

从系统论角度探讨神经系统疾病的研究思路

褚澄¹, 薛利军²

(1. 扬州市第一人民医院神经内科, 扬州 225001; 2. 第二军医大学基础医学部微生物学教研室, 上海 200433)

[摘要] 随着社会人口老龄化的出现, 脑血管病、阿尔茨海默病等神经系统疾病的发病率正逐渐增加。作为一种理论和方法学基础, 系统论在神经系统疾病研究中具有重要作用。本文根据系统论的原则, 分别从整体性、层次性与时序性三个层面出发, 通过近年神经系统疾病病因学及诊断与治疗等方面研究的相关进展, 对神经系统疾病的研究思路作一探讨。

[关键词] 系统论; 神经系统疾病; 发病机制; 诊断; 治疗学

[中图分类号] R 741 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2006)03-0337-03

Research methodology of nervous system diseases: from system theory perspective

CHU Cheng¹, XUE Li-jun² (1. Department of Neurology, the First People's Hospital of Yangzhou, Yangzhou 225001, China; 2. Department of Microbiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

[ABSTRACT] The morbidities of nervous system diseases, such as cerebrovascular disease and Alzheimer's disease, are increasing with the aging of population. As a theory and methodology, system theory plays an important role in the studies of nervous system diseases. Using the principle of system theory, this paper discusses the research methodology of nervous system diseases based on the latest advances in aetiology, diagnosis and treatment of some nervous system diseases from the integration, hierarchy and scheduling aspects of a system.

[KEY WORDS] system theory; nervous system diseases; pathogenesis; diagnosis; treatment

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(3): 337-339]

自 1952 年奥地利生物学家贝塔朗非(L. Von. Bertalanffy)发表“抗系统论”、最早提出了系统论思想以来, 系统论就开始作为一门新兴的、重要的学科改变着人类的思维方式, 并为现代科学的发展提供了理论和方法学基础^[1]。目前, 系统观念已逐渐渗透到现代科学研究的诸多领域。

神经系统疾病是包括脑血管病、神经系统感染、神经系统肿瘤、神经系统退行性疾病、神经系统自身免疫病等在內的一组多发性、系统性疾病的统称^[2]。近年来, 随着神经生物学、分子生物学、分子遗传学、细胞与分子免疫学以及模式生物学等学科的交叉融合, 临床神经病学在理论上取得了快速的发展, 从而为神经系统疾病的诊治方法及理念带来了许多新进展。本文从系统论角度出发, 通过神经系统疾病诊断与治疗方面的部分新进展, 对系统论方法在神经系统疾病研究中的应用作一初步探讨。

1 系统整体性与神经系统疾病的病因学研究

系统论的核心思想是系统的整体观念。贝塔朗非强调, 任何系统都是一个有机的整体, 它不是各个部分的机械组合或简单相加, 系统的整体功能是各要素在孤立状态下所没有的新性质。在神经系统疾病病因学研究中, 只有重视系统解剖及功能上的完整性, 才能发现不同病理现象之间错综复杂的联系, 也才更容易从整体上把握疾病的本质。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种病因未明、以记忆受损或伴有明显的高级皮质功能障碍为主要特征的原发性退行性脑病, 随着世界老龄化现象的日益严重, AD 已成为发病率

高、致残率高的疾病^[2]。一直以来, 人们认为 AD 患者主要的神经病理改变是淀粉样蛋白质沉积、神经原纤维缠结和神经炎性嗜银斑的大脑皮质萎缩^[3]。但近年研究表明, 至少有 1/3 的 AD 患者还表现有不同程度的脑血管损伤和大脑白质缺血性改变, 甚至出现微小或巨大的梗死灶^[4]。Humpel 等^[4]发现, 脑血管功能失调是 AD 患者重要的病理改变之一; 血管功能异常可导致神经血管单位(neurovascular unit)损伤并启动一系列级联反应, 最终引起 AD 的关键性神经病理改变。Vogel 等^[5]长期随访后发现, 高血压患者罹患 AD 的风险明显要高于正常人, 并由此提出脑血管损伤可能会导致大脑的神经病理学改变继而引发 AD。Weller 等^[6]在研究 AD 与血管性痴呆(vascular dementia, VaD)之间的密切关系后提出, 脑血管的衰老性改变以及血管性痴呆可能是导致 AD 患者不能清除淀粉样蛋白质的原因之一。最近, Panza 等^[7]进一步认为, 血管性痴呆的许多病因, 包括高胆固醇血症、高血压、动脉粥样硬化以及具有载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE)基因型等, 均可增加 AD 的发病风险。因此, 大脑的“缺血-再灌注假说”(ischemia-reperfusion hypothesis)作为一种细胞缺血性机制, 目前已被认为是 AD 的发病机制之一^[8]。

