

• 专 论 •

21 世纪——中西医结合走向后基因组时代

沈自尹

编者按:把中医中药知识和西医西药知识相结合,是我国半个世纪以来中医药学术发展的成功经验,问题是现代医学日新月异,中西医结合学者应当努力更新知识,应用现代科学包括现代医学知识和方法,深化研究工作,以取得新进展,贡献于全人类,本文的观点有助于理解这一科学发展客观规律现实需要。

生物学在 20 世纪取得了巨大进展。1953 年生物学和物理学典型的结合,发现 DNA 双螺旋结构,1985 年 Crick 提出遗传信息由 DNA 转录成 RNA,翻译为蛋白质的中心法则,这两项分子结构与功能认识上的重大贡献,奠定了分子生物学的基础,有力地促进了基因组学的研究,不仅限于遗传学范围,而且涉及生命科学最本质的内容。

在物理学是以原子、分子和直到纳米粒子极细微物质的运动规律,联系时空关系来研究与认识宇宙;同样的,生命科学和医学亦将从脏器、组织、细胞直到基因的活动规律来研究与认识人体和生命本质。

追溯科学和技术的发展,世界上第一次技术革命是工业革命,第二次是信息(电脑)技术革命,现在面临第三次是基因技术革命,这已经在工业、农业、环保及医药等方面展现广阔发展前景,如不同的生物种属之间的转移、动植物新品种的改良、人类疾病的基因诊断、预防、治疗,环境医学和法医学等。堪与曼哈顿原子弹计划、阿波罗人类登月计划相提并论的人类基因组计划从 1990 年启动以来,预期可在 2003 年完成人类基因组 DNA 全序列的测定,此即通常所称“结构基因组学”时代,这方面我国和欧美发达国家不在同一起跑线上。随之而来的是更为艰巨和复杂的“后基因组时代”,这是由于结构基因测序的突破,一个以破译、解读、开发、调节基因组功能为主要研究内容的“功能基因组学”时代即将开始,所以 21 世纪是生命科学世纪,我国在这方面启动还算早,和国外在同一起跑线上。

人类疾病或健康状态都直接或间接地与基因相关。在世代之间按孟德尔规律遗传的单基因病,适合于改变基因结构的治疗,但迄今为止,基因治疗并不成熟,其负面效应还是未知数;而绝大多数发病率高、危

害性大的多基因病,如高血压、心脑血管病、哮喘病、风湿病、骨质疏松、神经精神病等属于多种功能基因调控失常所致,更不适宜于基因治疗。因此对疾病的治疗,不管在现在还是在将来,都将从调控基因的功能着手,即从修饰或改变基因的表达与基因产物的功能着手,而不是以改变与纠正基因的结构为主要手段。近 20 年来,现代医学也开始重视整体的综合性研究,例如认识到神经内分泌免疫网络在维持机体内环境稳定的作用,但还缺少有效的调节手段和方法。中医是我国具有民族文化特色的学科,擅长于从整体上进行功能的调节。中西医结合工作者密切关注科学发展的步伐,追踪及汲取国际前沿不断创新的生命科学和现代医学中的新观点、新学说、基因调控检测手段;同时重视那些中医治病与基础研究中能不断重复的疗效和事实,积累了大量奠基性的成果,正是在此基础上,进入生命科学的领域。已有不少报道中医药或针灸能对某些关键性功能基因进行调控,从而改善以至纠正病理状态,达到国际前沿水平,由此对欧美发达国家而言,在调控功能基因方面可说是领先一步了。

近年生命科学最热门的三大领域是基因组研究、细胞凋亡、细胞信号传导。国内中西医结合学者自 90 年代起,在原有的科研积累基础上,涉足于现代生命科学的研究课题。

“肾”本质的研究是在取得临床疗效,按照“异病同治”必有其共同的物质基础的思路,经过 40 年不断的循序探索、步步求证,得到肾阳虚证患者的下丘脑—垂体及其所属 3 个靶腺(肾上腺、甲状腺、性腺)轴功能紊乱,主要发病环节在下丘脑的初步结论。进一步以药测证,比较补肾、健脾、活血 3 类复方对皮质酮大鼠(模拟肾阳虚)下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRF)的基因表达及下丘脑—垂体—肾上腺—胸腺(HPAT)轴的影响,结果证明温补肾阳药是直接提高 CRF 基因的转录与表达水平,从而改善了 HPAT 轴的受抑状态,说明肾阳虚证的调控中心定位在下丘脑,而且涵盖

