

用现代医学理论阐明气虚证本质和发病学机制*

广州医学院 广州市肿瘤医院 (510095) 申维玺 刘玉梅 刘晓燕

〔编者注〕 申维玺, 主任医师、教授。1981年毕业于新乡医学院, 1989年硕士毕业于北京大学, 1999年博士毕业于中国医学科学院。长期从事恶性肿瘤的诊断治疗和中西医结合基础研究。1996年在国内外首先建立了中医证本质是细胞因子的理论模型, 近年来在中西医结合基础研究方面取得了一系列研究进展, 发表了30多篇论文, 用现代医学理论系统地阐述了中医证的现代医学概念、病与证的关系, 复方中药的作用机制, 中医诊断和治疗疾病的现代医学原理等。

气虚证 (qi - deficiency syndrome) 是中医重要虚证之一, 气虚证本质研究受到中西医结合医学界的重视, 虽然我国数十年的气虚证本质研究取得了很多成果, 但至今仍未能完全阐明气虚证的本质。在中医证本质是细胞因子的理论模型指导下, 我们发现气虚证的本质可能是细胞因子。

● 气虚证本质研究的回顾及理性反思

实验研究发现在气虚证的发生发展过程中, 人体内各个系统大都发生了一定的异常变化: 神经系统的异常变化主要表现为交感神经兴奋性降低和副交感神经兴奋性偏亢的功能状态; 内分泌系统的异常变化主要表现为肾上腺皮质激素、性腺激素等分泌功能的紊乱; 免疫系统的异常变化主要有细胞免疫功能降低、B细胞分泌的免疫球蛋白类型转变为IgA等; 脾气虚证消化系统的异常变化主要有胃酸刺激唾液淀粉酶降低、胃肠粘膜萎缩、粘膜上皮IgA分泌细胞增多和D-木糖吸收排泄率降低等。

理性反思我国气虚证本质研究长期不能取得根本性突破的经验和教训, 可以认识到: 要从理论上阐明气虚证的本质, 必须首先能够从理论上辨别清楚气虚证时体内出现

的各种变化之间的相互关系。目前的研究发现气虚证时人体的神经系统、内分泌系统、免疫系统等都发生了一定的异常变化, 那么, 这些变化之间的相互关系是什么? 只有首先从理论上解决了这些科学问题, 然后进行验证性的实验研究, 才有可能真正阐明气虚证本质。

● 从理论上研究和阐明气虚证本质的有效途径

要从理论上阐明气虚证时各种变化之间的关系, 需要掌握以下两个领域里的知识: (1) 真核细胞基因表达调控原理、信号转导理论等医学最新理论, 这一领域里的知识可以掌握人类生命现象的调节过程。(2) 气虚证相关疾病发病学机制研究的新进展, 这些进展可为从理论上找到气虚证本质提供理论基础。在此基础上, 全面分析人类疾病的一般发病学机制和发病学过程, 将中医证的理论融入到人类疾病的整体发病学过程中, 这样就可以从理论上推断出证的各种变化的前后顺序和相互关系。正是基于这一理论思维途径, 我们辨明了气虚证时各种变化之间的相互关系, 发现: 在气虚证发生发展过程中, 细胞因子的变化是属于气虚证的本质性变化, 而其他变化或是属于细胞因子网络紊乱引起的继发性变化, 或是属于引起细胞因子网络紊乱的

“原因性”变化。

● 转化生长因子 β 的生物学特性

转化生长因子 β (TGF- β) 是一个细胞因子超家族, 包括许多类型的细胞因子。TGF- β 家族至少包括5种异构体: TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 4和TGF- β 5, 哺乳类动物细胞主要表达TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3三种类型。体内几乎所有正常和癌变的组织和细胞都能合成、释放某种TGF- β 家族成员。

