

# 再论中医证的本质是细胞因子

申 维 玺\*

主题词 证候/病理生理学 细胞 @ 细胞因子

1996年我们提出“中医证的本质是细胞因子、其基本发病学原理是由于细胞因子网络紊乱的结果”。近年来笔者相继发表了一些论文阐释了这一科学假说<sup>[1~11]</sup>,由于这一问题关系重大,经过探讨、获得共识后将会对我国的中医药现代化基础研究产生方向性的指导作用。因此,本文就这一科学假说的逻辑推理过程、理论和事实依据等问题再次进行理论探讨,希望能引起学术界的共同思考和争论。漏误或欠妥之处,请同道指正。

## 1 中医证的化学本质是蛋白质和肽类分子

中医的证属于现代医学病理生理学中基本病理过程的范畴<sup>[13]</sup>。从中西医结合医学的角度,证是一类由多种病因引起、出现于相关西医疾病过程中的基本病理过程,如阴虚证是常出现于结核病、自身免疫性疾病、高血压等疾病中的一种基本病理过程,气虚证是常出现于肝硬化、慢性肝炎、肾病综合征等疾病中的一种基本病理过程。这些不同的疾病过程中出现相同的证(异病同证)说明它们的具有相同或相似的发病学机理(发病学环节)和病理变化规律模式,因此阐明证的本质也就是掌握了相关疾病的共同的发病学原理(发病学环节)及其病理变化规律。

中医证本质的科学内涵笔者已进行了阐述,证确实存在着可以称为证本质的物质基础<sup>[11]</sup>。随着现代医学对于生命现象和疾病过程的研究不断深入,人类逐渐认识到,“生命的物质基础是蛋白质,而蛋白质的代谢则是所有生命现象和疾病过程的本质;所有的疾病都是基因病”。根据现代生物医学的这些科学论断可以对于证的本质做出下述推论:从基因和蛋白(肽)分子水平研究和寻找证的本质是一条科学、合理的途径和思路;证的化学本质只能是蛋白质和肽类分子,而其它化学结构的物质分子,如糖类、脂类、小分子类物质等都不可能是证的本质<sup>[3]</sup>。回顾我国几十年证本质的研究历史,可以看出,我们并没有认识到这些基本问题,以致走了不少弯路,将一些不大可能是证本质的物质,

如环—磷酸腺苷(cAMP)、环—磷酸鸟苷(cGMP)、神经递质等作为证的本质去研究。

## 2 蛋白质的分类与证的本质

蛋白质(肽)是人体内最重要的生物大分子,功能复杂,种类繁多,根据蛋白质的结构特点可以分为简单蛋白质和复杂蛋白质,随着人类对于蛋白质研究和认识的深入,目前其分类已经进入了结构与功能相互联系阶段<sup>[12]</sup>。如果证的化学本质是属于蛋白质和肽,那么哪一类蛋白质有可能是证的本质呢?

非活性蛋白质:这类蛋白质在体内主要起保护和支撑作用的功能,如胶原蛋白、角蛋白、弹性蛋白、丝心蛋白等,从其功能特点可以看出这类蛋白质不可能是证的本质。

活性蛋白质:包括酶、膜蛋白、受体蛋白、细胞因子、肽类激素、防御蛋白、运输蛋白等。从理论上可以推断出证的本质应属于这类蛋白,由于如结构蛋白、受体蛋白、运输蛋白、防御蛋白、膜蛋白等或是细胞的结构成分、或是被动地接受和传递信号,或是起运输和防御作用等,这些种类的活性蛋白都不大可能是证的本质。酶、肽类激素、细胞因子在体内具有重要的生物学调节功能,它们与证本质的关系需要进行仔细的理论分析。笔者认为酶和肽类激素等都不大可能是证的本质。

2.1 酶不可能是证的本质:酶是一类生物化学反应催化剂,体内各种生化代谢反应都是在酶的催化作用下完成的。根据酶与疾病的关系,酶病可以分为遗传性酶病和获得性酶病两类。

证是一类由于多种病因引起、出现于许多相关疾病过程中的后天获得性的基本病理过程,如阴虚证是出现于结核病、感染性疾病、自身免疫性疾病等疾病中的一种基本病理过程。这说明结核杆菌、一些细菌和病毒感染、自身抗原的变化、热性中药等都可以作为阴虚证的病因,因此中医的证不属于遗传性酶病。证常出现于一些弥漫性脏器损害的西医疾病过程中,如气虚证常发生在弥漫性肝硬化、慢性肝炎、肾病综合征等的发展过程中。这些疾病相应脏器的病理解剖学病变大都是弥漫性的细胞病变,而不是单个或少数几个细胞,因此证也不符合获得性酶病的特征。另外,绝大多数酶都存在于细胞内,一般情况下细胞内酶的活性受到细胞外第一信使分子、细胞内酶作用底物等的调控。由于

