

基于系统和网络生物学的充血性心力衰竭中医证候规律研究

李小茜¹, 何建成¹, 曹雪滨²

(1. 上海中医药大学, 上海 201230; 2. 解放军第二五二医院心内科, 河北 保定 071000)

充血性心力衰竭 (CHF) 指心肌收缩和 / 或舒张功能障碍, 进而导致心排量下降, 周围组织灌注不足, 不能满足组织代谢需要的一种临床综合征, 是许多心脏疾病的终末阶段, 近年来其临床发病率呈逐年攀升之势。中医学虽然没有心力衰竭 (心衰) 的名称, 但按其临床表现, 心衰可归属于“心悸”、“胸痹心痛”、“水肿”、“喘证”、“痰饮”等范畴^[1]。中医药在防治心衰方面效果显著, 凸显中医学辨证论治的优势, 故本病的中医证候研究尤具有重要的临床意义。

长期以来, 证候研究一直是中医学研究的焦点所在, 亦是中医学研究难以突破的瓶颈之一, 影响着中医学走向现代化、国际化的发展进程。基于病证结合理念, 应用系统生物学与网络生物学研究思路与方法, 心衰中医证候研究取得突破性进展将成为可能。

1 系统生物学与中医学殊途同归

随着社会的发展、科技的进步, 人们对生命的探索越来越深入。系统生物学作为 21 世纪生命科学领域的一门前沿学科, 是当前生命复杂体系研究中较为公认的科学思维方式和研究手段, 是通过生物信息学等将基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等研究成果整合起来, 采用系统的思路、综合的手段从整体水平上对一个集合体系 (细胞、组织或生物体) 的存在特征、活动规律和相互联系进行动态阐述的一门学科^[2]。随着人们对健康的关注和医学的发展, 生物学家、医学研究人员都越来越重视系统生物学在认识生命体、诠释疾病发生机制以及药物研发等方面发挥的重要作用。

20 世纪 90 年代末, Hood 等^[3]重新提出系统生物学这一学科理念, 认为系统生物学是通过在各种不同的条件下动态测量细胞内所有组成部分及其相互之间的关系, 同时借助数学建模, 揭示细胞的运行规律和设计原理, 从而达到重新设计新的系统或者优化现有系统的目的。然而, 从系统的角度认识生命过程不是系统生物学所特有的, 中医学很早就认识到部分与整体的关系。以整体观念和辨证论治为特色的中医学理论认为, 人与自然环境、社会环境是一个整体, 紧密联系、互相影响; 人体本身也是一个整体, 是以五脏为中心, 以精、气、血、津液为能量基础, 通过经络将全身组织器官联系在一起, 成为一个统一的整体来维持生命活动。同时, 中医临床辨证论治的过程也时刻将整体观念贯穿始终, 辨证强调四诊合参, 治疗注重三因制宜, 既不局限于某个器官或部位的治疗, 又灵活运用多种治疗方法, 重视个体差异。可见中医学始终从整体的角度认识人体的生命活动过程。

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.01.023

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30873398); “十一五”军队中医药研发推广专项课题 (2006021003); 上海市卫生系统优秀学科带头人培养计划 (XBR2011070)

通信作者: 何建成, Email: hejc8163@163.com

从某种意义上讲, 中医理论中这些朴素的系统观与整体论思想与系统生物学的研究思路有极大的一致性。基于此, 许多生物学家认为, 系统生物学是当今医学以及生物学重要的核心驱动力, 而具有深厚积淀的中医学理论亦为发展与完善系统生物学提供了非常有利的客观条件, 同时有助于中医学与现代医学的紧密结合^[4]。亦有其他研究者则认为, 在系统生物学的大前提下, 中西医可以各取所需, 进而使得中西医结合有了可能^[5]。两者互为促进、相得益彰, 可以为共同的生命探索提供强有力的基础和条件。

