

[22] Kordula, T., Guttgemann, I., Rose, J. S., et

al., 1992, *FEBS Lett.*, 313:143.

理论探索

现代细胞生物学与中医学说
——Bcl-2 家族与中医肾本质关系探讨[△]

张登海 凌昌全 刘颖* 叶志斌 鲍一笑** 孔宪涛**

(第二军医大学长海医院 上海 200433 *上海中医药大学 上海 200032

**第二军医大学长征医院 上海 200003)

编者按:国际上有“理论生物学”杂志,发表生物学理论方面的探索性文章,包括提出新的理论,新的设想。国内尚未有此类期刊,为此,我们开辟“理论探索”专栏,尝试发表一些相应的文章。

本期发表一篇第二军医大学和上海中医药大学联合署名的文章,该文专题探索了 Bcl-2 基因和中医“肾”的关系。中、西医的差别,涉及东西方文明的基本差别。以往从生理学、解剖学来解释中医理论的文章曾发表过不少,但获得中、西医界双方都认可的却不多。由于中医对于根治顽疾、解除病人痛苦等方面有着不可替代的作用,在国内外长盛不衰,体现了我中华文明灿烂光辉,是值得探索的一个文化宝库。本文作者不仅发表设想,还将进一步设计实验来加以检验。这就是何以我们把它选择为本栏目首篇文章的原因。欢迎大家提出意见。

目前普遍认为, Bcl-2 家族是与细胞凋亡 (apoptosis) 关系密切的基因家族。所以,有关 Bcl-2 家族的研究,也都是围绕细胞凋亡进行的。但是我们依据 Bcl-2 基因剔除 (knock out) 小鼠出现典型的中医“肾虚”表现^[1-3],并结合其他资料,在 1997 年就提出了“Bcl-2 家族可能是中医肾本质相关基因”的假说^[4],呼吁在中医肾本质研究中充分关注 Bcl-2 家族。由于该假说涉及到中医学说一个重要概念即肾的物质基础问题,并且可能为古老的中医理论和现代医学统一找到一个突破口,因而受到中医界的重视。如在 1998 年举行的上海市中青年专家分子生物学和中医理论研讨会上,与会专家对此展开了热烈讨论。此后在上海有关专家申请卫生部重点课题项目时,也将该内容纳入研究范畴。自我们提出假说后两年来,有关 Bcl-2 研究的新成果对这一假说提供了更有力的支持。为此,本文结合 Bcl-2 家族最新研究进展,进一步论述 Bcl-2 与中医肾的关系。

一、Bcl-2 家族简介

Bcl-2 基因 (B-cell leukemia/lymphoma-2 gene) 是从人滤泡淋巴瘤细胞基因异常转位研究中发现的^[5,6],这种转位使该基因由原先位于 18 号染色体上而转位到 14 号染色体上,和免疫球蛋白重链基因并置,在后

者启动子作用下过度表达,导致淋巴细胞过度存活,加上某些基因 (如 c-myc) 的协同作用,细胞癌变率增加^[7]。所以, Bcl-2 基因在最初阶段是作为一种癌基因加以研究的。此后, Hockenbery 等^[8]在 *Nature* 杂志上撰文率先指出, Bcl-2 的主要作用是抑制细胞凋亡,由此开启了 Bcl-2 基因作为凋亡相关基因的研究时代。在 Bcl-2 与凋亡关系研究中,人们至少有两个发现^[9]:一是存在一个 Bcl-2 家族,并且该家族不限于哺乳动物,而是在生物界广泛存在;二是 Bcl-2 家族中的成分众多,且这些成分就功能而言,可以分为互相拮抗的两大类,一类与 Bcl-2 功能基本相似,如 Bcl-xL, A1, Mcl 等,一类与 Bcl-2 作用相反,如 Bcl-xS, Bad, Bak, Bik 等。但是,近年来, Bcl-2 家族功能研究中有了新的发现,如 Bcl-2 家族对细胞周期进展有调节作用,是一种周期进展调节成分^[10,11],有促进神经细胞再生能力,并且该作用和原先发现的影响凋亡作用之间没有关系^[12]。总之,随着研究的深入,至少从 3 个方面提示我们 Bcl-2 家族是一个值得高度重视的基因家族:一是它的广泛存在,二是该家族成分众多(一个基因具有的功

[△]本文受国家博士后基金资助。

能越重要,在进化过程中衍生出众多成分的可能性越大),三是已经发现该家族有多种作用。

二、Bcl-2 基因在体内的作用与中医肾的功能有令人惊讶的相似性

为进一步研究 Bcl-2 基因在体内作用,1993 年起国外几个实验室进行了 Bcl-2 基因剔除工作,这种缺乏 Bcl-2 功能性表达的小鼠出现这样一组症状^[1-3,13],发育不良,形体小、寿命缩短、毛发变浅、软骨发育异常,外耳变小,多囊肾、生殖能力下降、免疫力下降、消化道上

