人类基因组计划给中医药研究带来的思考

□孙志广* (南京中医药大学附属医院 南京 210029)

陆茵 (南京中医药大学新药及海洋药物研究开发中心 南京 210029)

摘要：基因科学给人类健康意识带来革命性变化，也给中医药研究带来很多的思考，作者结合自身研究对运用现代生物技术探索研究中医药理论提供了一些思路。

关键词：人类基因组计划 中医药研究 思考

基因科学带给人类健康意识的变化是具有革命性的。到2010年，人们可以通过基因检测估计有碍自身健康的主要危险，如高血压、糖尿病以及自身对各种治疗反应如何，在许多情况下可以设计出个性化的治疗方案。人类基因组图谱绘制完成后，科学家将深入认识各种疾病基因，以及这些基因同其他基因和环境的相互作用。美国《时代周刊》预言：25年后的医药也许并不完全如此，但是按照分子生物学目前的发展速度，届时，科学家们将解开人体基因组的全部密码，即搞清楚全部约14万个基因：这些基因在很大程度上决定了我们继承了4000种疾病中的哪些疾病。还将发现导致疾病的错误基因在基因在DNA长链上的准确位置。如把你的基因复

制到芯片上，可以帮助医生（更有可能是他们使用的计算机）诊断你患上某种疾病的危险程度以及你身体缺乏何种蛋白质和酶。并得到度身定制的药方，第一次服用就“完全适合”。

依据生物大分子相互作用和网络调控的结构模式来研究疾病基因的作用，是当前疾病基因组研究的另一个特点。即使是单基因疾病，其基本的分子发病学原理也是由于疾病基因的蛋白质产物结构-功能的缺损或改变，阻碍或干扰了在特定生化通路中的生物分子相互作用；而多基因疾病发生和发展更是多基因或多通路间平衡失调的结果。这种认识突破了以往“一个基因一种病”的模式，既能更深入透彻地了解疾病的病理生理过程及其影响因素，又能为利用调节网络设计药物或基因治疗提供

收稿日期：2004-09-22

修回日期：2004-10-22

* 联系人：孙志广，博士，主任医师，研究方向：胃癌癌前病变的中医药预防与治疗，Tel: 025-86551177, E-mail: zhiguangsun@sina.com。

36 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

新的思路。

以分子生物和基因工程学为先导的现代生命科学正在取得长足的进步。基因芯片、生物信息分析及生物色谱技术的应用,多学科的广泛渗透、融合都给中医药研究提供了有利的条件。这也给中医药如何进一步发展带来了很多的思考:

思考之一:

中医药精华在于辨证论治,因人、因时、因地制宜、注重个体化治疗。充分体现个体、动态、多样性特点。认为健康不只是没有器质和功能性疾病,同时也应包括精力充沛、精神饱满、心情舒畅、饮食睡眠正常、社会适应能力强等。中医药学通过掌握和调节个体异常的功能状态,并使之达到相对平衡,符合现代临床治疗学发展的趋势。但中医的科学性始终没有真正得到确认,中医药学是否具有独立的学术地位始终没有得到正视和承认。

究其原因有:

①对中医药学缺乏定性及定量的评价系统,对中医药体系所包含的丰富科学内涵缺乏现代科学技术的支撑。

②中医药基础研究滞后,长期以来投入不足,科研人员数量较少,对中医药缺乏深入的研究。

③中医中药参照或按照何种标准开展研究,在中医界始终没有达成共识。

目前评估中医疗效和科研成果的整套体系来自西医,造成评价体系与中医的理论体系相脱节,如仅仅以动物模型为核心的中医实验体系或西医临床的诊疗手段是无法准确评价中医的科学内涵。因而许多国内著名的老中医们认为当前的中医研究实际上将中医学翻译成西医学。由于没有找到真正适合中医药的研究方法,小鼠实验结果并不能真正代表着几千年来中医临床在几亿人体的实践结果。

人类基因组学研究的方法学内容与中医的整体观、辩证观有许多相似之处。在微观水平的基因调控与修饰,反映着生命机体的整体功能状态;基因组的多样性高度强调了每个人的基因特异性。反映出基因组学与中医药两个学科在思维方法学上趋

