

· 论 坛 ·

## 寒、热证本质研究回顾及展望

梁月华

**摘要** 寒证、热证是中医学理论中的重要证型,寒证时整体的神经—内分泌—免疫系统的机能降低,形成了寒证的机能背景,对刺激的反应降低或延缓。热证时整体机能提高,形成热证机能背景,对刺激的反应增强或加速。神经—内分泌—免疫系统是在基因通过蛋白质或其他通路作用下,调控寒证和热证的发生和发展。精准医学的开展使诊断和治疗更个体化,靶点药物的治疗有优点也有不足,而寒热辨证有助于提高疗效。中药作用的靶点与证的靶点很吻合,今后的研究可从中药的靶点入手,探讨病、证的靶点,研究其作用部位及结构等,探讨中医的精准医学。

**关键词** 寒证;热证;中医学;精准医学

Review and Prospect of the Research on the Essence of Cold and Heat Syndrome  
LIANG Yue-hua Department of Integration of Chinese and Western Medicine, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing (100191)

**ABSTRACT** Cold syndrome and heat syndrome are important syndrome types in traditional Chinese medicine theory. The functions of the whole neuroendocrine immune system are decreased in the cold syndrome, which formed the functional background of cold syndrome, and delayed response to the stimulation. In the heat syndrome, the whole functions of neuroendocrine immune system are improved, which formed the functional background of heat syndrome, accelerated the response to the stimulation. The neuroendocrine immune system regulates the occurrence and development of cold syndrome and heat syndrome under the action of genes through proteins or other pathways. The development of precision medicine makes diagnosis and treatment more individualized. The treatment of target drugs has both advantages and disadvantages, and the syndrome differentiation of cold and heat can improve the curative effect. It has been proved that the targets of Chinese materia medica are consistent with the targets of syndrome. The future work should focus on the targets of Chinese materia medica, explore the targets of diseases and syndromes, which are the characteristics of the precision medicine of traditional Chinese medicine.

**KEYWORDS** cold syndrome; heat syndrome; Chinese medicine; precision medicine

中医学理论的“证”是对疾病发展过程中某一阶段的病理概括,是“辨证论治”的基础。1979年北京医科大学中西医结合教研室率先开展了寒、热证本质的研究,通过对临床患者及寒、热证模型动物的观察,明确了寒证、热证与神经—内分泌—免疫系统功能的关系。近些年来伴随各种先进研究技术及手段的应用,对寒、热证本质的认识更加深入,使中医学理论、治疗等更科学化,现代化。

## 1 热证研究

热证是指机体感受热邪或阳气亢盛,阴液不足时所表现的证候。患者表现发热、口干、脉率快等热象。临床研究表明,患者是处于神经—内分泌—免疫系统机能提高的状态。

### 1.1 中枢神经系统

#### 1.1.1 蓝斑—交感—肾上腺髓质系统

蓝斑核位于脑干是蓝斑—交感—肾上腺髓质系统的中枢,是对病因刺激反应最敏感的部位,其中的去甲肾上腺素能神经元的上行支可联系杏仁复合体、海马结构,通过边缘系统和边缘皮层等的兴奋,引起警觉、紧张、焦虑等的情绪反应。下行纤维主要分布于脊髓侧角,可调节交感神经系统和肾上腺髓质系统的功能。

作者单位:北京大学医学部基础医学院中西医结合教研室(北京 100191)

Tel: 010-82802862, E-mail: liangyuehua4272@sohu.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190123.061

热证时交感神经系统兴奋提高,脑内去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、多巴胺(dopamine, DA)等递质增多。在温病研究中,患者血液内 NE 的含量是增多的,同时在疾病的发展过程中血液内炎症因子 IL-6 的水平随卫气营血各期的发展而增多,而抑制炎症的因子 IL-10 变化不大或减少<sup>[1]</sup>。

在成年大鼠侧脑室注射 IL-1 $\beta$ (60 ng/kg),下丘脑中 NE 含量比对照组显著升高,而 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量显著降低。在虚热证的动物模型中,脑内特别是下丘脑和延髓区的 NE、DA 递质含量也增多,而 5-HT 含量下降<sup>[2]</sup>。所以热证时神经递质的变化与脑内 NE 增多和 5-HT 减少有关。

### 1.1.2 交感中枢兴奋对机能的影响

交感中枢兴奋使其下行的交感—肾上腺髓质系统产生强反应,可提高整体的防御能力。例如广泛的血管收缩使血压升高,可保证心、脑等血液供应,保证防御动作。支气管扩张,可增加肺泡通气量,满足机体对氧的需求。但是过度的增强则引起器官的功能障碍。如临床肝火上炎证的热证患者,其临床症状可有烦躁易怒、耳轰鸣暴聋、口苦、便秘等,检测血浆 NE、肾上腺素、皮质醇等含量均明显升高<sup>[3]</sup>。

热证时,交感神经提高兴奋对其他脏器也有影响。肝脏的交感神经兴奋时,肝内血管收缩,血流量减少,门静脉压升高。NE 对肝星状细胞有促激活和增殖作用,长时间的兴奋可能促进肝纤维化的发生和进展<sup>[4]</sup>。肾脏的血管与肾单位仅有交感神经的支配。交感神经受刺激后可使入球和出球小动脉收缩,导致肾脏血流量减少,交感神经兴奋促使肾素的释放,提高肾素—血管紧张素—醛固酮系统的活性,增加水钠的重吸收,影响尿的排出量,中医描述为尿短赤症状。高度交感神经兴奋,特别是腰部的交感神经高兴奋,可以直接导致入球小动脉收缩,出现少尿甚则无尿<sup>[4]</sup>。

