

# 脑卒中

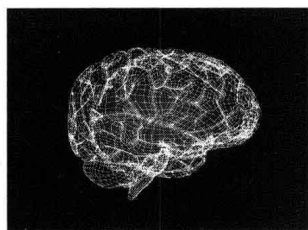
第2版

黄如训 苏镇培 主编



人民卫生出版社

第2版



# 脑卒中

黄如训 苏镇培 主编

编者（按姓氏笔画排序）

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 王莹  | 王艺东 | 方燕南 | 刑诒刚 | 刘冰  |
| 苏镇培 | 李玲  | 李振东 | 余剑  | 肖小华 |
| 陈红兵 | 范玉华 | 林健雯 | 罗柏宁 | 洪华  |
| 高庆春 | 陶玉倩 | 黄如训 | 黄海威 | 盛文利 |
| 彭英  | 彭福华 | 曾进胜 | 裴中  | 廖松洁 |

人民卫生出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

脑卒中/黄如训等主编. —2 版. —北京:人民卫生出版社,2012. 12

ISBN 978-7-117-16425-2

I. ①脑… II. ①黄… III. ①中风-诊疗  
IV. ①R743. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 221173 号

|       |                                                  |                                 |
|-------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
| 人卫社官网 | <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询, 在线购书                     |
| 人卫医学网 | <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯 |

版权所有, 侵权必究!

## 脑 卒 中 第 2 版

主 编: 黄如训 苏镇培

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 32

字 数: 779 千字

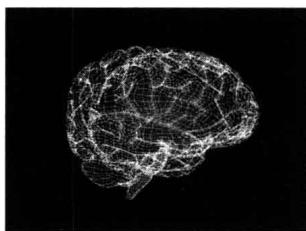
版 次: 2001 年 11 月第 1 版 2012 年 12 月第 2 版第 6 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16425-2/R · 16426

定 价: 79.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



## 第2版前言

《脑卒中》面世转眼已经十年多了。一直受到关爱和支持,至今仍有索要者。为满足需求,在人民卫生出版社的鼓励下,我们组织编写了第2版。

“十年人事一番新”。十年来,由于CT、MRI、TCD和DSA的广泛应用,急救和重症监护技术的发展和进步,脑血管病和脑卒中死亡率有明显降低。脑出血因CT的普及应用、微创、穿刺引流等各种减轻血肿压迫的外科方法及重症监护的推广普及,不仅死亡率、残废率明显降低,生存质量也显著改善,发病率也随高血压治疗的普及而明显下降。动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血由于早期DSA介入治疗的推广,再出血、血管痉挛继发脑梗死等难题得到解决,死亡率降低,治愈率显著提高。但是,占脑卒中大多数的缺血性脑卒中除时间窗溶栓治疗外,没有公认的特效治疗药物。由此可见,十年来脑卒中诊治所取得的进步,主要是靠新诊治技术应用与普及。脑卒中仍是威胁人类健康最常见的严重疾病之一,其总发病率不降反升,继续保持致死的第二位、成人致残第一位病因的地位。

脑卒中是一类非常复杂的疾病,它多数起因于长期供脑血管病变的基础上,突发的血压、血流变化导致血管堵塞或血管壁破裂出血,继而引起脑结构、功能损害。所以,脑卒中是涉及循环和脑神经两大系统的疾病。只有真正揭示其十分复杂的病因、发病机制与演变过程,防治理论和方法才可能有根本的突破。至今有关脑卒中的一些权威文献,也难免存在片面性和简化论倾向:如把脑卒中或脑梗死当成单一疾病,没有强调脑卒中分为出血性卒中和缺血性卒中两大类,前者再分为脑出血和蛛网膜下腔出血,后者可分为动脉血栓性脑梗死、心源性脑栓塞、腔隙性脑梗死和其他原因脑梗死等类型。上述每种类型脑卒中都有不同原因和发病机制,诊断、治疗、预防方法自然也有不同。过分强调特效治疗(如溶栓、血管介入)的重要,轻视一般对症治疗和机体自身抗病力的作用。过度宣传药物的一、二级预防作用,实际上健康的生活方式才是防病的根本。片面宣传降血压的重要,而不知当高血压动脉硬化致血管狭窄、血流减慢、减少的后期,避免低血压低灌注更重要。这些事实说明,现代医学对脑卒中这样复杂的疾病,还没有建立解决问题的正确指导理论和方法。而现代科学一再证明,系统科学理论(系统哲学)和方法(系统工程学)才是解决一切复杂科学难题的正确和有效的方法。本版修订最重要的是把十年来我们运用系统科学理论和方法,重新认识循环系统、高血压和脑卒中得到的初步观点和结论,介绍给广大读者,为脑卒中的临床决策提供更全面、系统的思维路径。

正如第1版所说:“不同于现已出版的收录大量文献内容、以备查阅为主要目的、百科全书式的专著。本书力求以系统科学理论为指导,通过仔细阅读和深入思考、综合基础和临床的大量研究成果,在总结本课题组二十年实验研究与临床经验的基础上,对脑卒中的发病机制进行较系统的理论概括,对涉及脑卒中发病机制和治疗的主要关键问题,回顾归纳分析后提出我们的见解,力图构建一个初步系统的脑卒中临床理论基础和治疗指导理论,为解决脑



