

· 专题论坛 ·

中医证本质研究的反思及有关问题的探讨

申维玺

(广东省广州市肿瘤医院, 广东 广州 510095)

关键词: 中医证; 证本质; 细胞因子

中图分类号: R228 文献标识码: B 文章编号: 1005-5304(2004)01-0011-03

中医证的概念、证的本质、复方中药的作用机理和物质基础等是中医药学的关键科学问题,但其中以证的本质最为重要。用现代医学理论阐明中医证的本质是实现中西医理论结合的基础、揭示中医药理论科学内涵的关键和复方中药作用机理的前提。

近年来,我们在中医证本质研究的过程中提出了中医证的本质是细胞因子,其基本发病学机理是由于细胞因子网络紊乱的结果^[1-8]。由于这一问题的复杂性,迄今为止仍有一些学者未能理解这一科学假说的基本内涵^[9]。笔者现就中医证本质研究有关的几个重要问题进行理论探讨。

1 中医证本质研究的回顾

近半个世纪以来,我国政府在中医证本质研究方面投入了巨大的人力和财力,对于各种有可能是证本质的物质都进行了较为充分的研究,并取得了不少成绩,观察到许多与中医证本质有关的现象和事实^[10-12]: 证与植物神经系统功能紊乱。临床实践表明,在证的发生发展过程中,植物神经系统的功能状态常有一定的异常改变,如阴虚证患者常有交感神经-肾上腺髓质功能兴奋性增强的临床表现。实验研究也发现,阴虚证患者血中去甲肾上腺素、肾上腺素等常有升高。而在阳虚证时则常有植物神经功能兴奋性降低的临床表现和实验室改变。证与激素分泌功能失调。内分泌激素与证关系的研究报道很多,许多研究报道虚证时常常有激素分泌功能的异常,特别是下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴、下丘脑-垂体-性腺轴的功能失调等,如大多数研究结果表明,阴虚证时肾上腺糖皮质激素分泌较正常增高或在正常范围内偏高。证与免疫功能紊乱。证与许多自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病等)的发生发展过程密切相关。实验研究发现,各种虚证患者常有免疫功能的紊乱和降低,如阴虚证常有细胞免疫和体液免疫功能的降低,阴虚证缓解后,免疫功能也常会随之而恢复。与虚证相比,实证时机体免疫功能的变化常较轻或不明显。证与环-磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)。cAMP/cGMP是细胞内信号传导过程中的第二信使分子类物

质。在中医证本质的研究过程中,一度曾将cAMP和cGMP认为可能是阴阳的本质,并进行了大量的实验研究。结果发现虚证患者血中cAMP、cAMP/cGMP比值常有一定的异常变化。如阴虚证患者血中cAMP常有升高、cAMP/cGMP比值升高;阳虚证患者血中cAMP常有降低、cAMP/cGMP比值降低。证与其它实验室指标。研究表明,阴虚证时血和头发中锌含量下降、铜含量升高、锌/铜比值降低。许多研究还探讨了虚证与三磷酸腺苷、酶的含量和活性等相关关系,结果发现在阴虚证发生发展中这些实验室指标大都有一定的变化。

综上所述,虽然我国在中医证的本质研究方面取得了不少成绩,但迄今为止,我们并没有真正揭示出证的本质。总结近半个世纪的研究结果,我们可以发现在中医证的发生发展过程中,人体的神经系统、内分泌系统、免疫系统及各器官、组织和细胞等的结构和/或功能大都发生了一定的变化,其相应的实验室指标也大都发生了相应的改变,但并未能找到证本质的特异性指标(金指标)。

中医证的本质研究,就是要用现代医学理论揭示出中医证理论中蕴藏的科学内涵、阐明中医诊断和治疗各种证及其相关疾病的分子机理,使得国外医学界能够理解中医证的理论和复方中药治疗证及相关疾病的分子机理,从而使中药走向世界医药市场。由于半个世纪的中医证本质研究未能取得突破,使得一些学者对于证本质的研究和阐明存在着较多困惑和不解^[13-15],甚至提出了中医证本质的“不可知论”的悲观论点。如有学者认为证候的硕大内涵所引发的不确定性,使得任何一个或一组现代医学指标都很难具有特异性,证的本质可能不是实物粒子和物质成分,因为物质现象的本质与物质现象的物质基础不是一回事,物质现象的本质不能归结为某种特异性的实物粒子。