## 1.2 内分泌系统

内分泌系统是参与热证形成的重要系统。

### 1.2.1 下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统(hypothalamic pituitary adrenal cortex system, HPA)

HPA 轴的中枢在丘脑下部的室旁核,上行神经纤维主要与杏仁复合体、海马结构、边缘皮层有广泛的往返联系。热证时下丘脑的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)释放增多,引起焦虑、烦躁或抑郁等症状。下行神经纤维控制腺垂体,促进促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrop-

ic hormone, ACTH)的释放,则肾上腺皮质激素分泌增多。其中糖皮质激素有抗炎作用,它不仅能抑制前列腺素等炎症介质、细胞因子的合成和释放,而且也可诱导多种抗炎介质的产生。在临床的热证研究以及热证动物模型的研究均发现,热证时垂体—肾上腺皮质系统的机能增强,表现在尿内 17-羟皮质类固醇(17-hydroxy-cortico-steroid, 17-OHCS)的排出量增多<sup>[5]</sup>。

### 1.2.2 下丘脑—垂体—促甲状腺激素系统(hypothalamus pituitary thyrotropin stimulating hormone system, HPT)

临床由于病因不同,形成的热证类型也不同,甲状腺系统的功能变化也有差别。如衡先培等<sup>[6]</sup>对老年糖尿病患者阴虚热盛证、气阴两虚证、阴阳两虚证甲状腺功能进行研究,发现 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH 的均值以阴虚热盛证最高,而气阴两虚证、阴阳两虚证逐渐降低。蓝健姿等<sup>[7]</sup>对慢性肾小球肾炎患者的观察,患者分为肾阴虚和肾阳虚证两类,结果显示,肾阳虚证的 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量明显低于肾阴虚型, T<sub>3</sub> 含量也低于正常组。所以有热证时,甲状腺功能有不同程度的提高。

### 1.2.3 下丘脑—垂体—促性腺系统

在热证时性激素等也受影响。如桑霞等<sup>[8]</sup>观察多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者中医辨证分型有肝经郁火证、痰湿证等。测量血清中促黄体生成素(luteotropic hormone, LH)、催乳素(prolactin, PRL)、睾酮(testosterone, T)等含量。结果提示 PCOS 肝经郁火证患者血清 LH、PRL、T 的水平均较痰湿证、肾虚证 PCOS 患者血清含量明显增高,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

PCOS 肾虚证患者的血清 FSH 水平明显低于其他证型,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PCOS 肝经郁火证的热证患者血清 LH、PRL、T 水平高于肾虚等证型,因此热证患者月经周期经常提前,甚者可闭经。

## 1.3 免疫系统

### 1.3.1 神经对免疫功能调节

中枢免疫器官包括胸腺,骨髓等。胸腺是 T 细胞分化、成熟的场所,来自骨髓的前 T 细胞进入胸腺后,最终发育为成熟的 T 细胞,随后进入外周淋巴组织,对外来多肽起免疫应答反应。骨髓是 B 细胞发育成熟的地方,成熟的 B 细胞定位于淋巴结、脾脏,起体液免疫作用。外周免疫器官包括淋巴结、扁桃体、脾脏等是成熟 T 细胞、B 细胞产生免疫应答的部位。胸腺有

交感、副交感神经、膈神经纤维分布。脊神经中的内脏纤维伴随骨动脉进入骨髓,支配骨髓内的血管和实质细胞,骨髓的生血机能与神经的调节有关。5-HT 对免疫功能也有影响,低剂量 5-HT 可促进 T 细胞转化,高剂量则抑制其功能。同时 5-HT 可抑制小鼠 IgM、IgG 的合成。因此 5-HT 增多时,对细胞和体液免疫均有抑制作用<sup>[9]</sup>。所以,整个免疫系统是在神经、内分泌的调解下保持各级的机能平衡。

### 1.3.2 热证免疫功能改变

急性传染病多诊断为热证,热证时交感神经系统、肾上腺髓质系统兴奋,使血中 NE 含量增多,脑内 CRH 增多,导致糖皮质激素释放增多,这些物质对免疫功能有兴奋有抑制作用。温病的研究证明,在卫分、气分时淋巴母细胞转化率增强,发展到营分、血分时期细胞免疫功能下降,而 IgM 升高,IgA 降低<sup>[1]</sup>。对重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)患者研究发现,由于大量病毒复制刺激 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞,使大量的细胞因子释放。过度的免疫反应消耗大量的免疫细胞,使 T 淋巴细胞亚群全面下降,因此后期免疫功能低下<sup>[10]</sup>。

慢性病虚热证由于损伤的持续刺激,免疫功能也受持久抑制。杨程等<sup>[11]</sup>报道,选慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支气管哮喘患者,辨证为肺气虚证和肺阴虚证,分别检测血清中 IgG、IgM、IgA 的水平。结果,肺气虚组 IgG、IgM 水平均低于肺阴虚证患者,但二者均高于健康对照组,差异有统计学意义。各组间 IgA 水平无明显差异。因此肺阴虚证患者血清中的 IgG、IgM 水平明显高于肺气虚证。