卒中诊断、防治中的热点、难题指明方向,提出当前最佳的、可操作的处理方法。力争使本书成为脑卒中的临床实用指南。”本版将继续秉持以上宗旨,为进一步实现目标而努力。

本版力求在系统医学理论和方法指导下,进一步

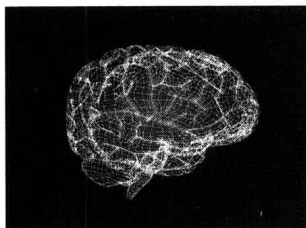
1. 准确定义脑卒中相关的重要概念。
2. 密切基础理论与临床的联系。
3. 强调临床诊断与新技术诊断信息的结合,提高诊断准确性。
4. 阐明高血压和动脉粥样硬化病因、发病机制及其在脑卒中防治中的重要地位。
5. 说明重症脑卒中的治疗没有单一的灵丹妙药,只有包括急救、一般对症治疗、特异性治疗、重症监护和康复治疗的综合治疗才是根本出路。

原本以为作为医学指南、共识中诊、治、防方法的推荐,与商业利益、弱势群体及医德操守无关。但大量事实说明,在市场经济环境下实际关系很大。有学者说:“学者有两条根本:一是方法,二是立场。方法就是实事求是,立场是为国家负责,为人民负责,为弱势群体负责。”\*本书将以此言为鉴,坚守以效果、技术难易和价效比为标准评价、介绍各种防治方法与策略。为进一步提高质量,在重新审定原版内容基础上,补充新进展,增强系统性、实用性和可读性。尽管我们有良好的心愿对全书精心编排,逐章节反复修改3次以上,力求准确无误,但能力及条件所限,仍有不足之处,以至错漏,渴望大家的斧正,万分感激。

苏镇培 黄如训

2012年10月

\* (摘自:《南方人物周刊》2011年27期85页,彭淑:《父与子两代人的家国》)



# 目 录

## 上篇 脑卒中的临床基础

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 第一章 解决复杂的医学难题要靠系统科学理论和方法指导 .....     | 3  |
| 第二章 循环与动脉系统的结构、功能和调控 .....           | 9  |
| 第一节 循环系统的结构、功能和调控 .....              | 9  |
| 第二节 动脉系统的结构、功能和调控 .....              | 10 |
| 第三章 脑循环系统的结构、功能及调控 .....             | 21 |
| 第一节 脑动脉系统解剖结构 .....                  | 21 |
| 第二节 脑动脉系统生理功能及调控 .....               | 25 |
| 第三节 脑的静脉系统 .....                     | 26 |
| 第四章 脑血管病的危险因素与病因 .....               | 29 |
| 第一节 危险因素与病因理论 .....                  | 29 |
| 第二节 脑卒中的病因 .....                     | 35 |
| 第三节 高血压是脑卒中的主要和基本病因 .....            | 36 |
| 第四节 脑动脉粥样硬化是脑卒中重要病因 .....            | 38 |
| 第五章 原发性高血压的病因及发病机制 .....             | 45 |
| 第一节 原发性高血压的发病机制 .....                | 45 |
| 第二节 高血压定义与降压目标 .....                 | 50 |
| 第六章 动脉硬化、动脉粥样硬化和高血压小动脉硬化 .....       | 57 |
| 第一节 老年动脉硬化(年龄相关性动脉硬化) .....          | 57 |
| 第二节 高血压性动脉硬化 .....                   | 59 |
| 第三节 动脉粥样硬化 .....                     | 62 |
| 第四节 血流动力学、衰老、高血压、高血脂与动脉硬化的复杂关系 ..... | 67 |
| 第七章 血液流变学与脑血管病 .....                 | 71 |
| 第八章 循证医学与脑卒中临床指南、专家共识 .....          | 79 |
| 第一节 循证医学简介与评价 .....                  | 79 |



