



面向 **21世纪** 高等医学院校教材

(供五年、七年制学生及研究生使用)

# 中西医结合病理生理学

吴伟康 徐志伟 主编



科学出版社

[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)

面向21世纪高等医学院校教材

供五年、七年制学生及研究生使用

# 中西医结合病理生理学

吴伟康 徐志伟 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书为面向 21 世纪高等医学院校中西医结合系列教材之一。在系统总结中西医学有关疾病和病证发生规律和机制的基础上,精选与临床实践和科学研究关系密切的专题,以中医基本病机、病证和症为纲,进行中西医结合病理生理学的编写。本书对所选的每一个病证和症的发生机制都从中、西两种医学理论分别进行较为系统的论述,并结合最新研究进展和几十年来中西医结合研究相对成熟的科研成果,对病证和症的发生机制进行中西医学相结合的阐释;对有关科研思路进行了初步探讨。本书共分两篇 23 章,虽然以中医的病证和症为纲,但亦包括了现代医学病理生理学的主要内容,即病理生理学总论、基本病理过程以及病理生理学各论。此外,本书对一些中西医病理生理学主要名词术语进行了中英双语注释,在编写形式及内容上突出了系统性、新颖性以及创新性和开拓性。

本书主要供高等中、西医院校五年、七年制学生及研究生使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

中西医结合病理生理学/吴伟康,徐志伟主编.—北京:科学出版社,2003.4

(面向 21 世纪高等医学院校教材)

ISBN 7-03-011196-6

I. 中… II. ①吴…②徐… III. 中西医结合-病理生理学-医学院校-教材 IV. R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 010823 号

责任编辑:郭海燕 李 君 曹丽英/责任校对:刘小梅

责任印制:刘士平/封面设计:卢秋红

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2003 年 4 月 第 一 版 开本:850×1168 1/16

2003 年 4 月 第一次印刷 印张:25 1/2

印数:1-4 000 字数:647 000

定 价: 38.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

## 《中西医结合病理生理学》编委会名单

**主 编** 吴伟康 徐志伟

**副主编** 严 灿 杜标炎 陈 群 李庆明

**主 审** 陈可冀 侯 灿

**编 者** (以姓氏笔画为序)

王连荣(北京市中西医结合医院)

王 键(安徽中医学院)

许能贵(广州中医药大学)

杜标炎(广州中医药大学)

李杰芬(广州中医药大学)

李 艳(广州中医药大学)

吴丽丽(广州中医药大学)

陈玉玲(中山大学第一临床医学院)

侯 灿(中山大学中山医学院)

徐志伟(广州中医药大学)

莫穗林(中山大学第一临床医学院)

黄河清(广东省第二中医院)

潘 毅(广州中医药大学)

王 剑(广州中医药大学)

刘 敏(广州中医药大学)

严 灿(广州中医药大学)

李庆明(中山大学第二临床医学院)

李建生(河南中医学院)

吴伟康(中山大学中山医学院)

余 谦(中山大学第二临床医学院)

陈 群(广州中医药大学)

唐铁军(第一军医大学)

高 敏(广东省第二中医院)

黄水清(广州中医药大学)

熊曼琪(广州中医药大学)

**协 编**

史亚飞(广州中医药大学)

胡建鹏(安徽中医学院)

张根水(广州医学院)

# 目 录

## 前言

<b>第一篇 中西医结合病证总论</b> .....	1
<b>第一章 中西医结合病理生理概述</b> .....	侯 灿 1
<b>第一节 病证概念</b> .....	2
<b>第二节 病因学总论</b> .....	13
<b>第三节 发病学总论</b> .....	16
<b>第四节 中西医结合预防、诊断和治疗疾病的基本原则</b> .....	21
<b>第二章 阴阳失调</b> .....	唐铁军 27
<b>第一节 阴阳的概念及相互关系</b> .....	27
<b>第二节 阴阳盛衰</b> .....	28
<b>第三节 亡阴与亡阳</b> .....	32
<b>第三章 气血失常</b> .....	吴丽丽 史亚飞 53
<b>第一节 气的失常</b> .....	53
<b>第二节 血的失常</b> .....	55
<b>第三节 气血关系失调</b> .....	59
<b>第四节 气虚、气滞的中西医结合研究</b> .....	61
<b>第五节 血瘀的中西医结合研究</b> .....	61
<b>附 血液循环障碍的病理生理</b> .....	67
<b>第四章 津液代谢失常</b> .....	莫穗林 严 灿 73
<b>第一节 津液不足</b> .....	73
<b>第二节 津液的输布排泄障碍</b> .....	74
<b>第三节 津液与气血的功能失调</b> .....	75
<b>第四节 痰饮的病因病机</b> .....	76
<b>附 水肿的中西医病理生理</b> .....	81
<b>第五章 虚实病机</b> .....	陈 群 吴丽丽 88
<b>第一节 虚实的病因病机</b> .....	88
<b>第二节 虚实证的中西医结合研究</b> .....	91
<b>第二篇 若干病证的病理生理</b> .....	96
<b>第六章 发热</b> .....	王连荣 96
<b>第一节 发热的中医病因病机</b> .....	96
<b>第二节 发热的病理生理</b> .....	102
<b>第三节 中西医结合病理生理研究</b> .....	108

