

类风湿性关节炎中医证候分类的系统生物学基础*

□吕爱平** (中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700)

摘要:以类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)为例,在流行病学调查和RCT临床试验的基础上,开展了RA中医证候分类学的系统生物学基础研究。在重点探索RA寒热证候的基因组表达谱区别、RA中医四诊信息分类的统计学依据以及与传统中医分类的联系、RA中医证候分类与疾病分类指标的关联关系、RA中医证候分类与ACR疗效的关联关系的基础上,认为RA中医证候分类有系统生物学基础,RA中医证候分类能对RA再次分类,并对RA的进一步诊断和个体化治疗有指导意义。

关键词:系统生物学 证候分类 类风湿性关节炎

作为后基因组时代的新秀,系统生物学与基因组学、蛋白质组学等各种“组学”的不同之处在于,它是一种整合型大科学。所以说,系统生物学的灵魂是整合。中医证候理论重点是从整合的思维出发来探索证候分类。我们知道证候分类是中医学的精髓部分。中医学证候分类的依据是中医四诊信息,包括症状、体征、舌脉象等。现代生物医学的本质是疾病分类学概念,疾病分类是现代生物医学的精髓部分。中西医都是对人体健康状态的一种分类,其内在一定有关联性,或者是互补性。长期起来,医学工作者都希望从中医四诊信息与疾病诊断信息之间找到关联关系,从而构筑中西医基础医学的桥梁,结果并不尽人意。系统生物学从整合角度出发,对复杂系统进行分类有其独特

的优势,其结果将为现代诊断学和治疗学基础提供进一步的依据。更为重要的是:系统生物学与中医学有诸多相似之处,从系统生物学角度出发,探索疾病的中医证候分类不仅成为可能,也具有重要的现实意义。本文以RA为例,初步探索RA中医证候分类的系统生物学基础。

一、RA寒、热证候分类的基因组学基础

随机选取符合纳入标准的早期RA女性患者和正常体检健康人,按RA证候问卷表采集患者各项证候信息,参照相应标准进行寒、热证候判断。采集RA寒热证候患者及正常体检健康人空腹静脉血,纯化得到CD4+ T淋巴细胞,利用基因芯片检测和分析技术,探索RA寒热证候患者及正常人CD4+ T淋巴细胞基因表达差异点。结果表明:与正常人相比:RA患者有

收稿日期:2006-12-12

修回日期:2006-12-15

* 第291次香山科学会议报告。国家自然科学基金项目(3042121):基于KDD技术逆向分析类风湿性关节炎的证候分类,负责人:吕爱平。

** 联系人:吕爱平,医学博士,研究员,博士生导师,主要从事中西医结合基础研究, Tel 010-64067611, E-mail lyp64067611@126.com。

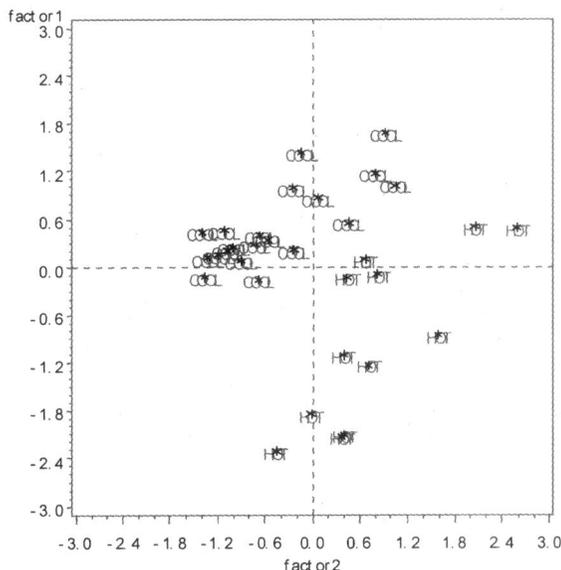
149条基因异常表达,主要涉及免疫应答和信号传导^[1];寒热证 RA 患者之间有 42条基因异常表达^[2],只有 2条与上述 149条基因重复,主要涉及功能代谢、信号传导;寒热证 RA 患者与正常人之间有 49条基因异常表达,与上述 42条之间有 20条基因重复,也主要涉及功能代谢、信号传导;这些差异表达基因涉及多个生物学途径。结果表明:寒热证候 RA 患者的基因表达谱存在差异,这种差异与 RA 患者和正常人之间的差异有所不同,提示中医证候分类学具有基因表达谱依据。对差异基因进行因子分析,可以发现寒热证候 RA 的明显不同^[3](图 1)。

此外,结果也表明:RA 活动期和稳定期患者有 63条基因表达存在显著性差异^[4],主要涉及免疫应答;稳定期 RA 寒热证候患者之间有 48条基因异常表达,只有 1条与上述 63条基因重复,主要涉及功能代谢;活动期 RA 寒热证候患者之间有 59条基因异常表达,没有与上述稳定期与活动期比较的 63条和稳定期寒热证候之间的 48条基因重复,主要涉及功能代谢。类风湿因子阴性和阳性 RA 患者之间有 55条基因表达存在显著性差异^[5],主要涉及免疫应答和信号传导;

类风湿因子阳性 RA 寒热证候患者之间有 71条基因异常表达,主要涉及功能代谢和免疫应答;类风湿因子阴性 RA 寒热证候患者之间有 70条基因异常表达,没有与上述类风湿因子阴性和阳性患者之间 55条基因重复,与类风湿因子阳性寒热证候之间的 71条基因只有 2条基因重复,主要涉及功能代谢。结论提示:RA 患者稳定期和活动期之间、类风湿因子阴性和阳性之间的基因表达谱差异与寒热证候之间的基因表达差异有所不同,进一步说明 RA 中医证候分类具有基因表达谱依据。

