

心肾不交与基因/蛋白质失联之相关性 及其临床意义^{*}

彭欣¹, 宋月芹², 孙雷¹, 秦林¹

(1. 山东中医药大学中医学院, 济南 250355; 2. 山东省地矿职工医院, 济南 250013)

摘要: 根据 DNA 与蛋白质相互作用原理, 以及 DNA-蛋白质与中医心肾关系的认识, 通过分析中西医临床研究, 发现中医“心肾不交”与“基因-蛋白质失联”有诸多吻合之处。认为两者相互印证、互补长短、相得益彰的深入研究, 将会使中医交通心肾方法与方药得到更多的开发与推广应用。

关键词: 心肾; DNA-蛋白质; 相互作用; 病理机制; 相关性

中图分类号: R241.6

文献标志码: A

文章编号: 1673-9043(2017)01-0076-05

“心肾不交”作为中医病证, 是指心与肾生理协调关系失常的临床表现。多因心肾两者间水火升降失常所致。心与肾, 在中医阴阳藏象中分属于“阳”与“阴”, 而在五行藏象中又分别归于“火”与“水”。心主藏神, 肾主藏精, 两者是“水火之脏, 法天地施生化成之道, 故藏精神, 为五脏之宗主”。(《证治准绳》)。在正常情况下, 上焦心火需下交于肾水, 下焦肾水也须上济于心火, 以使人体阴阳水火升降协调平衡, 维持正常的生命活动。这一脏腑机能间的生理关系, 称之为“心肾相交”或者“水火既济”。病理状况下, 两者间的正常“交互”“既济”活动遭到破坏, 阴阳升降失常, 即成为“心肾不交”或“水火不交”的病理过程。

现代分子生物学认为, 分子之间的相互交联是生命过程中生物分子趋向化学平衡和稳定的一种自然变化, 是构成完整生命过程的重要组成部分。中医的“心肾”“水火”交互关系, 符合“生物分子自然交联”规律。笔者前期研究了阴阳五行藏象的生物分子关系^[1-2], 发现 DNA 与肾水、蛋白质与心火间关系最为密切。在此基础上, 本文经分析现代基因与蛋白质异常相关疾病的研究, 发现其病理反应与中医“心肾不交”有诸多吻合之处。

^{*} **基金项目:** 山东省自然科学基金资助课题(ZR2013HM053); 山东省中医药管理局课题(2015007)。

作者简介: 彭欣(1957-), 男, 硕士, 教授, 研究生导师, 主要研究方向为生物医学工程与中医现代研究。

通讯作者: 秦林, E-mail: qinlin0531@163.com。

1 “心肾不交”病证分析

心属火而藏神, 肾属水而藏精。因此, 心肾不交可产生多种“心神”或“肾精”异常的病证, 以精神神经系统、泌尿生殖系统以及心脑血管系统等疾病为多见。作为临床常见病证, 历代医籍对心肾不交病证特点多有论述, 现代临床也有新的研究。

1.1 “心肾不交”病证的传统中医认识

1.1.1 失眠与遗精滑精并见 失眠症常责之于心、肝, 心神不安或肝魂失所, 均可夜不成寐。而心肾不交, 心神失于潜藏, 也常可导致失眠不寐。如《景岳全书》说: “凡思虑劳倦, 惊恐忧疑及别无所累, 而常多不寐者, 总属真阴精血不足, 阴阳不交而神有不安其室耳。”

失眠伴有遗精、滑泄, 是心肾不交的典型症状, 也是与其他失眠证的鉴别点。朱丹溪《格致余论》言其病机为: “心动则相火翕然随之, 虽不交会, 精亦暗流而疏泄矣。”汪昂《医方集解》则更加明确地指出: “心肾不交, 上实下虚, 则梦中遗失。”滑精是指无梦而精自滑泄, 汪昂言其为: “精滑者, 火炎上而趋下, 心肾不交也。”因此, 本证既有心火亢盛之上实, 又有肾精亏损之下虚。

