

生物电化学振荡——一项可能对探索中医机理有重要意义的研究

Bio-electrochemical Oscillations

商成

(美国哈佛大学生物化学系博士研究生)

楼宇伟

(美国麻省理工学院材料科学与工程博士)

万 三

(美国波士顿开业医师)

提 要 近来生物医学界在形态发生 (morphogenesis)、信号传递 (signal transduction)、生物电磁及针灸四个领域有许多不谋而合的研究结果。这些结果的综合使生物学的一些基本观点开始转变, 亦即生物体不仅是由细胞和分子所组成的物质系统, 同时也是由多项能量振荡现象所构成的信息系统。这包括在生物信号传递中起重要作用、并相互影响的化学与电磁振荡。在生物发育和病理变化中电磁变化往往先于生物体的形态变化, 这种现象显示, 传统生物化学的方法与电磁技术结合对于进一步了解生命现象以及探索中医机理可能有重要意义。

一、钙离子振荡与电场在信号传递中的作用

长期以来, 由生物细胞膜电位 (membrane potential) 稳定性的观点来分类, 动物细胞可分为两大类, 可兴奋细胞 (excitable cell) 和非可兴奋细胞。前者包括神经元、肌肉和感觉细胞, 它们在正常情况下受到一定刺激后, 膜电位和胞内离子浓度发生变化, 从而完成相应的生理功能。后者则包括其它在正常生理状态下膜电位相对稳定的细胞, 如血细胞、上皮细胞、软骨细胞。近来大量的研究结果使原来用以上方式描述的这两种细胞的分野更定量化, 亦即这两类细胞在正常信号输入时都会有胞内离子振荡和膜电位振荡现象, 其区别在于振幅和频率的数值范围有所不同。如神经元这种可兴奋细胞, 其胞内钙离子浓度通常与膜电位同步振荡, 而许多非可兴奋细胞也有这种同步振荡现象, 如成纤维细胞 (fibroblast)、上皮细胞 (epithelial cells)、卵细胞 (oocytes)、肝细胞 (hepatocytes)、胰岛细胞 (pancreatic beta

cells)、脑垂体前部细胞 (anterior pituitary cells)、唾液腺细胞 (salivary gland cells) 等, 这些细胞的胞内钙离子浓度振荡也受胞外钙离子浓度影响。有人因此推论钙离子波可能是胞间信号传递的一种方式。在离体培养的星形细胞 (astrocyte, 一种神经胶质细胞) 中已观察到具有信号传递功能的钙离子波现象。在激素作用下, 肝脏的细胞外钙离子浓度有持续振荡现象, 这也很可能是钙离子波的表现。对每一个细胞, 当输入信号一定时, 引起的振荡波形和频率也恒定。这一特征性振荡响应称为细胞的“指纹”。振荡频率往往与信号种类和强度相关。获 1989 年 Lasker 奖的剑桥大学著名生物学家迈克尔·贝里奇 (Michael Berridge) 认为钙离子振荡可能是一种调频信号。

离子通道 (ion channel) 和离子泵 (ion pump) 的调节在细胞信号传递中多起重要作用, 而膜电位又由胞内外离子浓度的比例所决定。这种细胞信号传递和膜电位动态的相关性可能是很普遍的现象。

信号传递、形态发生和生物电磁这三个研究领域的进展都揭示出钙离子在许多生命现象中有

重要作用。例如, 钙离子是某些真菌、藻类和无脊椎动物发育中的信号载体; 哺乳动物的上皮细胞和成纤维细胞的胞内钙离子振荡及膜电位振荡也与其快速的形态变化相关; 钙离子在细胞质中的梯度方向决定细胞构性; 弱电场可以影响钙离子通道的开合及细胞膜上蛋白质的分布; 在 5Hz 电场下, 软骨细胞增加 DNA 的合成, 而钙离子通道的阻断剂 verapamil 则可抑制这种影响。钙离子振荡也是淋巴细胞激活过程中的重要一环, 不同振幅的脉冲电磁场对激活过程有不同的促进或抑制效应。verapamil 可阻断淋巴细胞的激活, 而某一特定脉冲电场可抵消 verapamil 的阻断效应。成纤维细胞的外形和迁移方向受电场影响, 这种影响可以用去钙缓冲液 (calcium depleted buffer)、钙通道阻断剂 (calcium channel blocker)、钙调蛋白拮抗剂 (calmodulin antagonist) 等生化手段加以抑制。

二、控制形态发生的组织中心可能是体表的低电阻点

电场在生长发育中有重要作用, 表现如下:

1. 细胞迁移是发育中的常见现象。有证据指出, 电场在其中有导向作用。许多细胞, 如神经元、成肌细胞、成纤维细胞, 对生理强度范围内的电场敏感, 成纤维细胞在 7mV/mm 的电势梯度下向负极迁移, 这一强度远低于表皮的生理电场强度 (可达 400mV/mm)。一般情况下, 细胞向电场负极的生长增强, 向正极的生长减弱, 无论在连续电场还是脉冲电场都是如此。非对称的钙离子流在这种趋电运动 (galvanotaxis) 中起关键作用。钙通道阻断剂及钙离子载体可阻断趋电运动, 甚至使迁移方向反转。

2. 快速生长的组织, 尤其是肿瘤, 相对显电负性。如果用正电极施于肿瘤组织以中和负电势, 则肿瘤生长受明显抑制乃至萎缩。

3. 电场对发育的作用还表现在对极性 (不对称现象, 如背腹、头尾都是不对称) 的控制。平底涡虫 *Dugesia trigrina* 有一内在双极性电场, 头部呈负极, 尾部呈正极, 在再生过程中, 其原有的头尾极性可被外加的反向电场所逆转。类似的双极性电场亦存在于鸡胚。电源主要来自表皮组织, 具有生理强度的电场亦可使鸡的成上皮细胞 (epiblast) 的表里极性发生部分反转。外加电场可使鼠胚胎的分裂球 (blastomere) 在 5 小时内出现极化, 分裂球沿电场方向伸长, 细胞核向负极偏移, 细胞分裂面 (赤道板) 与电场方向垂直。

4. 神经系统的发育和适应过程中的一个普遍

现象是神经元的电活动变化先于其形态变化。类似现象亦存在于形态发生中的其他细胞。如蝶螈和蛙, 在肢芽 (limb bud) 出现前几天, 潜在肢芽部位出现一个由内向外的先导电流, 随后该处的细胞开始增殖。这显示出潜在肢芽处的上皮电阻在形态变化前变低, 电场变化和形态变化的时间顺序也符合上述信号传递的电化学理论。上皮组织在低电阻区的生长和形态发生往往最活跃。表皮层的电势差一般为 $30\sim 100\text{mV}$, 内部相对为正, 外表相对为负。因此, 体表局部的低电阻点亦是电势和电流的极值点。这些点在形态发生中起重要作用, 很可能是组织中心。所谓组织中心就是控制局部生长的一小群细胞。经典的例子是两栖类胚孔 (blastopore) 的背唇 (dorsallip), 如将其植入囊胚腹部可诱导产生一个连体胚胎。组织中心的分布应与生物的形态密切相关, 根据发育的相梯度 (phase gradient) 理论, 亦称为钟面模型 (clockface model), 该模型论点之一是发育中存在一个连续的相梯度场, 多数组织中心应在体表曲率的极值点, 即局部最凹或最凸点, 以控制生长。表皮产生的电场在断肢再生中也有重要作用。在再生过程中, 断肢部位的相对电势逐渐由负变正, 与肢芽生长相似, 是由于表皮电阻降低造成, 与由内向外的电流相对应。切除神经对这一现象没有影响, 而人为加强这一电场则可促进再生, 人为降低这一电场则可抑制再生。外加电流的最佳密度约为 $10\mu\text{A/cm}$, 在生理电流密度范围之内。

三、针灸穴位和发育中组织中心的共性

比较针灸经络研究结果和发育生物学的研究结果, 我们发现针灸中的穴位和发育中的组织中心有如下几点共性:

1. 多数穴位有相对的低电阻特性; 反之亦然, 即通过测量体表电阻, 已发现多数的低电阻点也恰是穴位所在。如前所述, 低电阻也是组织中心的应有属性。经络是体表的低电阻区, 因而是体表电流的主要通道。从麻省理工学院科恩 (Cohen) 等用超导量子干涉仪 (SQUID) 测得的人头皮电流分布图上可看出, 肾脉是头皮电流的汇集主干, 百会穴是头皮电流从体表流入体内的主要交汇点。

2. 相当多的穴位处于体表几何曲率的极值点, 局部凸出点如十宣、气端、乳中、中阳、厉兑、隐白、血海、素髌, 局部凹陷点如曲池、合谷、人中、涌泉、听宫、耳门、风池。如前文所述, 曲率极值点也是组织中心的应有属性。