第四节	发热的防治原则 .....	110
第七章	疼痛 .....	潘毅 陈群 111
第一节	疼痛的中医病因病机 .....	111
第二节	疼痛的病理生理 .....	117
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	128
第四节	疼痛的防治原则 .....	134
第八章	血证 .....	李杰芬 135
第一节	血证的中医病因病机 .....	136
第二节	出血的病理生理 .....	140
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	143
第四节	血证的防治原则 .....	144
第九章	眩晕 .....	陈玉玲 145
第一节	眩晕的中医病因病机 .....	145
第二节	眩晕的病理生理 .....	148
第三节	中西医结合病理生理学研究 .....	154
第四节	眩晕的防治原则 .....	156
第十章	不寐 .....	李艳 徐志伟 158
第一节	不寐的中医病因病机 .....	158
第二节	不寐的病理生理 .....	160
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	171
第四节	不寐的防治原则 .....	172
第十一章	胸痹 .....	吴伟康 175
第一节	胸痹的中医病因病机 .....	175
第二节	心肌缺血的病理生理学 .....	177
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	194
第四节	胸痹(心肌缺血)的防治原则 .....	195
第十二章	心悸 .....	黄河清 198
第一节	心悸的中医病因病机 .....	198
第二节	心律失常的病理生理 .....	200
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	209
第四节	心悸(心律失常)的防治原则 .....	212
第十三章	肺胀 .....	王键 胡建鹏 214
第一节	肺胀的中医病因病机 .....	214
第二节	慢性阻塞性肺病的病理生理 .....	217
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	232
第四节	肺胀的防治原则 .....	235
第十四章	喘证 .....	李建生 王键 237
第一节	支气管哮喘的中医病因病机 .....	237

第二节	支气管哮喘的病理生理 .....	239
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	247
第四节	支气管哮喘的防治原则 .....	249
第十五章	黄疸 .....	杜标炎 252
第一节	黄疸的中医病因病机 .....	252
第二节	黄疸的病理生理 .....	253
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	260
第四节	黄疸的防治原则 .....	263
第十六章	泄泻 .....	余 谦 265
第一节	泄泻的中医病因病机 .....	265
第二节	泄泻的病理生理 .....	266
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	268
第四节	泄泻的防治原则 .....	268
第十七章	中风 .....	黄水清 高 敏 270
第一节	中风的中医病因病机 .....	270
第二节	中风的病理生理 .....	272
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	279
第四节	中风的防治原则 .....	282
第十八章	痴呆 .....	李庆明 286
第一节	痴呆的中医病因病机 .....	286
第二节	痴呆的病理生理 .....	288
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	297
第四节	痴呆的治疗原则 .....	303
第十九章	情志异常 .....	严 灿 徐志伟 高 敏 306
第一节	情志异常(致病)的中医病因病机 .....	307
第二节	心理应激的病理生理 .....	309
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	319
第四节	情志异常的防治原则 .....	325
第二十章	痿病 .....	徐志伟 许能贵 张根水 328
第一节	痿病的中医病因病机 .....	328
第二节	痿病的病理生理 .....	331
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	334
第四节	痿病的防治原则 .....	339
第二十一章	消渴病 .....	熊曼琪 刘 敏 342
第一节	消渴病的中医病因病机 .....	342
第二节	糖尿病的病理生理 .....	348
第三节	中西医结合病理生理研究 .....	353
第四节	消渴病的防治原则 .....	358



