

· 理论探讨 ·

系统生物学对中西医结合研究的影响

刘永琦

(甘肃中医学院,兰州市定西东路35号,730000)

[摘要] 将系统生物学引入医学领域,不仅会促进现代生物医学的进步,而且将带领医学进入新的疾病预测、诊治和药物开发模式。而中医学本身蕴藏着许多朴素的辩证分析思想及系统论的观念,系统生物学的应用与发展,使中医学与现代生物医学更容易找到共同语言,必将为中西医结合研究提供新的启示与思路。

[关键词] 系统生物学;中西医结合研究;中医药学

系统生物学就是在系统哲学和系统科学理论和方法学指导下的新的系统学科,即在系统模型的指导下进行科学实践,把孤立的在基因水平和蛋白水平的各种相互作用、各种代谢途径及调控途径等融合起来,用以揭示生物整体的生命活动规律。“系统生物学将是21世纪医学和生物学的核心驱动力”^[1],将对医学产生革命性的影响,不仅促进现代生物医学在系统论指导下揭示人体生命现象本质,而且将带领医学进入新的疾病预测、诊治和药物开发模式。中医学本身蕴藏着许多朴素的辩证分析思想及系统论的观念,系统生物在医学领域的应用与发展,使中医学与现代生物医学更容易找到共同语言,也必将大大促进中西医结合研究的发展。

1 还原论指导下的生物医学对生命体的研究及对中西医结合研究的影响

分子生物学和细胞生物学是20世纪生物医学研究的主要内容,均是采用典型的还原论方法(即将生物系统分解或还原成各个组成部分)来探求生命系统的本质。1953年,沃森(Watson)和克里克(Crick)等DNA双螺旋结构的发现标志着分子生物学的诞生,20世纪70年代出现的基因工程技术大大推动了分子生物学的发展,分子生物学主要是在分子水平上的,即对生物系统中的大分子、信号分子的结构、生化性质以及功能、基因表达的调控,以及DNA重组;细胞生物学主要是在细胞、亚细胞水平上的,研究细胞的结构与功能及细胞的生命活动,比如细胞的代谢、增殖与分化,细胞的衰老与进化以及病毒与细胞的关系等。

在过去的近50年中,对中医理论及实践的研究也

主要是按照西医的还原论的思维方法进行。中医药现代化研究虽然取得了一定的成果,但因部分研究对中医整体理论无原则的还原式分解,使中医学研究局限为中药学研究,而将中药学研究继而简单化为天然药物研究。自中药现代化的命题提出以来,通过提取分离单味中药有效单体进而阐明中药作用的物质基础,对新药的开发起到了一定的作用。但是随着研究的深入,研究者们发现:药物的化学成分提取出来了,可药效却降低或消失了,而且提取纯化程度越高,疗效越不理想,所制定的单味药有效性的标志性成分并不总能标志中药的质量;以现代新技术制成的中药复方制剂也往往达不到汤剂的治疗效果,中药现代化的研究陷入了简单重复、水平低、进展慢的困惑之中^[2]。

2 系统生物学形成必将促进中西医结合研究的发展

2.1 系统生物学形成的必然性及对生命现象的认识

随着人类基因组计划、微生物基因组计划以及蛋白质组学等的顺利进展,有关核酸、蛋白质的序列和结构数据呈指数增长,并建立了繁多的DNA、RNA、蛋白质等数据库,人类生物学研究已经进入后基因组时代,基因组的功能数据亦出现爆炸性增长,数据的整合综合利用越来越重要和迫切。如何利用上述数据和信息从分子、细胞、器官乃至个体水平阐明生物本质、信号传递、信息调控等,最终阐明生命、健康和疾病的本质,已成为当前研究者共同奋斗的目标。随着生物学研究深度的增加,从生物功能出发和研究,迫切要求摆脱单纯的数据管理、统计分析的模式,需要实验和理论相互交融的全新研究框架和研究方式。

在这种背景下系统生物学应运而生。人类基因组计划的发起人之一,美国科学家莱诺伊·胡德(Leroy Hood)作为系统生物学的创始人之一,于1999年辞去了美国西雅图市华盛顿大学的职务并创立了世界上第一个系统生物研究所。胡德认为:“系统生物学将是