TGF- β 是一类多功能的调节细胞生长、分化和功能的细胞因子。与其他许多细胞因子不同, 在细胞因子网络调节系统中具有较独特的地位, 虽然TGF- β 可以促进一些细胞的生长, 但TGF- β 在体内属于为数不多的细胞生长、增生和分化的负性调节因子, 可以抑制人体内许多类型靶细胞的生长和繁殖等。除调节细胞的生长和分化外, TGF- β 在人体内还具有其他广泛的生物学作用: 参与人体免疫功能 and 炎症反应的调节、抑制造血功能和许多上皮组织的增生, 促进某些类型细胞的凋亡等。

● 气虚证的本质可能是细胞因子

近年来, 我们在研究气虚证本质的过程中, 根据中医证本质是细胞因子的理论模型, 发现TGF- β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等细胞因子与气虚证有密切关系, 可能是气虚证的本质,

* 科技部重大基础研究前期专项资助, 项目编号 2004CCC00200

即:气虚证的本质是细胞因子,其发病学机制是由于机体在各种致病因素的损害作用下,TGF- β 、TNF等细胞因子的基因表达水平增强、生物学活性相对升高、从而引起细胞因子网络紊乱的结果;不同器官、组织中TGF- β 、TNF的生物学活性升高可以引起不同的病理学变化和临床表现:神经组织中TGF- β 、TNF的活性升高可以引起副交感神经兴奋性增强、交感神经兴奋性降低的异常功能状态;全身多系统和组织中TGF- β 、TNF的活性升高可以引起机体多器官功能和能量代谢的降低,从而出现乏力、少气懒言等;舌细胞中TGF- β 、TNF的活性升高可以引起舌体胖大和舌质淡等;胃肠道组织中TGF- β 的活性升高可以引起消化系统的多种异常变化:酸刺激唾液淀粉酶降低、胃肠粘膜萎缩、粘膜上皮IgA分泌细胞增多和D-木糖吸收排泄降低等;心脏组织中TGF- β 、TNF的活性升高可以引起脉搏虚弱无力等。

● 气虚证本质是TGF- β 等细胞因子的科学依据

1. 病与证的统一性原理:从统一医学的原理,病与证都是对于人类疾病过程的认识和反映,二者之间有着内在的本质性联系,即病与证的统一性原理。临床实践表明气虚证常出现于慢性肝炎、肝硬化、肾病综合征、特发性血小板减少性紫癜(IIT)和类风湿性关节炎等疾病过程中,根据病与证的统一性原理,可以得出:这些相关疾病的发病学机制和整体发病学过程中就包含了气虚证的本质和发病学机制。我们系统研究了与气虚证相关疾病的发病学机制和发病学过程,从中发现细胞因子网络紊乱是这些疾病过程中常具有的相同或相

似的发病学机制和发病学环节,从而提出了气虚证本质是细胞因子的理论研究结论。

2. TGF- β 等与致气虚证疾病的密切相关性提示其可能是气虚证本质:临床实践表明容易引起气虚证的典型西医疾病主要有慢性肝炎、肝硬化、慢性肾炎、肾病综合征和IIT等。研究表明TGF- β 、TNF等细胞因子在这些疾病的发生发展过程起着重要的作用。

(1) 慢性活动性肝炎、肝硬化:临床实践表明慢性活动性肝炎、肝硬化病人常有明显乏力、少气懒言等气虚证候,疾病好转和治愈后,气虚证候常随之缓解和消失。研究表明TGF- β 在慢性肝炎和肝硬化的发病学机制中起关键性的作用。表现为慢性肝炎和肝硬化中肝脏组织中TGF- β 的蛋白表达水平增强、生物学活性相对升高,吸引单核细胞进入肝脏组织,刺激间质纤维结缔组织增生,促进胶原与细胞外基质的形成,同时抑制胶原的降解等,从而引起肝脏组织的炎症性病变和纤维化等病理学改变。(2) 肾病综合征:肾病综合征常有明显的气虚证候。实验研究发现TGF- β 等与肾病综合征的发生和发展过程有着密切的关系,肾脏组织内的IgA沉积和纤维化的发生都与TGF- β 生物学活性的病理性升高有关。(3) IIT:IIT在病情的起始阶段常有明显的气虚证候。血小板和骨组织是人体内TGF- β 含量最丰富的细胞和组织,在维持血小板的功能、骨组织的结构和重建等都有关键性的作用。IIT病人的血小板中TGF- β 的表达水平增强、生物学活性升高,可以引起血小板的破坏加快和凋亡增多,从而引起血小板减少和皮肤紫癜等。TGF- β 等细胞因子与气虚证相关