### 1.4 热证与能量代谢、血液流变学变化

寒、热证的外在表现的特点之一是体温的变化,因此能量代谢成为证的形成和生命活动的重要因素,也是研究的重要指标。线粒体是糖类、脂肪和氨基酸最终氧化释放能量的场所。在有氧呼吸过程中,1 分子葡萄糖经过糖酵解、三羧酸循环等过程可产生 30~32 分子的三磷酸腺甙(adenosine triphosphate, ATP)。线粒体是直接利用氧气产生能量的部位,因此线粒体功能不可忽视。在各脏腑的寒、热证中也观察到对线粒体功能的影响。如实热证、虚热证时肝细胞能量代谢旺盛与线粒体功能提高有关<sup>[12]</sup>。

温病的病变过程中热毒和血瘀有一定相关性。例如,用大肠杆菌内毒素制成温病动物模型,检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor -  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、

血浆内皮素-1(endothelin, ET-1)水平。结果, TNF- $\alpha$ 、ET-1 的水平明显高于对照组,并随注入剂量加大而递增,说明 TNF- $\alpha$  和 ET-1 的含量与温病的病情轻重有密切的关系。ET-1 是由血管内皮细胞所产生的收缩血管最强的细胞因子, TNF- $\alpha$  能直接抑制纤溶系统以促进血凝,并促进中性白细胞产生大量脂质代谢产物,如前列腺素、白三烯、血小板活化因子等,引起微血管舒缩异常和微血栓形成<sup>[13]</sup>。所以急性病的后期,血液流变性变化较大容易出现血瘀证,比如 SARS 病在后期,甚至出院后检查时仍有部分患者有肺纤维化,中医辨证属于血瘀证<sup>[14]</sup>。

### 1.5 热证与基因、蛋白质等的关系

早期研究证明神经-内分泌-免疫系统机能的调节对维持正常机能平衡的重要性,机能紊乱是发生疾病的内在因素,而真正起主导作用的是有关细胞内的基因功能的异常。绝大多数发病率高、危害性大的疾病,如肿瘤、肝、肾等系统疾病,多属于多基因病,这类疾病也有热证、寒证的证型。所以中医学的热证的形成与基因活动、蛋白质的表达等均有一定关系。如吴元胜<sup>[15]</sup>对系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者与健康人基因表达谱的研究。选中医证候热毒炽盛型、阴虚内热型患者,采集静脉血用基因芯片检测基因。发现 9 例 SLE 患者与健康人比较,其差异基因有 89 条,其中上调基因 45 条,下调 44 条,涉及细胞因子及其受体相关基因、免疫相关基因、信号传导和传递蛋白、离子通道等功能变化等基因。4 例热毒炽盛型基因水平明显提高,5 例阴虚内热型患者基因水平也均升高,而热毒炽盛型代谢相关基因明显高于阴虚内热型。再如,用肝阳上亢证的热证大鼠模型,取下丘脑组织进行差异蛋白质表达检测,发现模型组蛋白质表达上调的有 6 个,下调的有 10 个。这些蛋白质多与细胞周期转换、抗氧化、自身免疫等功能有关<sup>[16]</sup>。说明热证时,因交感中枢的兴奋提高以及引起的反应是在中枢基因调控下,通过蛋白质等的调节进行的。用酵母发热的动物模型,取下丘脑组织进行蛋白质基因检测,发现蛋白表达点增加,可多达 668 个。给予桂枝汤治疗后,有 8 种蛋白表达水平明显升高,6 种蛋白表达水平明显下降,1 种蛋白有明显的等电点改变,因此认为桂枝汤的解热作用可能与改变下丘脑组织中某些蛋白质的表达及修饰有关<sup>[17]</sup>。

以上研究说明,热证是个整体的机能变化,损伤刺激引起中枢兴奋性神经细胞基因表达提高,启动相应蛋白质、相应的网络因子及通路,提高中枢的兴奋性。

如交感中枢、HPA 等功能提高,同时或相继动员内分泌、免疫系统等功能形成热证的机能背景。因相应器官的功能增强或失调,出现热证的症状。

## 2 寒证研究

由寒邪引起的或因阳气不足所产生的机能衰退、阴气偏盛,表现为寒证。急性炎症之后病因未全清除或隐性感染潜伏后发病,均可发展为慢性病,使整体机能低下,中医辨证多属寒证。寒证的形成也与体内神经—内分泌—免疫系统机能低下有关。

### 2.1 中枢神经系统

#### 2.1.1 中枢神经

临床寒证研究发现,寒证患者尿内儿茶酚胺(catecholamines, CAs), 17-OHCS 等减少, 5-HT 增多<sup>[18]</sup>。

虚寒证模型大鼠在下丘脑的室旁核、弓状核、脑干的桥脑部位,NE 神经元的酪氨酸羟化酶(TH)阳性细胞比对照组着色较浅,而脑干的缝际核 5-HT 神经元着色较深<sup>[19]</sup>。说明虚寒证鼠脑内 NE 含量降低, 5-HT 含量增多,提示中枢抑制性增强,因此出现整体机能低下症状。