\* 广州医学院临床肿瘤研究中心、广州市肿瘤医院,广州市麓湖路横枝岗78号(510095)

收稿日期:2001-08-08

酶不具有第一信使分子的性能,难以形成慢性疾病过程中的自主性调节回路,迄今为止的研究也未能发现任何单一酶的生物学活性可以解释证的证候和实验室改变。以上诸多现象都表明酶不大可能是证的本质。

广义地讲,人体各种疾病过程中出现的病理变化和临床表现都是由于人体代谢的异常引起的,而机体代谢的异常又都是由于酶的代谢异常引起的。因此,在各种单基因病、多基因病和获得性基因病的发生发展过程中,都必然会有一系列酶含量和酶活性等的异常变化,但这些疾病中出现的酶的异常变化是由于致病因素作用于人体后引起的伴随性、继发性变化,而不是疾病发生发展的本质。在证的发生发展过程中,人体内也存在着许多酶的继发性变化,虽然酶不可能是证的本质,但各种证候的产生都是由于酶的代谢异常引起的。

2.2 肽类激素不可能是证的本质:激素可以分为肽类激素与非肽类激素两类,肽类激素是细胞内基因表达产生的。激素在体内具有第一信使分子的作用,在人体的生理活动和病理过程中均具有重要的调节作用。40多年的研究虽然发现证与一些激素分泌功能紊乱有关。但笔者的研究表明激素不符合证本质的标准,不大可能是证的本质(另文讨论)。

综上所述,在排除了酶、肽类激素等可能是证的本质后,就只有细胞因子可能是证的本质的理论推断。

### 3 细胞因子是中医证的本质

经过上述逻辑推理过程结合下列相关的理论和事实证据,笔者认为,中医证的本质是细胞因子。其基本发病学原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。

3.1 “病与证的统一性”原理:西医对于人类疾病过程认识的基本单位是病,中医则是证。病的概念是由特定的病因、发病学机理、病理变化和临床表现等组成的集合体。证实际上是一类有一定规律性和特征性的症状和体征集合体(症候群)。但病与证都是对于人体疾病过程的认识和反映,二者有着必然的内在本质联系,我们要用西医理论阐明证的本质,从思想上必须科学理解和正确认识“证与病的统一性”原理。也就是说,与证相关疾病的发病学机理和临床表现产生的分子机理也就是证的发病学机理。如果现代医学能够揭示出相关疾病的发病学机理,证的本质和发病学机理也就可以迎刃而解了。如阴虚与结核病、自身免疫性疾病、高血压等密切相关,因此,这些疾病的发病学机理就是阴虚证的发病学机理,这些疾病的临床表现产生的分子机

理也就是阴虚证候产生的分子机理。

随着人类对于真核细胞基因表达调控原理、信号传导基本过程等研究的深入,目前对于疾病的发病学机理已有较多了解,发现细胞因子在疾病发生发展中起着关键性作用<sup>[15~20]</sup>。根据现代医学理论知识结合中医证的理论,我们可以总结出疾病的基本发病学过程<sup>[8,11]</sup>。从疾病的发病学整体过程我们可以看出:细胞因子基因表达调控异常引起的细胞因子网络紊乱是许多疾病所共有的基本发病学机理和发病学环节,是疾病(特别是慢性病)中临床表现和病理变化产生的分子机理。科学分析病的整体发病学过程,并将其与中医的证有机结合起来,我们可以得出,许多疾病所共有的发病学环节—细胞因子网络紊乱是证的基本发病学机理,证的本质就是细胞因子。异病同证的发病学机理是由于在许多疾病的发生发展过程中可以引起相同或相似的细胞因子网络紊乱模式引起的,同病异证的发病学机理是由于一种疾病在不同的病人体内或在同一个病人病情的不同发展阶段可以引起不同的细胞因子网络变化的规律模式引起的。如目前的研究表明,白细胞介素 1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子在结核病、自身免疫性疾病等疾病中起着关键性作用,这些疾病的临床表现(低热、盗汗、口干、舌红、脉细数等)和病理变化产生的分子机理就是由于 IL-1、TNF、IL-6、IL-8 等细胞因子基因表达调控异常、引起细胞因子网络紊乱产生的。临床实践表明使用抑制 IL-1、TNF 基因表达的药物,如强的松、反应停等药物可以起到治疗这些临床表现的作用和效果。根据这些事实,结合其它相关知识可以推断出 IL-1、TNF 等细胞因子可能是阴虚证的本质,IL-1、TNF 等细胞因子的生物学活性相对升高,而与其相拮抗的细胞因子不能有效地予以对抗引起的细胞因子网络紊乱是阴虚证的基本发病学机理。