|                              |            |
|------------------------------|------------|
| 第二节 各国卒中临床指南、专家共识与循证医学 ..... | 89         |
| <b>第九章 脑卒中的影像学检查 .....</b>   | <b>96</b>  |
| 第一节 脑卒中常用的影像学检查技术 .....      | 96         |
| 第二节 脑梗死的影像学诊断 .....          | 104        |
| 第三节 出血性脑卒中的影像学诊断 .....       | 111        |
| 第四节 脑卒中相关病变的影像学诊断 .....      | 114        |
| 第五节 经颅多普勒超声 .....            | 116        |
| <br><b>中篇 常见脑卒中的临床</b>       |            |
| <b>第十章 缺血性脑卒中 .....</b>      | <b>130</b> |
| 第一节 缺血性脑卒中的分类、分型 .....       | 130        |
| 第二节 缺血性脑卒中的发病机制 .....        | 139        |
| 第三节 动脉血栓性脑梗死 .....           | 149        |
| 第四节 腔隙性脑梗死 .....             | 152        |
| 第五节 心源性脑栓塞 .....             | 155        |
| 第六节 大脑中动脉主干闭塞引起的脑梗死 .....    | 159        |
| 第七节 脑梗死的分型、分期诊治 .....        | 161        |
| <b>第十一章 脑出血 .....</b>        | <b>171</b> |
| 第一节 概述 .....                 | 171        |
| 第二节 壳核出血 .....               | 183        |
| 第三节 丘脑出血 .....               | 186        |
| 第四节 尾状核出血 .....              | 188        |
| 第五节 脑叶出血 .....               | 189        |
| 第六节 脑干出血 .....               | 191        |
| 第七节 小脑出血 .....               | 193        |
| 第八节 脑室出血 .....               | 197        |
| 第九节 脑出血的分型分期诊治 .....         | 200        |
| <b>第十二章 蛛网膜下腔出血 .....</b>    | <b>211</b> |
| 第一节 概述 .....                 | 211        |
| 第二节 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 .....      | 222        |
| 第三节 蛛网膜下腔出血后再出血 .....        | 226        |
| 第四节 蛛网膜下腔出血后脑积水 .....        | 229        |
| <b>第十三章 混合性脑卒中 .....</b>     | <b>238</b> |
| <b>第十四章 脑卒中的情感障碍 .....</b>   | <b>245</b> |

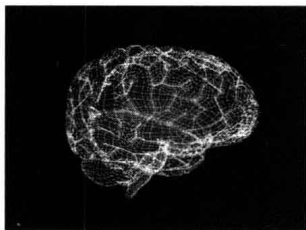
|      |                  |     |
|------|------------------|-----|
| 第十五章 | 脑卒中后痴呆 .....     | 249 |
| 第十六章 | 脑卒中相关的脑血管病 ..... | 253 |
| 第一节  | 短暂性缺血发作 .....    | 253 |
| 第二节  | 脑小血管病 .....      | 258 |
| 第三节  | 脑动脉炎 .....       | 268 |
| 第四节  | 脑底异常血管网病 .....   | 273 |
| 第五节  | 脑动脉硬化症 .....     | 276 |
| 第十七章 | 脑血管病与遗传 .....    | 278 |
| 第一节  | 单基因遗传 .....      | 278 |
| 第二节  | 多基因遗传 .....      | 283 |

## 下篇 脑卒中的治疗和预防

|       |                      |     |
|-------|----------------------|-----|
| 第十八章  | 脑卒中治疗的基本观点 .....     | 291 |
| 第十九章  | 脑卒中的紧急处理 .....       | 297 |
| 第二十章  | 脑卒中的重症监护 .....       | 305 |
| 第二十一章 | 脑卒中的一般支持和对症治疗 .....  | 316 |
| 第一节   | 血压调控 .....           | 316 |
| 第二节   | 抗脑水肿及降低颅内高压的治疗 ..... | 329 |
| 第三节   | 血糖调控 .....           | 346 |
| 第四节   | 呼吸和营养支持 .....        | 365 |
| 第五节   | 并发症防治 .....          | 372 |
| 第二十二章 | 脑卒中的改善脑血循环治疗 .....   | 384 |
| 第一节   | 溶栓治疗 .....           | 384 |
| 第二节   | 降纤治疗 .....           | 391 |
| 第三节   | 抗凝治疗 .....           | 396 |
| 第四节   | 抗血小板治疗 .....         | 400 |
| 第五节   | 修复脑微循环的治疗 .....      | 403 |
| 第二十三章 | 缺血性脑损伤的神经保护治疗 .....  | 408 |
| 第二十四章 | 脑卒中的其他治疗方法 .....     | 418 |
| 第一节   | 亚低温疗法 .....          | 418 |
| 第二节   | 体外反搏疗法 .....         | 423 |
| 第三节   | 高压氧疗法 .....          | 426 |
| 第四节   | 钻颅血肿抽吸引流术 .....      | 430 |



|              |                     |            |
|--------------|---------------------|------------|
| 第五节          | 脑脊液引流术 .....        | 435        |
| 第六节          | 血管内介入和血管手术治疗 .....  | 439        |
| 第七节          | 开颅手术治疗 .....        | 454        |
| <b>第二十五章</b> | <b>脑卒中的康复 .....</b> | <b>460</b> |
| 第一节          | 概述 .....            | 460        |
| 第二节          | 运动功能的康复 .....       | 472        |
| 第三节          | 语言障碍的康复 .....       | 487        |
| 第四节          | 吞咽功能的康复 .....       | 490        |
| 第五节          | 膀胱功能的康复 .....       | 492        |
| <b>第二十六章</b> | <b>脑卒中的预防 .....</b> | <b>495</b> |
| 第一节          | 零级预防和一级预防 .....     | 495        |
| 第二节          | 二级预防 .....          | 498        |