---

第二十二章 肿瘤 .....	杜标炎	360
第一节 肿瘤的中医病因病机 .....		360
第二节 肿瘤的病理生理 .....		362
第三节 中西医结合病理生理研究 .....		375
第四节 肿瘤的防治原则 .....		377
第二十三章 衰老 .....	王 剑 李杰芬	380
第一节 衰老的中医病因病机 .....		380
第二节 衰老的病理生理 .....		381
第三节 中西医结合病理生理研究 .....		393
第四节 衰老的防治原则 .....		394



# 第一篇

## 中西医结合病证总论

### 第一章

#### 中西医结合病理生理概述

细胞病理学奠基人 Virchow(1821~1902)有句名言:“疾病是变异条件下的生命(disease is life under altered condition)。”生命包含有形态(form)和功能,因此以研究疾病本质为己任的病理学可借助形态或功能方法进行研究,从而形成病理解剖学和病理生理学两个分支,两者的任务均为阐明疾病的本质。但 Virchow 认为,“最终目标应是将两者整合成一门科学——病理生理学——医学真正的科学(the true science of medicine)。”而我国现有学科体系中分别设置的是病理学和病理生理学。前者着重从形态学,后者着重从功能与代谢角度研究疾病的本质。

西医病理生理学(pathophysiology)作为一门独立的学科,是医学发展的必然结果,它的前身是普通病理学(general pathology)。由于病理学中机能研究新方向的开拓及有关科研资料的大量积累,病理生理学首先在 19 世纪的欧洲作为一门独立学科从普通病理学,实际上它是研究工作从生理学走向临床或临床走向生理学基本理论,而产生的一个新学科。

1983 年,美国出版的 Oroer 编著的病理生理学教科书认为,病理生理学的任务和内容应该是:研究疾病在生命有机体中发生的机制,机体对疾病过程反应的机制,以及各机制对正常机能活动的影响;寻找疾病症状体征与疾病过程各层次(分子、细胞、组织等等)生物学基础研究的联系,包括临床所见症状体征与实验室研究材料的联系。根据以上任务和内容,Oroer 病理生理学相对地说是一门新科学,该书是国外试图全面运用系统论观点方法阐述病理生理学问题的教科书。同年美国出版的 Miller 主编的病理生理学强调的原理以及症状体征的内在本质,让基础科学与临床科学密切联系以加强读者对疾病的理解。1985 年,美国 Sodeman 主编的教科书将病理生理学等同于疾病的机制学。同年美国内科教授 Smith 主编的病理

生理学由众多内科教授合编,综合多学科研究成果以合理解释临床疾病状态。1990年,美国 McCance 主编的病理生理学结合疾病的分子生物学研究进展阐述疾病过程的共同规律。1995年,美国还有 Copsted 编著的展望病理生理学发展的专著(perspectives on pathophysiology)。1998年,美国出版了 Hansen 主编和 Porth 主编的两部病理生理学专著(后一专著为第五版)。由上可见,西医病理生理学在现代医学中占有重要的地位。

西医现代病理生理学教学按原苏联体系包括下列三大部分:

1) 疾病概论 包括疾病概念(关于疾病的本质或根本规律),病因学总论、发病学总论、机体反应性(包括遗传与免疫)和疾病防治原则。这部分着重阐述疾病发生、发展和转归的一般规律,为正确理解和掌握具体疾病的具体特殊规律提供基本概念和思想方法。

2) 典型(基本)病理过程 包括物质代谢障碍、水肿和失水、饥饿、缺氧、发热、变态反应、休克、炎症和肿瘤。这部分着重阐述某些疾病所共有的、具有代表性(典型性)的病理过程的规律。近年发现弥散性血管内凝血(DIC)是不少疾病均可见到的一种病理过程,因此也可看作是一种典型病理过程(临床看作是一种出血综合征)。

3) 器官系统病理生理学 包括各器官系统的病理生理学。这部分着重阐述各器官系统疾病的病因发病学规律。

中医的病机学是从中医理论体系中分化出来的学科。它以天人相应、阴阳五行等学说为指导,以藏象经络理论为基础,以临床实践观察为依据,研究病证发生、发展及其变化的机制和规律,阐述该变化与临床实践的关系,用以指导临床实践。因此它实质上就是中医的病理生理学。

由于中、西医的病理生理学产生和发展的历史背景不同,研究人体及其疾病的视角和方法论不同(中医着重整体功能性外部描述,认识和防止疾病,采用朴素系统论方法;西医着重局部功能结构的内部描述认识和防治疾病,采用还原论方法),产生的差异可以优势互补。两门学科都以人及其疾病为认识和改造对象,从而存在着沟通和相结合的可能性。