基金项目:国家中医药管理局中医药科技研究项目(04-05JQ05)。

甘肃省自然科学基金项目(3ZS051-A25-081)。

联系方式: luyongqi73@ sina.com, 13919019578

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

21世纪医学和生物学的核心驱动力”。系统生物学的发展大大促进了现代生物医学对人体等生命现象的认识。促进人们从分子到细胞、器官、组织进而到生物体水平来研究、理解整个生物系统内广泛、复杂的联系,以进一步揭示生命现象的本质。即系统生物学是一门系统科学,其目的在于从系统水平来理解和阐明生命的奥秘,它与经典分子生物学的最大区别在于分子生物学以还原论为指导,将遗传信息同实体物质如 DNA 或蛋白质联系起来,强调研究具体的一个或数个基因和蛋白质的行为;而系统生物学以系统论为指导,认为生物系统行为是其组分之间广泛作用的结果,强调从整体层次去研究和量化生物系统的行为^[3]。

2.2 中医药学对生命体的系统性认知

中医药学本来就是先进的系统生命科学认知体系。中医药学建立了系统性的完整理论体系,整体观念是中医理论体系的特点之一,它既强调人体内部的统一性,又重视人体与外界环境的统一性。整体观把人体内脏和体表各部组织器官看成是一个有机的整体,并以一脏、一腑、一体、一窍、一华为一个系统,将人体以五脏为中心,分为 5 大系统,这 5 个系统之间,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。而任一脏、腑功能的异常必将直接影响机体系统免疫、生物功能^[4,5]。整体观还体现在将人与自然界及周围环境、人类社会也视为一个整体。如《内经》认为,人体本身就是“天地之气生”,“天地合气,命之曰人”,“人与天地相应也”,“天人合一”,并认为天地人共有同一个阴阳五行之理,即中医学特别强调人与自然的和谐。

中医的阴阳学说同样是其系统论的体现。阴阳是古人用以认识世界和解释世界的一种世界观和方法论,是事物性质和变化的根本法则。阴阳学说引入医学领域后,成为中医的总纲,它贯穿于中医理论的各个方面,用来阐明人体的组织结构、生理功能和疾病的发生发展规律并用以指导临床实践。人是阴阳对立的统一整体。《内经》曰:“阴平阳秘,精神乃治”,是指阴阳两者相互调节,在对立中取得动态平衡,从而使五脏六腑的功能趋于正常。阴阳学说认为,正常人体阴阳及各脏腑始终处于相互制约的动态平衡之中,只有破坏了这一动态平衡,才会出现阴虚、阳虚、阴盛、阳亢等病理反应,而且这些病理改变可以互相转化^[6]。

2.3 中西医学在疾病的诊治方面均要求具有整体观和个体化施治

人体的生命活动是一个相互联系的整体运动过程,任何生理或病理过程都涉及多个基因产物及其相

互作用。人类疾病的发生不仅仅是某个或某些组成生命系统的分子发生了改变,更重要的整个网络分子间的平衡被打乱。同时越来越多的实验证明,基因与环境之间的相互作用在复杂疾病的发生发展过程中起着关键性作用,它们之间的相互作用是极其复杂和非线性的,一个相同的基因在不同的环境中会产生不同甚至是完全相反的表现^[7]。因此,单纯从基因或蛋白等某一个角度去研究是不足以全面了解复杂性状疾病的发生、发展过程的。而从整体入手,全面观察疾病发生发展过程中在基因、蛋白和代谢等各个水平上的变化及细胞内的反应途径及网络甚至整个生物体的异常,综合分析所得结果,可能会为揭示复杂性状疾病的发病规律提供新的思路。同时采用系统最优化原则寻找综合性的方法去治疗疾病,而不是简单地针对单独靶点进行治疗,从而实现对疾病达到最优化的控制和治疗效果。