1.1.2 健忘与遗尿兼见 《内经》将健忘称为“善忘”或“喜忘”。《医宗必读》言: “按内经健忘之原, 俱责之心肾不交。心不下交于肾, 浊火乱其神明; 肾不上交于心, 精气伏而不用。火居上则因而为痰, 水居下则因而生躁, 扰扰纭纭, 昏而不宁。故补肾而使之时上, 养心而使之善下, 则神气清明, 志意常治, 而

何健忘之有。”《医方集解》曰：“人之精与志，皆藏于肾。肾精不足，则志气衰，不能上通于心，故迷惑善忘也。”可以说健忘是心肾不交的症状之一。

小便频数或遗尿症有虚实之分，其虚证者多见于老人、小儿。而属于“心肾不交”者，每与健忘伴见。“心气不足则神思恍惚而健忘，肾虚不摄则尿频或遗尿”^[3]。此外，文献还有惊悸健忘与遗精白浊并见者，《奇效良方》言：“思虑伤心，疲劳伤肾，心肾不交，精元不固，面少颜色，惊悸健忘，梦寐不赤涩，遗精白浊，足胫酸疼，耳聋目昏，口干脚弱。”

1.2 心肾不交证的现代临床研究 现代中医临床在传统认识的基础上，以病证结合研究心肾不交病证，发现诸多疾病尤其是老年慢性病中，常见或伴见中医“心肾不交”的病理反应。如阿尔茨海默病精神行为障碍（老年性痴呆）、更年期失眠综合征、慢性肾功能衰竭心血管疾病、心肾综合征等^[4-9]，甚至在肿瘤、冠心病心绞痛等病证中，也有以“心肾不交”进行辨证治疗的相关研究^[10-13]。如同清代陈士铎《辨证录》所言：“人有昼夜不能寐，心甚躁烦，此心肾不相交耳。先心肾之所以不交者，心过于热，而肾过于寒也。心原属火，过于热则火炎于上，而不能下交于肾；肾原属水，过于寒则水沉于下，而不能上交于心矣。”但是，由于上述疾病表现错综复杂，其证候具有多样性之特点，如冠心病心绞痛、心肾综合征^[14-15]等等。如何提高辨证之针对性，除需掌握传统认识外，也亟待增添新的诊断方法。

特别值得一提的是肿瘤患者，近来有研究认为恶性肿瘤与心肾不交也有密切关系。其主要理由有三：其一，肿瘤相关性睡眠障碍患者，可见于心肾不交证型。其二，肿瘤患者之抑郁症，也可见于心肾不交证型。其三，有研究认为肿瘤本身具备阴阳属性^[16-21]。如从形态结构来看，恶性肿瘤是有形实体，并可伴见局部痰湿内停，甚至腹水等^[22-23]，属于“肾过于寒”之“阴”的属性；而恶性肿瘤同时又呈现出蟹足样的形态，破坏周围组织，呈外向弥散的运动形态，边界不清，其生长和扩散都均表现出外向运动的侵略性，又具有火热之性燔灼、易入血脉而“动血”之象，因此表现出属心火旺盛之“阳”的特性。与心肾不交之证候本质有相似之处。

然而，从临床实际而言，肿瘤患者证型更为错综复杂、变化多样^[24-25]。如何确定其是否属于或兼有“心肾不交”证型，使证候的针对性更强，实为临床所急需。现代分子生物学基因与蛋白质的技术与方

法，有望为其提供进一步的手段。

2 “基因-蛋白质”交联及其异常的临床研究

现代分子生物学将“生物分子活泼基团之间相互作用引起的化学结合和分子联结”，称为“生物分子自然交联”。基于此将“基因-蛋白质”间的相互作用^[26-27]，称为“基因-蛋白质”交联。临床研究发现，基因与蛋白质异常在诸多疾病中产生重要的影响。而其内容与传统中医的心肾不交病证，有诸多吻合之处。