## 第一节 病证概念

西医疾病概念(concept of disease)是关于疾病本质的认识的概括。它随人类疾病认识水平的不断提高而有所变化。不同的疾病概念反映不同的认识水平和方向,决定不同的医学模式,从而决定不同的防治疾病原则和措施。

### 一、西医疾病概念的历史演变

从历史角度看,人类对疾病的认识从无到知,从知之不多到知之较多,从深度和广度不断发展变化。

原始社会人类把疾病归之于鬼神的惩罚,故盛行巫医、宗教医以解决防治疾病问题。当时有几种有代表性的认识:一种认为疾病是灵魂的丧失,一种认为是机体受外来的敌对的精神所侵入,另一种则认为是集体受某种外来物体的入侵。根据前两种认识,防治疾病要靠宗教医。根据后一种认识,要从人体排除入侵的致病物体谈何容易,因此大都用骗术、巫术来对付病人。

较后历史阶段,特别是17~18世纪以来,随着文艺复兴以后自然科学的迅速发展,疾病概念先后或同时出现了下述的方向和变化。

## (一) 生物学方向

### 1. 疾病的解剖学概念

如 Morgani 器官病理学认为疾病的本质是器官的病变;Virchow 的细胞病理学认为疾病的本质是细胞的病变,超微结构和亚细胞病理学认为疾病的本质是细胞超微结构型的改变,等等。

### 2. 疾病的生理学概念

如 Claud Bernard 的体内环境恒定学以及 Cannon 的稳态(homeostasis)的学说,认为健康是体内环境的恒定或稳定,疾病是这种恒定稳定的破坏;Selye 应激学说认为疾病的本质是机体对紧张性刺激(stressor)应激(stress)反应能力的衰竭,等等。

### 3. 疾病的病因学概念

自巴斯德发现很多疾病由微生物引起以后,疾病是特殊病因引起的异常生命过程的概念就被广泛接受,寻找原始病因一度成为防治疾病的主攻方向。以后由于发现有病因不一定引起疾病,或有些疾病至今找不到单一的原因,因此它不再成为防治疾病的惟一主攻方向。

### 4. 疾病的生态学概念

注意到人类与生存环境的关系及其在疾病发生、发展中的意义,出现诸如地理病理学、气象病理学等,认为疾病的本质与生态环境有关。实际上此概念可归入疾病的病因学概念之中。

## (二) 心理学方向

19世纪初期发现精神与肉体的某些疾病如恐怖症、强迫观念和失眠有密切关系,提出了心身医学(psychosomatic medicine)的概念,认为某些疾病的本质是心身关系的失常。随着大量有关心身关系以及疾病与社会关系的材料的积累,Engel 1997年指出单纯从生物学角度出发的医学模式即生物医学模式(biomedical

model)的明显不足之处,倡议另外建立新的医学模式——生物心理社会医学模式(biopsychosocial model of medicine),认为疾病的本质是生物、心理和社会因素综合的产物。

### (三) 社会学方向

近年注意到诸如吸毒、酗酒等病态行为是社会病态的一种反映,出现了社会病理学概念。注意到很多疾病与社会经济条件有关,出现了疾病的社会经济学概念。注意到疾病与文化背景有关,出现了疾病“生物文化”概念(bio-cultural concept of disease)。

### (四) 系统论控制论方向

这是新近出现的一种方向。它把当代理论前沿系统论(systems theory)和控制论(cybernetics)的概念和原理移植到病理生理学中进行类比,说明健康的本质是机体通过复杂的调控代偿机制对定态遭受威胁做出反应的能力的保持,疾病是这种调控代偿机制的破坏从而是机体定态的丧失(loss of the steady state)。系统论控制论的疾病观是当今理论医学的新方向,下面另一节介绍。应指出的是中医病理生理学早就掌握系统疾病观。例如中医一直把人看成一个开放的复杂系统。从系统科学角度看,中医的“证”可以理解为个体作为一个系统对致病因子做出反应所处的功能状态,是系统的一种状态。状态(state)是系统科学常用而不加定义的概念之一,指系统的那些可以观察和识别的状况、态势、特征等。状态是刻画系统定性性质的概念,人体系统可用适当的“状态变量”(state variable)来描述;给定状态变量的一组数值就是给定一个系统的状态。中医的证作为系统的一种反应状态可通过望、闻、问、切观察和搜集系统(病人)的输出信息(证候——症状、体征)加以辨识和描述。“证候”(也就是医生借以识别、给定病人系统状态的“状态变量”)可以理解作为一种整体涌现性(emergence)的体现。因为它是整体涌现性,从而具有不可还原性,这可能是多年来人们企图通过还原方法找到“证”的特异指标大都落空的部分原因。系统科学认为环境也是决定系统整体涌现性的重要因素,因此中医辨证论治强调因时、因地制宜正好加以体现。但由于整体涌现性的非还原性,因此西方学者认为“要预测基因在复杂疾病过程中与环境的相互作用是一种令人气馁的任务”。但中医千百年来在完整的人体黑箱上用输入输出试错法可以从未被支离破碎分割开来(还原)的个体诸多关系的总和上和多样性的统一上把握整体的某些本质,也就是掌握了病人的整体涌现性以及环境等因素如何影响它。《灵枢·通天》所曰“人有阴阳,……,视人五态乃治之”的“态”也是一种整体涌现性。因此,可以认为以上是传统中医个体化医学的最显著特色。