3.2 细胞因子网络与慢性疾病的发展机理:正常机体内存在着复杂而完善的生命活动调节机制,从而保证了各项生命活动的有序进行和机体内环境的恒定。在致病因素的作用下和疾病的发生发展过程中,机体内也存在着一系列的反应和调节机制,疾病过程调节的最终结果是疾病痊愈、或转变成慢性慢性疾病、或引起机体死亡。

根据疾病发病学的一般原理和规律,慢性病的本质发病学机理主要有:(1)病因的持续存在导致了慢性病的持续发展;这类慢性病的基本特征是由于机体不能及时、有效地清除病因,从而使疾病转变为慢性病。如慢性肝炎、获得性免疫缺陷综合征(HIV)等就是由

于机体不能及时、有效地清除这些病毒引起的慢性疾病过程。(2)机体内调节机制的障碍、形成了一个自主性调节回路和/或恶性循环引起了慢性病的持续发展。在致病因素的作用下和疾病的发生发展过程中,人体内会出现一系列的反应和调节机制,包括正反馈调节和负反馈调节等,其中负反馈调节机制对于人体的生理活动、内环境的恒定、疾病过程演变等都起着非常重要的作用。在某些疾病过程中,由于负反馈调节的障碍和正反馈调节的病理性增强,形成了一个自主性调节回路和/或恶性循环,从而使疾病得以持续发展或成为不可逆转的疾病过程,而且这种调节回路一旦形成,即使没有病因的持续存在,疾病也会持续发展。疾病发生发展的许多现象提示在慢性疾病中存在着这样的调节回路,如有些慢性疾病过程的发生并没有明显的病因存在,有些慢性病在病因消失后仍能持续发展。从肝硬化的发生发展过程就可以看出这一点,部分肝硬化病例在肝炎病毒消失后仍能在体内持续发展,而有些肝硬化并没有明显的致病因素存在(隐源性肝硬化)。

细胞因子是具有第一信使分子性能的多肽,细胞因子之间在体内是以网络形式存在的,具有相互诱生或抑制、相互协同或拮抗等生物学特性,这些都是容易形成自主性调节回路和/或恶性循环的基本条件。目前的实验研究表明,许多慢性疾病过程中确实存在着这种自主性调节回路和/或恶性循环<sup>[15]</sup>,这是许多慢性疾病持续发展的重要分子机理之一,是慢性病难以治愈的根本原因所在<sup>[8,19]</sup>。中医理论的“久病致虚”现象代表和反映了疾病的发生发展规律,如果将二者结合起来进行分析,可以得出细胞因子网络紊乱过程中在体内形成的自主性调节回路和/或恶性循环正是久病致虚的分子机理。

3.3 细胞因子符合中医证本质的标准:根据中医证本质的标准<sup>[3,13]</sup>,笔者发现细胞因子符合虚证本质的功能标准,即细胞因子可以解释虚证的证候和实验室变化,可以随着证候的变化而发生相应变化。如 IL-1、TNF 等细胞因子的生物学活性可以解释阴虚证的证候和实验室变化,可以随着阴虚证候的变化而发生相应变化,这些材料表明 IL-1、TNF 等细胞因子可能是阴虚证的本质<sup>[5-7,9]</sup>。

由于细胞因子网络的极其复杂性,现代医学至今不能揭示出人体疾病过程中细胞因子网络紊乱的变化规律模式,但随着研究的逐步深入,近年来人类逐渐认识到细胞因子与疾病的相关性具有以下显著特点:一组功能密切相关的细胞因子群常与多种疾病有关;多种疾病可以引起相同或相似的细胞因子异常变化谱和

功能状态;一种疾病可以表现为不同的细胞因子异常变化谱和功能状态。如 IL-1、TNF 等细胞因子与结核病、自身免疫性疾病、甲状腺亢进机能、高血压等许多疾病密切相关,而结核病在不同的病人或在同一病人不同的病情发展阶段可以引起不同的细胞因子异常变化谱和功能状态。