疾病之间存在着密切关系的现象和事实说明TGF- β 等与气虚证也可能有密切关系。

3. TGF- β 细胞因子符合气虚证本质的判断标准:根据中医证本质的标准,作为气虚证本质的物质应当符合以下条件:这种(些)物质生物学作用可以解释气虚证的证候,包括气虚证的临床表现和实验室指标的改变;临床上随着治疗和病情的进退出现气虚证的动态变化时,这种(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气虚证候的改变。根据这一标准评价TGF- β 等细胞因子作为气虚证的本质时,可以得出:

(1) TGF- β 和TNF等的生物学作用可以解释气虚证的证候:神疲乏力、少气懒言:气虚证的主证和特征性临床表现。机体各个系统、器官和组织的生理活动都依赖于 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶提供能量, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的结构异常和(或)功能低下可以引起人体器官、组织和细胞功能的降低。实验研究发现TNF、TGF- β 可以抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的基因表达水平和生物学活性。气虚证时TGF- β 、TNF的活性升高,使得 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的基因表达水平和生物学功能降低,机体的能量代谢发生障碍,从而出现神疲乏力、少气懒言等证候。肌肉萎缩:中医学具有脾主肌肉和四肢的理论,气虚证病人常有肌肉萎缩、肌肉无力等表现。TNF、TGF- β 有明显的促进蛋白质分解、抑制蛋白质合成的作用,特别是TGF- β 对于肌肉的形成和重建等是一个作用很强的调节因子,其活性升高可以促进肌肉蛋白质的分解。因此,脾气虚病人常有肌肉萎缩的表现。舌体胖大、舌质淡:细胞膜上的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶是

维持正常的结构形态和功能活动的决定性因素,当其结构异常和功能发生障碍时,就必然会引起细胞的形态结构和功能障碍。TGF- β 、TNF可以抑制细胞膜上的Na⁺-K⁺-ATP酶的基因表达水平和生物学功能。气虚证时TGF- β 活性升高,舌细胞膜的离子转运功能发生障碍,大量钠离子滞留在舌细胞内,水份继发性地滞留在舌细胞内,所以舌细胞发生肿胀,体积增大,而发生舌体胖大、舌质淡等。脉虚无力:免疫组化研究表明心肌细胞常有很强的TGF- β 染色,提示TGF- β 在心肌细胞中起着重要作用。由于TGF- β 可以抑制心肌细胞膜Na⁺-K⁺-ATP酶等的基因表达和功能,使离子泵的功能障碍,可以引起心肌收缩力下降,从而出现脉虚无力。

(2) TGF- β 等的生物学作用可以解释气虚证实验室指标的改变:自主神经功能紊乱:临床和实验研究表明气虚证病人常有交感神经兴奋性降低、副交感神经兴奋性升高的临床表现和实验室证据。TGF- β 是神经组织等多种组织和细胞生长和功能的抑制剂,气虚证时神经组织中TGF- β 的活性升高会降低神经系统的功能状态,从而会引起交感神经兴奋性降低、副交感神经兴奋性升高的表现。内分泌激素分泌功能紊乱:气虚证病人常有激素分泌功能的紊乱,特别是肾上腺皮质激素、性腺激素等。TGF- β 具有复杂的调节激素合成和分泌的作用。实验研究表明TGF- β 对类固醇产生细胞,包括肾上腺皮质细胞、卵巢的颗粒细胞和睾丸的间质细胞具有重要的调节作用:在肾上腺皮质细胞,TGF- β 使皮质醇的基础性分泌和ACTH刺激的皮质醇分泌都减少了60%,使血管