传统中医个体化医学的局限性在于它未能像个性化或基因组医学那样对系统诸多较低层次涌现性加以掌握。

## 二、系统论疾病观

系统论(普通系统论, general systems theory)是1928年奥地利生物学家 Bertalanffy 提出的。该理论认为生命机体是一个热力学上特殊的与外环境保持动态平衡(稳态或定态, steady state)的开放系统(open system)。

根据热力学第二定律(功热转换不可逆性定律),任何封闭式热力学系统(closed thermodynamic system)中,功转变为热的过程表示在外力作用下宏观系统的有序运动(有规则的定向运动)转变为微观分子的无序运动(无规则的无定向运动)的过程,这种转变的机会大;而由热转变为功的过程表示由分子的无序运动转变为宏观系统的有序运动,这种转变的机会小。换句话说,在封闭的系统中有序转变为无序是运动的总趋势。用统计学术语说就是:无序的概率大于有序的概率。

在热力学中用“熵”(entropy)这个概念作为对热力学系统中无序程度的一种量度。熵是热力系统从周围吸收的热量除以该系统的绝对温度所得的商,原来是用来量度热力学系统中不能利用的热能的一种物理量,但因系统吸收的热量越多,分子无序运动的概率越大,因此,广义的熵就被用以量度系统的无序程度。

举 NaCl 晶体溶于水为例。晶体状态的 NaCl 是最有序的状态,因此熵最小;为了维持这种状态,需要较多的能量,因此内能最大。将 NaCl 晶体放入水中,晶体即离解为  $\text{Na}^+$  与  $\text{Cl}^-$  而进行无序的运动,直至均匀弥散于全部水中而达平衡状态。此时因运动最无序故熵最大,维持溶解和弥散状态的能量也远较维持晶体状态的能量为小。 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  系统不与环境进行交换,因此是封闭系统。在此系统中有序的 NaCl 转变为无序的  $\text{Na}^+$  与  $\text{Cl}^-$  是运动的总趋势,概率大;无序的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  重新结合而转变为有序的 NaCl 晶体的可能性极小,概率无限小。换句话说,在此封闭系统中熵增加是运动的总趋势,平衡状态或定态就意味着有序性的破坏。

生命机体按普通系统论观点看应是有序的系统稳定结构。这与上述传统热力学的定态即平衡意味着有序性的破坏的思想相互矛盾,这个问题由于比利时理论物理学家 Prigogine 提出的非平衡态热力学和耗散结构理论而得到解决。

Prigogine 等发现,在远离热力学平衡态的非线性区也能够形成有序的稳定结构,叫做“耗散结构”(dissipative structure),并认为它就是普通系统论中寻找的有序性的系统稳定结构。按他们的观点,人体不像晶体那样的热力学平衡结构,因此,他们的热力学叫做“非平衡态热力学”,而是一种只有与外界不断进行能量或物质交换(新陈代谢)才能维持其稳定有序化的结构。因为这种结构需要从外界吸取和消耗能量,同时又将代谢产物(例如热)发散到外界去,因此该结构叫做“耗散结构”。从系统论角度看它是一个开放系统。

这个系统如何保持有序而又稳定? Prigogine 的答案是可通过负熵(negentropy)流来保持。他把系统内部产生的熵  $d_i S$  叫做“熵增加”,把系统与外界相互作用而产生的熵  $d_e S$  叫“熵流”,把系统本身熵的总变化  $dS$  叫“总熵”,即总熵等于熵流与熵增加之和( $d_i S = -d_e S$ ,  $D_s = 0$ ),则系统可维持一个低熵的非平衡稳态(定