细胞因子与疾病相关的这些特点和细胞因子网络理论可以解释中医证的许多理论。一组功能密切相关的细胞因子群与多种疾病相关、多种疾病可以引起相同或相似的细胞因子异常变化谱和功能状态是异病同证的物质基础和发病学机理;一种疾病可以表现为不同的细胞因子异常变化谱和功能状态是同病异证的物质基础和发病学机理;细胞因子基因表达调控异常引起的细胞因子网络紊乱,并形成一个自主性调节回路和/或恶性循环是久病致虚的物质基础和发病学机理<sup>[4,12]</sup>;细胞因子网络中各种细胞因子相互抑制、相互诱生、相互拮抗、相互协同等的复杂网络关系可以解释阴阳互相对立、阴阳互相转化、气血互生的分子机理以及疾病过程中各种证型的相互演变过程。

爱因斯坦认为:“理论不应当同经验事实相矛盾”<sup>[14]</sup>,事实评价标准是科学理论的“最高判据”。40 余年来,我国对人体内各种有可能是证本质的物质进行了多方面的探索性研究,如激素、cAMP、cGMP、神经递质、免疫功能等,但至今未能证明上述任何一类物质和现象符合中医证本质的标准,从经验和事实的角度直观地告诉我们这些物质都不大可能是证的本质。细胞因子符合虚证本质标准,从经验和事实作为理论的最高评判标准的原理直观地告诉我们证的本质是细胞因子。需要指出的是,虽然笔者从理论上发现虚证的本质都是细胞因子,但由于目前尚未找到一种实证的本质,因此,本文所述的证主要是指虚证,部分实证的本质是细胞因子目前还完全是理论上的推测。

#### 参考文献

- 1 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.
- 2 申维玺. 分子生物学理论技术是架起中西医结合的桥梁. 新中医,2000,32(4):3-4.
- 3 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. 中国中西医结合杂志,1999,19(11):696-698.
- 4 申维玺,刘玉梅. 细胞因子网络与中药的作用机理. 世界科学技术——中药现代化杂志,2000,2(6):24-27.
- 5 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.
- 6 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相关的免疫组化研究. 中医杂志,2000,41(7):423-425.
- 7 申维玺,孙燕,张叔人,等. IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  基因 mRNA 表达与肺癌

- 阴虚证的研究. 医学研究通讯, 2000, 29(8): 5-7.
- 8 申维玺, 孙燕. 细胞因子网络紊乱是疾病的基本发病学原理. 医学研究通讯, 2000, 29(7): 1-4.
  - 9 申维玺, 孙燕, 张叔人. 肺癌细胞 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$  与肺癌阴虚证相关的免疫组化研究. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(12): 798-801.
  - 10 申维玺. 论中医证的现代医学属性和概念. 中医杂志, 2001, 42(5): 307-309.
  - 11 申维玺. 论中医“证本质”的科学内涵. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(6): 410-413.
  - 12 汲言山. 蛋白质的结构和功能. 见孙志贤主编. 现代生物化学理论与研究技术. 北京: 军事医学科学出版社, 1995: 11.
  - 13 王文健主编, 施杞总主编. 现代中医药研究大系——实验研究. 上海中医药大学出版社, 1995, 41.
  - 14 爱因斯坦文集第 1 卷, 北京: 商务印书馆, 1976, 第 10 页.
  - 15 Barnes PJ, Michael Karin M. Nuclear Factor - kappa B a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. N Engl J Med, 1997, 336(15): 1066-1071.
  - 16 Dinarello CA. Biological basis of interleukin - 1 in disease. Blood, 1996, 87(6): 2095-2147.
  - 17 Almawi WY, Beyhum HN, Rahma AA, et al. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. J Leukoc Biol, 1996, 60(5): 563-572.
  - 18 Wilson M, Seymour R, Henderson B. Bacterial perturbation of cytokine networks. Infect Immun, 1998, 66(6): 2401-2409.
  - 19 Zhang Y, Doerfler M, Lee TC, et al. Mechanisms of stimulation of interleukin - 1 $\beta$  and tumor necrosis factor -  $\alpha$  by Mycobacterium tuberculosis components. Clin Invest, 1993, 91(5): 2076-2083.
  - 20 Feldmann M, Brennan FM, Williams RO, et al. Cytokine expression and networks in rheumatoid arthritis: rationale for anti - TNF $\alpha$  antibody therapy and its mechanism of action. J Inflamm, 1996, 47(1-2): 90-96.