2 中医证本质研究的反思和理论分析

如前所述,目前的研究发现在中医证的发生发展过程中,人体的神经系统、内分泌、免疫系统及各器官、组织和细胞等的结构和/或功能大都发生了一定的变化。面对如此广泛的变化,人们不禁要问:在这一系列的复杂变化中,哪些变化是属于原因?哪些变化是结果?哪些变化是属于原发性的变化?哪些是继发性的变化?哪些是属于本质性的变化?哪些又是属于现象和介质性的变化?这是我们研究和阐明证本质过程中

基金项目: 广州市科技局课题(2001-Z-065-01-6)

必须首先回答和解决的一个基本问题。

理性地思考后我们会发现：要解决这些问题单纯依靠实验研究是不行的，关键是要进行系统的理论分析研究，在全面掌握中医和西医两种医学新理论、新进展的基础上，从整体上把握住人类疾病的整体发病学过程，运用哲学原理、逻辑思维方式和生物模式分析等理论研究方法，从理论上分析和归纳出中医证发生发展过程中各种变化之间的关系，辨别清楚哪些变化是属于本质，哪些变化是属于现象和介质，哪些变化是属于原发性的变化，哪些是继发性的变化等，然后在正确的理论指导下进行验证性的实验研究，才有可能逐步揭示出证的本质^[8]。

为什么理论研究在中医证本质的研究过程中起着关键性的作用？这是因为中西医是两种截然不同的医学理论体系，如果不能从理论上找到二者的结合点，在理论研究方面首先取得突破，无针对性地选择一个（组）实验室指标单纯进行探索性的实验研究是很难取得成功的，我国近半个世纪的研究历史已经充分证明了这一点。回顾阴虚证本质的研究过程，我们也深深体会到了这一点。在研究阴虚证本质的起始过程中，我们思考着这样一个问题，为什么在结核病、肺癌、自身免疫性疾病等疾病的发生发展过程中常会出现“相同或相似”的阴虚症候群？根据科学的基本原理，这种“异病同证”现象说明在这些不同疾病的发病学过程中存在着某些“相同或相似”的发病学机理和发病学环节。由于这个相同或相似的发病学机理（环节）使得这些不同种类的疾病出现了相同或相似的阴虚症候群。据此，我们提出在阴虚证相关疾病的发病学机理和整体发病学过程中就包括了阴虚证的本质和发病学机理。如果我们能从整体上掌握阴虚证相关疾病的发病学机理和发病学过程，从中找到这些疾病中共同的发病学机理（环节），就可以从中发现阴虚证的本质和发病学机理。正是根据这些科学的理论研究和思维方法，我们在系统回顾了我国近几十年阴虚证本质研究积累的资料的基础上，通过比较分析，发现了细胞因子网络紊乱是这些疾病中共同的发病学机理和发病学环节，从而得出了阴虚证的本质是细胞因子，其基本发病学机理是由于白细胞介素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、引起细胞因子网络紊乱的结果^[4-5]。

3 中医证本质假说的内涵及有关问题的探讨

我们提出：中医证的本质是细胞因子，其发病学机理是由于机体在各种致病因素的损害作用下，细胞因子基因表达调控异常引起细胞因子网络紊乱的结果；由于细胞因子调控网络的紊乱，引起机体各个系统、器官、组织和细胞都发生一系列的继发性变化，从而出现中医证的各种病理学改变和临床表现。为便于理解和澄清这一科学假说的基本内涵，笔者在此就有关的几个问题分析和探讨如下。

3.1 中医证的病因与证的本质是两个不同的概念

临床实践表明，各种疾病都可能会出现中医的证，从中西

医结合医学的原理和角度，可以说引起各种疾病的病因也就是证的病因。因此，证的病因是非常多的，如各种细菌感染和病毒感染、精神因素、环境和气候因素、体质因素等。根据哲学原理和现代医学原理等，上述各种证的病因并不是证的本质，证的本质是由于在这些致病因素的作用下，细胞内基因表达产生的蛋白质和肽类物质^[8]。因此，证的病因与本质是两个截然不同的概念，不能混淆。