2 网络生物学与中医学密切相关

网络的概念最初应用在物理学和计算机等学科, 近年来为生物学领域引入, 并且参与其相关前沿研究。网络生物学作为一种进行系统生物学研究以及构建和模拟生物系统的新途径, 正在成为后基因组时代生物学家们理解和诠释生命的一个全新的研究和发展趋势^[6-7]。网络生物学的研究是借助物理学和计算机科学所通用的网络工具和方法, 将生命体复杂的结构和功能模拟为一个复杂的网络, 进而更全面地理解、阐释和掌控生命。

至今, 科学家们已经在分子水平构建了许多生物学网络。如马琳琳等^[8]发现, 抑癌基因 p53 作为多种细胞应激与细胞应答的中间环节, 与其上下游的各种调控因子及相关基因共同构成了一个错综复杂的信号转导通路; p53 基因网络的各个层面将对细胞生长代谢调控研究及肿瘤遗传学研究提供较大帮助。侯凤贞等^[9]利用人工神经网络, 联合心率变异性 (HRV) 信号分析的时域、频域、非线性方法, 选取多个指标作为诊断 CHF 的特征参数, 以多层前馈神经网络为分类器实现对心衰的诊断, 进而提高其临床诊断率。网络生物学与医学的有效结合, 可见一斑。

网络生物学研究针对复杂生命活动的不同水平, 采用高通量、高敏感的数据监测和采集技术, 同时涉及到多种构建数据网络的数学模型和方法, 包括拓扑学、聚类分析、微分方程、贝叶斯网络、布尔网络等。但是网络与研究手段的复杂性并不代表其中规律的纷繁, 也许正是一些简单的规则调节控制着生命网络。近来网络生物学在医学领域的应用也为基础理论、临床诊断与治疗的进一步突破提供了可能。由于研究模式与思路观念的相似性, 网络生物学可望为中医药学的变革性研究提供帮助。

有学者从中医方剂学入手提出设想, 即在系统、网络生物学的理论框架内, 基于与研究分子结构相同或相似的方法创造用于研究网络药物的网络结构和活性的新方法和新技术, 进行中医药方剂理论及临床疗效的深入研究, 为中医药学与网络生物学的进一步结合提供了探索的空间, 也有助于中医学借助网络生物学的多种技术手段, 攻克更多难关、取

得突破性的进展^[10]。

3 心衰中医证候规律研究

心衰是心脏病晚期的一种复杂的临床证候群,中医治疗具有一定优势。但心衰的中医证候规律迄今尚未完全明了。心衰的中医证候研究一直是研究的热点与重点,证候的内涵研究以及量化、标准化研究亦是其中难点所在。笔者认为,在系统生物学与网络生物学的框架中,体现了还原论与整体论的有机结合,既抓大又不放小,思路开阔又不乏细致。中医证候研究如若借助这种思路与研究方法,则可望既能反映出人体的整体信息变化,同时又能揭示出证候的深刻内涵与物质基础。

基于系统、网络生物学研究思路,本课题组已进行了现代文献分析、临床病例辨证分型、证候与实验室指标相关性等方面的研究,并且将进行大样本的病例回顾性研究、临床前瞻性研究以及主要证候的蛋白组学研究,力争从整体上全面把握 CHF 的中医证候变化规律。

3.1 现代文献统计分析:在前期研究中,借助现代统计学方法,笔者对有关 CHF 中医证候的现代文献进行了深入的整理与分析,探索并总结归纳其证候分布特点和证候要素的组成规律。通过现代医学的疾病诊断标准以及中医证候规范,对中国学术期刊全文数据库(CNKI,1980 年至 2012 年),重庆维普中文期刊数据库(1989 年至 2012 年)中 CHF 的现代中医临床诊断治疗相关文献进行层层筛选,纳入 66 篇文献资料,共涉及病例 6799 例,47 种中医证候名称;再提取各复合证型的证候要素,以虚证、实证、虚实夹杂证为纲,按照单因素、两因素、三因素、四因素将复合证型拆分为单独的证候要素,统计各证素的出现频次,分析其中规律特点。统计分析结果提示,按照心衰虚证单因素、双因素,实证单因素、双因素,虚实夹杂证双因素、三因素、四因素的顺序,出现频次最多的证候分别是:心气虚证、心气阴两虚证、心血瘀阻证、血瘀水停证、气虚血瘀证、气虚血瘀水停证、心脾阳虚兼血瘀水停证。通过分析同时可以发现,本病的中医证候中,病位证素在心,涉及肺、脾、肾等脏;病性证素按照出现频次由高到低,依次有气虚、血瘀、阳虚、阴虚、阳脱、水停、痰、饮、阴竭、热、血虚。