着神经内分泌免疫网络⁽¹⁾。80 年代曾将肾虚与老年人的神经内分泌指标作对比研究,以科学的证据认定衰老是生理性肾虚。衰老是生命历程中重要的阶段,延缓衰老亦是世界瞩目的课题。1996 年免疫衰老研究权威 Miller 指出,衰老时 T 细胞凋亡可能是重要的因素,以后的研究证实了衰老时 T 细胞是过度凋亡,这为我们从 T 细胞凋亡的角度研究补肾延缓衰老以及肾虚证提供了重要的切入口。1999 年我们观察到两种补肾复方组对老龄大鼠的 T 细胞凋亡率都比活血复方组以及未服药的对照组明显降低,并接近于年轻大鼠的细胞凋亡水平⁽²⁾。同时,补肾复方都能够使老年大鼠的 FasL 基因表达下调。T 细胞凋亡受到基因表达的严密调控,免疫衰老与 Fas 系统关系最引人注目,其中 FasL 被称为 T 细胞死亡因子,衰老时“上调”从而加速 T 细胞凋亡,现在国际上还没有一种手段能使 FasL“下调”,补肾看来是选择性地下调 FasL,从而延缓免疫衰老。以上亦说明如果没有“肾”本质这四十年“证明性研究”,中西医结合的研究是难以过渡到现代生命科学领域。

1986 年王振义⁽³⁾用全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞性白血病(APL),首次在国际上获得成功,完全缓解(CR)率为 88.2%,但缓解期短,复发率高。陈竺等⁽⁴⁾在 APL 部分维甲酸无效或复发者 60 多例采用癌灵一号注射液治疗,CR 率达 90%以上。同时以分子生物学方法揭示了癌灵一号的成分三氧化二砷(As_2O_3)对 APL 细胞有诱导分化作用,并通过细胞毒作用诱导细胞凋亡。美国著名的斯隆—凯特林癌症研究所随后亦证实陈竺等的结果,用癌灵一号取得比维甲酸更长的缓解期,称此项研究达到了治疗成人复发型 APL 的最高水平。美国权威杂志《科学》、《血液》都刊载了论文,作出很高评价。当然,这还得追溯癌灵一号注射液的创始起源⁽⁵⁾,那是哈尔滨医科大学第一附属医院张亭栋从 1972 年起对民间用以治淋巴结核、皮肤癌的验方(含砒霜、轻粉、蟾酥等中药复方)进行研究,因为这些药有毒不宜口服,从中筛选单味砒霜,通过化学提取纯 As_2O_3 成为“以毒攻毒”的癌灵一号注射液,张亭栋课题组将“砒霜”注入到人的血管和椎管用治疗白血病已用了二十多年。以上说明没有张亭栋等借鉴静脉注射的西药制法,改变给药途径,大胆地在人体上用了二十多年,取得高效的基础,也就不会有今天的成效;同样的,如果没有陈竺等从分子生物学研究拿出诱导肿瘤细胞分化、凋亡的实验结果,仅凭中医“以毒攻毒”的朴素原理也不可能获得国际的认可。

β -地中海贫血(β -地贫)是经典的遗传性疾病,

虽然是单基因病,由于基因的多态性而有多种多样的类型,当前采用的基因治疗因同源重组尚未解决,离开临床应用尚有距离。北京广安门医院吴志奎等根据中医肾生髓的理论⁽⁶⁾,在广西高发区对 29 例 β -地贫患者采用益髓生血灵治疗,并与西药马利兰的疗效进行比较,在不输血的情况下,益髓生血灵提高血红蛋白显著,疗效维持时间长,明显优于马利兰的临床效果。在此同时对 β -地贫患者中药治疗前后进行了大样本较系统的基因型分析,观察到不同基因突变型疗效有明显差异,从基因突变与疗效关系的研究中表明中药治疗并不改变患者的基因突变型,而是开启 γ -基因,促进 γ -珠蛋白基因表达,诱导血红蛋白 F 合成增加,从而代偿了 β -珠蛋白基因功能缺陷,达到治疗目的。其重要意义不仅显示中医通过调节机体功能治疗疑难病的优势,而且这是首次在国际上用药物对单基因遗传病实现不是改变基因的结构,而是修饰、调节基因表达与基因产物功能获得无副作用与后遗症(这往往是基因治疗的弊端)的显著疗效。