3.2 不能机械地理解为某种证的本质就是某一种或几种细胞因子

目前，发现细胞因子网络中的相关蛋白已达数百种之多，可以分为白细胞介素类、肿瘤坏死因子家族、干扰素家族、集落刺激因子家族、转化生长因子家族和化学性细胞因子（chemokines）等。虽然我们提出中医证的本质是细胞因子，但是并不能机械地认为某种证的本质就是某一种或几种细胞因子。其实，这一科学假说的基本内涵是：中医的证是机体在各种致病因素的损害作用下，细胞因子基因表达调控异常，细胞因子网络中某些细胞因子的基因表达相对增强、生物学活性相对升高，而与之相拮抗的细胞因子（群）不能有效地与之相拮抗，从而引起细胞因子网络平衡失调的结果。因此，证的发病学机理是由于细胞因子网络整体性功能紊乱的结果。如我们提出阴虚证的本质是IL-1、TNF等细胞因子，这决不意味着阴虚证的本质就是这两种细胞因子。其基本含义是指在各种致阴虚证病因的损害作用下，IL-1、TNF等细胞因子的基因表达相对增强、生物学活性相对升高、引起了细胞因子网络整体性紊乱的结果，从而出现了阴虚证。不过，目前的资料表明，在证的发病学机理中，某些细胞因子确实起着关键性和决定性的作用，如在阴虚证的发病学机理中，IL-1、TNF等细胞因子起着关键性的作用。

3.3 中医证的发病学机理的“异质性”很强

虽然人类许多疾病的病因和种类（命名）相同，但其发生发展过程、治疗效果、预后等方面却有很大的差异，在医学中常将这种现象称为“异质性”（Heterogeneity）。由于细胞因子网络的极其复杂性，各种细胞因子之间具有复杂的相互关系。虽然我们提出中医证的本质是细胞因子，其基本发病学机理是由于细胞因子网络紊乱的结果，但这并不意味着说每一种疾病和/或每一个患者出现某种证时，其发病学机理都是完全相同和均一的。实际上，不同种类的疾病和/或同一疾病的不同个体出现某种证的发病学机理是有差别的，也就是说，从发病学机理方面分析，中医的证是一类“异质性”很强的基本病理过程。

现以阴虚证为例说明证的发病学机理的异质性。我们提出阴虚证的发病学机理是由于IL-1、TNF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。系统的理论分析后可以得出以下诸多情况都可以引起IL-1、TNF的生物学活性相对升高的这种特定基本病理生理状态。如单纯IL-1的基因表达增强、生物学活性升高；单纯TNF的生物学

活性升高 ;IL-1 和 TNF 的生物学活性共同升高 ; 与 IL-1 、 TNF 具有协同效应的细胞因子的生物学活性相对升高 ; 与 IL-1 、 TNF 具有拮抗效应的细胞因子的生物学活性相对降低 ; 还由于细胞因子发挥生物学效应是通过与受体的特异性结合后产生的。从理论上分析还有以下这种可能性 : 尽管各种细胞因子的基因表达水平都正常, 但由于细胞因子受体的基因表达异常也可能会引起 IL-1 、 TNF 生物学活性相对升高的病理生理状态等。将阴虚证发病学机理的理论可能性和临床实际情况有机地结合起来, 就很容易理解阴虚证发病学机理的异质性。有些疾病和患者阴虚证的发病学机理可能是由于单纯的 IL-1 或 TNF 的基因表达水平增强、生物学活性相对升高引起的 ; 有些疾病和患者可能是由于 IL-1 和 TNF 的生物学活性共同升高引起的 ; 有些疾病和患者可能是由于与 IL-1 、 TNF 具有相互作用的细胞因子基因表达异常引起的 ; 有些患者可能是由于相应的细胞因子受体基因表达异常引起的等。由此, 我们不难看出中医证的发病学机理是相当复杂的, 具有很大的“异质性”, 并不是单纯由一种或几种物质决定的生命现象, 如果不能从整体上把握住证的本质, 试图简单地用几个实验室指标去研究和阐明证的本质是难以取得成功的。这不仅是我国中医证的本质研究近半个世纪不能取得突破的原因, 也是中医证本质的实验研究结果中常会出现差异的根本原因所在, 更是一些学者对于证本质研究感到困惑和不解的主要原因之一^[11~15]。