皮异常等。联系中医肾有主生、主发育、主生殖、“荣发”、“开窍于耳”等作用的论述,Bcl-2 基因缺乏鼠表现出的实际上是非常典型的“肾虚”,联系其他有关 Bcl-2 家族的资料,表明该家族功能与中医肾所述的多种功能有很好的对应性(表 1)。尽管除 Bcl-2 家族外,也有一些基因与中医肾功能中的某一个方面有关(见下文),但到目前为止,只有 Bcl-2 家族在体内功能与中医肾功能具有多个方面的、广泛的对应性,所以我们提出了“Bcl-2 基因可能是中医肾本质相关基因”的假说^[4]。

表 1 Bcl-2 功能与中医肾功能对应性

中医肾主要作用	中医经典《黄帝内经》 ^[14] 等中医典籍有关肾的论述	Bcl-2 基因功能研究
生长发育	“女子七岁肾气盛,齿更发长…三七肾气平均,故真牙生而长极;…丈夫八岁肾气实,发长齿更;…三八肾气平均,筋骨劲强,故真牙生而长极;…五八肾气衰,发堕齿槁;…七八肝气衰,筋不能动,八八天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极…”(《上古天真论》)。	Bcl-2 基因缺乏鼠 ^[1-3] 发育不良,形体小,早夭,免疫功能下降。
生殖	丈夫…二八肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子(《上古天真论》)。	Bcl-2 缺乏卵巢滤泡发育不良 ^[13] ,而过度表达该基因,小鼠排卵增加,每窝产崽数增加 ^[15] 。
(续前)成骨	“肾主骨”(《宣明五气篇》)。	Bcl-2 基因缺乏鼠软骨发育异常 ^[1-3] 。能影响骨代谢的甲状旁腺素 ^[16] ,其作用依赖 Bcl-2 基因表达。
生髓	“肾生骨髓”(《阴阳应象大论》)“脑为髓海”(《灵枢·海论》)。这里的“髓”一方面是指骨髓,另一方面是指神经系统。	① Bcl-2 能增加造血系统对放射损伤的抗性 ^[17] ;② 该基因缺乏神经元更易死亡 ^[18] ,而过度表达神经细胞数量增加 ^[19] ,并有促进神经再生作用 ^[9] 。
体液代谢	《上古天真论》:“肾者主水”,《逆调论》:“肾者水脏,主津液”。《水热穴论》:“肾者,胃之关也,关门不利,故聚水而从其类也,上下溢于皮肤,故为胕肿,胕肿者,聚水而生病也”。	Bcl-2 基因缺乏鼠出现多囊肾 ^[1-3] 。
毛发	《五脏生成篇》:“肾之合骨,其荣发也”。	Bcl-2 基因缺乏鼠二级毛囊发育障碍,毛发颜色变浅 ^[1-3] 。
主耳	《阴阳应象大论》:“肾主耳,……,在窍为耳。”	Bcl-2 基因缺乏鼠外耳软骨畸形 ^[1-3] ,内耳软骨是否畸形,仍不清楚,如果畸形会影响听力。
消化吸收	“肾”司二阴,二阴指前阴和后阴,前阴有排尿和生殖功能,后阴主要指消化道功能 ^[20] 。	Bcl-2 基因缺乏鼠 ^[3] 消化道上皮异常。

我们在提出假说之后,进行了初步验证,即测定老年人和青年个体 Bcl-2 基因表达情况,发现老年人该基因表达呈下降趋势,由于实验规模太小(各组仅 5 个人),所以还不能作为最终结果。但令人鼓舞的是,Aggarwal 等^[21]发现老年个体 Bcl-2 表达较正常人为低,并有统计学意义,而多数老年人有肾虚症候。

三、进一步支持 Bcl-2 家族与中医肾本质有关联的资料

将 Bcl-2 与中医肾联系起来,能很好地解释中医肾

研究的实验发现以及有关中医肾的某些相当深奥的论述,这无疑是对我们所持假说的进一步支持。

近年来我国对中医肾的实验研究开展较多,包括肾虚造模、补肾药物作用机理等。大剂量糖皮质激素能造成肾虚模型^[22],而体外研究显示,细胞 Bcl-2 水平越低,对糖皮质激素越敏感^[23,24]。补肾药固真方能提高 IL-2 基因表达^[25],而 IL-2 能上调 Bcl-2 基因表达^[26,27]。