## 中西医结合治疗慢性前列腺炎 167 例

张 劲<sup>1</sup> 栾黎明<sup>2</sup>

我院 2001 年 1 月~2002 年 1 月应用中西医结合方法治疗慢性前列腺炎患者 167 例, 效果满意, 现介绍如下。

### 1 临床资料

本组 167 例, 年龄 18~52 岁, 平均 36.1 岁。病程 0.5~4 年, 平均 8.6 个月。诊断标准: 符合下列 4 项中 2 项以上。(1)有耻骨上及会阴部不适, 尿痛、尿急、尿道口有白色分泌物, 排尿不尽感或有早泄、血精。(2)肛诊: 前列腺压痛、灼热感、结节; 前列腺液检查: 白细胞 > 10 个/HP, 和(或)脓细胞。(3)前列腺 B 超检查示: 包膜不光滑、增厚, 前列腺质地不均匀等慢性前列腺炎影像特征。(4)前列腺液细菌培养阳性。

167 例患者中, 慢性细菌性前列腺炎 47 例(28.1%), 慢性非细菌性前列腺炎 78 例(46.7%), 前列腺痛 42 例(25.1%)。以上三类患者均随机分为中药组、西药组、中西药结合组, 并进行药物治疗。

### 2 治疗方法

中药治疗组: 选用贵阳新天药业有限公司根据民间验方, 由芙蓉叶、白茅根、头花蓼等 7 味药材制成的纯中药制剂宁必泰胶囊口服。每次 4 粒, 每日 3 次, 治疗 4 周后复查各项指标。

西药治疗组: 根据前列腺液细菌培养及药敏结果, 分别交替选用其中 1 种药物, 先选用敏感药物 1 种连服 2 周; 再服另外 1 种敏感药物, 连服 2 周, 服药期间停用其他药物, 1 个月后复查各项指标。可乐必妥 0.2g, 每日 2 次口服; 美满霉素 0.1g, 每日 2 次口服; 复方新诺明 1.0g, 每日 2 次口服; 红霉素 0.25g, 每日 4 次口服; 环丙沙星 0.5g, 每日 2 次口服; 奥佛林 0.25g, 每日 3 次口服。

中西药结合组: 选用敏感西药 1 种, 加宁必泰胶囊口服, 1 个月后复查各项指标。

### 3 治疗结果

疗效标准: (1)近期痊愈: 临床症状完全消失, 用药后慢性前列腺炎症状指数(CPSI)较治疗前下降 3/4, 前列腺液镜检正常, 前列腺液培养阴性; (2)显效: 临床症状基本消失, 用药后 CPSI 较治疗前下降 1/2, 前列腺液镜检正常, 前列腺液培养阴性; (3)有效: 临床症状减轻, 用药后 CPSI 较治疗前下降 1/3, 前列腺液镜检明显改善, 前列腺液培养偶有阴性; (4)无效: 临床症状无改善, 用药后 CPSI 较治疗前下降低于 1/3, 前列腺液镜检无改善, 前列腺液培养无改善。

结果: 三类慢性前列腺炎总疗效比较: 中药组 55 例, 近期痊愈 12 例, 显效 20 例, 有效 13 例, 无效 10 例, 总有效率 81.8%; 西药组 56 例, 近期痊愈 13 例, 显效 12 例, 有效 20 例, 无效 11 例, 总有效率 80.3%; 中西药组 56 例, 近期痊愈 23 例, 显效 21 例, 有效 9 例, 无效 3 例, 总有效率 94.6%, 中西药组疗效分别与中药组、西药组比较, 差异均有显著性( $P < 0.05$ ), 中西药组明显为优。

### 4 讨论

慢性前列腺炎中医辨证主要是湿热蕴结下焦, 膀胱气化不利造成, 宁必泰胶囊具有清热解毒, 利湿通淋, 凉血止血及养阴等功效, 中药活血化瘀利尿消肿有利于血液—前列腺屏障消除, 促使抗生素进入腺体内发挥杀菌及抑菌作用。这就是中西药组治疗慢性细菌性前列腺炎总有效率高于单纯中药组或西药组的原因。慢性前列腺炎是泌尿外科常见病、多发病并较难治愈, 但只要认清前列腺生理病理特点, 采用中西药相结合的治疗手段, 相互协同, 扬长避短, 同样会在临床治疗中获得较佳疗效。

1 青岛大学医学院附属市立医院泌尿外科(266011)

2 青岛市立医疗集团交通医院

收稿日期: 2002-09-09