

论 坛

系统生物学与中医药学研究

徐卫东 范永升

(浙江中医药大学中医临床基础研究所,浙江省杭州市滨江区滨文路,310053)

摘要 用系统的思想和方法对多基因复杂性疾病进行研究的关键是要采取中医的整体性策略,完整地把握人体水平的病理生理变化特性,并进行“自上而下式”的还原分析,直至在分子水平上阐明疾病的发生和发展机制。“系统生物学”的研究方法更符合多基因复杂性疾病的特点,能够充分发扬中医学的优势,有力推动中医学和西方现代医学研究的汇聚和融合。

关键词 系统生物学;中医药学

Systems Biology and Chinese Medicine Research

Xu Weidong, Fan Yongsheng

(Preclinical Research Institute of Chinese Medicine, Zhejiang University of Chinese Medicine, Add.: Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou City, Zhejiang University, Postal code: 310053)

Abstract The key to applying systematic thoughts and methods in the research of polygenic, complicated diseases is to adopt the holistic strategy of Chinese medicine, in which the pathological and physiological characteristics are grasped as a whole, using top-down analysis to discover the outbreak and progression mechanism on the molecular level. Systems biology, meeting the requirement for treating polygenic, complicated diseases, can give Chinese medicine advantages a full play to achieve the integration with western modern medicine.

Key Words Systems Biology, Chinese Medicine

随着生命科学的发展,21世纪人类对重大疾病的预防和控制将会出现新的模式,逐渐产生讲究科学、注重人文、强调3P医学(即预防、预测和个性化医疗)的“新医学”。目前西方医学界有2个发展趋势值得我们关注,一是在系统生物学的驱动下医学研究开始引入“系统”和“整合”的思维方法,二是现代医学开始重新认识东方的传统医学,尤其是中医学,试图在中医的理论体系中寻找更为行之有效的治疗思想。我们想阐述中医药与系统生物学的关系,并着重介绍和探讨一种以系统生物学技术为研究工具、以中医理论为指导的新的中医学研究思想。

1 西方医学发展的成功和困惑

韦伯斯特词典对“医学”的解释是维持健康,预防、缓解、治愈疾病的一门科学和艺术。由于人是疾病的主体和研究对象,医学的研究势必有别于其他学科,在疾病及其防治方法的认知和探索过程中,既需要追求其客观性和物质性的结果(科学性),又需要顾及意识和精神的作用(人文化)。医学同步于人类文明的发展,在人类有意识的积累和传播与疾病作斗争的生存知识中孕育形成,在人类思维和文化活动的逐渐成

熟下逐步系统化。我们今天的东西方两大医学体系就是在各自的哲学思想和文化母体的孕育中发展,形成了迥然不同的学术思想和思维方式。以还原论为基础的现代西方医学的发展,逐步淡化和摒弃人文的因素,更倾向于用数学、物理、化学那样的自然科学来定位和评价自身的研究。其理论特点是将人视作一部可分割和还原的精致的机器,当一个部分发生故障(即产生一种疾病)时,医生需要寻找并修复这个损坏的部位以达到治愈疾病的目的。现代医学为人类的健康事业作出了巨大的贡献,人们对生命体的物质构成及其功能的认识达到了前所未有的深度、广度和清晰度。但与此同时,在物质文明高度发展的今天,人类在大幅度降低某些急性病的致死率时,却越来越多地面临着包括心脑血管疾病、癌症、糖尿病、免疫性疾病等慢性高致死性或终身性疾病的困扰,也就是说我们采用从人体器官到细胞再到基因的科学的还原方法对一大批慢性复杂性疾病的研究收效甚微,这不能不说明现代医学这种研究模式自身存在着某些重大缺陷。人体被认为是迄今人类研究对象中最为复杂的一个生物系统,其复杂程度主要体现于各组成部分和各功能网络之间的相互联系和相互作用上。而现代医学在还原和简化的理论指导下分工越来越细,“间隔”越来越多,致使整

基金项目:国家十一五科技支撑计划

个医疗系统和疾病治疗的实施过程渐趋“破碎诊治化”。但是与疾病相关的体内物质基础很可能只是疾病发生的部分原因,几乎所有的复杂性疾病都是受到多基因和环境的影响。其中居民生存环境的变化在疾病谱的改变中扮演着越来越重要的角色。因此,现代医学那种注重对单个基因、单个靶点的对抗性疗法难以解决复杂的疾病问题。专家们认为,以往历经 10 余年,耗资达数亿美元的基于单个靶点的传统药物开发策略已步入“死胡同”^[1]。整个生命科学体系正在探索新的疾病研究的思路,系统生物学的研究方法正在成为复杂性生物问题研究方法的“抓手”。

