

【理论探讨】

中医证本质与内分泌激素关系的理论探讨^{*}

申维玺¹, 孙 燕²

(1. 广州医学院临床肿瘤研究中心 广州市肿瘤医院, 广东 广州 510095;

2. 中国协和医科大学中国医学科学院 肿瘤医院, 北京 100021)

关键词: 证本质; 激素; 细胞因子; 理论研究

中图分类号: R241.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-3250(2006)05-0327-03

1 激素的作用方式和特点

激素是由内分泌腺或散在的内分泌细胞合成和分泌的一类高效生物活性物质,是细胞与细胞之间信息传递的一类化学媒介,在人体的生理活动和病理过程中均具有重要调节作用。

激素的作用方式有三种:一是内分泌方式,二是旁分泌方式,三是自分泌方式。

激素的分类,一是含氮激素,二是类固醇激素,三是固醇类激素,四是脂肪酸衍生物。

激素的作用特点可以分为两类:一是激素的特异性调节作用,二是激素的非特异性调节作用。

激素的受体是指靶细胞上能识别并专一性地与某种激素结合,继而引起各种生物学效应的蛋白质。激素作用的特异性主要就是由于靶细胞膜或细胞浆内是否存在特异性的激素受体决定的。

2 激素不符合证本质的标准

虽然半个世纪的实验研究发现,在中医证的发生发展过程中,多种激素常有一定的异常变化,如阳虚证和气虚证时体内常有肾上腺皮质激素合成和分泌功能的降低,阴虚证时常有肾上腺皮质激素合成和分泌功能的增高。但是,长期的研究未能发现激素的生物学作用可以较好地解释某一种证的全部证候和实验室指标的改变,不符合中医证本质的标准。因此,从中医证本质的标准方面分析,激素不大可能是证的本质。

3 激素的作用特点与证的发生规律相冲突

中医的证出现在人类疾病的发生发展过程中,如血瘀证是出现于高血压病、冠心病、肺癌、自身免疫性疾病等的发生发展过程中,血虚证出现于再生障碍性贫血、缺铁性贫血、胃癌等的发生发展过程中。我们总结了证的发生具有以下三种规律:(1)证可以发生在以机体整体性功能紊乱或多系统病理学改变为特征的全身性疾病过程中,如阴虚证、气虚证

和血瘀证等可以发生在高血压病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和白血病等全身或多系统性的疾病过程中。(2)证可以发生在单一器官的弥漫性疾病过程中,如肝硬化、慢性肝炎等是肝脏单一器官的弥漫性疾病过程,这些疾病过程中常可以出现气虚证、阴虚证等;慢性肾炎、肾病综合征等是肾脏单一器官的弥漫性疾病过程,这些疾病过程中可以出现气虚证、血虚证和血瘀证等。(3)证还可以出现在单克隆细胞和少数克隆细胞病变的疾病过程中。癌症的发生是由于某种组织中单个细胞或少数几个细胞的基因发生突变引起的,以单克隆或少数克隆细胞的恶性增生为基本特征。在癌症的发生发展过程中,也常会出现各种证的表现,如在肺癌的发生发展过程中,可以出现气滞血瘀证、阴虚证和气阴两虚证等。

激素的主要作用方式是内分泌方式,大多数激素由特定的内分泌腺细胞合成和分泌进入血液后,可到达全身各个部位,与各种器官、组织和细胞广泛接触,发挥其生物学调节作用。激素的靶器官有特异性和非特异性靶器官两类,一般来说,肝脏、肾脏、肺脏、心脏和局部癌组织都不是激素作用的特异性靶器官和靶组织。如果将激素的这些作用特点与证发生的三种规律(证可以出现于全身性疾病、单一器官弥漫性疾病和单克隆的癌症三类疾病过程中)综合起来进行分析,很容易得出激素不大可能是证的本质。其理由是:如果说激素的异常是肝脏、肾脏、肺脏、心脏和癌症等疾病过程中引起中医证的本质,那么,这种由于激素异常引起的病变应当是除了单一的器官和组织(如单一的肝脏、肾脏、肺脏、心脏或癌组织等)的弥漫性病变外,其他各个器官也应出现相应的病变,但事实却明显不是这样。例如,如果说肾上腺皮质激素是肝硬化这种以肝脏纤维化病变为特征的全身性疾病过程中引起气虚证的本质,那么皮质激素的异常引起的病变应当除了肝脏的弥漫性

* 基金项目:科技部重大基础研究前期专项计划资助项目(2004CCC00200)

纤维化病变外,其他器官(肾、肺、心、脾等)也应出现相应的弥漫性纤维化病变,但事实却不是这样。

爱因斯坦说,理论必须与经验事实相符合。根据科学理论假说的评价性原则,如果科学理论假说与一种明显的科学事实不相符合,就可以否定或部分否定这个科学理论。证的发生规律与激素的作用特点不相符合的现象和事实有力地说明,证的本质不大可能是激素。