中医学认为,肾有肾阴肾阳之分,两者互相拮抗、

互相依存。与之对应,目前研究表明,存在 Bcl-2 基因家族。作为基因家族,它们虽由同一个原始基因进化而来,但就其作用而言,该家族成分可以分成两类,并且这两类成分既相互拮抗,又相互依存。如 Bcl-2 过度表达能抑制 Bax 作用,反之亦然,(两者通过形成异二聚体实现这种相互拮抗作用);但 Bcl-2 表达增加又能通过延长 Bax 半衰期而稳定细胞内 Bax 蛋白的量^[28],即又表现出依存关系。

另外中医肾的论述中还提到了一个非常令人难以理解的现象,就是肾与“情志”的关系,特别提出了“恐伤肾”这种能导致中医肾损伤的情况。中医肾的这个论述表明,如果一种成分确实和中医肾有关的话,那么这种物质应该和“恐惧”这种情绪有关。令人难以相信的是,Roudi-Reig 等^[29]报道了 Bcl-2 与恐惧的关系,它们发现,小鼠过度表达 Bcl-2 后,恐惧感下降。

四、Bcl-2 家族作为中医肾本质相关基因符合现代生物学理论

来自 Bcl-2 和中医实验研究的资料高度提示 Bcl-2 家族很可能是一种中医肾相关基因。但是如果该假说成立的话,还须具有理论上的可能性,即还必须和目前的生物学理论一致。

自从 Waston 和 Crick 在 1953 年提出著名的 DNA 双螺旋结构模型以后,生物学进入了分子时代,本世纪有关生命科学研究的重大发现是,从 DNA 到 RNA 到蛋白质是生物界信息流动的“中心法则”,通俗地说是基因决定性状,即决定结构和功能。既然中医肾是机体的一组功能,那么它最终只能由基因决定,所以将中医肾的物质基础归结为基因,与现代医学理论完全一致。

纵观中医的形成史,它不象西方医学那样建立在解剖研究基础上的,所以我们的先人在形成中医肾概念的时候,是不受西医肾脏等具体器官概念限制的,而主要是立足于对机体生理功能和疾病状态下各种表现的概括,是机体在各种刺激下(生理和病理因素)功能调节的总结。现代生物学研究发现,机体功能调节在短期内可能是通过一些非基因组机制实现的,但长期调节往往涉及基因调控机制。中医治疗(如补肾治疗)起效时间相对较长,也提示中医肾的功能调节与基因有关。

五、提出 Bcl-2 是中医肾本质相关基因的意义及有关问题

在中医理论体系中,藏象学说是该体系的核心。肾是五脏之一,是中医藏象学说的关键性概念之一,所以对中医肾物质基础的研究历来受到高度重视。

Bcl-2 与中医肾关系的提出,不仅为中医肾物质基础研究提供了一条新的途径,而且为用现代医学理论进一步发展中医提供了可能。举例来说,Bcl-2 家族有如此众多的成分,每一种成分的作用都不完全相同,借助这些研究成果,使我们能够对中医肾进行更为深入的研究,如 Bcl-xL 和 Bcl-2 的功能基本相同,但体内分布和在发育不同阶段的表达不同,这是否意味着除将中医肾分为肾阴和肾阳外,肾阴和肾阳还可以再分?以及,在发育中的不同阶段涉及到的肾阴和肾阳是否不同?还有,Bcl-2 蛋白在磷酸化和非磷酸化状态下的作用不同,即同一种物质有两种不同的功能状态,是否就是中医的“阳中有阴,阴中有阳”?作为一个家族,这些成分是由同一个原始基因进化来的,对这种进化机制进一步研究,是否能将进化论用于中医理论,从而发展中医?等等。另外,如果 Bcl-2 是中医肾相关基因的话,能够干预 Bcl-2 基因的药物必然影响中医肾功能。现在发现的能够影响 Bcl-2 的药物很多,这些药物就有可能成为调节中医肾功能的临床新药物。

在提出这一假说的同时,我们也注意到,另外一些基因也与中医肾功能中的某个方面有关,尽管这些基因不象 Bcl-2 家族那样与中医肾功能具有多个方面的、广泛对应性。如,转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)基因剔除小鼠^[30]、纤维连接蛋白(fibronectin)基因剔除小鼠^[31]都有寿命缩短现象;铜锌超氧化物歧化酶(CuZn-SOD)基因剔除小鼠生殖能力下降^[32];酪氨酸激酶 A 受体(TrkA receptor)基因剔除神经系统某些神经元数量下降^[33]等。这些基因之所以也表现出中医肾的某些功能,我们认为至少有两种可能:1. 这些基因的作用和其影响 Bcl-2 基因家族有关,即这些基因本身能影响 Bcl-2 家族信号传导途径,如最近有报道,TGF- $\beta 1$ 有维持细胞内 Bcl-2 水平的作用^[34],而 CuZn-SOD 的功能也与 Bcl-2 信号有关^[35]。2. 这些成分是独立起作用的,即和 Bcl-2 的作用关系不密切,也就是说,中医肾可能涉及到多个基因或基因家族,考虑到这种可能性的存在,我们认为,就目前而言,更为正确的看法是,Bcl-2 家族可能是中医肾本质相关基因,而不是决定中医肾本质唯一的基因家族。所以在进行 Bcl-2 家族与中医肾本质关系研究中,也应该注意这些基因和 Bcl-2 家族之间的相互作用。