#### 2.1.2 副交感神经系统

胆碱能神经元的胞体主要分布于基底前脑和脑干,延髓的迷走神经背核、孤束核等,称为迷走感觉运动中枢,含乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)等多种递质及相应受体。内脏的炎症感觉冲动,沿迷走传入纤维终止于孤束核,传入中枢可引起抗炎反应。副交感神经末梢释放 ACh 有消炎作用。在寒证时,交感机能减弱,副交感机能增强,一般的感染不引起高烧,可能与副交感的抗炎作用有关。高烧的热证患者,其副交感机能降低,因此调动胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)很重要。CAP 是近些年发现的,ACh 受体( $\alpha 7$  nAChR)发挥关键的作用<sup>[20]</sup>。

中药的清热药有丰富的生物碱,可能含有作用于胆碱能受体的成分,研究发现柴芩承气汤在降低重症急性胰腺炎大鼠的治疗中,可能影响 ACh 水平,影响 CAP,进而增强消炎作用<sup>[21]</sup>。因此,在急性炎症中如能用药提高迷走神经兴奋,降低交感神经兴奋性,有利于迷走神经发挥其抗炎作用,中药的寒凉清热药多有此作用,因此清热消炎的作用很明显。

#### 2.1.3 5-HT

5-HT 神经元胞体主要集于中缝核,其神经纤维几乎遍及中枢神经系统。其下行纤维进入脊髓,可到达脊髓节段(L<sub>6</sub> - S<sub>2</sub>)的腰骶髓后连合核,分布于后角

和前角运动神经元周围,对内脏、盆腔的信息有调控作用。5-HT 广泛分布于人体内,其中约有 90% 在消化道黏膜,8% 在血小板,1% 在中枢神经系统,有小部分在各种组织的肥大细胞中。由于血液中的 5-HT 很难穿过血-脑屏障,因此中枢和周围的 5-HT 分别属于两个独立的系统。在虚寒证动物模型的研究中发现,大鼠脑组织、肺、消化道、卵巢、胸腺、血液内 5-HT 的含量普遍升高<sup>[22]</sup>。

寒证时在消化道 5-HT 由胃肠道腺腔基底部的肠嗜铬细胞合成、分泌并重摄取。嗜铬细胞在十二指肠上皮内密度最高,其次是胃、空肠、食道等。5-HT 通过受体发挥作用,已知的受体有 5-HT<sub>1,2,3,4</sub> 和 5-HT<sub>7</sub> 等,由于受体的功能及分布的不同,对胃肠道引起的结果也各异。如有的使胃肠运动增强而腹泻,也有使运动减弱而便秘。临床有的患者腹胀便秘多用泻药而不愈,用附子理中丸反而缓解,可能与调节 5-HT 的受体有关<sup>[23]</sup>。

5-HT 综合征即各种原因引起 5-HT 增多出现的疾病,5-HT 综合征典型病例表现有心动过速、高血压和发热(可达 40℃)、肠鸣音亢进、出汗等。重度患者可有严重的高血压和心动过速,焦虑、腹泻、发热、恶心、呕吐、肌肉强直、震颤等。这些症状与寒、热夹杂证也颇为相似,可能与不同的受体参与有关<sup>[24]</sup>。

## 2.2 内分泌系统

寒证时机体多处于慢性应激状态,在急性病的早期,CRH 分泌增多影响海马功能和结构变化,可引起情绪改变等症状。病期延长成为慢性病。因 CRH 影响胸腺、淋巴结等功能,使机体的免疫能力下降。甲状腺系统机能也降低,许多酶的活性降低,线粒体的氧化活动减弱,能量代谢低,产热不足,因而虚寒证患者常伴有畏寒肢冷、喜热饮等症状。

寒证时性腺系统机能也降低。例如,成秀梅等<sup>[25]</sup>研制寒凝血瘀证模型,大鼠表现有寒战、蜷缩少动、耳色暗红、小便色清、大便湿软等寒证的症状。检查下丘脑神经递质的变化及其对生殖内分泌的调节和影响。采用放射免疫分析方法测定血清孕酮(progesterone, P)、雌二醇(estrogen 2, E<sub>2</sub>)、T、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、LH 的含量及下丘脑  $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -EP)含量。采用荧光分光光度法测定下丘脑 5-HT、NE、DA 含量。发现模型组大鼠的血清 E<sub>2</sub>、P、T、LH、FSH 明显降低,下丘脑 NE、DA、 $\beta$ -EP、5-HT 升高。 $\beta$ -EP、5-HT 对垂体—性腺系统激素均有抑制性调节。因此在寒证状态下,中枢抑制性因素占优势,使生殖机能降低,临床常

见月经错后、量少、不孕、阳痿等症状。

### 2.3 寒证与免疫

寒证对免疫功能也有很大影响。虚寒证的 NE 含量在中枢、肺、胃、卵巢、肾、胸腺、脾脏内含量均低于虚热证,而 5-HT 含量在上述部位,除肾脏外均高于虚热证,因此虚寒证时,抑制性因素占优势,免疫功能明显降低<sup>[22]</sup>。