由此看来, 脑血管异常改变尽管是很多神经系统疾病(如脑出血及脑栓塞)的常见病因, 却被众多研究者在探索 AD 病因时忽略了, 其原因正是以往研究者忽略了大脑作为

[作者简介] 褚澄, 住院医师。

一个系统其解剖和功能上的完整性及广泛联系性。而只有从系统整体性思想出发,AD与脑血管损伤之间的病因学联系才得以初步阐明。因此,系统论整体性和联系性是开展神经系统疾病研究尤其是病因学研究时必须遵循的重要原则之一。

2 系统层次性与神经系统疾病的发病机制研究

系统论认为,层次结构性是所有系统共同的基本特征之一。对研究对象划分出合理的层次结构,并在此基础上逐层剖析展开研究,这已被纳入科研工作的重要的方法学范畴。在神经病学研究中,为更全面、深入的探索疾病本质并为临床诊治提供重要思路,研究者往往需要复制各种神经系统疾病的动物模型。同时,为深入阐明疾病发病机制,又需从微观上探索疾病易感基因、致病蛋白以及细胞因子调控变化等。格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)是一种以外周神经的局部炎症及脱髓鞘为病变特征的自身免疫性疾病,人们常通过其实验模型即实验性自身免疫性神经炎(experimental autoimmune neuritis, EAN)来展开相应的神经免疫学研究^[9, 10]。Zhu等^[11]以外周神经髓磷脂P2肽段接种Lewis鼠,复制出动物模型。结果发现,所有实验鼠在免疫接种后14d均出现严重的EAN,但未出现面神经麻痹的临床体征。EAN鼠的坐骨神经出现严重的炎症反应及脱髓鞘病变,且伴随IFN- γ 及TNF- α 表达明显上调;而同一只EAN鼠的面神经只表现为轻度炎细胞浸润以及IFN- γ 和TNF- α 表达轻微上调,但没有任何脱髓鞘病变。因此,Zhu等推断,面神经可能在一定程度上参与了EAN的发病过程,但较坐骨神经而言处于次要地位。进一步,Bao等^[12]以可溶性I型TNF受体(sTNFR I)处理EAN小鼠并观测其临床体征。结果发现,通过使用sTNFR I,可有效降低炎细胞对EAN小鼠外周神经系统的浸润程度,减轻临床体征以及缩短EAN病程。同时,相对于对照组小鼠(PBS处理),以sTNFR I治疗的EAN小鼠伴随着临床体征的缓解,其抗原特异性T细胞的增殖能力以及脾细胞合成IFN- γ 的水平均有明显下降,而后二者正是导致外周神经系统脱髓鞘病变的重要因素。由此,Bao等认为,TNF在EAN发病过程中具有关键作用,并且提出,sTNFR I有望作为一种新型治疗试剂用于缓解人GBS临床症状。由此可见,宏观与微观不同层次研究的系统整合,更有利于准确的阐明疾病本质,并为临床诊治提供重要思路。

3 系统时序性与神经系统疾病的诊断、治疗及预后

动态时序性是所有系统共有的重要的基本特征之一。许多神经系统疾病病理及临床表现始终处在动态演变中,其诊断、治疗及预后也往往在不同时相及不同因素的影响下有所变化。例如,进展性卒中(stroke in progression, SIP)指发病后神经功能缺损症状在48h内逐渐进展或呈阶梯式加重,其致残率和致死率均较一般卒中中高,属难治性脑血管

