

运用系统生物学研究中医证候的思考

谢世平 左 刚

(河南中医学院,河南省郑州市金水路1号,450008)

摘要 中医的现代化研究和中医理论的更深层次的发展离不开中医证候的研究,而当今对中医证候的研究多注重于某一证型或某一层次的研究,缺乏从整体上或宏观与微观相结合对证候的系统性研究,系统生物学的引入为中医证候学的研究提供了契机,并提供了科学的技术和方法。

关键词 中医证候;系统生物学

Use of Systems Biology in Research of TCM Syndromes

Xie Shiping, Zuo Gang

(Henan University of Traditional Chinese Medicine, Add.: No. 1, Jinshui Road, Zhengzhou, Henan Province, Post code: 450008)

Abstract Modernization of Chinese medicine and deepening of Chinese medicine theory are inseparable from development of TCM syndromes research. Present-day research on TCM syndromes often focused on one specific pattern at one research level, lacking systematic macro (overall)-micro combined methods. Systems biology provides new opportunity for development of TCM syndromes research with scientific techniques and methods.

Key Words TCM Syndrome; Systems biology

中医证候是疾病发生和演变过程中特定阶段以及患者个体当时所处特定内外环境的本质的反映,以相应的症、舌、脉、形、色、神表现出来,能够不同程度地揭示病因、病位、病性、邪正盛衰、病势等病机内容,是对致病因素与机体反应性两方面情况的综合。而系统生物学是研究一个生物系统中所有组成成分(基因、mRNA、蛋白质等)的构成,以及在特定条件下这些组分间相互关系的科学,以整体性研究为其特征。系统生物学与中医学有着相通性。中医证候研究引入系统生物学可以更好地阐明证候实质,有助于深入认识中医证候理论,评价中医药治疗的作用及效果。本文对该方面的研究方法探讨概述如下。

1 中医证候的特点

辨证论治是中医学最具特色部分,辨证是施治的前提和基础,证候是其理论核心部分。证候的研究必须紧紧抓住两个基本角度和方法,即根据证候临床表征(证候群)进行中医宏观辨证研究和根据现代医学、生物学(系统生物学)基础进行微观辨证研究。中医证候宏观辨证是由病因、病性、病位和病势几方面所构成。由于历史的局限,中医长期以来都应用一种系统论的思维方法去认识、掌握收集来的信息,把人体看做

“黑箱”,采用由外测内、以药测证的方法来验证和修正辨证的可信度,对人体整体状态进行观察和辨别分析。它是宏观的、间接的,这些信息难以量化,不能解释系统内部组成成分及其动态变化过程,以至于在应用这些信息时存在主观性和不稳定性。因此,把握证候的物质基础应当是中医证候研究的切入点,需要借助现代生物学的技术与方法进行研究。近年来,人们对证候本质的研究投入了大量的精力,主要从某些病证入手研究,找出了一些与某些证候相关的客观指标。但由于证候的复杂性,很难从微观的角度寻找诊断某一证候的特异实验室指标,如仅仅对于脾虚证的研究就表明有近百种实验室指标发生变化,据此有学者认为实验室指标对于证候的诊断是弱特异性的。同时,目前已建立了百余种证的动物模型^[1],但最终实验动物科学并不能完全诠释中医证候的本质。因此,中医证候的研究,要突破传统系统论——“黑箱”理论的局限,不应局限于某一方面或某一层次的实验研究,必须引进一种更科学更全面更系统的现代生物学技术——系统生物学。

2 运用组学技术对中医证候的相关研究及现状

系统生物学包含基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等一系列组学技术。

2.1 基因组学技术在中医证候研究中的运用 自

基金项目:HIV/AIDS 中医基本证候系统生物学研究(2009zx10005-021)

2001 年始,国家自然科学基金开始对证候基因组学的研究进行资助,如“用基因芯片研究肾阳虚证的基因表达谱(30171126)”“心气虚证时基因功能表达群对血脉、神明的调控特点研究(30171187)”以及“慢性应激时海马差异表达的基因及其功能与逍遥散的作用(30171129)”等,分别利用基因芯片和 mRNA 差异显示等技术,进行肾阳虚证、心气虚证、肝郁脾虚证的功能基因组学研究。2002 年 11 月,国家自然科学基金委员会启动了中医药研究重大计划——“中医药几个关键科学问题的现代研究”,其中重点资助的项目之一为“证候基因组学和证候蛋白质组学的研究”,预示证候基因组学和证候蛋白质组学的研究将进入一个新的阶段。对于中医“证”的本质的研究,沈自尹^[2]利用符合生理性肾虚证的自然衰老大鼠模型,并用中药进行干预,摘取大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-脾淋巴细胞,研究衰老大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺(HPAT)轴的基因表达谱以及药物干预的基因表达差异谱。研究结果提示,在肾虚证状态时,HPAT 轴上出现了众多分子网络调控规律。田道法等^[3]应用 Atlas™ 反义 DNA 阵列法检测了气虚证模型大鼠鼻咽上皮细胞基因组 A 区基因表达谱。王光平等^[4]应用 mRNA 差异显示技术研究了肝阳上亢证、肝阳化风证与正常受试者的基因表达情况。王忠等^[5]认为基因的功能是一个多因素共同作用的结果,应注意基因组学与中医证候研究中的简单性与复杂性的整合问题。基因决定论对生命现象过于简单化将不利于对复杂生命现象的认识,亦无助于对中医证候是一个多因素参与和调控的具有时空性、系统性及层次性的临床症状群的理解。