3.2 临床辨证分型研究:对于心衰的发生机制与临床证型分布,有研究人员认为其基本病机为心气虚,重度心衰的病情较为复杂,主要为本虚标实,故宜以阴阳为纲,以病证结合为原则^[11]。有实验证实,益气温阳、活血化瘀类中药对改善 CHF 大鼠心肌能量代谢效果明显^[12]。亦有临床研究提示,应用益气活血法治疗 CHF 疗效满意^[13]。这些研究都对心衰病证的临床辨证分型有一定的启示作用。

本课题组在临床文献收集、整理和既往临床观察的基础上,对 215 例 CHF 的中医辨证分型进行了初步研究,结论总结如下^[14]:①本病的病机特点为本虚标实,虚实交错,其中本虚证中以气虚证最为常见,标实证则以血瘀证为最常见。在病理发展过程中,气虚证可以发展为阳气虚证、阳气虚脱证或者气阴两虚证,其中气虚证进一步发展的证型以前两者多见;血瘀证可发展为血瘀兼有水湿内停,或痰浊内阻。②本虚证各种证型的分布特点为:气虚证在心功能Ⅱ级组中最常见;阳气虚证则在心功能Ⅲ、Ⅳ级组中分布较广;阳气虚

脱证则在心功能Ⅳ级组中出现最多;而气阴两虚证在各级心功能组别中的分布则无明显特点。③标实证各种证型的分布特点为:血瘀证在心功能Ⅱ级组中分布较广,血瘀兼痰浊证、血瘀兼水停证则在心功能Ⅲ、Ⅳ级组中最为常见,血瘀兼水停及痰浊证在心功能Ⅳ级组中最具特征性。④标实证在本虚证中的分布特点为:血瘀证在气虚证中分布最多见,在阳气虚证和气阴两虚证中的分布则无特异性,而在阳气虚脱证中没有任何分布。血瘀兼水停证在阳气虚证和阳气虚脱证中分布较多;血瘀兼痰浊证在阳气虚证中的分布中亦有显著的差异性;血瘀兼水停、痰浊证则在阳气虚脱证中的分布较常见。

3.3 中医证候与实验室指标相关性的研究:对于 CHF 中医证候与实验室有关指标的研究,本课题组亦曾经进行了 CHF 中医辨证分型与血管活性肽、心功能参数等相关性的研究。结果提示,心钠素、内皮素、肾素、醛固酮、血管紧张素Ⅱ、降钙素基因相关肽等多种血管活性肽以及多普勒超声心动图的心功能参数等均可以作为反映 CHF 中医辨证分型的客观指标,其中在心功能参数中,相对于舒张功能参数而言,收缩功能参数则更为敏感^[15]。在各本虚证型中 CHF 患者心脏收缩功能参数与舒张功能参数均有显著异常,与对照组比较差异有统计学意义,其心功能改变趋势为气虚证<气阴两虚证和气阴两虚证<阳气虚脱证。在各标实证型中,本病患者心脏收缩功能及舒张功能相对于对照组亦有明显降低,其心功能改变趋势为血瘀证<血瘀兼水停证和血瘀兼痰浊证<血瘀兼水停痰浊证。