态),  $-d_e S$  就叫做负熵流。公式中  $S$  为熵,  $d$  为其变化,  $i$  为系统内部 *interier*,  $e$  为系统与外界 *eyterier* 相互作用。负熵流靠摄取食物(其中有能量)和排出代谢产物(其中有系统内部产生的熵)来实现。换句话说,开放系统如人体之所以能维持有序的定态,就是因为他具有维持能量输入与熵输出之间的平衡的能力。

从以上观点看,健康就是能量输入与熵输出的平衡,从而机体处于低熵有序稳态(定态);疾病就是上述平衡能力的丧失,从而机体处于熵不断增加的无序状态。能量和熵都是可以量度的物理量。它们之间的关系式是:  $F = \Delta H - T\Delta S$ 。其中  $\Delta F$  表示机体自由能(内能)的变化;  $\Delta H$  表示焓(单位质量物质含热量)的变化;  $T$  表示温度;  $\Delta S$  表示熵变化。由于  $\Delta H$  在给定温度条件下是个常数,故上式反映如下规律:熵越增加,自由能越变负值。

疾病是低熵(有序)稳态的破坏,从而是熵的增加和机体自由能的减少(负值)。因此,为了恢复健康(恢复熵与自由能的平衡),必须通过能使机体有序(熵减少)而增加自由能的代偿适应机制。如果这些机制无能为力,熵将不断增加,机体的有序性将会受损而终归要死亡。

### 三、疾病新概念——基因病及基因组医学

20世纪后半叶是分子生物学的时代,医学科学各个领域受其渗透,以至出现个性化医学(*personalized medicine*)和基因组医学(*genomic medicine*),将构成现代医学进展的主旋律。

从科学方法论看,复杂事物往往给人以现象(如临床表现),只有通过分析、还原才能逐步认识其不同层次的本质(如揭示临床表现的物质基础和发生机制),因此还原论方法是认识事物本质的一种科学方法。现代医学就是用这种将它的前身古希腊医学从整体直观认识疾病发展为从器官、细胞以至目前分子(未来量子)水平深入认识人体及其疾病本质。

基因组医学的疾病观认为,疾病是某一层次或各层次形态和功能(包括其物质基础代谢)的异常,归根结底是某些特定蛋白质结构或功能的变异,而这些蛋白质又是细胞核中相应基因借助细胞受体和胞中信号传导接收信号后做出应答(表达)的产物。变异的产物可能是由于相应基因突变或缺失,或基因调控失常,因此基因及其调控正常与否实质上是决定身体健康或疾病的基础。

人类基因是否正常(有无突变、缺失等等)首先需要弄清人类正常基因组中有哪些基因,这是一项非常巨大的工程,目前美国投巨资进行这一人类基因组计划(*human genome project*),即编绘人类基因组图谱和测序(我国也开始这方面的工作)。已接近最终完成,后基因组时代以功能基因组学和蛋白质组学为核心,人们将有能力“对号入座”检测出易感基因或致病基因(*disease-causing gene*)。近年来慢性肉芽肿、杜氏肌萎缩症、囊性纤维化、宗族性视网膜母细胞瘤等一批重要遗传的致病基因已被发现而克隆。糖尿病、高血压等多基因遗传病相关基因(*disease-causing gene*)或易感基因(*susceptibility gene*)也已被找到,因此形成疾病新概念

——基因病。

基因是否正常表达(转录?翻译?基因产物:蛋白质)还决定于调控是否正常。基因调控包括基因的“开关”,如转录的选择性顺式作用元件(cis-acting factor,包括启动子、增强子以及负调控的沉默子)以及各种各样的反式作用因子(trans-acting factor),包括基础转录因子、转录调控因子、诱导基因表达的转录因子,等等。这些因子与基因的相互作用以及因子(蛋白质)之间的相互作用,是调控基因表达的重要方面,因此是目前受注意的热点。基因在有序调控机制下的正常表达是人类健康的前提,人体细胞应答异常以及很多人类疾病的重要分子基础是该机制的失调。纠正这种失调是“第二代”基因治疗的目标(第一代是什么基因有缺陷就转给该基因)。