曹蓓等<sup>[26]</sup>通过检测健康人与慢性肾炎患者 T 淋巴细胞亚群水平,发现慢性肾炎患者血 IgA、IgG、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>降低,CD8<sup>+</sup>升高。脾肾阳虚患者 T 细胞免疫下降更明显。

张振宇等<sup>[27]</sup>通过对慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 各中医证型患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 Th<sub>1</sub>细胞和 Th<sub>2</sub>细胞分泌的细胞因子进行分析,探讨中医辨证分型与免疫功能关系。将 150 例 CHB 患者分别为湿热中阻、肝郁脾虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、瘀血阻络 5 型。用酶联免疫吸附法检测外周血的 Th<sub>1</sub>细胞和 Th<sub>2</sub>细胞分泌的细胞因子。此仅提供湿热中阻和脾肾阳虚以作寒、热比较。结果发现,与脾肾阳虚型比较,湿热中阻型:CD4<sup>+</sup> T、IL-2、IFN- $\gamma$  均升高,CD8<sup>+</sup> T、IL-6 和 IL-10 均降低 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。结果说明,热证时炎症因子偏高,抗炎因子受抑制,免疫功能增强,抗免疫的功能受抑制。寒证时炎症因子偏低,抗炎因子提高起消炎作用,抗免疫的功能虽有些提高而总体上免疫功能受抑制。

### 2.4 寒证与其他因素关系

寒证状态时机体内基因、蛋白质的表达同样出现相应的改变。王米渠等<sup>[28]</sup>对典型寒证患者的血液进行基因表达的检测,发现与能量代谢相关的基因有 5 条,表达均下调,与糖代谢相关的有 2 条。此外与核酸代谢相关的基因有 10 条,以下调为主,上调为辅。与蛋白质代谢相关的基因共 16 条,除少数上调外,其余均下调。与免疫功能有关的基因 15 条,大部分为下调,少数上调。与内分泌代谢相关的基因有 1 条,具有促进能量代谢的功能。其他虚证和阳虚证也有基因表达的改变,总体来说,寒证时与代谢有关的基因多数下调,影响代谢功能。

对 154 例青少年肾阳虚者基因芯片研究,筛选出 127 条差异表达基因,其中 63 条上调,64 条下调,其中涉及免疫、细胞周期蛋白、发育、细胞凋亡、代谢、信号转导系统等功能<sup>[29]</sup>。5 例心阳虚证患者与健康人比较,差异表达基因 231 条,主要涉及代谢、细胞发育和免疫应答相关等功能,其中以下调为主<sup>[30]</sup>。

在代谢方面也有报道,如卢德赵等<sup>[31]</sup>认为肝脏是

物质代谢的重要器官,与能量代谢相关的细胞器是线粒体。用肾阳虚大鼠和正常大鼠的肝线粒体蛋白质样品检测,获得 16 个差异蛋白质,经鉴定 11 个蛋白质被确定,其中热休克蛋白 60 和 70、肌氨酸脱氢酶、氨甲酰磷酸合成酶、亚硫酸盐氧化酶、ATP 合成酶、醛脱氢酶和 NADH 脱氢酶等表达量增加。而丙酮酸脱氢酶、 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶、脂酰辅酶 A 脱氢酶和鸟氨酸氨基转移酶等表达量均降低。实验表明,肾阳虚大鼠主要表现为三羧酸循环和脂肪  $\beta$  氧化受阻,因此线粒体内有关酶的活性降低引起肾阳虚动物能量代谢降低。

寒证是在病因长期作用下,在基因、蛋白质或非编码的 RNA 等参与下,引起的神经—内分泌—免疫功能紊乱,使整体机能降低,表现在中枢神经抑制性增强,免疫功能、内分泌机能、生殖系统、代谢等功能均降低,形成了寒证的机能背景。在此背景下,机体对刺激反应缓慢,适应能力减弱,容易引发疾病或旧病反复发作而加重。

## 3 寒、热证的辨证施治与精准医学

精准医学是以个体化医疗为基础,随着基因组、蛋白组以及生物信息学与大数据科学的应用发展起来的新型医学。对疾病实行精准诊断和精准的治疗以及预防,为人类卫生健康事业发展带来全新的局面。中医学辨证是因人、因时、因地而异,又因个人的体质不同,病因、病机等不同,在疾病发展的过程中可有多种证型。所以精准医疗与辨证施治都强调个体差异,只是侧重点不同。寒证和热证是疾病时两种机能状态,对同一种刺激可有不同反应。在现代医学的靶点研究中也证明,靶点药物在寒证和热证状态中也有不同的反应,多家报道如下。

### 3.1 类风湿性关节炎 (rheumatic arthritis, RA) 寒、热证患者血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的含量不同

VEGF 是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,与受体结合起作用。血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 分为 3 类,包括 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3。VEGF 生物学功能有促进内皮细胞增生,增加血管通透性,血管内皮细胞迁移、改变细胞外基质在低氧环境下促使血管生长。所以 VEGF 参与许多血管生成依赖性疾病的发病及发展,包括某些炎症疾病、糖尿病视网膜病变,特别是癌症。这些受体主要分布在肿瘤血管内皮表面或淋巴管内皮表面,它们调节肿瘤血管或淋巴管的生成,所以有促癌发展或转移作用。