病^[13]。Jorgensen等^[14]对868名急性卒中患者进行前瞻性研究后发现,32%的患者表现出显著的病情进展(加重);而且,早期(发病起36h内)即出现病情进展主要与心脏收缩压及伴发糖尿病有关,晚期(发病起1周内)出现病情进展则与发病初的卒中严重程度有关。由此可见,急性卒中患者病情的演变尚受诸多因素影响。在治疗上,由于SIP患者常存在侧支循环不完善,故在应用抗凝药及神经保护药的同时,必须尽快改善脑灌注,保证充足的脑灌注压,只有在此基础上抗凝治疗与神经保护疗法才能发挥作用^[15]。Jorgensen等^[16]还对SIP患者的神经及功能恢复进行了研究。他们发现,患者的恢复状况除受急性期体温、血糖以及治疗情况等因素影响外,主要取决于发病初卒中的严重程度。患者大多在发病后3个月内完成功能恢复,并在随后平均约2周内完成神经恢复。然而,根据卒中严重程度的不同,其完成功能恢复的具体时间尚有一定差别:轻、中及重度卒中患者通常分别在发病后2、3及4个月内完成功能恢复,而极重度患者则需要5个月时间。因此,在神经系统疾病临床研究中,我们只有遵从系统时序性原则,才能正确认识并把握疾病规律,才能使诊断与治疗及时跟上病情的演变,并在此基础上改善患者预后。

4 结 语

系统论的基本思想方法,就是把所研究和处理的对象,当作一个系统,分析系统的结构和功能,研究系统、要素、环境三者的相互关系和变动的规律性。整体性、联系性、层次结构性以及动态时序性是所有系统的共同的基本特征,它们既是系统论的基本思想观点,也是系统论方法的基本原则。总之,只有严格遵循系统论原则并灵活运用系统论方法,我们才能顺利开展神经系统疾病病因学及发病机制研究,并在此基础上科学指导临床诊断与治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 冯·贝塔朗菲. 一般系统论:基础、发展、应用[M]. 秋同,袁嘉新译. 北京:社会科学文献出版社,1987:8.
- [2] 王维治. 神经病学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2004:266.
- [3] Clark CM, Karlawish JH. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies[J]. Ann Intern Med, 2003, 138: 400-410.
- [4] Humpel C, Marksteiner J. Cerebrovascular damage as a cause for Alzheimer's disease[J]. Curr Neurovasc Res, 2005, 2: 341-347.
- [5] Vogel T, Verreault R, Kaltenbach G, et al. Hypertension and Alzheimer's disease[J]. Presse Med, 2005, 34(11): 809-812.
- [6] Weller RO, Cohen NR, Nicoll JA. Cerebrovascular disease and the pathophysiology of Alzheimer's disease. Implications for therapy[J]. Panminerva Med, 2004, 46: 239-251.
- [7] Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Cognitive frailty:

- Predementia syndrome and vascular risk factors[J]. *Neurobiol Aging*, 2005, Jul 13; [Epub ahead of print]
- [8] Pluta R. From brain ischemia-reperfusion injury to possible sporadic Alzheimer's disease[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2004, 1: 441-453.
- [9] Jung S, Gaupp S, Korn T, et al. Biphasic form of experimental autoimmune neuritis in dark agouti rats and its oral therapy by antigen-specific tolerization[J]. *J Neurosci Res*, 2004, 75: 524-535.
- [10] Kuwabara S. Guillain-barre syndrome: epidemiology, pathophysiology and management[J]. *Drugs*, 2004, 64: 597-610.
- [11] Zhu W, Mix E, Zhu J. Inflammation and proinflammatory cytokine production, but no demyelination of facial nerves, in experimental autoimmune neuritis in Lewis rats[J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 140: 97-101.
- [12] Bao L, Lindgren JU, Zhu Y, et al. Exogenous soluble tumor necrosis factor receptor type I ameliorates murine experimental autoimmune neuritis[J]. *Neurobiol Dis*, 2003, 12: 73-81.
- [13] Gautier JC. Stroke-in-progression[J]. *Stroke*, 1985, 16: 729-733.
- [14] Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression[J]. *Lancet*, 1994, 344: 156-159.
- [15] 刘俊艳,董玉娟,李娜,等. 进展性卒中的相关因素研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2001, 9: 146-148.
- [16] Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al. Stroke. Neurologic and functional recovery the Copenhagen Stroke Study[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 1999, 10: 887-906.
- [收稿日期] 2005-11-27 [修回日期] 2006-01-18
[本文编辑] 曹静