二、RA 疗效与症状组合的关联分析

413例确诊活动期 RA 病例来自 9个临床中心^[6],随机分成中药治疗组 209例和西药治疗组 204例。西药治疗方案包括非甾体抗炎药和慢作用药,中药治疗包括基础治疗和辨证用药。治疗前后收集病人 18项常见主观症状。疗效用 ACR20判断。对 RA 症状变量进行因子分析,可以得到 4个互相独立的公因子,分别代表了 RA 患者病情程度、中医虚、寒、热的特性。中、西药治疗对反映关节病情的公因子影响一致,均具有改善作用,但中药治疗对虚证症状的公因子的改善优于西药组。治疗第 12周疗效组内比较显示中药对非虚证的疗效优于对虚证的疗效;治疗第 24周西药对寒证的疗效优于对非寒证的疗效。公因子得分与中医传统证候分型一致。与传统证候分型对比发现:反映中医寒证的公因子 2得分在寒湿阻络证最高,其次为寒热错杂证,再次为肝肾亏损证;反映中医虚证的公因子 3得分在肝肾亏损证中较高;反映中医热证的公因子得分在湿热阻络证和寒热错杂证较高,均具有统计学意义。结果提示,中医辨证分型与症状的统计学因子分析结果一致,说明中医辨证分型具有统计学基础。治疗后各公因子得分均较治疗前有所下降,说明症状均得到一定改善;从改善程度上来看,反映中医寒证的公因子 2在寒湿阻络证、寒热错杂证和肝肾亏损证中改善明显;反映中医虚证的公因子 3在肝肾亏损证中改善明显;反映中医热证的公因子在湿热阻络证和寒热错杂证中改善明显,说明中医辨证治疗的合理性和科学性。



* coH为寒证患者, hot为热证患者

图 1 寒热证候 RA 患者基因表达谱因子分析结果

参考文献

- 1 吕诚, 赵林华, 肖诚, 等. 类风湿性关节炎患者外周血 CD₄⁺ + T 淋巴细胞基因表达谱研究探讨. 中华风湿病学杂志, 2006 10(7): 438~439.
- 2 吕诚, 肖诚, 赵林华, 等. 寒热证候类风湿性关节炎患者外周血 CD₄⁺ + T 淋巴细胞基因表达谱初步探索. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(2): 130~133.
- 3 查青林, 何羿婷, 闫小萍, 等. 从主观症状因子分析的结果看中医辨证的数学逻辑. 江西中医学院学报, 2005, 17(1): 79~81.
- 4 肖诚, 吕诚, 赵林华, 等. 活动期和稳定期类风湿性关节炎寒热证候患者外周血 CD₄⁺ + T 淋巴细胞基因表达谱探索. 中国中医药信息杂志, 2006 13(3): 14~16.
- 5 肖诚, 赵林华, 吕诚, 等. 类风湿关节炎类风湿因子阴性和阳性寒热证候患者外周血 CD₄⁺ + T 细胞基因差异表达研究. 中国中西医结合杂志, 2006 26(8): 689~693.
- 6 何羿婷, 查青林, 闫小萍, 等. 类风湿性关节炎症状因子分析及其与疗效的关系. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(12): 1077~1081.
- 7 查青林, 何羿婷, 闫小萍, 等. 类风湿性关节炎主观症状因子分析及其与免疫指标的关系. 中国中医基础医学杂志, 2005 11(11): 839~841.
- 8 赵林华, 闫小萍, 汪建明, 等. 类风湿性关节炎的病理生理特点与中医四诊信息的相关性分析. 广州中医药大学学报, 2006 23(2): 112~117.
- 9 赵林华, 肖诚, 闫小萍, 等. 早期类风湿性关节炎寒热证候分类与细胞因子及有关临床指标的相关性研究. 上海中医药大学学报, 2006 20(1): 21~24.
- 10 查青林, 何羿婷, 喻建平, 等. 基于决策树分析方法探索类风湿性关节炎证病信息与疗效的相关关系. 中国中西医结合杂志, 2006 26(10): 871~876.

Systems Biology of Rheumatoid Arthritis Syndrome Differentiation

Lu Aiping

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

In this study rheumatoid arthritis (RA) based clinical investigations and clinical trials are made evidences for analyzing the systems biology of TCM syndrome differentiation. Author uses a range of facts including differences of gene expressions between Cold and Hot syndromes of RA, the correlation of syndrome differentiations between traditional and statistical approaches, and the links between syndrome differentiations and therapeutic effects to demonstrate the systems biology of RA syndrome differentiations.

Key words: Systems biology, syndrome differentiation, rheumatoid arthritis

(责任编辑:王, 责任编审:张志华, 责任译审:邹春申)

“飞利浦杯”2006年 中医药十大新闻在京揭晓

“飞利浦杯”2006年中医药十大新闻于1月26日在北京揭晓, 本届评选活动由国家中医药管理局和中国中医药报社共同主办, 飞利浦(中国)投资有限公司与深圳市中医院协办, 搜狐网健康频道提供网络支持。

2006年度中医药十大新闻:

- 1 中医药事业“十一五”期间得到国家重点支持;
- 2 九个传统医药项目列入国家首批非物质文化遗产保护

名录:

- 3 中医药传承与创新被列为《国家中长期科学和技术发展规划纲要》优先主题;
- 4 社会各界纷纷谴责“取消中医”网络签名行为;
- 5 经穴部位国际标准制定;
- 6 百余名老中医获中医药传承特别贡献奖;
- 7 中医药高等教育50年成绩斐然;
- 8 广东率先提出建设中医强省;
- 9 中医药文化建设异彩纷呈;
- 10 我国首家藏医药文化博物馆落成。

(文摘)