## 上篇 脑卒中的临床基础

脑血管疾病(cerebrovascular disease)是指一切在供应脑的血管壁病变或血流障碍的基础上发生的缺血或出血,及其引起的短暂或持久、局部或弥漫的脑损害。脑血管疾病按发病急慢可分为急性脑血管病和慢性脑血管病。脑动脉硬化症、脑血管性痴呆等属慢性脑血管病。急性脑血管病按临床症状的短暂或持久以及有无遗留脑组织损害又分为短暂性脑缺血发作(TIA)和脑卒中(stroke)两大类。脑卒中又称中风、脑血管意外,通常指包括脑出血、脑梗死、蛛网膜下腔出血在内的一大组急性疾病。

早在 2400 多年前医学之父希波克拉底就已认识并称脑卒中为突然发作的瘫痪。第一个认识中风病理特征的是生于 1620 年的瑞士人 Johann Jacob Wepfer,他首先在尸检中发现因中风死亡病人有脑内出血,并由此获得由颈内动脉和椎动脉供血到脑的知识。他也是命名中风(apoplexy)的第一人,并认为中风也可由供血到脑的主要动脉闭塞引起。因此,脑卒中属于脑血管病(cerebrovascular disease,“cerebro”指脑的一部分;“vascular”是指血管,主要是指动脉)<sup>[1]</sup>。

2000 多年前,我国最早的一部医学专著黄帝内经中就有中风的记载,称为“击仆偏枯、风痲、风懿”,击仆偏枯者,突然仆倒半身不遂也;风痲者四肢不举也;风懿者突然不语也。1800 多年前,东汉张仲景著的《金匱要略》,认为“风之为病,当半身不遂”,又将中风分为四中,即中经,中络,中脏,中腑。“邪在于络,肌肤不仁;邪在于经,即重不胜;邪入于腑,即不识人;邪入于脏,舌即难言,口吐涎。”600 多年前明朝的楼英著的《医学纲目》更明确指出“其卒然仆倒者,经称为击仆,世又称为卒中,乃初中风时如此也。”100 多年前,清朝雷丰的《时病论》中说“中风之病,如矢石之中人,骤然而至也。”又“观夫卒中之病,在春中风为多……盖风之中于人也,忽然昏倒,不省人事,或舌斜舌强,痰响喉间等症。”<sup>[2,3]</sup>。可见,中西医的“中风”、“卒中”的疾病定义是基本相同的。

短暂性脑缺血发作(TIA):可定义为由各种血管性病因引起的急性、局灶性脑功能障碍,但临床表现持续少于 24 小时。有主张 TIA 的“1 小时”概念:即 TIA 症状体征持续少于 1 小时,超过 1 小时者多为脑卒中<sup>[4]</sup>。美国 AHA/ASA 指南新定义是:脑、脊髓或视网膜局灶



性缺血引起的、未伴急性梗死的短暂性神经功能障碍,并需进一步加强紧急干预<sup>[5]</sup>。该定义强调 TIA 无严格限制时间:1 小时至 24 小时均可,但前提是无急性梗死灶(可用弥散加权扫描)证实。所以急性脑血管疾病包括脑卒中,但不等同脑卒中、脑中风和急性脑血管意外等概念,因为急性脑血管疾病还包括 TIA。过去一些专著把急性脑血管病称为脑血管意外、脑卒中或中风是不够准确的。TIA 也不宜通俗化称为“小中风”,因为它不是中风。

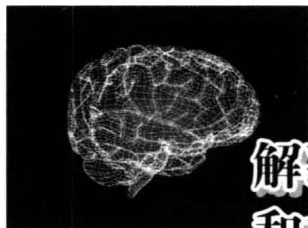
在《美国分类(Ⅲ)》脑卒中定义为:是一个包括脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血等临床综合征的通用名词。请注意是“临床综合征”,说明脑卒中必定有临床症状、体征。没有临床表现的就不是脑卒中。所谓“无症状脑卒中”、“无症状脑梗死”都是概念混淆的产物。

脑卒中是全球人口死亡和致残的首要原因。据估计我国脑卒中发病每年为 150 万~200 万,存活 700 余万<sup>[6]</sup>。2 亿多人口的美国,每年发生卒中就达 76.1 万例,有 400 万卒中后生存者。而实际上我国卒中发病率还远高于美国。可见,我国卒中每年发生和存活的人数都可能明显低估了。脑卒中一旦发生,目前还没有特别有效的治疗方法,不少病人需终生护理或发展为脑血管性痴呆。更有效防治脑卒中,是当前医学研究与临床的迫切而艰巨的任务。

脑血管疾病虽然是神经科治疗的疾病,但它本是由于供应脑的血管病变导致脑结构功能损害的疾病,前者是因,后者是果。国际疾病分类 ICD-9 和 ICD-10,都把脑血管疾病归入心血管疾病而不是神经系统疾病是正确的。因此,要深刻理解脑血管疾病的病因、发病机制和防治,必须懂得循环系统和脑血管的解剖生理和病理生理知识。

## 主要参考文献

1. Warlow CP, Dennis MS, Van Gijn J. et al. Stroke-A practical guide to management. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1996: 4-10.
2. 单书健,陈子华. 古今名医临证金鉴中风卷. 北京:中国中医药出版社,1999: 1-7.
3. 雷丰. 时病论. 北京:人民卫生出版社,1972: 19-21.
4. Mohr JP. Some clinical aspects of acute stroke. Stroke, 1997, 28: 1835-1839.
5. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Stroke, 2009, 40: 2276-2293.
6. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010. 中华神经科杂志, 2010, 43(3): 154-160.