摘 要

Bcl-2 基因缺乏鼠表现出典型中医肾虚症状:发育不良,形体小、寿命缩短、毛发变浅、软骨发育异常,外

耳变小、多囊肾、生殖能力下降、免疫力下降、消化道上皮异常,结合其他资料更进一步表明,Bcl-2 基因家族在体内作用与中医肾的功能非常接近,为此,本文提出“Bcl-2 家族可能是中医肾本质相关基因”的假说,还就该假说与现代生物学理论的统一性问题进行进一步论述,并用该假说对中医实验研究中的发现和有关中医肾的部分论述进行尝试性解释。最后探讨了提出该假说的意义。

参 考 文 献

- [1] Veis D. J., et al., 1993, *Cell*, **75**:229-240.
- [2] Nakayama K., et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**:3700-3704.
- [3] Kamada S., et al., 1995, *Cancer Res.*, **55**:354-359.
- [4] 张登海、钟慈声、孙安阳主编,1997,一氧化氮的生物医学. P119-131,上海医科大学出版社.
- [5] Tsujimoto Y., et al., 1984, *Science*, **226**:1097-1099.
- [6] Bakhshi A., et al., 1985, *Cell*, **41**:899-906.
- [7] Vaux D. L., et al., 1988, *Nature*, **335**:440-442.
- [8] Hockenbery D., et al., 1990, *Nature*, **348**:334-336.
- [9] Kidd V. J., et al., 1998, *Annu. Rev. Physiol.*, **60**:533-573.
- [10] Brady H. J., et al., 1996, *EMBO J.*, **15**:6991-7001.
- [11] O'Reilly L. A., et al., 1997, *J. Immunol.*, **159**:2301-2311.
- [12] Chen D. F., et al., 1997, *Nature*, **385**:434-439.
- [13] Ratts V. S., et al., 1995, *Endocrinology*, **136**:3665-3668.
- [14] 山东中医学院、河北医学院,1991,黄帝内经素问校释. 人民卫生出版社.
- [15] Kaipia A., et al., 1997, *Endocrinology*, **138**:5497-5504.
- [16] Amling M., et al., 1997, *J. Cell Biol.*, **136**:205-213.
- [17] Domen J., et al., 1998, *Blood*, **91**:2272-2282.
- [18] Greenlund L. J., et al., *Neuron*, **15**:649-661.
- [19] Zanjani H. S., et al., 1996, *J. Comp. Neurol.*, **374**:332-341.
- [20] 孟景春、周仲瑛主编,1987,中医学概论. P32-P34,人民卫生出版社.
- [21] Aggarwal S., Gupta S., 1998, *J. Immunol.*, **160**:1627-1637.
- [22] 李仪奎等主编,1991,中药药理实验方法学, P272-P279,上海科学技术出版社.
- [23] Smets L. A., et al., 1994, *Blood*, **84**:1613-1619.
- [24] Lam M., et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**:6569-6573.
- [25] 黄震宇、赵伟康等,1995,上海医院药学, **6**(1):4-7.
- [26] Deng G., Podack E. R., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**:2189-2193.
- [27] Mor F., Cohen I. R., 1996, *J. Immunol.*, **156**:515-522.
- [28] Miyashita T., et al., 1995, *J. Biol. Chem.*, **270**:26049-26052.
- [29] Roudi-Reig L., et al., 1997, *Neuroreport*, **8**:2429-2432.
- [30] Dickson M. C., et al., 1995, *Development*, **121**:1845-1854.
- [31] Romberger D. J., 1997, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **29**:939-943.
- [32] Ho Y. S., et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**:7765-7769.
- [33] Fagan A. M., et al., 1997, *J. Neurosci.*, **17**:7644-7654.
- [34] Kuo M. L., et al., 1997, *Biochem. J.*, **327**(Pt3), 663-667.
- [35] Ghadge G. D., et al., 1997, *J. Neurosci.*, **17**:8756-8766.

研究工作

补体攻膜复合体致肾小球脏层上皮细胞粘附性改变研究*

郭啸华 廖立生

(第三军医大学新桥医院肾内科 重庆 400037)

补体激活在肾炎的发生发展过程中起重要作用,其损伤机理包括化学趋化因子生成所致

*国家自然科学基金资助项目(39500071)。