覃光辉等<sup>[32]</sup>在寒、热证研究中检测 37 例 RA 患者处于寒证或热证时外周血清 VEGF 的含量。结果可见偏寒证患者 VEGF 含量为  $115.30 \pm 26.62$ , 偏热证型为  $100.71 \pm 12.48$ 。偏寒型 VEGF 水平比偏热型患者高, 提示寒证容易发展成各种疾病, 包括癌症。而这种差异对靶向药物治疗很有参考意义。

### 3.2 肺癌的靶向治疗与寒、热证的关系

肺癌是目前最常见的肿瘤, 当前非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 多用靶向药物治疗。以表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 为靶标的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 应用最为广泛, 代表药物有吉非替尼和厄洛替尼等。

EGFR 基因分为两类, 稳定的称为野生型, 另一类为突变型。然而, EGFR-TKIs 药物在野生型患者中有效率却仅为 10% ~ 15%, 在突变型可达 50% ~ 80%, 临床选择 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的患者以突变型为主。因此必须对 EGFR 基因进行检测。目前只有大型医院才能开展检测, 而且价格昂贵, 导致基层单位和发达地区不能用药或者不经检测筛选就应用药物, 使治疗的效益不定。

冯贤慧<sup>[33]</sup>观察临床非小细胞肺癌患者 253 例, 经基因检查野生型组共 167 例, 突变型组共 86 例。患者分为寒证和热证。其中野生型组寒证 72 例, 占 43.1%, 热证有 95 例占 56.9%。突变型组寒证 59 例, 占 68.6% 例, 热证组共 27 例, 占 31.4%, 说明 EGFR 基因野生型的患者多表现为热证, 而 EGFR 基因突变型的多表现为寒证。

该研究也证明癌症的转移与 EGFR 基因状态也有一定关系。EGFR 基因突变型患者有远处转移的比率占 84.9%, 野生型的转移率为 69.5%。突变患者比野生型患者更容易发生骨转移、脑转移。因此, 寒证的肺癌患者更适合 EGFR-TKIs 的靶向治疗。

当然辨证为寒证者也不是完全有效, 还可能还有其他问题, 值得进一步研究。肺癌靶向治疗的效果令人鼓舞, 可是治疗一段时间之后, 患者多出现耐药现象, 导致其无法再进行靶向治疗。有研究报告, 中西医结合治疗效果更好。

### 3.3 中医辨证施治对胰腺癌生存率的影响

胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤, 近年来发病率呈上升趋势。也是预后最差的恶性肿瘤之一, 5 年生存率不到 5%<sup>[34]</sup>。晚期胰腺癌放疗、化疗效果均欠佳。史帅卫<sup>[35]</sup>对胰腺癌患者采用中西医结合治疗方法。在临床共选 98 例晚期胰腺癌患者。观察组 49

例辨证为湿热蕴积证患者, 用清胰化积方为主结合放化疗治疗, 对照组 49 例, 用其他中西医结合方案治疗。结果观察组患者的 6 个月生存率为 73.1%, 1 年生存率为 38.5%, 3 年生存率为 26.9%, 中位生存期为  $(12.5 \pm 2.6)$  个月。而对照组 6 个月生存率为 32.7%, 1 年生存率为 10.2%, 3 年生存率为 4.1%, 中位生存期为  $(5.1 \pm 1.8)$  个月, 因此观察组明显好于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。所以用中西医结合治疗方式对胰腺癌患者确有临床疗效, 其中以清胰化积方结合放化疗方案的治疗效果最佳。

潘岩等<sup>[36]</sup>也用该方进行研究。临床老年胰腺癌以中晚期患者居多, 多伴有肝脏或远处转移, 适合手术切除、放化疗治疗的人群较少。该研究对 190 例老年胰腺癌患者进行中西医结合治疗。根据辨证, 患者有湿热蕴积证, 肝气郁滞, 肝郁血瘀, 脾虚湿阻等证型, 治疗时随证加减。其中辨证为湿热蕴积证患者用清胰化积方治疗。方药成分: 半枝莲、白花蛇舌草、天南星、白薏仁、灵芝、绞股蓝、薏苡仁为主方; 因患者有热证、湿证, 结合辨证加减用药, 如: 便秘加大黄、虎杖; 腹水加车前子、大腹皮、泽泻; 阴虚加沙参、石斛、芦根等, 连续 5 年。结果发现 190 例胰腺癌老年患者中, 服用清胰化积方 102 例, 占 53.7%, 中位生存期为 8.7 个月。非清胰化积方药组患者 88 例, 占 46.3%, 中位生存期为 4.7 个月。所以, 针对胰腺癌“湿热”型患者给予清胰化积方, 具有清热化湿解毒功效, 使机体减轻热证, 趋向平衡, 其治疗效果强于其他方法。结果提示, 根据中医学“热则寒之”的治则, 选择寒凉中药清除热证, 调整 EGFR 基因的差异性, 有增强靶向药物的治疗作用。

## 4 从中药靶点入手研究中医的精准医学

靶点的研究多采用基因芯片筛选, 如中枢的组织液或某种疾病患者血液, 用芯片筛选与病有关的基因, 可发现有上百个上调或下调的基因, 再一一筛选。选定有关的靶点, 再通过靶点做成药物。药物是否有效还需通过大量的动物和临床实验方能确定, 也有已在市面销售, 但因疗效不佳或不良反应过大而被停止使用。