## 第一章

# 解决复杂的医学难题要靠系统科学理论和方法指导

实验室里的研究人员忙于研究特殊的问题和做具体的实验,对“一般的思考”持怀疑和反感的态度。当然,具体问题不能靠方法论的思考和假设来解决,而只能通过对它的耐心研究来解决。但是,另一方面,基本的态度决定了研究者能够洞察到什么问题;决定了他如何构思问题、如何拟定他的实验步骤,如何选择研究方法,最后,决定了他对研究的现象提出什么样的解释和理论。

贝塔朗菲《生命问题——现代生物学思想评价》

### 一、现代医学的难题与困境

现代医学作为自然科学的应用学科,其理论和方法的形成与发展,必然与其同时代科学同步。而自然科学本来就是从古代自然哲学的体系中分化出来的。

西方科学的理论和方法贯穿着分析思维方法的传统,由此而形成的分析-还原论(又称简化论)思路,在近代以来 400 多年的历史,成了医学和生物学最权威的指导思想和方法论武器,并发展了最典型的还原研究方法,其特点主要体现在两个方面:

(1) 整体由部分构成,应当而且可以把整体分解为部分来认识,生命的整体性能,可以从它的组成部分的性能完全解释清楚。

(2) 生命运动是由较低级的物理、化学等运动组成的。应当也可以把生命的高级运动还原为低级运动来认识,生命和疾病的现象完全可以用物理、化学的规律来解释。

在这条思路的指导下,医学向人体结构的微观方向深入,从人体的解剖、器官病理学,组织病理学,细胞病理学,达到近代医学发展的高峰。以至德国著名的病理学家魏尔肖(Virchow)在《细胞病理学》中说:“一切疾病都是局部的,谁再提出全身性疾病问题,那是他把时代搞错了。”(近年有国内外专家认为“一切疾病都是基因病”,这与魏尔肖的理论如出一辙。)

在 20 世纪,医学在大量采用物理、化学诊治方法后,在细胞-分子生物学一系列进展下,分析-还原论在医学处于统治地位。毫无疑问,现代医学已经为人类健康和长寿作出了巨大的贡献,尤其在简单性疾病,如传染和感染性疾病、外科急救、器官移植等方面。但尽管医学模式在转变,分子生物学在进步,新医学诊治技术不断发明、应用,却没有导致复杂性疾病如心脑血管病、肿瘤等固有医学难题的解决,却带来医疗保健费用不断增高。不仅发展中国家,连欧洲北美、日本等发达国家,新加坡、中国香港、中国台湾等新兴国家和地区,医疗保健制度都面临不改革就垮台的两难境地。原因何在?就在于:现代医学的诊治方法无疑是先进的,但其指导理论基础——分析-还原论是落后的、片面的。真正的医学科学理论体系还没有建立或正在建立中。



现代医学的难题与困境具体表现在:

1. 过分分析,过分重视微观,宣扬“基因-分子决定论”,言必基因、分子,以为弄清基因、分子就能解释生命和解决一切医学难题。例证是国家“十一五”863 计划确定生物与医药领域 4 项重大项目:“功能基因组和蛋白质组”、“干细胞和组织工程”、“抗体和疫苗工程”和“重大疾病的分子分型和个体化诊疗”,基本是基因、分子、细胞等微观层次的研究。
2. 不懂生命系统突现性和层次性,不懂生物信息与调控,只讲跨层次的环境与遗传基因关系,忽视关键的整体、生理系统水平研究;对人体复杂结构、功能、调控、运转及自我修复能力,缺乏全面、准确、动态的认识和理解。
3. 由于没有深刻认识人、病、医、药四者复杂的相互关系,重病轻人,重药轻人,迷信医药技术,轻视人体抗病力;重治轻防;推崇修补、替代、移植等治疗为医学最高水平。
4. 没有深刻认识和准确把握生命的生老病死的客观规律;宣扬所谓“亚健康”、“养生”、“抗衰老”、“消灭疾病”,背离医学的基本目标和主要功能。
5. 临床过分专科化,医生知识过分专门化,只有××科专家,没有医学家,对复杂疾病诊治缺乏整体和综合考虑,以致陷入“头痛医头,脚痛医脚”的无奈。
6. 过分依赖高新医学技术和仪器设备,缺乏对经济实用医学诊治技术、药物的系统集成整合。企图靠单一或多种药物来预防或治疗复杂疾病。医疗费愈来愈昂贵。
7. 过分依赖统计学,不懂运用系统分析、信息集成和诊治技术整合来解决复杂疾病的病因、发病机制和药效等医学因果难题;还在大力推崇多危险因素论、循证医学的多中心随机对照研究(其实是脱离具体系统结构的、单因-单果的黑箱研究)。
8. 基本的医学难题:心脑血管病、癌症、精神病和以艾滋病为代表的传染病等仍在严重威胁人类的生命与健康,还没有理想的解决方案。