辨证论治和整体观念密不可分,即使是一个局部的病变,都要结合全身情况来考虑,始终从这个复杂生命体整体“涌现”出的个体变化角度来分析,同时要考虑人与环境间(包括四季、时辰、地理、气候等)的关系,遵循“天人合一”,实现因人而异、因时而异的辨证用药,体现了先进的个性化治疗思想。另外,中药是辨证论治和中医学基础理论进行临床实践的主要“介质”之一,而中药本身也是系统性的。中药有效性的物质基础是其中所含的化学成分,但是这些同类及不同类的化学成分相互配合又“涌现”出了四气、五味、归经、升降浮沉、毒性等中药的整体药性。同时,按照“君臣佐使”的基本原则配伍,组成方剂后,各单味药的活性成分重新组合,或生成新的有效物质,或相互协同而增加疗效,或相互拮抗而降低疗效,或减小毒性,或增加毒副作用等,从而构成了新的更高一层的系统,并在与人体作用时,其活性成分与靶系统之间发挥强大的系统与系统的作用。应用中药治疗就是在辨证论治的基础上,实施“系统干扰”,调节人体系统性功能,以促进机体阴阳平衡,实现防病治病。

2.4 中西医学预防思想的协调发展

系统生物学的发展将进一步促进现代预防医学的进步,使有效性大大提高。系统生物学不仅可以发现生命活动的规律,而且可能了解和揭示疾病发病过程,进而寻找有效的致病分子和标记分子,确立与各种复杂疾病(如心脏病、肿瘤、自身免疫性疾病等)相关的数百个基因及其相互关系,预测个人疾病发病概率和发生时间,进行疾病的预防诊断。在全面了解复杂生命系统中所有成分以及它们之间的动态关系的基础上,可

以预测如果这个系统一旦受到了外界的干扰,系统未来的行为是什么,继而针对个人疾病设计干预方案和试验新药,如应用系统生物学方法重新设计药物以阻遏缺陷基因,从而建立新的预防医疗体系,对疾病进行预防。此外,系统生物学结合计算机软件与硬件的发展能够对每个公民提供智能化的健康状态提示和疾病预警,这将有希望实现医院从“以医生和医疗为中心”向“以保健和预防为中心”的转变^[8]。

“圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱。”即中医一贯崇尚对疾病应以预防为主。“正气存内,邪不可干”的论述已成为两千年来指导中医学从基础到临床,从养生到预防,从药物到针灸的千古格言。正气包括脏腑之气、经络之气及营卫之气等,是人体一切功能活动和抗御病邪的能力概括。邪气则是一切致病因素的总称,它既包括外界六淫之邪、疫毒、山岚瘴气,又指机体内因阴阳失调所产生的病理改变及病理产物等。疾病的发生及其变化则是在一定的条件下邪正矛盾斗争的反映。中医学可根据四时气候、地理环境、邪气消长规律等,同时结合个体体质辨证,预测个人健康状况、疾病的发生与发展。

2.5 系统生物学对中医学研究方法的影响

中医学是一种先进的系统生命科学认知体系,同时也是一门将信息调控作为主要医疗手段的医学。中医学采用了系统论方法,将人体视为一个系统,首先是从外揣内,通过四诊获取人体处于何种状态的信息,通过各种辨“证”论治方法对这些信息加以分析,最后按照中药性味及方剂中最佳配伍的信息组合进行组方,调动人体自身的抗病能力,综合调节不平衡的病理状态,使之向健康状态转化。中医学把人体看作“黑箱”,再用以药测证的方法,不断充实信息的可信度,因此,其获取信息的优越之处在于通过宏观的方式对人体整体状态进行观察和辨别分析,而并非仅仅限于某个功能系统,这些都符合系统论的思维方法。但缺点首先在于它只能进行“黑箱操作”,未落实到科学的准确性上来,其整体调节也只是“知其然,不知其所以然”的过程,很难揭示事物的内在本质,无法解释系统内部组成成分和动力学过程。其次在于未能将这些信息量化,以致于在应用这些信息时存在主观性和不稳定性。而系统生物学是建立在分子生物学基础之上并且结合了信息科学、控制论、系统论方法,所以有望利用系统生物学把人体系统转化为“白箱”,不仅要了解系统的结构和功能,而且还要揭示出系统内部各组成成分的相互作用和运行规律。通过对捕获信息的整合及设计复杂的系统数学模型,对疾病能作出准确的预测,并针对