2.1 DNA-蛋白质的交联与失联 生物分子交联学说认为，在自然界的各种无机物，常以相对稳定的形式存在，而这种稳定状态和现象，是遵循一定的自然规律，经过漫长的相互作用和演化而成；由于各种物质之间都具有使自身与环境达成平衡而稳定的一种趋势，因此其交联具有一定的普遍性，是一种自然的运动。

每个生物体都是一个复杂的化学体系，体系中各生物分子都含有大量的化学性质活泼的基团，成为分子不稳定的因素。它们必然通过相互作用以趋向化学的平衡和稳定，使生物分子自身以及分子之间发生进行性自然交联。在这种运动过程中，各种生物分子的生物活性也伴随其分子和分子间结构的逐渐变化而变化，从而表现出细胞分化、生物变化（包括衰老）等一系列表型变化的现象和规律。因此，分子交联是生命过程中自然的重要的化学变化，它与其他自然规律协同作用参与整个生命过程，构成完整的生命科学体系。DNA与蛋白质的相互作用是交联内容之一。

临床与实验研究发现，DNA与蛋白质异常可导致诸多疾病，其中可能存在DNA与蛋白质分子之间的相互交联发生异常变化。此种异常变化称之为“DNA-蛋白质失联”。本课题前期研究已证实，DNA-蛋白质与中医心肾在生理功能上存在着五行生克的关系^[1]，而中医“心肾不交”的病证，也将存在着“DNA-蛋白质失联”的生物学基础。大量临床资料表明，诸多由基因与蛋白质异常所致疾病，与中医“心肾不交”病理反应相吻合，值得进一步研究。

2.2 “基因-蛋白质”异常的临床研究 基因及其蛋白质异常所致疾病的相关研究，大约历经近30年。其中以阿尔茨海默病患者精神行为障碍（老年痴呆症）、神经精神疾病、智力缺陷遗传病、致死性家族性失眠症、心血管疾病以及恶性肿瘤等疾病研究较多。基因与蛋白质作为相互关联的一对因子，在上述病症中出现异常表达。

刘凯民^[28]从分子生物学的“基因-蛋白质”核心原理出发,阐述了智力缺陷基因对酶蛋白、结构蛋白、载体蛋白、激素蛋白、免疫蛋白、受体蛋白和记忆蛋白等的严重影响和危害,认为“基因-蛋白质”异常可导致大脑结构和功能的严重伤害,而产生智力缺陷。

阿尔茨海默病(AD)是老年人中最常见的一种痴呆症。有学者提出了有神经毒性和血管毒性的 β 淀粉样肽,对于老年性痴呆患者脑中淀粉样斑的形成起一定作用^[29]。多伦多大学的彼得·圣·乔治·希斯洛普博士在《自然》杂志中进一步提出,nicastrin蛋白对于 β 淀粉样肽的形成至关重要,而 nicastrin 的基因突变可能会增加老年痴呆的患病和遗传危险。Liu 等^[30]研究也提出,主动免疫治疗靶向 β -淀粉样蛋白(β)是预防和治疗 AD 的最新策略。并认为DNA和蛋白结合疫苗,可诱导抗炎 Th2 免疫应答水平高于 β 特异的抗体和低水平的 IFN- γ 产生,从而抑制淀粉样蛋白的积累,以消除细胞的炎症反应,防止认知功能障碍的能力。

沈广虎等^[31]总结了 c-fos 基因及其蛋白表达与神经精神疾病的国外研究进展,其中介绍了 c-fos 基因及其所表达的蛋白结构、功能和作用,并概括了 c-fos 基因及其蛋白表达与神经内分泌系统、与中枢神经系统神经元细胞、及其与精神科疾病的联系,在神经精神病学日益受到重视。任君等^[32]也就近年来与精神分裂症相关的精神分裂症 1 基因(DISC1 基因)及其蛋白的国外研究进展进行综述,提出人染色体 t(1;11)(q42.1;q14.3)的平衡易位可能导致 DISC1 基因断裂。而这一突变被证实,与精神分裂症高度相关的 DISC1 属于细胞骨架蛋白,其可能与超过 200 种蛋白相互作用,参与神经元分化、迁移、突触形成等。上述认识对早期神经系统发育和成年期神经元功能产生了重要影响。