4 激素在证中的改变是属于继发性改变

疾病过程中的激素异常可以分为两类:原发性的激素分泌功能异常和继发性的激素分泌功能异常,两类疾病中激素的作用和地位具有明显不同。

激素的原发性合成和分泌功能异常可以引起特征性的疾病过程,如生长激素分泌增多引起的巨人症和肢端肥大症,肾上腺糖皮质激素分泌增多引起的柯兴氏综合征,甲状腺激素分泌增多引起的甲状腺功能亢进症等。继发性的激素合成和分泌功能异常主要见于内分泌系统和器官之外的其他系统、器官和组织的疾病过程中。如肝硬化发生发展过程中体内激素的异常改变及其机理是:(1)雌激素增多,雄激素减少,有时糖皮质激素亦减少;其机理主要是由于肝脏功能减退,对于雌激素的灭活功能减退,血液和组织中雌激素含量升高,通过负反馈抑制腺垂体的分泌功能,从而影响垂体-性腺轴和垂体-肾上腺皮质轴的功能,致使雄激素减少,糖皮质激素亦减少。(2)醛固酮和抗利尿激素分泌增多;其机理主要是由于在肝脏功能减退时,肝脏对醛固酮和抗利尿激素的灭活能力降低,导致继发性醛固酮和抗利尿激素分泌增多等。

从现代医学的角度,我们非常清楚肝硬化时激素的改变是属于继发性的改变,肝脏的炎性病变和纤维化性病变都不是由于激素的异常引起的,而是由于细胞因子的异常引起的。从证可以发生在慢性肝炎、慢性肾炎等单一器官组织的疾病过程中的特点分析,证候的出现是这些器官局部的病变引起的全身性病理变化,一般来说,证的这种全身性病理生理变化机制和特点应该与器官局部病变的病理生理变化机制和特点是相一致的。根据医学模式的惟一性原理^[1],站在中西医结合医学的角度,西医的病与中医的证具有统一性原理,器官局部的病变是原发性的改变,全身性的改变(包括激素的改变等)是属于继发性的改变,因此与人类疾病过程中激素的变化是属于继发性改变的性质相似,在证的发生发展过程中,激素的变化同样也应是属于证的继发性或伴随的反应性改变,而不会是本质的改变。

5 激素对于证候的调节是间接作用方式

神经系统可以调节内分泌激素的合成和分泌,

如下丘脑激素都是受着神经系统的调节,肾上腺髓质激素的分泌受着交感神经节前纤维的调节和支配;反过来,激素也能影响神经系统的功能,应用免疫组化方法已经证明脑内存在多种被认为是激素的一类物质,如促甲状腺激素释放激素(TRH)除了作为激素控制腺垂体分泌促甲状腺素(TSH)外,还广泛分布于其他脑区,参与抗抑郁、促觉醒、促运动和升体温等神经调节活动;细胞因子对于神经系统和激素也有影响,如白细胞介素1(IL-1)能作用于下丘脑而增加血中ACTH和糖皮质激素的含量;另一方面,糖皮质激素、ACTH和CRH等又可以直接或间接地参与免疫反应和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的反馈调节。例如,在急性免疫反应中产生的IL-1可使糖皮质激素分泌增多,而后者又可以负反馈抑制产生IL-1的细胞,减少IL-1的释放,以拮抗免疫系统的过度反应,防止自身免疫性疾病的发生。

虽然激素对于证的发生发展有着一定的调节作用,但其理论分析表明:激素对于中医证候的调节和影响不是直接的作用方式,而是属于间接的作用方式。也就是说,激素是通过调节细胞因子的基因表达水平起到调节和影响中医证候的作用,根据哲学原理和现代科学原理,激素不能被看作是证的本质。从阴虚证的日节律特征产生的分子机理可以较清楚地说明这一点。

阴虚证候具有明显的昼夜节律特征:在一日之内,清晨时阴虚证候最轻,上午较轻,中午后逐渐明显,傍晚和晚上最重,午夜后逐渐减轻;日日如此,形成了阴虚证的昼夜节律性。众所周知,肾上腺糖皮质激素的合成和分泌也具有明显的昼夜节律性,每日上午8~10时为分泌高峰,随后逐渐下降,午夜12时为低潮。日日如此,就形成了糖皮质激素的日节律特征。根据阴虚证的日节律与肾上腺糖皮质激素的日分泌节律特征恰恰相反的现象和科学事实,结合IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)的基因表达调控原理,经过仔细的理论研究,可以发现阴虚证候的日节律特征实际上是由于肾上腺皮质激素的分泌日节律引起的。

糖皮质激素抑制IL-1和TNF基因表达的基本原理和大致环节目前已经基本清楚^[2,3]。研究表明,糖皮质激素可以抑制许多转录因子和蛋白质反式作用因子,如AP-1和NF- κ B等的转录活性。在静息细胞内,糖皮质激素受体在细胞浆内与热休克蛋白(HSP)结合,以无活性的形式存在于细胞浆内,当糖皮质激素通过细胞膜进入细胞浆后,与其受体结合并激活受体后,糖皮质激素受体即与HSP解离,并与其受体结合物进入细胞核内,以同源二聚体形式结合在对类固醇反应靶基因上的糖皮质激素反应元