医学的对象是作为整体的人,现代的临床医生又必须在当代医学理论和技术进步的基础上,全面、系统地认识和把握人体,不能部分、专科地理解。对于人整体来说,为了充分把握它,我们必须从宏观到微观深入了解它的每个部分;另一方面,如果不能客观真实地把各部分重新构成为有血有肉的整体的人,那么对任何部分的理解也不可能深入,对部分疾病处理就难以避免片面性。当今医学正是对“部分”与“整体”构成的“矛盾”,缺乏解决的可行办法。与寿命延长相伴的慢性病增加成了当今医学的难题,但不能完全归因于慢性病的防治困难。而在于如何正确理解健康与疾病、衰老和疾病的相互关系。是理论而不是技术的原因,才导致慢性病的防治没有找到正确途径。总之,导致现代医学难题和困境的主要是指导理论而不是方法与技术。系统论的奠基人贝塔朗菲(Bertalanffy)早在 1952 年就深刻地指出:“科学不是事实的单纯积累;事实只有当整理成概念体系时才变成知识。就许多生物学领域而言,也许我们知道的事实不是太少了,而是太多了,并且也许大量资料的积累,反而阻碍了必要的理论纲要的发现。科学史证明,科学的进步在很大程度上取决于适当的理论抽象和符号体系的发展。”<sup>[1]</sup>贝塔朗菲还指出生物医学指导思想由分析-还原论占统治地位的状况。至今也无根本改变,反而,由于基因-分子生物学的突破性进展,这种趋势愈演愈烈。

## 二、系统生物医学的当前缺陷

面对医学的困境,国内外有人认为应把系统生物学应用于医学称为系统生物医学<sup>[2-6]</sup>。目前,系统生物医学已经成为国际科研的热门领域,生命科学研究的的前沿,标志着国际生命



科学研究从注重分析开始走向系统和综合、从基础研究走向临床应用<sup>[4~6]</sup>。2005 年末中国科学院与上海市共建的“上海系统生物医学研究中心”成立。教育部已经批准上海交通大学把“系统生物医学”列为 985 工程二期一类重大科技创新平台。国内第一个“系统生物医学重点实验室”也经教育部批准,在上海交通大学立项开始建设。但目前系统生物学还存在许多问题<sup>[6,7]</sup>:

1. 只是从系统水平来理解生物体,没有意识到系统哲学指导的重要性和必要性。
2. 强调分子生物学为基础,不懂进化生物学和结构生物学更是系统生物学基础。
3. 目前系统生物学研究范围跨越从基因、细胞、组织、器官一直到生物体的各个层次,功能基因组学、蛋白质组学开始探索基因之间、蛋白质之间、基因与蛋白质之间的相互作用。细胞层次的研究则开始揭示代谢网络、信号转导网络、基因调控网络的结构与功能。生理组学开始探索基因、蛋白质、细胞与器官之间的相互作用。但目前这些研究还主要针对基因、蛋白质、细胞等微观层次或个别特定器官(如心、肝、肺),甚少真正生理系统、整体水平的顶层研究,存在严重缺陷,有点名不副实。

4. 忽视层次、不懂突现、简化和顶层设计 系统生物学认为,生物体是由大量结构和功能不同的元件组成的复杂系统,并由这些元件选择性和非线性的相互作用产生复杂的功能和行为。当前多主张建立多层次的基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等组学技术平台,研究和鉴别生物体内所有分子,研究其功能、相互作用和网络调控。在各种技术平台产生的大量数据的基础上,通过计算生物学用数学语言定量描述和预测生物学功能及生物体表型和行为,最终完成整个生命活动的路线图。

但这个过程可能需要一个世纪或更长时间,费时失事,不知何年何日才能真正应用于临床医学。而这种从下向上研究方向,从基因、细胞层次向生物整体发展的研究路线,明显违反系统科学的系统具有整体突现特性的重要原理。该原理认为,这种特性只有系统作为一个整体时才具有,其任何组成部分都不具有的。要认识系统的整体功能、行为,必须从系统(整体)分析开始,在系统的整体观下建立对局部的描述,综合所有局部描述以建立关于系统整体的描述,而不能相反。目前系统生物学只强调从下向上的因果链,走从微观到宏观的老路。忽视从系统整体经层次到要素,探索自上而下的因果链、走顶层设计之路。临床医学从来以解决疾病诊治问题为导向,遵循从宏观到微观的思维方式,强调整合病史、体征、影像、检验等多元信息做出正确诊断和治疗决策,是符合系统科学思维的。