3.4 要正确理解和认识中医证候变化的整体性和复杂性以及细胞因子网络在人类疾病中变化的普遍性和规律性

中医证的理论确实十分复杂, 其证候的变化包括了机体的各个系统、器官等的结构和/或功能的变化, 对于仅仅就细胞因子网络的改变就能引起证的如此复杂的整体性变化, 一些学者感到难以理解。另外, 还有些学者认为, 在各种疾病和各种证的发生发展过程中都会有细胞因子的改变, 那么, 如何能说细胞因子是证的本质呢? 消除上述诸多疑问的关键是要正确理解人体是一个有机的整体, 各个系统、器官、组织等之间存在着密切的相互影响和联系, 其中一个系统(环节)的原发性变化都会引起其它各个系统(环节)的继发性变化。虽然中医证候的变化非常复杂和繁多, 但只要能全面掌握人类疾病的整体发病学过程, 辨别清楚各种变化中之间的相互关系, 就可以从理论上确定出哪些变化是属于本质性的变化, 哪些是现象和介质, 哪些是属于原发性的变化, 哪些是继发性的变化。根据哲学原理和现代医学的基本原理, 通过系统的理论分析后可以得出在中医证的一系列复杂变化中, 细胞因子网络的变化是属于证本质性的改变, 而其它的变化则是属于证的现象、介质和/或继发性的变化等^[5~8]。关于人类各种疾病过程中都有细胞因子变化的疑问和不解, 毫无疑问, 在各种疾病和各种证的发生发展过程中都会有细胞因子的改变, 这就是疾病过程中细胞因子变化的普遍性。但根据辩证唯物主义认识论的观点, 自然界各种事物的变化都是有规律的, 人类疾病

的发生发展也是有规律可寻的。因此, 在认识到细胞因子网络变化普遍性的同时, 还要认识到细胞因子网络变化的特殊性和规律性, 虽然各种证中都有细胞因子的变化, 但是它们的变化是有差别的, 也是有规律的。从中西医结合医学的原理和角度, 中医的证(主要是指虚证、部分实证)正是对于人类疾病过程中细胞因子网络变化规律的概括和总结。不同的证代表了人类疾病过程中不同的细胞因子网络变化规律模式, 每一种证都代表了一种特定的细胞因子网络变化规律模式。如结核病、糖尿病、自身免疫性疾病等过程中出现阴虚证代表了这些不同疾病中都出现了相同或相似细胞因子网络的变化规律模式, 这种模式的基本特征是以 IL-1 、 TNF 等细胞因子的基因表达水平相对增强、生物学活性相对升高, 从而出现细胞因子网络的紊乱和功能态平衡失调。

参考文献 :

- [1] 申维玺. 分子生物学理论技术是架起中西医结合的桥梁 [J]. 新中医, 2000, 32(4) : 3.
- [2] 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 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(11) : 696.
- [3] 申维玺. 论中医证的现代医学属性和概念 [J]. 中医杂志 2001, 42 (5):307.
- [4] 申维玺, 孙 燕. 用分子生物学理论阐释阴虚证本质 [J]. 医学研究通讯, 1998, 27(8):1.
- [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.
- [6] 申维玺, 孙 燕, 张叔人, 等. 白细胞介素 1 等细胞因子与阴虚证本质关系的研究 [J]. 中医杂志, 2000, 41(7) : 423.
- [7] 申维玺, 孙 燕, 张叔人. IL-1a 、 IL-1b 基因 mRNA 表达水平与肺阴虚证本质相关的研究 [J]. 医学研究通讯, 2000, 27(8) : 5.
- [8] 申维玺. 论中医证本质的科学内涵 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(6):10.
- [9] 张立华, 高学功. 中医证的现代医学属性和概念之浅见 [J]. 中医杂志, 2002, 43(4):250.
- [10] 施 杞, 王文健. 现代中医药应用与研究大系 (20) [M]. 上海 : 上海中医药大学出版社, 1995.12.
- [11] 杨维益, 王天芳, 陈家旭. 关于中医证的概念及其定义的思考 [J]. 中医杂志, 1996, 37(6) : 370.
- [12] 王洪奇, 许有玲. 面向 21 世纪中医基础理论研究的现状和未来 [J]. 北京 : 军事科学技术出版社, 1999.1.
- [13] 梁茂新, 刘 进, 徐月英. 中医证研究的困惑与对策 [M]. 北京 : 人民卫生出版社, 1998.20.
- [14] 佟 丹. 必要的转化 - 证候实质研究的思考 [J]. 医学与哲学, 1996, 17(8):434.
- [15] 祝世讷. 阴阳的本质究竟是什么 [J]. 山东中医学院学报, 1996, (1):2.

(收稿日期 : 2003 - 06 - 12)