3. 由于穴位和组织中心的低电阻性, 在宏观上, 这些点成为体表电场中的奇点。穴位和组织

中心在体表电场中可为电势极值点或电流密度极值点,两者都对非特异刺激敏感,符合奇点特性。

4.许多穴位与一定的生理功能相关,如激素分泌、呼吸等。电针疗法的原则之一是对穴位施加正电脉冲削弱相应功能(泻),施加负电脉冲增强相应功能(补)。这与正电脉冲抑制生长,负电脉冲促进生长的发育学结果相似。由此推测,针灸和生长调控可能有相似的机制。

5.多项研究表明,在组织中心和穴位的电场形成中,皮肤都有重要作用,两者可能有共同的结构基础。

四、生物电化学振荡网络——总论

复杂的电化学振荡贯穿于生命过程的始终。这些振荡的参数如频率、振幅、波形和相位之中包含了调控生长和生理功能的信号。这种电化学振荡几乎存在于所有生理系统,如神经系统、免疫系统、内分泌系统、消化系统及循环系统。这些振荡互相作用,协调各个器官的功能。许多微血管有节律性胀缩,其频率在每分钟数周左右,称为血管运动(vasomotion)。有证据显示,钙离子的同步振荡在调控血管运动中有重要作用。鼠肝的微血管壁的电势差也和血管运动同步振荡。应用数学中的振荡理论如共振、奇点、孤立子(soliton)有可能解释许多发育、生理和针灸中的现象。生物的奇点既可存在于时间节律,也可存在于空间的形态场和电场。电场奇点的低电阻性可由高密度的导电结构造成,如隙连接(gap junction)、细胞间隙、细胞质桥或化学突触。这些点相互联系,形成振荡网络。接近体表的奇点类似于无线电通讯中的天线,用于信号输入和输出。外界信号可经这些点有效地输入,反映内部生理动态的信号也可在这些点上检测到。病理则可能与振荡网络中的通讯不畅有关,例如脑瘤会干扰附近区域的头皮电位的正常相耦合(phase coupling),使脑电图出现异常;同理,其他生理网络内部的故障也可改变其表面的电性参数。许多疾病如肺癌、糖尿病、过敏及生理状态的改变,如心跳加速,都可引起某些穴位的阻抗变化。

某些奇点在发育中起组织中心的作用。这些奇点的分布与机体形态相关,而形态发生的过程也就是奇点分歧(bifurcation)过程。动物发育中第一次奇点分歧导致两个奇点,动物极和植物极。在未成熟的蛙或鱼的卵细胞中,穿细胞的电流从动物极流入,从植物极流出,而该电流的出现先于非对称的色素分布的出现。几种钙通道的阻断剂可迅速减小这一电流而导致成熟。这些结

果符合前述的电场变化先于形态变化,且与信号传递相关的观点。

组织中心不仅调控生长,也调控成体的生理功能,电场变化先于形态变化这一规律可用于疾病诊断和治疗。例如,在肿瘤生长前,其潜在部位的电场会先变化,器官功能的异常也可能以其电参数的异常为前奏。这些变化可反映到网络表面某些奇点电参数的变化。这可能是电针诊断技术的生物学理论基础。在德国电针技术中,用特定的调制电流测量某些穴位的阻抗可诊断出很早期的疾病。目前许多疾病的诊断以观察形态的方法为主,如X光、NMR、细胞切片等,如果能够测量与疾病相关的电场变化,很可能提高诊断灵敏度。

根据振荡网络模型,针灸有两种基本机制。1.恢复受阻的通讯线路,因而网络自身可调节原来因通讯不畅造成的功能失调,在某些奇点上,非特异刺激即足以产生这种效应。2.将特定的信号输入网络以调节功能。例如,不同的信号有不同的补、泻效应。应用网络中奇点的特性,很少的药物或能量输入即可产生这两种效果,因为奇点附近的小变化可引起相应系统的巨变。

五、展 望

一些非侵入性(non-invasive)方法可有效地用于研究生物电振荡,如超导量子干涉仪、振荡探针和阻抗测量。超导量子干涉仪的时空精度(spatial temporal resolution)可达毫秒、毫米水平。振荡探针可测出单细胞皮安水平的电流。这些振荡也可以用非侵入性手段加以改变。现有手段包括应用电极、脉冲电磁仪和磁刺激器(magnetic stimulator)。值得注意的是德国电针技术(非正统医学)所用的刺激波形与美国食品药品监督管理局所批准的医用电磁脉冲波形很相似。两项技术是各自独立发展起来的,在波形选择上殊途同归,前者的波形是靠经验优选而得,后者模拟动物骨骼受力形变所产生的生理电脉冲,两者的强度和热效应都很低。