因此,基因病除基因本身是否突变、是否缺失外,还可能包括其表达调控机制的障碍。

主要由于一个基因座上存在有缺陷的等位基因,即由一个致病基因所引起的基因病称单基因病(mono-gene disease, single gene disorder)。如人类常染色体显性多囊肾病(ADPKD)主要由于染色体 16p13.3 处存在有缺陷的等位基因 PKD1 所致。

单基因病的表型也可以较复杂,如 Bucher-Neuhauser 综合症的表型有脉络膜视网膜营养不良,性腺功能减退和小脑性共济失调,是由多效性单一基因(即单一基因制约多种性状, pleiotropic single gene)所致。

多基因病(polygenic disease, multigene disease)是有多个基因共同控制其表型性状的疾病。多个基因对性状的影响可以相加、协同或是相互抑制。由于这些基因的致病作用也受环境因素的影响,因此多基因病也叫多因子疾病(multifactorial disease)。人类许多常见病如高血压、冠心病、脑血管病、糖尿病、系统性自身免疫病等等,均属这类病。新近发现子宫内膜异位也属这类病。乳腺癌多耐药性的研究发现多种耐药性相关基因的表达(上调)受蛋白酶 C 的调控。

还有一类所谓获得性基因病,即由于病原微生物的感染而导致宿主细胞原有基因表型性状,如功能的改变以至丧失。如艾滋病毒 HIV 感染导致宿主 CD4 细胞丧失。

基因病概念的形成促进基因病理学的发展和基因诊断治疗和预防等新技术的出现,从而开始展望个性化医学和基因组医学。

基因治疗目前仍存在有待逾越的障碍。例如,同患腺苷脱氨酶(ADA)基因缺失所致严重联合免疫缺陷病(SCID)两姐妹同时接受 ADA、cDNA 转基因治疗,其中一人 ADA<sup>+</sup>表达仅 0.1%,另一人则为 60%。肿瘤 DNA 疫苗对动物有效而人无效;经低剂量腺病毒载体给囊性纤维化(CF)患者导入该病的特异跨膜性转运调节蛋白基因(CFTR),除仅有 5%表达外还可出现局部和全身炎性综合征,而该剂量的 1000 倍给啮齿动物和非人灵长类却无任何可见的症状,可见“人不是简单的大老鼠”(human are not simply large mice)。

“个性化医学”(personalized medicine,不是我们常说的“个体化医学”,indi-

dualized medicine)主张一个人出生时就给他记录下他的基因型(genotyping),并送往安全的数据库,以后他的医生即可根据他是否有某病的疾病基因或易感基因以及与药物反应性有关的基因,通过计算机分析(如用机器人分析DNA芯片检测结果)为他制定有针对性的合理措施,建立计算诊断学和计算预测学(computational diagnostics and computational prognostics)。

期待基因与人类疾病关系的阐明就可以将千篇一律的治疗(one size fits all)变成为个别病人量体裁衣的治疗,无疑十分诱人。然而基因及基因只是基因层次,基因、基因网络及基因组的表达受若干因素调控,表达的中间产物 mRNA 要经过编辑,表达产物蛋白质要经过修饰,细胞内蛋白质之间要发生相互作用……个性化医学忽视这些层次的涌现性而仅根据基因层次的基因谱,最终会无视整体涌现性,这是它的局限性。

据 MEDLINE,基因组医学这个词首见于 1997 年 3 月马里兰大学举办以其命名的专题讨论会。会后不久美国人类遗传会主席做了“让基因组医学成为现实”的报告,从此基因组医学的文献迅猛增加,1997~2001 年共有 66 篇,其中 2001 年不到一年就占 53 篇。基因组医学的内容与个性化医学基本相同,都以病人基因谱或分子谱(molecular profiling)为基础。但由于人类基因组测序及做图 2001 年 2 月已完成 94%,加上基因组技术如微阵列(microarray)芯片及高通量测序技术的广泛应用,人们对它抱有更大希望,对它做出更高评价。如 2001 年 JAMA 的文章认为,下一个 10 年它将在预测某人患病危险性及其对药物反应性方面成为医学主流,它将是实现诊断治疗革命的最后希望。

然而也有较冷静的声音。如英国《自然·生物技术》杂志社 2001 年 12 月在美国圣地亚哥举办“实现基因组医学”(realizing genomic medicine)会议的通告中指出:虽然基因组学将为药物发明者提供一大堆靶点,但从基因到医学的道路远非坦途而是充满障碍。又如另一篇文献质疑基因组医学像巫师新扫帚(sorcerer's new broom)那么灵,明确指出它的局限和不确定性,如仅有 10%的乳腺疾病患者检测到相关基因。该文还认为基因组医学的诱惑将误导人们医学关心的是基因而不是人。