每个患者的差异改变药物设计和治疗程序,采用系统的最优化原则,取得最佳治疗效果。

2.6 系统生物学研究方法指导下的中药研究思路

既往的药物研发思路过多注重药物与受体间的作用,较少关注这种关系对整体的影响;注重药物的自身代谢,较少关注药物对系统影响的动态变化;注重单味药物的作用结果,较少关注多种药物共同作用的规律。在这种情况下,对中医中药同样进行了类似的还原式研究。而如前所述,中药本身的系统性决定了仅以提取有效成分,以单体疗效来评价中药整体疗效或是复方研究的只拆不合的方法,必然无法得到其本质属性。而系统生物学强调通过创建详尽系统模型进行药物设计和药理实验,继而在系统论的指导下,从各层次水平研究药物效果及其副作用。因而在系统生物学研究方法指导下的中药研究思路包括:第一,明确中药所针对的具体证候,中药是以中医理论为指导的,没有明确的证候,必将导致研究中中药不具备针对性,而在方药不对证的情况下,其疗效会不明显甚至出现不良反应。第二,在中医基础理论指导下通过计算机、生物学等多学科合作建立中药所对应的证候模型;第三,中药现代化既需要研究复方、单味药及其各化学成分的理化性质、生物活性,又需要研究化学成分间的反应规律及与人体作用的靶系统和其协同作用的方式。应在大量还原“分”的研究基础之上,建立以复方、单味药及其中药活性成分组学研究为主的“合”的研究体系。在系统水平上全面分析中药的功能,使中药研究从对单一成分研究转向更注重对复方、单味药及其多个成分同时进行研究。第四,建立证候的药效评价方法,这是中药新药发现和评价的基础,目前中药药效评价多采用西药药效的评价方法,难以体现中药作用的特点与优势。比如在系统论指导下,研究特定药物的药效,就要理解特定药物作用于不平衡的系统,整个系统将要发生怎样的改变,既要准确预测药物影响下的系统的行为,同时还要从系统的观点来了解和预测环境将如何影响疾病和治疗。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 张继勇, 王庆国, 王钊. 系统生物学与中药现代化. 中国中药杂志, 2005, 30(22): 1725~1727.
- [3] Katagiri F. Attacking complex problems with the power of systems biology. Plant Physiol, 2003, 132(2): 417~419.
- [4] 刘永琦. 虚证的免疫学本质. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(5): 8~10.

(下转第875页)

气药与圣药;益母草为妇科经产之要药,药性平和力缓,具有行瘀血而不伤新血,养新血而不滞瘀血的妙用;丹参生新血而补血虚,有祛瘀生新的作用“一味丹参散,功同四物汤”。可见高老用药时虽然根据需要选用了活血的药物,但很少使用峻猛攻逐耗损气血之品,而是多选用祛瘀不伤正,既补血又活血的调血之品,寓消瘀于补血,也是高老师本人“血以调为补”这个观念的体现,对临床血证的治疗,具有指导性意义。

3 擅施温药,重在暖宫

统计结果显示,所用调经药物中温性药占有很大比重,表明高老在治疗月经不调疾病时擅于使用温药。高老师认为,虽然阴平阳秘是健康的基础,“阴阳之要,阳秘乃固”。但妇女由于经孕产乳等生理变化,易致寒邪侵犯,临证时寒证多于热证,虚寒又多于实寒,因此,在调经中十分注重温阳药物的使用。代表药物有肉桂、吴茱萸、干姜、乌药、小茴香等。肉桂主入肾经,善补命门之火,益火消阴,温经通脉,散寒止痛;吴茱萸主入肝经,温散肝经寒邪,疏肝燥脾暖肾,擅除宫寒;干姜主归脾经,温中散寒,助脾胃阳气恢复,与活血药共用可除寒凝血瘀之腹痛;乌药、小茴香归肝肾脾经,温经散寒,除下焦冷气而治少腹冷痛。