紧张素II刺激的皮质醇分泌降低了70%~90%,通过抑制低密度脂蛋白的利用率,使皮质激素合成所需的胆固醇降低,减少17- α -羟化酶的表达,从而抑制皮质激素的产生;在甲状腺,TGF- β 可抑制甲状腺细胞合成释放T₃和T₄;在性腺,TGF- β 可以直接作用于睾丸和卵巢,抑制睾丸酮和雌二醇(E₂)的合成和释放。TGF- β 的这些生物学作用与气虚证时内分泌激素分泌紊乱的结果基本一致。细胞免疫功能降低:TGF- β 是一种强有力的免疫功能抑制剂,可以抑制胸腺细胞增生,抑制NK细胞、淋巴因子激活细胞和淋巴细胞的功能;TGF- β 还能拮抗多种细胞因子的作用,从而引起细胞免疫功能降低。体液免疫功能异常:TGF- β 可以抑制B淋巴细胞分泌IgG和IgM、促进免疫球蛋白的分泌类型转变为IgA。实验研究表明气虚证时体液免疫功能的主要改变是IgA产生增多,如在萎缩性胃炎伴气虚证时,胃粘膜中分泌IgA的细胞明显增多。这些实验研究结果与TGF- β 的生物学作用相符合。酸刺激唾液淀粉酶降低:实验研究发现脾气虚证常有酸刺激唾液淀粉酶降低的变化。TGF- β 是一个调节唾液腺上皮细胞生长的负性调控因子,具有抑制腺上皮细胞增生的作用,由于TGF- β 的表达增多,腺上皮萎缩,功能降低,从而可以引起在酸刺激后,唾液淀粉酶测定升高不明显。肠粘膜萎缩:肠粘膜是人体增生最为活跃的组织之一,小肠粘膜细胞大约24~72h就会更新一次。肠粘膜细胞的增生和交替受到许多细胞因子和生长因子的调节,其中TGF- α 等细胞因子是促进肠粘膜上皮增生的正调节因子,TGF

- β 等是负调节因子,可以抑制肠粘膜细胞的增生和凋亡,两类细胞因子共同调控着肠粘膜上皮的增生与凋亡。气虚证时TGF- β 的生物学活性升高,肠粘膜细胞增生负调节因子的功能占优势,使得肠粘膜萎缩,肠微绒毛减少。实验研究还发现使用体内参入3H-胸腺嘧啶核苷(3H-TdR)的放射性自显影方法,就脾虚证动物十二指肠粘膜上皮细胞的动力学变化进行观察,结果发现脾虚动物的肠粘膜细胞更新和周转比对照动物快,细胞增生后向绒毛顶端的移行速度在两组间具有明显差异,从而认为脾虚的实质是绒毛细胞的寿命缩短。这种现象与TGF- β 具有促进肠粘膜细胞凋亡的作用相符合。因此,气虚证时肠粘膜萎缩可能与TGF- β 抑制肠粘膜上皮细胞的增生和促进凋亡两种机制有关。D-木糖吸收排泄率降低:是脾气虚证的重要实验室检测指标。其发生机制是由于气虚证时TGF- β 的活性升高,肠粘膜萎缩,肠微绒毛减少,肠粘膜上皮吸收功能减退,从而引起D-木糖吸收排泄率降低。

(3) TGF- β 等可以随着气虚证候的变化而变化:慢性肝炎、肝硬化、肾病综合征等是容易引起气虚证的典型疾病,实验研究表明TGF- β 、TNF等与这些疾病的活动性有较密切关系,在活动期和进展期,TGF- β 、TNF基因表达水平增强,在静止期,TGF- β 、TNF恢复为正常。这些研究资料间接说明TGF- β 、TNF等会随着气虚证的发生发展而发生相应变化。

根据中医证本质是细胞因子的理论模型,综合上述多方面证据,我们认为TGF- β 、TNF等细胞因子可能是气虚证的本质。

(收稿:2005-04-25)