近特征,显示出研究思路与方法相互渗透的可能性。如何将现代生物学的研究成果引入到中医现代化研究中值得探讨。

辨证论治是中医理论的核心。阐明中医“证”的本质是实现中医药现代化必须解决的关键问题。中医“证”,是机体在疾病发展过程中的某一阶段的病理概括。它包括了病变的部位、原因、性质以及邪正关系,反映出疾病发展过程中某一阶段的病理变化的本质,但至今未能阐明一种“证”的本质。近年来,随着健康观念和医学模式的转变,人们更加认识到“证”是认识生命活动的一种科学方法,具有和现代医学同等重要的价值。“证”是内、外因相互作用导致病机变化的过程,依据多基因致病的关联特征,用基因组学的理论与方法,特别是从基因表达谱或基因表达产物的差比性分析,研究“证”发生的基因表达调控规律;探讨疾病“证”、亚健康状态(也有“证”表现)与正常生命活动三种状态基因表达的差异性,进一步阐明“证”的物质基础。

思考之二:

利用当代先进的分子生物学技术对危害人类健康的一些重大疾病(如糖尿病慢性并发症)进行病证结合的中医基因组学的研究。可从以下几个方面探索:

①建立病证结合的生物模型研究:根据遗传突变型糖尿病小鼠发病的不同阶段,建立血液学、血糖、血脂、肝肾功能等血液生化学、血液动力学(心率、血压、神经血流、神经传导速度等)、微血流、微循环等数据库。找出糖尿病微血管病变中医“证”的演变规律^[1-2]。

②将数学和信息分析技术通过人类基因组计划应用于糖尿病微血管病变中医“证”的基因组学研究,探讨糖尿病微血管病变“气阴两虚”及“脉络瘀阻”证的本质研究,并在较高层次上进行整合、归纳,预测与糖尿病微血管病变发病相关的分子机理,构建与糖尿病微血管病变相关的基因图谱以及相应的数据库^[3-4],为阐明糖尿病微血管病变中医“证”的基因组学研究打好基础。

③利用不同年龄组遗传突变型糖尿病小鼠,采

用比较学方法、工具药、分子探针和生物芯片等技术手段进行糖尿病并发症、糖尿病与正常状态相关基因表达谱的差异比较,进而开展“证”的个体差异与基因及其表达多样性的研究,从分子水平探索“证”的机理^[5]。

④对基因表达谱及蛋白谱数据进行疾病和中医“证”关联分析,在功能分析及中医辨证分型的基础上,初步阐明糖尿病微血管病变中医“证”的本质。明确中医治疗糖尿病微血管病变治疗的切入点,并寻找中医治疗糖尿病微血管病变的靶标^[6-8]。

思考之三:

人类基因组全序列测定,为寻找中药作用靶点提供了便利。在人类基因组中可用于疾病治疗的药物靶点可能达到3,000~10,000个。中药及中药复方产生疗效,往往是由于中药的多靶点及作用的途径作用所致。因此,单一靶点的药理方法及体外实验难以表达中药的综合疗效。目前,中药药靶及其作用机理方面的研究还非常薄弱。基因、蛋白芯片及RNAi等技术将有助于寻找并确立中药的靶向基因,建立新的现代中药研究模式。

当前中医现代化研究的成果能否真正反映中医的内涵尚存在着很多的争议和分歧,中医药大学的博士研究生们的床头是否应该放置分子生物学及基因工程原理等书籍,中医药大学硕博研究生阶段的研究及教学定位都值得我们深思熟虑。否则,恰如马克·吐温所言:大家都向着反方向奔跑,结果离我们的目标愈来愈远。因此,加强学习现代生物学知识和技术应该是培养高级中医药研究人才的重要内容之一。

参考文献

- 1 Paul Zimmet, K. G. M. M. Alberti, et al. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* Vol 414, 13 December 2001. 782 ~ 787.
- 2 Michael Brownlee. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication. *Nature*. 2001, 141: 813 ~ 819.
- 3 Katrine Almind, Alessandro Doria & C. Ronald Kahn. Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nature Medicine*. Vol. 7, No. 3, 277 ~ 279, 2001.