国内已有不少从调控基因表达入手来研究中医药与针刺原理,以上选出的 3 个实例都是具有中医理论或治病的特色,采取中西医结合把中医理论的说理能力以及治病的可信度推向了当今的国际前沿水平。同时亦发扬了中医擅长于调控基因功能的优势进入了后基因组时代,为我国在未来的生命科学中占有重要地位而发挥其独特作用。

中西医结合已经从“证明性研究”开始进入“创新发展研究”,而且使得分子水平上的所见与整体水平上的人,相互之间的距离不是越来越大,而是越来越小,宏观与微观相结合的结合点将要落实在建立“证”的基因表达谱,以药测证的基因调控网络。中医学只有与现代生命科学同步发展,才能实现中医药现代化。

参 考 文 献

1. 沈自尹. 再从证的研究探讨中、西医的互补性. 中国中西医结合杂志 1999;19(3):180—182.
2. 郑 振, 沈自尹, 黄 辉. 补肾与活血复方调节老年鼠 T 细胞凋亡的对比研究. 中国中西医结合杂志 1999;19(10):610—612.
3. Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood 1988;72(2):567—572.
4. Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As_2O_3 induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modula-

- tion of PML-RAR alpha/PML proteins. Blood 1996;88(3): 1052—1061.
5. 张亭栋. 癌细胞诱导分化、调亡的新途径. 中国中西医结合杂志 1999;19(5): 261—262.

6. 吴志奎, 黄有文, 王荣新, 等. 益髓生血灵治疗 β -地中海贫血 29 例临床观察. 中医杂志 2000;41(2): 90—91.

(收稿: 2000-06-30 修回: 2000-08-08)

三白消毒饮治疗寻常痤疮的临床观察*

程春发 陶宏友 姜楚涛 施秋林

寻常痤疮是青春期常见的一种毛囊、皮脂腺慢性炎症。本病主要发生于面部。我们经过 10 余年对本病的治疗及观察, 拟定具有清热解毒、祛风除湿、活血散结之功效的中药三白消毒饮取得了较好的临床效果, 并与西药利君沙加甲氧咪呱进行对比观察, 现报告如下。

临床资料 选择 1996 年 4 月~1998 年 10 月期间门诊 216 例患者, 西医诊断符合《临床皮肤病学》(赵辨主编, 南京: 江苏科学技术出版社, 1990: 833—834) 中的有关标准, 病情分级按 Pillsbury 分类法, 分为 4 级。中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》(陈佑邦, 丁泽民, 干祖望等主编, 南京: 南京大学出版社, 1994: 158) 分为肺经风热证、湿热蕴结证、痰湿凝结证。将患者随机分为两组: 治疗组(三白消毒饮治疗组) 142 例, 其中男性 64 例, 女性 78 例; 年龄 13~34 岁, 平均(21.17±4.62) 岁; 病程 0.5~12 年, 平均(4.32±3.14) 年; 病情分级: I 级 38 例, II 级 52 例, III 级 34 例, IV 级 18 例; 中医辨证分型: 肺经风热型 58 例, 湿热蕴结型 63 例, 痰湿凝结型 21 例。对照组(利君沙加甲氧咪呱治疗组) 74 例, 男性 34 例, 女性 40 例; 年龄 15~35 岁, 平均(20.84±4.62) 岁; 病程 0.5~10 年, 平均(3.98±3.22) 岁; 病情分级: I 级 19 例, II 级 27 例, III 级 23 例, IV 级 5 例; 中医辨证分型: 肺经风热型 32 例, 湿热蕴结型 35 例, 痰湿凝结型 7 例。