看来基因组医学的障碍不单是技术,更重要的是思想观念问题。从系统科学角度看,它实际上无视系统科学的一条原理,即复杂系统不可能一次完成从元素性质到系统整体性质的涌现,而需要通过一系列中间等级的整合而逐步涌现出来。基因组是遗传信息的“元素”,它的性质要达到整体性质,需要“一系列中间等级的涌现”,基因组医学恰恰忽视这个中间等级的影响(包括内外环境的影响),从而以“元素”决定整体性质,这实际上又是一种基因决定论的观点。

令人鼓舞的是,2002 年 3 月 1 日美国《科学》杂志发行了与一贯占支配地位的还原论相对的“系统论生物学”(systems biology)专刊。这表明人们已逐渐认识到,在系统水平上了解生物学必须研究细胞和有有机体的结构动力学,而不是研究一个细胞或机体的孤立部分;系统的特性如健全性(robustness)是“涌现”出来的主要结果,了解这些特性将对未来医学有显著的影响。已认识到成功的生理学分析需要



了解细胞、器官及系统主要成分功能的相互作用以及该作用在疾病状态时的变化, 这些信息不存在于基因组甚至不存在于基因编码的个别蛋白质, 它存在于亚细胞、细胞组织、器官及系统结构中的蛋白质相互作用。

#### 四、中医对健康与病证本质的认识

中西医对具体疾病的识别有相当大的差异。西医掌握还原论分析手段, 对具体疾病强调诊断出“疾病实体”(disease entity)。“实体”指“概念上或实际客观存在的独立的与其他不同的事物”。例如肺炎球菌肺炎(简称肺炎)是独立存在的与肺癌、肺结核等不同的客观事物, 也就是一种具有其特殊性的疾病, 它的病因清楚(有的疾病实体可能尚不完全清楚), 病理过程、临床表现经过、实验室及其他检查也清楚, 但有时同一疾病实体的病人其临床表现却可不相同(现在有认为与其基因型多态性有关, 如单核苷酸多态性)。中医缺乏还原论分析手段, 是唯象医学, 因而着重通过临床表现(症状、体征)识别疾病, 因而创立了“辨证论治”的独特诊疗体系。“证”是中医临床用以概括疾病过程中不同阶段和不同类型的病机本质变化(含病因、病性、病势等)的诊断范畴(《中国大百科全书·中国传统医学》)。从当代系统科学角度看“证”可理解为患病个体化一个系统整体对致病因子做出反应所处的状态。英文可译成: individulized bodily state of response to pathogen。与西医“疾病实体”的最大差别在于“个体化”(individulized)和“整体状态”(bodily state), 如肺炎中医就有“风湿证”、“痰热证”、“内虚证”、“正虚邪留证”等状态的辨识及相应疗法, 两者结合就达成还原论与整体论的结合和优势互补。中医也有与西医“疾病实体”类似的“病”的诊断范畴, 因而有辨病论治, 如麻疹、水痘、白喉、破伤风、百日咳等。但中医的特色还在于“辨证论治”。“证”是一种“整体涌现性”, 不能单靠还原论方法认识。

中医理论体系有别于西医的另一重要特点是, 它从一开始创立, 就与当时自发的朴素唯物辩证的自然哲学——阴阳五行学说相结合。

中医对健康与病和证的认识及相应防治病和证和保健措施的制定都是以阴阳五行学说为思想指导的。

中医阴阳学说认为, “阴阳者天地之道也”(对立统一是宇宙的普遍规律), “生之本, 本于阴阳”(生命的根本在于对立统一), “阴平阳秘, 精神乃治; 阴阳离决, 精气乃绝”(健康是对立生命过程的统一、平衡; 病证和死亡是对立生命过程统一性或平衡的破坏)。

阴阳学说还认为, 机体的对立面是互相依存、相互渗透、相互制约的(“阴阳互根”、“阴中有阳, 阳中有阴”、“阳生阴长, 阳杀阴藏”、“阴胜则阳病, 阳胜则阴病”……)。

我国古代独创的太极图(图 1-1-1)巧妙而形象地表达了这种辩证关系: 整个太极图表示一个对立面构成的统一。然而, 代表统一体的圆形不是用直线而是用 S 线一分为二。这里有辩证法, 因为只有用 S 线分开才能体现。用直线就不能体现