- 4 BE Gould Rothberg. The use of animal model in expression pharmacogenomic analyses. *The Pharmacogenomics Journal* 2001, 1, 48 ~ 58.
- 5 Philippe Boutin, Philippe Froguel MD, PhD. Genetics of human obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 15, No. 3, 391 ~ 404, 2001.
- 6 课题组. 中医证候学诊断标准和基础资料库重点任务与关键技术, *世界科学技术*, 2002, 4(1): 21.
- 7 王阶, 唐旭东主编. 《21世纪中医临床医学发展策略》. 科学技术文献出版社. 2001. 12.
- 8 甘师俊, 李振吉, 邹建强主编. 《中药现代化发展策略》. 科学技术文献出版社. 1998. 7.

(责任编辑:刘维杰)

生物科技前沿的华人方阵(上)

简悦盛、徐立之、何大一、王晓东……这些华生物学家的名字将逐渐为人所熟知,从他们在各自领域中所做的工作,我们将了解华人作为一个群体在生命科学领域所取得的成就以及为世界所做的贡献。

“生物学是目前国际上最活跃的学科,在这门学科的前沿活跃着一大批华人生命科学家,他们的工作指导着生命科学发展的方向。他们中领衔课题组或有自己实验室的不下1000人。有人统计,目前在非常顶尖的学术杂志,如《科学》、《自然》、《细胞》等上面发表的生命科学论文中40%左右主要作者都是华人。”身为生物科学家的中科院副院长陈竺院士这样评价华人在该领域中的贡献。

作为老一辈的杰出代表简悦威先生,是世界上第一个用DNA诊断疾病的人,被认为是DNA诊断技术之父。

今年当选为美国科学院外籍院士的香港大学校长徐立之教授,用定位克隆的方法,发现了一种叫囊性纤维化遗传性疾病的基因,这种病是白人当中最常见的遗传病,这种定位克隆方法和整个人类基因组计划实际上是相辅相成的,在过去十几年当中,一大批人类基因被发现,全部是用徐立之教授的定位克隆思路。

作为年轻一代,得克萨斯大学西南医学院的王晓东教授,以其对细胞凋亡过程的出色研究成果,今年当选为美国科学院院士,成为改革开放以来,中国大陆留美学人中进入美国科学界最高殿堂的第一人,他发表的50多篇论文,在最近8年内被其他科学家引用1500次以上。

Considerations of Study in Traditional Chinese Medicine Due to Study of Human Genome Program

Sun Zhiguang

(*Hospital Affiliated To Nanjing University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Nanjing 210029*)

Lu Yin

(*Research and Study Center for New and Marine Medicaments,
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Nanjing 210029*)

Genetic science has brought revolutionary changes to the sense of Human health as well as quite a lot of considerations to the study of traditional Chinese medicine. In combination of their own studies the authors provide in this article some ideas about the exploration and study of the theories of traditional Chinese medicine and materia medica by making use of modern bio – technology.

Key Words: human genome program, study of traditional Chinese medicine and materia medica, consideration

A Discussion on Individual Difference between Polymorphism of Mononucleotides and Syndromes of Traditional Chinese Medicine

Song Zhenxing

(*Hospital of Weng' an County, Guizhou Province, Weng' an 550400*)

Mononucleotide is the basic component unit of genes and its polymorphism means the difference and diversity of different individuals, which are formed due to the hereditary variation caused by the different orders of the sequence of mononucleotides between two individuals. The polymorphism of mononucleotide constitutes the main factor that determines the individual difference of human beings and is incurred by hereditary variation. The individual difference is characterized by the relative deviation of individual functions so as to keep their dynamic stability. It is a potentialy pathologic factor and the diseases caused by it have the characteristics of physique. Syndromes are based on physique while physique demonstrates itself in the form of syndromes. The characteristics of syndromes contain those of physique and syndromes usually transfer according to physique. The individual difference of syndromes is related to the polymorphism of mononucleotides and this is the best cutting point in the study on the combination of traditional Chinese and Western medicine. The principles of prevention and treatment of diseases by traditional Chinese medicine can be expounded by the establishment of the science of mononucleotide group of syndromes and medicine, thus realizing the ideal of individualized medical treatment and embodying the ideology of searching for the primary cause of diseases in treatment and the prevention and treatment of future diseases.