中药的疗效是从临床治疗的反复试验而总结出来的, 它积累了几千年的经验保留至今, 因此它的成分, 它的疗效是肯定的。李梢<sup>[37]</sup>采用寒证、热证模型, 构建了基于神经—内分泌—免疫系统寒证、热证生物分子网络。将寒、热证网络的多个关键节点作为靶点, 来观测寒、热方剂干预炎症大鼠的生物效应。结果发现热性方剂主要作用于寒证的网络关键节点, 寒性方剂

主要作用于热证的网络关键节点。说明中药成分作用在相应的靶点上真实而可靠的。

今后的工作应该对这些中药作用的靶点进行深入研究,掌握其关键基因、蛋白的变化,作用在神经—内分泌—免疫系统的部位、靶点的结构,与病或证的关系等。在此研究基础上,用同一个有效的复方中确定的靶点成分组成多靶点复方,形成中医式的复方多靶点药<sup>[38]</sup>。

这类多靶点的复方,既符合中医整体调节的特点,又具有西医的单靶点治疗的特点,同时可能避免单体的副作用。用古典复方或已确定临床疗效的新复方的某些成分探寻治疗相应病或证的靶点和药,这也是中国的精准医学发展的方向和特点。

## 5 小结

中医和西医均承认人体的机能是保持平衡的,中医学称为阴阳平衡,西医称稳态。诊断均考虑外部的症状和内部的机能变化,治疗上均以用药为主同时配合其他外部的手段,这些均是相同的方面可称为共性。但也有许多不同的方面,中医侧重整体内外环境的平衡调节,西医侧重人体的内环境稳定。诊断上中医侧重明确整体平衡的状态,随病的发展作证型的诊断,西医侧重局部病理和化学的诊断。在治疗上中医侧重用复方调节整体的平衡,西医侧重在用单体药,以一点带全局的药物治疗。这些均是各医学的特点,可称为特性<sup>[39]</sup>。

近年来中西医结合工作广泛开展,通过寒、热的研究,看到许多中医、西医的优点和不足。例如,精准医学已发展到用靶向药物治疗,但仍有很多问题需待解决。在肿瘤发生时与之相关的基因突变位点成千上万,而起决定性作用的突变基因仅占少数,如何从海量的突变中找出关键的基因并非易事。由于肿瘤的异质性,同一种肿瘤在不同患者具有不同的基因突变谱,在同一肿瘤的不同部位、甚至不同的细胞群都有不同的基因突变谱。因此一种靶向药不能杀灭所有的肿瘤细胞,只能对敏感的细胞有效。而对药物不敏感的癌细胞依然继续生长繁殖,同时关键基因突变的随机组合,各种新突变及融合基因的积累等等,均可能导致靶向治疗药物失效或肿瘤复发。所以,目前对于大多数肿瘤依然缺乏特异性的治疗方法。

中医学根据症状及体征来辨证,几千年来有关症状的描述至今变化不大。各种症状的相关基因如何变化,早期虽无研究,至今也应大致相同。这些成千上万的基因变化最终也是引起病理变化和外在的症状表现。这些症状反应整体机能提高或降低,这些方面正

符合中医的阴寒、阳热平衡失调的理论。

根据研究,中医学寒、热辨证确能为基因诊断概括的分辨出哪些患者适合用哪类靶点药。有效的靶点药引起不良反应时,中药的复方确能调节寒热平衡,缓解不良反应并延长疗效。因此不能低估中医辨证施治在精准治疗中所起的作用。当然,这些工作只是开始,尚有许多问题有待完善。因此两医学之间有共性也有特性,对待共性应肯定和提高各自的论述,对其特性应互相学习,补充,互相配合用于临床以提高疗效。这样可充实共性,发挥其特性,可促进中国医学的发展,上升到更新的阶段。

## 参 考 文 献

- [1] 赵国荣,肖碧跃,卢岳华,等. 卫分证与气分证、营分证 IL-6、IL-10 变化规律对比研究[J]. 新中医, 2005, 37(6): 19-22.
- [2] 黄庆军,赵魏峰,刘少文,等. 脑室注射白介素-1 $\beta$  对大鼠行为及脑内单胺氧化酶和单胺类神经递质的影响[J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(11): 973-975.
- [3] 黎杏群,张海男,金益强,等. 肝火上炎证的病理生理学基础研究[J]. 中医杂志, 2002, 43(1): 54-57.
- [4] 王锋,汪年松. 交感神经系统与慢性肾脏疾病[J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2010, 11(1): 82-84.
- [5] 吴斌,温万芬,王米渠. 寒热实验研究进展及前瞻[J]. 四川中医, 2002, 20(1): 18-21.
- [6] 衡先培,杨柳清,翁苓,等. 不同证型老年糖尿病病势和甲状腺功能研究[J]. 光明中医, 2005, 20(1): 11-14.
- [7] 蓝健姿,严晓华,张雪梅,等. 肾虚证型慢性肾小球肾炎与血清总 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量关系的探讨[J]. 福建中医药, 2001, 32(3): 34-35.
- [8] 桑霞,陶莉莉,张玉珍,等. 多囊卵巢综合征患者中医证型与内分泌指标的相关性研究[J]. 广东医学, 2008, 29(9): 1571-1573.
- [9] 王舟,纪祥瑞. 5-HT 在神经免疫内分泌网络中的作用[J]. 济宁医学院学报, 2002, 25(1): 1-2.
- [10] 李秀惠,胡建华,张可,等. 中西医结合治疗 51 例重型 SARS 临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(5): 259-260.
- [11] 杨程,李泽庚,童佳兵,等. 肺气虚证和肺阴虚证患者免疫功能变化的研究[J]. 医学信息, 2014, 27(2): 54-55.
- [12] 陈丽峰. 细胞核基因与线粒体基因相互调控[J]. 中国病理生理学杂志, 2005, 21(8): 1614-1618.
- [13] 程志强,杜健. 温病急性热厥证与 TNF- $\alpha$ 、ET-1 的相关性实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(11): 25-28.
- [14] 孔琪,秦川. SARS 肺纤维化发病机制的比较医学研究