治疗方法 治疗组口服三白消毒饮合剂(本院制剂室生产, 由白芷、白僵蚕、白花蛇舌草、连翘、紫花地丁、金银花、野菊花、防风、赤芍、丹参、莪术、凌霄花、苍术、茵陈等组成, 每瓶 200 ml, 每毫升含生药 1.2g), 每次口服 20 ml, 日服 3 次。对照组口服利君沙片(西安制药厂生产, 每片 0.125g, 生产批号: 960127), 每次 0.25g, 每日 3 次口服; 甲氧咪呱片(武汉制药厂生产, 每片 0.2g, 生产批号: 951024), 每次 0.2g, 每日 3 次口服。两组治疗均以 4 周为 1 个疗程, 治疗期间停用其他药物, 每 2 周记录 1 次病情变化和可能出现的副反应, 连用 2 个疗程后停药观察效果和粉刺、丘疹、脓疱、结节及囊肿数目改变。

统计学方法 采用 t 检验, 组间比较用 Ridit 分析。

结 果

1. 疗效标准 痊愈及基本治愈: 皮疹总数减少 $\geq 90\%$; 显

效: 皮疹减少为 $60\% \sim 89\%$; 进步: 皮疹减少 $20\% \sim 59\%$; 无效: 皮疹减少 $< 20\%$ 。

2. 结果 治疗组痊愈及基本治愈 72 例, 显效 38 例, 进步 26 例, 无效 6 例, 总有效率为 95.77% ; 对照组痊愈及基本治愈 24 例, 显效 14 例, 进步 16 例, 无效 20 例, 总有效率为 72.97% 。两组比较差异有显著性($P < 0.01$)。中医辨证分型各组有效率: 治疗组肺经风热型 98.28% , 湿热蕴结型 98.41% , 痰湿凝结型 80.95% ; 对照组肺经风热型 75.13% , 湿热蕴结型 77.14% , 痰湿凝结型 28.57% , 两组各型比较, 治疗组均高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。病情分级各组有效率: 治疗组: I 级 100% , II 级 98.08% , III 级 97.06% , IV 级 77.78% ; 对照组: I 级 78.95% , II 级 81.48% , III 级 69.57% , IV 级 20% , 两组各级比较, 治疗组亦均高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3. 不良反应 治疗组有 6 例在治疗 1 周内出现腹泻, 每日 2~3 次, 但无其他不适, 未处理后消失; 3 例女性患者月经量较平常有所增加, 未影响治疗。对照组有 4 例在用药后上腹部不适, 后消失。两组比较差异无显著性。

讨 论 寻常痤疮发病机制是多种因素综合作用的结果, 多数认为与雄激素、皮脂和毛囊内微生物有关。中医称本病为粉刺, “此症由肺经血热而成, 每发于面鼻, 起碎疙瘩, 形如黍屑, 色赤肿痛, 破出白粉汁”(《医宗金鉴·肺风粉刺》), 本病多见于青春期男女, 中医学认为是肺经风热, 熏蒸颜面, 或恣食膏粱厚味, 脾胃积热, 复感风邪所致, 临床多为实证、热证。三白消毒饮针对其病机, 以紫花地丁、连翘、金银花、野菊花、白花蛇舌草清热解毒为主, 以白芷、防风、白僵蚕祛风兼能消斑, 丹参、赤芍、莪术、凌霄花活血化瘀兼能散结, 苍术、茵陈化湿, 诸药合用共奏清热解毒、祛风除湿、活血散结、消斑美容之功。本结果证实三白消毒饮治疗痤疮安全高效, 其治愈率和总有效率都远高于对照组。作用机理可能主要通过(1)清热解毒药的广谱抗菌消炎作用, 对引起痤疮的几种致病菌具有明显抑制作用, 最终减低与其代谢活动相关的痤疮炎症;(2)中药对人体的内在综合调理作用, 控制皮脂腺活性, 减少皮脂产生;(3)活血化瘀药能改善局部微循环障碍、抑制结缔组织增生、软化或缩小痤疮所致瘢痕组织、消除炎症包块。制剂研究也证明该药工艺流程合理, 方法简便, 结果可靠, 初步稳定性符合要求, 同时服用方便, 患者容易接受, 具有高效、副作用少等特点, 值得进一步开发利用。

(收稿: 2000-03-05 修回: 2000-08-09)

* 本课题获武汉市卫生局资助(No. 1999-196)
湖北省武汉市新洲区中医医院(武汉 430400)