袁怀武等^[33]总结了国外有关致死性家族性失眠症的睡眠障碍、发病机制和基因突变的研究。认为致死性家族性失眠症是一种遗传性疾病,病因为朊蛋白基因(PRNP 基因) C178 和 C129 突变,PRNP 基因产物 PrPC 结构不稳,易转变为 PrPSC,启动连锁反应。结果 PrP 在 CNS 尤其在丘脑大量沉积,病理表现为丘脑和 CNS 其他部位神经元变性、空泡形成和胶质增生,临床失眠症状突出,目前西医尚无有效治疗。

Klotho 基因是 1997 年由日本学者 Kuroo 等,在

进行性自发性高血压的相关研究时偶然发现的新型抗衰老基因。王欢等^[34]对近 20 年国外学者的研究成果进行总结,认为 Klotho 基因可通过不同途径发挥调节一氧化氮的生成、抗氧化应激及炎症反应、调节钙磷代谢、调节离子通道以及其他信号转导通路以及抑癌等作用。而许多动物实验及临床试验证明 Klotho 基因及其表达产物(Klotho 蛋白质)与心血管疾病发生、发展有密切联系。刘茜等^[35]也总结分析了国内外对 p53 基因及其相关蛋白与心肌缺血/再灌注损伤、心肌梗死、高血压,以及对移植心脏冠状动脉内膜增厚的抑制等方面的研究进展。认为 p53 基因既可通过指导促凋亡基因 Bax 的转录,而具有促进心血管系统细胞凋亡的作用;p53 又能通过影响细胞周期及线粒体 Bcl-2/Bax 比例的变化,而促进细胞色素 C 及其他凋亡诱导因子的释放,启动 caspase 蛋白酶级联反应,进而引发心肌细胞的凋亡。提出随着对 p53 基因及其相关蛋白研究的不断深入,通过干预细胞凋亡程序来抑制心肌细胞凋亡的发生,为心血管疾病的防治提供新的途径的研究展望。

国外诸多学者还对 MDM2、p53 基因及其蛋白质与恶性肿瘤的相关性进行了研究^[36]。如 Prives 等^[37]研究了正常状态下的 MDM2 与 p53 的相互作用,认为两者可维持平衡关系,共同参与调控细胞生长。另有学者^[38-39]研究了异常状态下,MDM2、p53 基因及其蛋白质与恶性肿瘤的相互影响。发现 DNA 损伤,可导致 MDM2 过度表达,后者抑制了 p53 的激活转录功能和 p53 抗肿瘤活性,不仅可以促进肿瘤生长,还与肿瘤的侵袭、转移、化疗敏感性差和预后不良有关。恶性肿瘤中 p53 的突变率可达 50%,突变后的 p53 失去抑制肿瘤的功能,具有与 MDM2 相似的促肿瘤作用。而某些肿瘤患者则既有 MDM2 的过度表达,又有 p53 基因的突变,称为双阳性,其患者预后更差^[37]。

Yu 等^[40]研究发现,异常蛋白的表达和 p16 基因启动子甲基化与涎腺多形性腺瘤恶变相关。廖国宁等^[41]也研究了人前列腺癌细胞 PC-3M 亚系 u-PAR 基因与蛋白质表达,结果发现高侵袭亚系 u-PAR 基因 mRNA 的表达和蛋白质水平均明显高于低侵袭亚系,等等。

3 临床意义与展望

中医“交通心肾”治法与方药的应用,自唐代孙思邈起始,历经千年,至今不衰^[42-43]。而上述 DNA 与

蛋白质异常所导致的疾病,却恰恰与中医的“心肾不交”病证有诸多吻合之处。根据DNA与蛋白质交联与失联原理,以及DNA-蛋白质与中医心肾的关系,中医理论与辨治方药将成为DNA-蛋白质失联的进一步的临床依据和治疗手段;而DNA与蛋白质的分子理论与检测方法,也将有利于揭示中医理论的分子机制,以及提高临床证候的辨治水平,揭示“交通心肾”治法与方药的作用机制。两者相互印证、互补长短、相得益彰,将会更有效地发挥中医药优势,以延缓生命衰老以及防治某些疾病,使中医交通心肾方法与方药,得到更多的开发与推广应用。而探讨其基本方法正是现代医学的研究方向之一。