2 系统生物学的系统思路与中医药研究

用系统论的思想研究生命的理念早在 20 世纪 40 年代末就有人提出,由于当时开展研究的工具和时机远未成熟,没有被人们接受而未形成规模。随着生命科学研究进入了“后基因组”时代,以基因组学为代表的各种组学研究的广泛开展,新的大科学运作方式开始出现,生物学开始与数学、工程学科相互渗透、交叉,也更是由于现代医学屡屡受挫于各种多基因复杂性疾病的严峻形势,用系统的思维来组合多种学科研究生物学问题的思路被重新点燃并很快被推至生命科学研究的前沿^[2]。“系统生物学”是由美国科学家 Leroy Hood 于 20 世纪 90 年代末重新提出的学科理念,它通过对细胞内所有组成成分及其相互关系在各种扰动下的动态测量,通过数学建模,明确细胞的设计原理和运行规律,达到重新设计新的系统或者优化现有系统的目的^[3]。系统生物学是在基因组学、蛋白质组学、转录组学和代谢组学等大规模测定技术以及生物信息学快速发展到一定高度以后出现的,是生物医学发展中多学科融合的一种必然性结果。从系统的角度认识生命过程不是系统生物学所特有的,我国的中医学很早就认识到部分与整体的关系。中医理论认为人体是以五脏为中心,通过经络和精、气、血、津液把全身组织器官联系在一起,成为统一的整体来维持生命活动。整体观还体现在将人与环境也视为一个整体,强调“天人合一”,关注人与自然的和谐;在治病用药过程中强调整体性的阴阳平衡,而不局限于某个部位或器官的问题;在中药的使用上重视配伍,讲究不同手段和不同用药方法的结合,所提出的“君臣佐使”的概念则是一个完整的治疗系统的概念;在治疗上采用因人而异的辨证施治,注重个体差异,体现了先进的个性化治疗思想。因此,中医理论中这些朴素的系统观与整体论的思想,与系统生物学的研究思路有一致性,中医学的深厚积淀,为发展系统生物学,并将其与现代医学紧密结

合提供了十分有利的客观条件^[4]。系统生物学在中医药研究上可以有如下几个方面。

2.1 系统生物学 对中医“证候”研究的意义,辨证论治是中医认识和治疗疾病的基本原则,是中医学对疾病的一种特殊的研究和处理方法,也是中医学的基本特点之一。辨证论治最关键的是辨“证”。证,可以理解为机体对一种或多种致病因子侵袭所产生的既是相对稳定的又是会转变的“反应状态”。它的始动因子可以不同,但有了相似的反应,即可辨为某证。尽管千百年来疾病谱已发生了很大的变化,但机体对有害因子的基本反应没有大的变化,此相对稳定的一面为我们揭示证的实质提供了前提。钱天来“受本难知,发则可辨,因发知受”,就是讲中医治病的切入点从证着手的,即是从人“受病已发”开始的。目前,证的研究的难点主要在于许多具体的证候难以有公认规范,同时研究的技术手段不统一,难以横向比较^[5]。中医“证”是人“受病已发”的“反应状态”,而系统生物学中的代谢组学技术则可活体的、临床的、全面的、动态的研究机体确实已经发生了的代谢事件,因此,可尝试用它来描述“证”的生化状态。有理由假设:不同人对不同致病因子只要有相同的“证”,就应该在宏观的层面上有大致相同的代谢事件发生。比如,可从专家高度认可的阴虚、阳虚等证做起,对比“阴平阳秘”的正常人体的代谢组数据模型,从而探知阴虚证、阳虚证的实质。由于代谢组学是对机体代谢事件的全面跟踪和评价,避免从前在现代医学的“病”下才能研究中医的“证”的机械规范以及孤立的、静止的研究所造成的种种误区。结合系统生物学中的蛋白组学、基因组学的研究成果,甚至可能对中医理论“阴阳”的理解有重大突破。

2.2 代谢组学对中药质控及安全性评价的意义 长期以来,困扰中医药发展的另一个重要问题就是如何找到一个既符合中医药临床传统用药习惯,又能揭示中药内在性质的方法,从而使中药质量达到稳定、可控,确保中医临床疗效的稳定。由于中药大多来自植物、动物和矿物,其成分十分复杂,再加上中药的品种、产地、加工方法、贮藏条件等诸多因素的影响,对其质量的控制,一直是中药研究的难点和重点。国内外学者对中药天然药物进行了大量的活性成分研究,对于阐明中药的有效成分起到积极作用。然而,单纯从中药的化学成分入手,按照化学药品的模式来研究中药,不能从本质上阐释中药防病治病的物质基础和作用机理。中药的药效,一般认为大多是其内在多种成分共同作用的结果,如仅仅采用单一指标成分的定性、定量