2.2 蛋白质组学技术在中医证候研究应用 就分子水平而言,不同的证候可以出现不同的基因表达谱,可以认为证的本质是基因型及其表达,体外能用肉眼观察到的症状和体征变化都具有相应的分子生物基础,其实就是基因及其在 mRNA、蛋白质水平差异等方面的外在表现。在临床研究中,结合临床辨证分型及 mRNA、蛋白质等多种分子生物学标志物,通过引入分子生物学和蛋白质组学方法,从 mRNA 和蛋白质水平探讨中医证的实质,进而阐明证的蛋白质表型及其转化。金光亮^[6]提出了证候蛋白质组学的概念,指出了在证候理论指导下,运用功能蛋白质组学的方法,通过探讨证候,特别是同病异证或异病同证时蛋白质差异表达及翻译后修饰情况,揭示与某一证候形成相关的所有蛋白质及其特征,在整体蛋白质表达的水平阐明证候的本质。刘希成等^[7]用质谱获得差异蛋白的肽质量指纹图谱,并经数据库检索共鉴定出了 49 种差异蛋

万方数据

白质,通过蛋白功能分析发现,其中 33 种蛋白质的差异表达与肾阳虚证密切相关。

2.3 代谢组学在中医证候研究中的运用 中医证候代谢组学研究是通过采集证候样本或模型动物的血浆、尿样品并进行代谢产物谱分析,得到各自的代谢产物谱,找出特异的标志性代谢产物,用生物信息学方法分析生物标志物的功能,以确定“证相关代谢谱群”。动物体的内源性代谢产物与生理条件下的各种变化有关,如性别、年龄、个体间的健康状况、遗传差异性、昼夜节律更替、饮食、温度、觉醒等刺激,甚至周围气候不同、菌群的改变等。因此,建立生理条件下对代谢谱的正确认识,是研究各种病理条件或刺激干预的前提。如何将代谢组学技术和方法与传统的中医学理论结合起来,并遵循循证医学的原则开展中医证候研究将是未来中医方证研究的重点^[8]。陈家旭等^[9]以慢性束缚方法制作应激大鼠模型,运用动物行为学评定和以方测证等方法确定该模型为肝郁脾虚证候模型。经 NMR 数据采集与分析发现:正常组与模型组之间存在代谢产物谱的显著差异,中医证候之间可能存在着非常明显的代谢产物的不同,这种不同是基于不同证候存在着不同物质代谢或其代谢网路的改变。王米渠等^[10]用基因芯片的方法研究中医寒证患者,发现寒证的基因表达谱有显著差异,在 59 条差异表达基因中,绝大多数与能量代谢和蛋白质代谢有关,说明寒证患者的代谢网络有别于常人。李运伦^[11]提出代谢组学由于其从代谢网络终端表象的整体角度反映生物体的功能状态,包含了生物系统生理表型直接的、全面的生物标记物信息,与中医学整体观念和辨证论治思想相吻合。代谢组学技术和策略为中医证候实质研究带来了希望,为中医本质的探索提供强大的技术与方法支持。王松奇等^[12]认为代谢组学在方法学上具有融整体、动态、综合、分析于一体的特点,符合中医的整体观特点。应用代谢组学技术可以对某一中医证候的代谢产物(即生物流体,如尿液、血液、脑脊髓液、肺穿刺液、胆汁、精液、器官组织提取液、肾透析液、细胞培养上清液等)进行检测,弥补传统中医四诊的不足。

3 中医证候与系统生物学的相关性

证候外在表现在临床上由一组特定的症状和体征所组成,并由此构成中医证候的最基本的临床特征,具有即时性、动态性、整体性等特点。每一个证候群都具有其特定的生物学基础,这个基础可以包括生理、病理、生化、基因、蛋白、代谢等方面。也就是说,每个证候群都有支持它的结构生物学背景,证候(群)复杂性的多样性就是上述方面的异常表达。因此,研究证候的