参考文献:

- [1] 孙雷,彭欣,秦林.中医五行学说的分子生克机制初探[J].天津中医药大学学报,2015,34(3):133-136.
- [2] 秦林,孙雷,彭欣.“肾为水火之宅”的分子机制假说及其临床意义[J].辽宁中医杂志,2016,43(1):68-69.
- [3] 叶显纯.心肾不交症[J].上海中医药杂志,1984,18(8):5.
- [4] 吴旭芳,李方洁.交通心肾法治疗中老年心悸体会[J].中医杂志,2015,56(5):435-436.
- [5] 王健,林水森.心肾同治阿尔茨海默病的思考[J].上海中医药杂志,2011,45(9):22-23.
- [6] 马琳.论老年性痴呆与心肾不交[J].世界中西医结合杂志,2010,5(9):739-740.
- [7] 周育平,褚瑜光,耿彦婷,等.中医交通心肾法延缓心肾综合征急性恶化的机制探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(2):129-131.
- [8] 刘禹,金礼,姬赐详,等.运用交通心肾理论治疗慢性肾功能衰竭心血管病变浅析[J].四川中医,2012,30(12):19-21.
- [9] 周光涛,杨翊.穴位埋线联合心理疗法治疗更年期心肾不交型失眠症43例[J].上海针灸杂志,2015,34(8):749-750.
- [10] 黄挺,郑勇飞,黄伶.从心肾不交论治乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合征[J].新中医,2014,46(8):238-239.
- [11] 王据,陈信义.孔圣枕中丹治疗恶性肿瘤相关性失眠的临床疗效观察[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [12] 韩晶,吉中强,安佰海.从交通心肾论治冠心病心绞痛[J].山东中医杂志,2014,33(7):527-529.
- [13] 何煜舟,杜颖,祝晨,等.交通心肾法治疗喘证浅析[J].浙江中医杂志,2015,50(6):458.
- [14] 周景想,唐明,李洁,等.2029例冠心病心绞痛中医证候特点及组合规律分析[J].中国中西医结合杂志,2011,31(6):753-755.
- [15] 葛晓宁.心肾综合征不同亚型中医证候规律研究[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(43):197.
- [16] 裴霞,杜业勤.自拟清心安神汤治疗恶性肿瘤患者失眠40例[J].中外医学研究,2011,9(23):18-19.
- [17] 蒋倩,霍介格,王小宁,等.恶性肿瘤失眠证治述要[J].中医药通报,2015,14(2):36-38.
- [18] 李帅,赵远红.恶性肿瘤相关性抑郁的中医药治疗进展[J].国医论坛,2016,31(2):68-69.
- [19] 颜兵,魏品康.中医阴阳动态失衡与肿瘤的关系[J].江苏中医药,2011,43(6):5-8.
- [20] 王圆圆,李娜,张青,等.癌毒的阴阳属性浅议[J].中医杂志,2014,55(15):1271-1274.
- [21] 徐振晔,郑展.试论中医阴阳平衡法治恶性肿瘤[J].上海中医药杂志,2007,41(4):37-39.
- [22] 徐珩,李平,陈姣,等.恶性腹水的发生机制及中医药治疗概况[J].中医杂志,2011,55(14):1249-1252.
- [23] 赵智强,周仲瑛教授对消化道恶性肿瘤的辨治研究[J].南京中医药大学学报,2016,32(1):1-3.
- [24] 杨冉,夏黎明.恶性肿瘤的中医证候量化研究进展[J].中国民族民间医药,2015,24(18):34-36.
- [25] 王海燕,杨薇,谢雁鸣,等.真实世界胃恶性肿瘤患者发病及中医证候特点[J].中医杂志,2014,55(24):2143-2147.
- [26] Kumazawa T, Perl ER, Burgess PR, et al. GLOBE: Analysis of DNA-protein interaction analysis[J]. Journal of Comparative Neurology, 2011, 687: 307-317.
- [27] 陈沙力.蛋白质-DNA相互作用与辐射诱导的基因转录[J].国外医学:放射医学核医学分册,1996,20(2):78-82.
- [28] 刘凯民.智力缺陷遗传病的“基因-蛋白质”机制与基因治疗[J].宁波教育学院学报,2004,6(1):44-47.
- [29] 王芳,周爱民. β 淀粉样蛋白的研究进展[J].医学综述,2012,18(20):377-379.
- [30] Liu S, Shi DY, Wang HC, et al. Co-immunization with DNA and protein mixture: a safe and efficacious immunotherapeutic strategy for Alzheimer's disease in PDAPP mice[J]. Scientific Reports, 2015, 5:7771.
- [31] 沈广虎,刘建勋,肖莉.c-fos基因及其蛋白表达与神经精神疾病的研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2001,9(2):3-4,46.
- [32] 任君,赵天,韩玉英,等.基因及其编码蛋白的结构、功能与精神分裂症的相关研究进展[J].生理科学进展,2014,45(6):442-447.
- [33] 袁怀武,姜亚平.致死性家族性失眠症的睡眠障碍、发病机制和基因突变[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2007,14(2):115-117.
- [34] 王欢,魏玲.Klotho基因及其蛋白与心血管疾病的关系[J].西南国防医药,2015,25(9):1031-1034.
- [35] 刘茜,魏玲.p53基因及其相关蛋白与心血管疾病关系的研究进展[J].医学综述,2013,19(20):2692-2694.
- [36] 刘壮,龙桂芳.MDM2、p53基因及其蛋白质与恶性肿