3.4 今后的研究方向:基于心衰临床疾病的复杂性,其中医多种证候的变化规律、内在生物学基础仍有待深入探究。从以上的初步研究中亦不难发现,心衰的中医证候类型较多,相关研究甚少。因此,今后的研究应该从整体上来把握本病。关于心衰中医证候的组学研究,有研究者从代谢指纹图谱入手,探讨应用反相高效液相色谱的方法研究心衰心阳虚证患者血浆中缬氨酸的图谱特点,结果提示心阳虚证候积分与缬氨酸存在正相关的趋势,认为氨基酸代谢指纹图谱有望用于找出心衰心阳虚患者的证候特点^[16]。

目前,关于证候研究多数是在病证结合原则的指导之下进行的,系统、网络生物学的引入与发展无疑又为当前的中医学研究注入了新的活力与推动力,相信随着科学技术的不断完善与深入,中医证候研究可以取得长足的进步和突破性的进展。在今后的研究中,我们将借助系统、网络生物学的思路与方法,对心衰主要的中医证候进行严格规范、深层次探索,运用蛋白质组学等技术,力求揭示其物质基础,明确相关证候内涵。

参考文献

- [1] 何建成,曹雪滨,王士雯,等.充血性心力衰竭中医证候特点的有关研究//中华中医药学会.中华中医药学会中医诊断学会成立暨学术研讨会论文集,北京,2006.北京:中华中医药学会,2006:221-222.
- [2] Kitano H. Systems biology: a brief overview. Science,2002,295(5560):1662-1664.
- [3] Hood L, Heath JR, Phelps ME, et al. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. Science, 2004,306(5696):640-643.
- [4] 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): 2-6.
- [5] 沈自尹. 系统生物学和信息医学在中西医结合中的应用. 中西医结合学报, 2006, 4 (2): 111-113.
- [6] Barabási AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. Nat Rev Genet, 2004, 5 (2): 101-113.
- [7] Byrne JH, Roberts JL. From molecules to networks: an introduction to cellular and molecular neuroscience. California: Elsevier Science, 2004.
- [8] 马琳琳, 孙文靖, 傅松滨. p53 基因网络王国. 国外医学遗传学分册, 2005, 28 (1): 15-20.
- [9] 侯凤贞, 黄晓林, 宁新宝. 心率变异性多参数分析的 BP 网络用于心衰诊断的研究. 中国生物医学工程学报, 2012, 31 (1): 1-6.
- [10] 冯前进. 从方剂到网络药物: 基于系统 & 网络生物学与中医方剂学结合的新型药物研究. 山西中医学院学报, 2011, 12 (6): 封 2, 75.
- [11] 赵永华. 中西医结合救治重度心力衰竭的探讨. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10 (1): 64-65.
- [12] 韩世飞, 曹雪滨, 徐淑乐, 等. 益气温阳活血化瘀中药对心力衰竭大鼠心肌细胞葡萄糖转运蛋白 4 的干预作用研究. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (4): 203-205.
- [13] 孙伯青. 益气活血法治疗充血性心力衰竭的临床研究. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (1): 44-47.
- [14] 何建成, 曹雪滨, 胡元会. 基于文献整理和临床观察的充血性心力衰竭证候要素及其演变规律研究 // 中华中医药学会. 中华中医药学会第二届中医方证基础研究与临床应用学术研讨会论文集, 郑州, 2008. 北京: 中华中医药学会, 2008: 113-117.
- [15] 何建成, 曹雪滨, 胡元会. 充血性心力衰竭证候要素及其演变规律研究 // 中华中医药学会. 中华中医药学会中医诊断学分会第十次学术研讨会论文集, 咸阳, 2009. 北京: 中华中医药学会, 2009: 30-35.
- [16] 曾瑞峰, 李俊. 心衰心阳虚证候积分与缬氨酸代谢指纹图谱的相关性研究. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8 (17): 169-171.