分析往往难以切实地、全面地反映其临床功效。加之中药次生代谢产物的多态性、微量性、不稳定性,致使上述质量标准化研究进展缓慢,严重制约了我国中药产品的开发和水平的提高^[6]。而用系统生物学手段,通过对混合物中组分的类型、含量和状态的分析,可以定量地对其进行评价,所以,应用现代代谢组学研究方法对道地药材进行指纹图谱水平鉴别,用于中药的栽培、采集、加工阶段,无疑是最佳方法。这种方法准确性、重复性好,而且不依赖操作人员的经验。同时,由于它检测的是药物的代谢产物,其中也囊括了药物的活性成分,故而极大的方便了药效学的研究。其次,如何有效地评价中药的安全性是当前急需解决的问题。中药由于数千年来一直应用于人体,其总体安全性是可以肯定的,但中药种类多,同一种中药由于生长地域环境不同、种属不同等,都是影响安全性的因素。对于现代中成药,安全性还与中医复方配伍、浓度、给药速度、纯度、工艺的稳定性等因素有关。一些中药含有天然毒素或重金属等,中药的某些成分长期或大剂量使用会造成肾损害、肝损害或致癌等。所以,中药的安全性评价非常复杂,不能完全按照现代医学的安全性评价合格系进行,而必须考虑中药的使用特点,要进行中药整体、动态的安全性评价体系,同时对其有毒副作用的成分进行标识和含量控制。对有毒中药,不仅要研究其毒性,还要研究其疗效,在疗效与安全性之间权衡利弊。中药的活性成分绝大多数是植物代谢物,其种类和含量随品种生长环境、采集季节以及炮制方法等因素而变化,因此,中药的质量问题主要就是植物代谢组的问题。而药理和毒理则是药物对服药者内分泌(代谢组)的影响。通过研究外源性物质对体内代谢所产生的整体性效应,研究药物对机体所形成的生物物质的总体代谢调控作用,这是代谢组学的无可比拟的优势。由于代谢组学的实验样品多为外周性生物样品(如血液),便于连续多次获取,样品处理简单,适用于HPLC、LC-MS和NMR分析,可以根据代谢物组图的变化,发现毒性的化学或生物标志物。以此作为体内药物安全性评价的方法,可更快、更准确地发现毒性物质和毒性规律^[7]。

3 讨论

中医学是中华民族瑰宝。我国古代医家历来非常重视预测疾病的发生、变化和治理上的因人而异,主张见微而知著,主张人与自然的和谐,这些核心理念与当代生命科学发展趋势不谋而合。在现代医学高度发达的今天,重新用中医的这种原始和质朴的、以辨析个体、讲究整体、注重变化为特色的辨证施治理念来研

究多基因复杂性疾病,是现代医学向更高境界提升和发展的一种必然性趋势。现代社会各种复杂性疾病如肿瘤、心脑血管病、免疫性疾病、代谢性疾病、精神神经性疾病等已经成为人类健康的大敌,这些复杂性疾病无一例外皆为多基因与环境因素共同作用的结果。采用具有中国特色的“系统生物学”研究策略和手段,建立和发展重大疾病的早期诊断和预防体系,降低其发病率和死亡率,提高人类健康水平,是21世纪健康事业发展的迫切需求。如果中国医学界能抓住这样一个契机,就可能创造出一个具有我国特色的、以整体性和动态性认识人体疾病机理为基础的预防科学体系。中医学和西方现代医学的汇聚和融合将为世界医学的发展带来革命性的变化。

参考文献

- [1] Booth, B. and R. Zimmel. Prospects for productivity. *Nat Rev D rug Discov*, 2004, 3(5): 451 - 456.
- [2] Newman, J. R. and J. S. Weissman. Systems biology: many things from one. *Nature*, 2006, 444(7119): 561 - 562.
- [3] Hood, L., et al. Systems biology and new technologies enable predictive and preventive 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. 系统生物学和中医证的研究. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(3): 255.
- [6] 刘昌孝. 代谢组学在中药现代研究中的意义. *中草药*, 2004, 35(6): 601.
- [7] 刘昌孝. 代谢组学的发展与药的研究开发. *天津药学*, 2005, 17(2): 1.

(2008 - 05 - 29 收稿)

《医药与保健》杂志征稿启事

《医药与保健》创办于1993年,是教育部主管、西安交通大学主办的国家级医药卫生期刊,系中国核心期刊(遴选),中国万方数据库全文收录期刊,国内刊号:CN61-1246/R,国际刊号:ISSN1004-8650,邮发代号:52-207。本刊主要刊登临床、医药科研、护理、检验、医院管理、预防及保健等方面的优秀稿件,欢迎医药卫生系统、全国高等医药院校、医疗单位和海外的作者踊跃投稿。

1 投稿范围:医学及药学各科的临床、科研、教学、管理等领域内的新成果、新理论、新技术、新方法、新经验,能及时反映国内外学科新进展的学术性论文。

2 征文要求:1)文章要求字数在2500字左右,文章用A4字打印或直接发电子邮件。2)请按标准格式顺序:标题;作者(单位、邮编);摘要(150字左右);关键词;正文;(文后)参考文献。3)来稿应具有先进性(创新、首次报道)、科学性(设计合理、数据可靠和统计方法正确)、实用性(对于研究、临床或其他方面有较大指导意义),论点明确、资料可靠、数字准确、文字精炼,图表尽量简化,文稿应表达准确,重点突出,文字简练。

3 联系方式:投稿地址:北京市丰台区马家堡东路2号409室《医药与保健》编辑部(100068)。电话:010-83441099/67534765。传真:010-67538381。联系人:张文智编辑。投稿邮箱:yyiaozazhi@yahoo.com.cn。在线投稿: <http://www.bimtdoctor.com/pages/qk/tjqk/sendarticle.aspx?id=57>(投稿请写上详细的通讯地址和联系方式,以便编辑部及时与您联系)。