生物学基础是可行的,但是,目前学者们多致力于探索证候的高特异性和高灵敏性的指标,试图建立证候实验诊断单个金指标,这违背了证的整体性、动态性和异病同证、同病异证等特征,因此不可能对某一证候用单一指标作定性、定量和定位的说明。据此,证候客观化研究应采用综合性指标,精选非特异指标进行特异组合,建立能反映证本质并能区别他证的定性、定量、定位综合实验指标,辅助四诊,确定证候诊断具有重要的意义。系统生物学正具备反映和解决这些问题的特定功能。系统生物学无疑给中医证候学客观化和现代化的要求提供了理论上的可能。在中医证候研究的过程中,我们不仅要运用分析还原方法,从器官、组织、细胞、代谢产物、蛋白质、基因等水平阐明中医气、阴阳、藏象等的物质基础,还要通过综合分析,利用系统生物学的方法和技术手段,把孤立的物质和组成整体的所有器官联系在一起,这样就把中医的整体观念、朴素的系统论上升到高度综合的现代系统理论。它不仅能反映事物的整体特征性,还能充分反映组成整体的各层次、各部分的特性及其相互联系和影响,从而将中医整体宏观的优势与西医微观还原的优势结合起来,有助于诠释中医理论的科学依据^[13]。

4 中医证候的系统生物学研究的探讨与展望

通过系统生物学对生物本质的探讨和理解,人们对生物的认识也经历了由现象到本质、由表及里的过程,在未来的发展中,随着生物学、数学、计算机等学科的发展以及它们交叉领域的研究,系统生物学势必发挥其特有的优势,在医疗卫生领域为解决目前人们关心的重大问题,如传染病、社会问题、身心健康等提供思路^[14]。

系统生物学与中医学的相关性使其被赋予了新的使命,作为一门新兴的学科,将为人类所面临的生物医学尤其是中医学难题提供强有力的工具和手段,为人类了解自身以及解决人类疾病和健康的问题带来了希望,它为中医药复杂理论体系研究、中医药现代化提供了新的系统手段。同时它将为中医和西医在系统生物学的基础上进行整合带来革命性的变化。系统生物学研究正在改变着当前的诊断和治疗方法,它将和其他新技术一道,促成一种全新的预测性和预防性医疗的实现,并最终实现个性化医疗。系统生物学的研究将不仅对生命科学和生物技术产生重大影响,而且将对整个国民经济、社会和人类本身产生重大影响。

中医证候的研究方法,一方面可以遵循中医学传统的方法进行辨证治疗研究,遴选出中医医疗经验丰富的中医临床专家进行诊察辨证,搜集临床资料,逐渐

万方数据

积累病例,不断进行总结与交流,到一定时期达到基本的共识,制定出中医证候分类。另一方面,应当运用系统生物学这个新的武器,遵循中医学理论,力争在较短的时间内得出预期结果,为中医辨证论治奠定基础。

参考文献

- [1]李戎.创建“中医证候基因组学”的可能性.中国中医药,2003,6(2):34-35.
- [2]沈自尹.系统生物学和中医证的研究.中国中西医结合杂志,2005,25(3):255-258.
- [3]田道法.气虚证模型大鼠反义DNA阵列区基因表达谱特征的初步研究.湖南中医学院学报2001,21(2):1.
- [4]王光平.应用信使核糖核酸差异显示研究中医肝阳上亢、肝阳化风证的基因表达.湖南中医学院学报2001,21(1):6.
- [5]王忠.后基因组学时代中医证候组学研究的思考.中国中西医结合杂志,2001,21(8):621.
- [6]金光亮.证候基因组学和证候蛋白质组学浅论.中国医药学报,2003,18(6):332-335.
- [7]刘希成.肾虚证候的人血清比较蛋白质组学分析.中国生物化学与分子生物学报,2007,23(7):592-599.
- [8]罗和古,陈家旭.代谢组学技术与中医证候的研究.中国中药信息杂志,2007,14(5):3-5.
- [9]陈家旭,李伟,赵歆,等.慢性束缚应激大鼠海马脑啡肽mRNA和前强啡肽mRNA表达及中药复方的影响.中国应用生理学杂志,2005,21(2):121-125.
- [10]王米渠,冯切,严石林,等.基因表达谱芯片与中医寒证的7类相关基因.中医杂志,2003,44(4):288-290.
- [11]李运伦.代谢组学是研究证候实质和方剂原理的重要技术平台.山东中医药大学学报2008,32(3):187-189.
- [12]王立新,杨霓芝.应用代谢组学技术研究中医证候的思路.广州中医药大学学报2008,(25):366-370.
- [13]胡志峰,肖诚,何燕,等.系统生物学将会促进中医药学的发展.上海中医药杂志,2007,41(2):124.
- [14]廖丹.系统生物学的研究现状及应用.中国实用医药杂志2007,2(13):108-109.

(2010-07-13 收稿)

投稿须知:科技论文的基本要求

科技论文与文学作品的区别,就在于逻辑、语法、修辞方面要求比较严格。撰写时需要注意以下几点。

1. 概念必须明确,不能含混其词。这就需要掌握明确概念的逻辑方法。
2. 严格掌握修辞分寸,不容任意夸张。这就需要了解语法、修辞的基本知识。
3. 力求简明扼要,不宜过多渲染。这就需要强调实事求是的态度。