往会使实验研究陷入困境,甚至提出“不可知论”的观点。回顾证本质研究的历程,可以说我国对证本质已经做了相当充分的研究,观察到许多与证本质有关的现象和事实,但遗憾的是至今仍未总结出其规律,创新性地提出一个理论假说去指导实验研究,这也是近年来证本质研究陷入困境的主要原因。实际上,面对如此复杂的跨越两种截然不同医学理论的证本质研究,如果没有正确的理论假说去指导,很难设想会真正发现和找到证的本质。

参 考 文 献

1. 申维玺阐释中医虚证本质. 1998 年 3 月 13 日《健康报》第 1 版.
2. 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.
3. 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;7(增刊):1-3.
4. 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.

(收稿:1998-10-20 修回:1999-03-17)