振荡电场与生物分子构象变化相耦合可产生许多重要作用。例如:1.特定的弱电场可抑制或激活钠钾ATP酶和钙通道等蛋白,脉冲电磁场可促进成纤维细胞的DNA合成,增加唾液腺细胞的RNA转录和肝组织的再生;2.不同波形的脉冲电磁场对肢再生(limb regeneration)有加速、抑制或提前分化等不同效应;3.脉冲弱电场可抑制副甲状腺素对骨细胞的作用,而对维生素D的作用则无影响。维生素D和副甲状腺素对骨细胞的作用相近,但前者直接进入细胞发挥作用,后者则结合在细胞表面的膜蛋白受体,通过

受体发挥作用。一般认为脉冲弱电场主要作用于膜—蛋白系统。

综观本文述及的几个不同研究领域,我们认为现代生物学的研究过于集中在生命的粒子(物质)现象,如分子、细胞,对生命的波动现象则有所忽视。目前,虽然脉冲电磁场技术已得到广泛承认和应用,其他有前途的应用电磁振荡的医疗技术,由于难以掌握、缺乏足够的统计评价和理论基础等原因,没有得到正统医学的承认。这些技术可能要经过一个类似于过去30年中脉冲电磁场技术和本世纪30年代脑电图技术发展的艰难历程。将来,粒子和波动现象并重的研究方向会对生理理论和技术的发展产生巨大的推动!

生物体本质上是一个信息处理系统。癌症、发育、神经、生理、免疫等主要生物学领域都在对信号传递这一课题进行深入研究。据科学引文索引(Scientific Citation Index)统计,80年代全世界科学文献中引用最多的十篇文献有四篇是关于细胞信号传递的,其中两篇是前文提到的迈克尔·贝里奇所做的有关钙离子振荡的文章。在本文中我们通过比较发现信号传递研究的结果与

针灸研究的结果有些不谋而合,相互印证。

回顾针灸研究的历史,50年代,日、中、德、苏先后发现经络穴位的低阻抗现象,日本由此发展出良导络技术,德国由此发展出伏尔电针(EAV),维格测试 VEGA test 等技术。运用德国电针技术可诊断出人的流感病毒亚型(subtype of influenza virus)和人的许多细微生理变化,在很多方面超过中国的电针技术。现在针灸研究的论文有些发表在《Brain Research》等主要正统学术刊物上,有关机构也涉及加州大学洛杉矶分校(UCLA)等重要学府,但针灸技术的巨大潜力尚未被科学界广泛认识。我们希望中国有关机构能抓紧时间,集中人力、物力、财力,发展与针灸、经络相关的生物电化学理论,在即将到来的生物医学的重大突破中,走在世界前列;集东西生命科技之长,开发相应的生物医学技术,进一步创造高效的医疗保健产业,提高民族的健康水平和医疗品质,使中华民族对现代医学的进步做出应有的贡献。

(责任编辑 蔡德诚)

(上接第33页)

多维运筹农业发展资金,建立国家财政资金为导向,信贷金融为支柱,社区组织和农户资金为基础,外资和横向经济联合资金为补充的多层次、多渠道、多方位的资金供给机制与体系。

1. 建立财政、金融双重支农基金制。

国家不仅要担负起农业宏观投资需求的资金供给,还必须对地方和农户的投资进行引导、调节,使之符合整个国民经济发展的格局。为广辟财源,还可根据农业比较利益低,而价格一时难以放开,属社会效益大的产业的特点,在工业企业和其它企业的销售收入中提取一定比例的农业发展基金附加,作为扩大资金来源的新渠道。对农业金融基金制,在原有农贷金融的基础上,可设农业专项低息贷款或发放农业建设债券,要求每个银行以每年新增储蓄存款的一定比例购买农业建设债券,作为金融融资的一个新渠道。

2. 优化各级政府行为,增加各级投资主体的

积累功能。

鉴于现在财政包干的新体制,笔者同意弱化中间,分流两头,以农为宗,逐步推进的主张。实行中央为主的体制,中央财政能对国民收入分配格局进行调整,有利于农业的再分配,有利于县级财政对所辖地农业进行因地制宜的投入和调控,并利于弥补中央财政对农业宏观投入之不足。

3. 确立以农户为主体的积累和投资新机制。

今后,应明确土地产权关系,稳定承包制度,不断优化生产要素的重新组合。坚持公有制不变,承包制不变和土地有偿转让的原则,使土地加入要素市场,由市场调节生产要素的组合。通过土地立法措施逐步扩大规模经营。

4. 鼓励城乡居民、社会的消费资金转化为生产资金。

可考虑的措施是:发行股票和债券,调整金融存、贷款利率,发展农村合作保险事业。

(责任编辑 冷远猷)