5. 迷信精确定量、数据库与海量数据挖掘和计算机处理,忽视关系的定性处理和描述 系统的复杂性源于结构的复杂。以细胞为例,作为一个基本的生物层次,本身就是复杂的系统,其众多层次、通路之间的交互作用错综复杂,导致描述系统所需的参数呈指数递增。细胞区室与细胞骨架的存在,活体细胞中生化反应如翻译、转录等具有空间定位特征,DNA 中成千上万的基因控制,这些复杂的结构都远非人类目前智能可以直观把握。其无比复杂性还在于各系统参数不断自调控、结构不断重塑、重组呈动态过程。大量的细胞基于局部的不同信息能做出不同反应,而生物整体表现为合乎目的协调行为。生物复杂性的特征,使传统的研究方法如求解方程、统计分析都显得无能为力。有国外专家说:“我认为一种研究方法将会失败,那就是从基因开始,经蛋白质制造,尝试由下而上构建生物。”他认为即使获得世界上功能最强大的计算机(如 IBM 研制的价值 1 亿美元的“蓝色基因”超级计算机),构建涉及单个蛋白质折叠成为具有功能的三维结构的化学过程,可能需要长达数月时间的运算。



一个蛋白质分子约 1nm 大小,该化学过程与接受百万分之一秒的指令有关。而要构成一个约  $10\mu\text{m}$  ( $10^{-5}\text{m}$ ) 大小的细胞,通常,我们需要模拟约  $10^{12}$  个这样分子的相互作用,需时许多秒、分、时、日、甚至许多年。时间跨度约  $10^{15}$  等级。单个细胞行为的详尽分子水平的构建将需要难以想象的巨大的计算资源,约  $10^{27}$  部“蓝色基因计算机”)。要建造这么多计算怪物,简直整个太阳系也装不下。而这仅仅是构建组织、器官、个体系统的开始,因为身体最小的器官也由数百万细胞构成。

靠组织交流、交叉、合作,依赖先进技术设备,靠大量科研基金建立大型、大规模生物信息测定和处理的技术平台、超级计算机,没有正确的指导理论和方法不可能实现目的。系统科学整体大于部分之和的基本原理,认为不能用某子系统、某层次的性质或运动规律来代替系统整体的性质或运动规律。研究系统整体的性质、功能就应该在全系统整体结构和组织程度上分析,不能只研究或过分强调某层次、某要素对整体功能的作用,满足于揭示简单的垂直的因果关系。

在研究人的重大疾病(如心脑血管疾病、癌症)和衰老这样的复杂问题时,就不能只在分子基因、蛋白质和细胞层次研究,也不能按循证医学,用概率统计方法只研究人群的临床流行病学,而忽略组织、器官、生理系统及人整体等具体层次结构的研究,以及更重要的是,各层次之间复杂关联(不仅是跨层次的“基因与环境”的关联、离开具体系统结构的“危险因素与疾病”的黑箱因果关联)探讨。

### 三、系统科学理论、方法与转化医学

医学的根本变革有赖其指导理论——哲学思想的进步与先进科学技术的结合。近年来随着系统科学与医学生物学技术的进步,无数的事实说明,人是宇宙中最复杂的系统,要认识这样复杂的系统,没有系统科学理论(即系统哲学,不是朴素的“传统医学的系统论和辩证法思想”)的指导和应用相应的系统工程方法外,无法辨识清楚,也就不能解决人类健康与疾病的无数复杂难题。

尽管国内外有众多的系统生物学或系统生物医学研究机构,但关键是,目前生物医学界普遍(尤其中国)没有真正认识系统生物医学就是运用系统科学理论和方法的生物医学,并没有真正弄懂和掌握系统科学理论和方法的精髓,并没有真正摆脱分析-还原论(又称简化论)思维和方法论的束缚。缺乏坚实的理论基础,就不可能真正建筑起雄伟的“系统生物医学大厦”。国内外的系统生物学和系统生物医学的共同不足就是忽视早已成熟、在其他学科(如航天、工业、地理、军事等系统工程)早已普遍应用并取得丰硕成果的系统科学理论和系统工程方法。

近年来在美国 NIH 和 FDA 及各大医药企业的大力推动下转化医学(Translational Medicine)正迅猛发展。国内外各大学术研究机构纷纷建立转化医学研究中心。其实,至今转化医学还没有公认的定义。它只是一种医学研究理念:鉴于医学基础研究与临床应用间一直存在巨大鸿沟的事实,希望通过转化医学将基础科研成果快速转向临床应用,再从临床中发现问题和提出问题,由基础研究人员深入研究,实现双向转化:从“实验室到床边”(bench to bedside translation),又从“临床回到实验室”(bedside to bench)。强调打破以往研究课题组单一学科或有限合作的模式,加强基础研究人员与临床医生的多学科交叉密切合作。对此,有人强调“转化医学是生物医学发展特别是基因组学和蛋白质组学以及生物信息学发展的



时代产物。转化医学的中心环节是生物标志物的研究。开发和利用各种组学方法以及分子生物学数据库和建立整合患者的危险因素、临床诊治、生存和预后等临床组学数据库资料,以及具有完整的患者生物标本的、开放式的疾病转化研究平台。利用这些平台能够把实验室和运用生物信息学技术发现的生物标志物进行快速鉴定和评估,用于疾病危险度估计、疾病诊断与分型、治疗反应和预后的评估,以及治疗方法和新药物的开发”。这一转化医学路线图无疑还是以往分析-还原研究方式的翻版<sup>[7]</sup>。