(收稿日期: 2012-11-05)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

胸腰椎骨折合并多发伤的手术护理体会

李红峰¹, 徐军礼²

(1. 宁夏回族自治区人民医院, 宁夏 银川 750021; 2. 宁夏银川市南梁卫生院, 宁夏 银川 750205)

多发性骨折因伤势重、病情急、变化快、合并症多, 护理困难已成为近年来创伤研究的热点^[1]。脊柱骨折可以并发脊髓或马尾神经的损伤, 椎弓根内固定可恢复脊椎稳定性, 避免脊髓的再损伤, 是当前骨科医生公认的理想内固定方法^[2]。本研究中探讨多发性骨折患者治疗、急诊护理的经验, 报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 选择 2009 年 6 月至 2011 年 6 月本院收治的胸腰椎骨折患者 20 例, 其中男性 12 例, 女性 8 例; 年龄 26~61 岁, 平均 38.3 岁; 单节段受累 15 例, 两节段受累 5 例; 压缩型 13 例, 爆裂型 5 例, 骨折脱位 2 例。受伤原因: 坠落伤 9 例, 车祸伤 7 例, 碾压伤 4 例。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗均得到患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法: 所有患者使用椎板减压椎根钉内固定系统治疗, 治疗和处理方法均取得患者或家属的知情同意。

1.3 护理^[3-5]: ①术前访视: 入院后应详细了解患者受伤情况, 术前应进行严格的评估。②心理护理: 意外创伤后 85% 的患者会表现各种各样的心理问题, 应及时评估患者的心理状况使患者顺利渡过特殊的心理反应期。③风险评估: 多发性骨折患者因出血量大、病情发展快, 在较短时间内会发生失血性休克而危及生命。因此要做好各项风险评估, 防范并发症的危险因素及手术操作和护理不当的危险因素。④手术配合: 护士要做好各项配合工作, 以保证手术顺利进行。

1.4 结果: 所有患者经过术前的充分准备、心理护理、术中护士与医生密切配合, 手术均顺利完成, 骨折复位良好, 术中未出现并发症, 手术时间缩短, 患者术后恢复良好。

2 讨论

2.1 加强与患者的沟通: 手术室护士应在术前、术后与患者进行充分的沟通, 了解和满足患者的合理需要, 减轻患者精神压力。

2.2 术中配合: 由于该手术时间长、出血量多、创面大、所需器械繁多, 因此, 全面了解手术过程, 术中医生和护士的配合, 患者体位的正确安置对减少术中出血量、预防术后并发症有重要的意义。熟练掌握内固定器械的特点, 了解各器械的名称及用途, 术中做到心领神会, 与医生配合默契, 也是手术成功的关键。

2.3 熟悉椎弓根内固定器械的特点: 椎弓根内固定技术在脊柱外科中的应用越来越广泛, 了解其特点可以更好地配合手术, 缩短手术时间, 减少并发症的发生。

2.4 严格执行消毒隔离制度: 脊柱手术无菌技术的要求极为严格, 术前应做好手术间和器械的消毒, 术中应严格执行无菌操作技术, 杜绝一切感染源, 减少并发症的发生。

2.5 预防压疮: 俯卧时间长、下肢神经损伤和血液循环障碍都易发生皮肤压力性溃疡, 应妥善固定患者体位, 防止因体位不当造成并发症的发生。

参考文献

- [1] 盛志勇. 创伤外科学亟待发展. 中国危重病急救医学, 2010, 22 (1): 1.
- [2] 吴在德, 吴肇汉. 外科学. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 150-826.
- [3] 宋烽, 王建荣. 手术室护理管理学. 北京: 人民军医出版社, 2004: 125.
- [4] 方莉, 费金华, 徐又佳, 等. “金属大头髓 (ASRTMXL)” 置换术的手术配合. 中国实用护理杂志, 2009, 25 (22): 29-30.
- [5] 孙俊, 江学成. 急诊室创伤患者创伤评分与并发症和救治的关系. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (1): 36-38.

(收稿日期: 2012-10-29) (本文编辑: 李银平)