件上,从而激活或抑制某些相关基因的表达。对于 IL-1 和 TNF 而言,糖皮质激素可以抑制其基因的表达,使 IL-1 和 TNF 蛋白产生减少,从而可抑制或阻断 IL-1 和 TNF 的生物学活性。糖皮质激素抑制 IL-1 和 TNF 基因表达的分子机理,目前认为可能是糖皮质激素受体与 AP-1 和 NF- κ B 等转录因子之间的相互作用所致。当糖皮质激素激活其受体并与激活的 NF- κ B 结合后,一方面可以阻止 NF- κ B 等结合到细胞核内相关基因的 κ B 位点上,这种相互作用可以发生在细胞核或细胞浆内;另一方面,糖皮质激素也可以增加 NF- κ B 特异性拮抗因子 I κ B α 等基因的表达,增加其蛋白质合成,I κ B α 蛋白能诱导结合在靶目基因上的 NF- κ B 解离返回到细胞浆内,从而发挥阻断 IL-1 和 TNF 基因的表达。

糖皮质激素可以抑制 IL-1 和 TNF 基因的表达,使 IL-1 和 TNF 蛋白合成减少,生物学活性相对降低。因此,可以对于阴虚证的日节律特征做出这样的理论解释:由于体内肾上腺皮质激素具有明显的日分泌节律特征:早晨、上午最高,午后逐渐减少,晚上最低。当午夜之后、清晨、上午这一段时间内,体内糖皮质激素合成分泌量较多,可以有效地抑制细胞内 IL-1 和 TNF 的基因表达水平,从而使得阴虚证候较轻;当中午之后、下午、晚上这一段时间内,由于糖皮质激素合成分泌量较少,就不能再有效地抑制 IL-1 和 TNF 基因的表达水平,使 IL-1 和 TNF 蛋白产生量相对增多,从而出现阴虚证候。如此周而复始就形成了阴虚证候的日节律特征。

6 细胞因子与激素在炎症性疾病过程中的关系

类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和炎症性肠病等炎症性疾病过程与阴虚、气虚、血瘀证等密切相关。国内外大量的研究已经充分证明,在这些疾病的局部炎症过程的调节中,细胞因子起着决定性的作用,IL-1、TNF 等炎性细胞因子和白细胞介素 1 受体拮抗剂(IL-1Ra)、可溶性 TNF 受体、IL-4、IL-10 等抗炎性细胞因子是相互拮抗和斗争的两个矛盾方面,二者的平衡状态调节着局部组织内炎性酶蛋白、炎性介质等的生成和释放,也决定着这些疾病的发生发展过程。

人体是一个有机整体,局部的炎症过程常会引起全身的反应性改变。同样,在上述这些疾病过程中,局部组织的炎症过程肯定会引起人体的其他系统产生相应的反应和变化,内分泌系统的反应性变化主要是肾上腺皮质激素的反应性改变,在炎症早期常常表现为肾上腺皮质激素的反应性升高状态,

皮质激素的升高可以抑制 IL-1、TNF 等炎性细胞因子的基因表达水平,从而有助于炎症的控制。由此可以看出,在类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和炎症性肠病等炎症性疾病过程的调节中,炎性细胞因子、抗炎性细胞因子、肾上腺皮质激素三者共同调节着局部的炎症过程。

根据上述分析,如果说细胞因子是证的本质,那么糖皮质激素也应该是证的本质。但认真思考后,我们发现这种理由和事实只是问题的一个方面,问题的另一方面是在炎症性疾病过程中,特别是在单一器官的弥漫性炎症性疾病过程中(如肾炎、肝炎等),IL-1、TNF 等细胞因子是病变器官和组织内产生的炎性调节物质,是机体在病因的作用下,引起病变器官产生特异性病变的原发性改变,是动因,是起决定性作用的方面。而激素的改变则是由于 IL-1、TNF 等细胞因子引起的继发性改变,不是动因,是次要的方面。因此,激素不能被认为是证的本质,而细胞因子却应该被称为是证的本质^[4~7]。这一理论研究结论已经得到一些实验的证实^[8~10]。

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] Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B — a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases[J]. N Engl J Med, 1997, 336: 1066-1071.
- [3] Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, et al. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids[J]. J Leukocyte Biol, 1996, 60: 563-572.
- [4] 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.
- [5] 申维玺.再论中医证的本质是细胞因子[J].中医杂志,2002,43(12):888-891.
- [6] 申维玺,孙燕,刘晓燕,等.用现代医学理论阐明阴虚证的本质和发病学机理[J].医学与哲学,2005,26(11):67-69.
- [7] 申维玺,刘玉梅,刘晓燕.用现代医学理论阐明气虚证的本质和发病学机理[J].医学研究通讯,2005,34(10):6-8.
- [8] 申维玺,孙燕,张叔人.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.
- [9] 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性研究[J].中医杂志,2000,41(7):423-425.
- [10] 申维玺,孙燕,张叔人.肺癌细胞 IL-1 β 、IL-6、TNF α 、IFN- γ 与肺癌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.

收稿日期:2005-07-14

作者简介:申维玺(1958-),男,河南人,医学博士,主任医师,教授,从事恶性肿瘤的临床诊治和中医理论现代化的基础研究。