- [J]. 中国比较医学杂志, 2005, 5(6): 335-338.
- [15] 吴元胜, 范瑞强, 陈达灿, 等. 不同证型系统性红斑狼疮患者外周血基因表达谱差异初探[J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(4): 241-246.
- [16] 尹耀慧, 易振佳, 钟广伟, 等. 平肝潜阳药物对甲亢肝阳上亢证大鼠下丘脑蛋白质表达的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(5): 391-398.
- [17] 周军, 李沧海, 霍海如, 等. 桂枝汤对发热大鼠下丘脑蛋白质组学影响初探[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(1): 31-34.
- [18] 梁月华, 谢竹藩. 寒热本质的初步研究[J]. 中华医学杂志, 1979, 59(12): 705-709.
- [19] 李良, 刘国贞, 梁月华. 虚寒证鼠用温热药后脑、垂体和肾上腺内 5-羟色胺及去甲肾上腺素神经元和神经纤维的变化[J]. 中医杂志, 2000, 41(10): 623-625.
- [20] 罗进芳, 董燕, 易浪. 胆碱能抗炎通路及其在中医药抗炎免疫研究中的进展[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(6): 760-764.
- [21] 薛平, 黄宗文, 张鸿彦, 等. 柴芩承气汤对重症急性胰腺炎大鼠胆碱能抗炎通路的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2006, 37(1): 66-68.
- [22] 杨勇, 梁月华, 汪长中. 虚寒、虚热证鼠神经、内分泌、免疫与血液流变学的时相性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(2): 29-32.
- [23] 李陕区, 杨博, 许昌泰, 等. 神经递质 5-羟色胺研究现状[J]. 临床医学工程, 2010, 17(5): 145-147.
- [24] 许昌泰, 李云庆. 5-羟色胺综合征研究现状[J]. 医学综述, 2010, 16(9): 1397-1400.
- [25] 成秀梅, 杜惠兰, 路帅, 等. 寒凝血瘀模型大鼠下丘脑神经递质的变化及其对生殖内分泌的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(10): 670-672.
- [26] 曹蓓, 周庆华, 王琛, 等. 慢性肾炎中医证型与免疫学指标的相关性分析[J]. 上海中医药杂志, 2015, 10(2): 10-13.
- [27] 张振宇, 黄衍松, 李伟冰, 等. 慢性乙型肝炎中医证型与患者细胞免疫功能关系研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(1): 8-10.
- [28] 王米渠, 冯韧, 严石林, 等. 基因表达谱芯片与中医寒证的 7 类相关基因[J]. 中医杂志, 2003, 44(4): 288-289.
- [29] 倪红梅, 吴艳萍, 何裕民. 用基因芯片技术研究青少年肾阳虚体质差异表达基因[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(6): 3-5.
- [30] 李炜弘, 王米渠, 王刚, 等. 冠心病心阳虚证相关差异表达基因分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(24): 3219-3222.
- [30] 杨裕华, 李震. 中医证候的基因芯片研究近况[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(8): 1821-1823.
- [31] 卢德赵, 沃兴德, 施孟如, 等. 激素型肾虚动物肝线粒体蛋白质组与能量代谢相关性[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2005, 21(6): 807-814.
- [32] 覃光辉, 曲环汝, 薛轶燕, 等. VEGF 与 RA 患者寒热证型相关性的初步研究[J]. 中医药导报, 2009, 15(3): 11.
- [33] 冯贤慧. 非小细胞肺癌 EGFR 基因状态与中医寒热证候相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [34] 张磊, 浦宁, 方圆, 等. 美国约翰·霍普金斯医院 Pancreas 2018 胰腺肿瘤研究进展解析[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(5): 442-444.
- [35] 史帅卫. 探究分析中西医结合治疗胰腺癌的体会[J]. 中医中药指南, 2015, 13(16): 222-223.
- [36] 潘岩, 刘鲁明, 陈震, 等. 中西医结合治疗 190 例老年胰腺癌的预后分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(4): 330-334.
- [37] 李梢. 中医证候生物分子网络标志的构想与研究[J]. 中医杂志, 2009, 50(9): 773-776.
- [38] 李青雅, 苏式兵. 系统生物学在中医药研究中的应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(4): 1-6.
- [39] 梁月华主编. 从寒热研究探讨中医与西医的共性和特性[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 268-287.

(收稿: 2017-11-22 在线: 2019-04-04)

责任编辑: 汤静