- 瘤[J]. 白血病·淋巴瘤, 2003, 12(6):380-382.
- [37] Prives C. Signaling to p53 : breaking the MDM2- p53 circuit [J]. Cell ,1998, 95(1): 5-8.
- [38] Almog N, Rotter V. An insight into the life of p53: a protein coping with many functions review of the 9th p53 workshop, Crete, May [J]. Biochem Biophys Acta, 1998, 1378(3): 43-54.
- [39] Moller MB, Nielsen O, Pedersen T, et al. Overexpression of MDM2 is associated with poor prognosis in distinct non-Hodgkin lymphoma entities [J]. Mod Pathol, 1999, 12(11): 1010-1016.
- [40] Hu YH, Zhang CY, Tian I, et al. Aberrant protein expression and promoter methylation of p16 gene are correlated with malignant transformation of salivary pleomorphic adenomas [J]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2011, 135(7):882-889.
- [41] 廖国宁,李清芬,冯友梅,等.人前列腺癌细胞 PC-3M 亚系 u-PAR 基因与蛋白质表达[J].华中科技大学学报:医学版,2002,31(4):363-366.
- [42] 袁颖.“交通心肾”方药略议[J].时珍国医国药, 2009,20(3):743-744.
- [43] 杨丽.交通心肾药物之探讨[J].光明中医,2011,26(7): 1487-1489.
- (收稿日期:2016-10-19)

The heart and kidney pathology and molecular mechanisms and gene / protein and its clinical significance

PENG Xin¹, SONG Yue-qin², SUN Lei¹, QIN Lin¹

(1.College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355;

2.Shandong Workes Resources Hospital of Geology and Mineral, Jinan, 250013)

Abstract: Based on the principle of interaction between DNA and protein, and their relationship with traditional Chinese medicine (TCM), through the analysis of traditional Chinese medicine and western medicine clinical research found TCM “heart kidney disharmony and gene and protein abnormalities” there had been many tallies. It is believed that the two mutual confirmation, the complementary length and the complement of each other, will make the traditional Chinese medicine, and get more development and application.

Key words: traditional Chinese medicine heart kidney pathological; DNA-protein; interaction; pathological mechanism; significance