在所收集的病例中,中青年女子居多数,其中又以冲任虚寒为主,这与中青年女性贪凉饮冷,四季冰水冷饮不断,或带经游泳,或人工流产后受寒,或经期冒雨涉水,或冬季衣物单薄等因素密切相关。使寒气渐渐聚于少腹胞宫。寒邪客于胞中,阻滞胞脉胞络,以致冲任壅阻,气血运行不畅,而成宫寒之证,表现为月经不调,甚或不孕。血瘀寒凝,非温不化,非辛不行,血行瘀消,月经自调。因此,高老师强调,调经应不忘暖宫,治血不忘温通。这一指导思想不仅用于调经,而且对妇科保健也具有现实意义。

4 治病求本,标本兼顾

统计结果显示,高老师所用调经药物主要有化瘀、补血、补气、温阳、养阴、理气等类,在同一处方中,依据主证进行组合,力求治病求本,标本兼顾,以使药证高度相关。结合高老师重视调血的用药特点,可以看出高老在使用化瘀药物的同时,多配伍理气行瘀之品,取“气行则血行”之义,如柴胡、郁金、川楝子、香附、陈皮

等;在使用补血药物时,多配伍使用行瘀之品,取“欲通之,必充之”之义,寓补血于祛瘀生新之中,如川芎、黄芪、鸡血藤、桃仁、红花、十大功劳等;另外,温热药物与行瘀药物同用,取“血得温则行”之义,如吴茱萸、小茴香等,以增强化瘀之功。

5 通降阳明,画龙点睛

在高老调经处方中半夏使用频率也较高。半夏辛温,主入脾、胃、肺经,具有燥湿化痰,降逆止呕,消痞散结之功,《医学启源》谓之:“大和胃气,除胃寒,进饮食……”。表面看似与调经无关,但实际上在治疗虚寒瘀兼夹型的月经不调时,确有画龙点睛之效。冲任二脉与足阳明胃经、足太阴脾经相通,阳明为多气多血之经,其盛衰与通降,直接影响冲任二脉及月经,所以说降阳明即所以降冲任。阳明通降,气血下行,则胞宫藏泻有度,月经调和。故高老在调经处方中常常使用半夏,使经气下行,有利于调经。

6 验案举例

李某,女,38岁,痛经20余年。患者自10岁开始因经期感寒而引起痛经,每于经前及行经第一天出现,腰腹痛连带双腿亦痛。周期不准,或提前或错后,以错后时居多。刻下正值经期,小腹腰腿冷痛,伴头痛,畏寒喜暖,口干唇燥不渴。行经血量偏少,色深红。纳可,大便干燥。经前带下量多色黄有异味。舌质暗,苔薄白,脉沉细。高老认为,患者痛经20余载,且一派寒瘀湿浸之象,小腹冷,经血色深为寒凝血瘀之象,瘀血阻滞,胞宫蓄溢失常,故月经量少,先后无定期;下焦寒湿郁久化热,下注于带脉,可见带下量多、色黄、有异味。高老从下焦虚寒,冲任失调辨证,治以温经散寒,活瘀调经,方用温经汤加减。处方:吴茱萸6g,肉桂、当归、桃仁、红花、牡丹皮、小茴香、葫芦巴、乌药、半夏、阿胶珠各10g,丹参15g。7剂,水煎服,每日1剂,分两次温服。并嘱其避劳累,节情志,注意保暖。药进20余剂,一月后经水再行,经前腹痛、头痛明显减轻,少腹似有暖意,然下肢发凉,劳累后足跟疼痛改善不明显。前方肉桂改用桂枝10g,去葫芦巴用牛膝10g,意在温通经络止痛。又进14剂后,诸症渐平。此后改用丸剂调理,以巩固疗效。

(收稿日期:2007-07-12)

(上接第87页)

[5] 刘永琦.脾虚证的免疫学本质及中医药防治脾虚的免疫机制.中国中医药信息杂志,2002,9(10):5~7.

[6] 刘永琦.医学免疫学.北京:人民卫生出版社,2005:129~

[7] Vercelli D. Genetics, epigenetics, and the environment switching, buffering, releasing. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(3):381~386.

[8] 方福德.后基因组时代的生物医学与人.医学与哲学,2002,23(9):5~7.

(收稿日期:2006-06-06;修回日期:2006-12-15)