但希望在于,有人清楚认识到“有效的转化医学也是哲学”。2007年2月英国皇家工程院和英国医学科学院联合发表了题为《系统生物学:一个工程和医学的新视角》的重要报告<sup>[4]</sup>。明确系统生物学定义:“定量分析生物系统的若干组成部分的动态相互作用,目的是了解作为一个整体的系统行为,而不是它个别组成部分的行为。应用系统工程的概念、通过反复计算和(或)数学建模和试验来研究复杂的生物系统”。指出“系统生物学是有可能解开许多常见疾病发病机制中的多重病因的唯一研究方法。对转化医学的中心环节的生物标志物,正确定义和适当的限制将是至关重要的。系统生物学有潜力提供正确的工具来这样做。系统方法已证明在研究复杂的科学课题和为预防和治疗疾病的研究方面是有价值的,如神经科疾病、癌症、老年病和传染病”。

美国也有些大学开设“转化系统生物学”学科(“转化系统生物学就是应用与系统生物学相同的方法和工程学原理,以获得最佳临床实践为首要目的的系统生物学”)或“系统生物学与转化医学”科(一个重要战略是将系统生物学原理应用于人体和临床疾病研究)。

我们认为,转化医学目的能否实现,关键是基础与临床研究者是否都学习和掌握系统生物学的理论和方法(即系统哲学和系统工程学理论和方法)。有了共同的语言,才能真正自觉做到双向转化与交流。要理解生命系统的基本规律,就要掌握涉及其功能的所有层次的作用机制。这些信息并不在基因组,也不在基因编码的蛋白质组,因为这些低层次并无功能表达。细胞功能是作为与许多蛋白质相关的多个层次与细胞环境相互作用的突现。人的整体功能和各种疾病都是以人体各生理系统、器官、细胞复杂相互关联为基础的结构与生存环境相互作用的凸显。因此,要确定健康和疾病的基本规律,除复制模拟人体和处理这些复杂的相互关系外别无选择。随着生物学数据库、组织、器官和生理系统模型的迅速发展和强大计算机硬件和算法的发明,使复制模拟人体与疾病、实施医学顶层设计研究成为可能<sup>[7,8]</sup>。

韩启德在题为《现代医学的回顾与展望》的报告中指出:“现代医学遵循现代科学‘还原论’的模式进行研究,对人体微观的了解越来越深入,分析研究越来越细。但人体是一个复杂系统,作为人体生命活动最基本单元的细胞也是一个复杂系统,只有将分析研究与综合研究结合起来,才有可能完全了解人体。人们并不是不知道综合研究的重要性,只是缺乏实施综合研究的条件。临床流行病学研究与循证医学的提出,只是在目前条件下医学家不得已而选择的医学综合研究措施。”(人民网 2003年9月13日)

医学的根本变革有赖其指导理论——哲学思想的进步。近年来随着系统科学与医学生物学技术的进步,无数的事实说明,人是宇宙中最复杂的系统,要认识这样复杂的系统,没有系统科学理论(系统哲学)的指导和应用相应的系统工程方法外,无法辨识清楚,也就不能解决人类健康与疾病的无数复杂难题。医学不但要从传统医学、现代科学技术的基础上进一步发展,更要以系统哲学理论重新认识、集成整合现有的生物医学理论、方法、技术,重新明确生物医学的前进方向。目前,关键是培养一批既懂生物医学也懂系统科学的人才。其中



生物、医学研究者和临床医生自觉学习和运用系统哲学理论和系统工程方法论是重要方面。

(苏镇培)

### 主要参考文献

1. 路德维希·冯·贝塔朗菲. 生命问题——现代生物学思想评价. [www.cnread.net/cnreadl/kpzp/b/beitalangfei/.../index.html](http://www.cnread.net/cnreadl/kpzp/b/beitalangfei/.../index.html).
2. Ahn AC, Tewari M, Poon CS, et al. The Limits of reductionism in medicine; could systems biology offer all alternative? PLoS Med, 2006, 3(6):e208.
3. Ahn ACA, Tewari T, Poon CS, et al. The clinical applications of a systems approach. PLoS Med, 2006 3(7):e209.
4. The Academy of Medical Sciences and The Royal Academy of Engineering. Systems Biology: a vision for engineering and medicine. 2007. 2.
5. 陈竺. 系统生物学——21 世纪医学和生物学发展的核心驱动力. 世界科学, 2005, 3(1):2-6.
6. 张其鹏, 卢铭, 孙冬泳, 等. 医学中的系统生物学. 中华医学杂志, 2005, 85(19):1363-1366.
7. 苏镇培. 如何填平双向转化的鸿沟——从转化医学到系统医学. 第三届中国现代医学研究方法暨学科交叉创新研讨会论文汇编. 上海 2009.
8. 苏镇培. 现代医学的出路——系统医学. 科学网 <http://blog.sciencenet.cn/u/suzhenpei> 2011.