

系统生物学意义下的中药研发与药性理论*

□王 耘 史新元 张燕玲 刘 颖 乔延江**

(北京中医药大学中药学院 北京 100102)

摘 要: 基于系统生物学的药物研发过程与中医诊疗过程的一致性, 中医药与系统生物学存在相互借鉴、共同发展的关系。作者利用中医药的思想和系统生物学的技术手段, 研究中药药性的系统学意义, 建立基于药性的中药药效评价方法, 对于中药新药研发和中医药学在医药学转型过程中发挥主导作用具有重要意义, 也是中医药发展的战略问题。

关键词: 系统生物学 药性理论 新药研发

药性理论是指导中药临床用药的基本中医理论, 是中医和中药的桥梁, 它对中药新药的研发也具有非常重要的指导意义^[1]。由于中医药理论自身的模糊性和多歧性, 很难适应目前药物研发所要求的精确和定量, 因而在中药新药的研发中并未发挥其应有的作用, 导致目前中药新药的研发及药效评价采用天然药物的研发方法, 未能体现中药的特色和优势, 限制了中药的进一步发展。为此, 继承和发展药性理论, 以适应目前中药新药研发的需要, 成为中药药性理论研究的主要方向。但是, 如何对中药药性理论进行研究, 并将其应用于中药新药的研发, 仍需进行深入的探讨。为此, 本文从系统生物学的角度出发, 重新审视中药药性的本质, 探讨中药药性理论的优势与不足, 并提出了进一步研究和应用的思路。

一、系统生物学与新药研发

随着人类基因组计划的完成, 人们逐渐发现基因组序列并不能象最初所设想的那样全面揭示各类疾病的根本原因。单纯关注生物分子的结构和特性, 尚不能全面揭示生命活动的本质。目前的药物研发模式中, 针对特定靶点所筛选的有效成分常具有意想不到的副作用, 因而真正能够进入临床的药物寥寥无几。事实证明, 尽管有基因组序列的积累和高通量筛选技术的参与, 但近几年开发的新药总数却明显下降^[2]。随着药物研发难度的增加, 目前的药物研发效率越来越不能适应疾病谱的变化。为此, 急需寻找药物研发的新思路。

正是在这种背景下, 系统生物学的概念被重新提出^[3]。系统生物学(Systems Biology)是研究一个生物系统中所有组成成分的构成以及在特定条件下这些

收稿日期: 2005-09-27

修回日期: 2005-11-21

* 国家自然科学基金资助项目(30371784): 中药药性理论的数据挖掘研究, 负责人: 乔延江; 国家重点基础研究发展计划资助项目(2005CB523401): 组分配伍与饮片配伍的相关性研究, 负责人: 郑虎占; 国家重点基础研究发展计划资助项目(2003CB517001): 证候规范与辨证方法体系的研究, 负责人: 王庆国; 国家自然科学基金资助项目(30500643): 三阴三阳系统的抽象数学模型及其在癫痫预测中的应用, 负责人: 王耘。

** 联系人: 乔延江, 本刊编委, 教授, 博士生导师, 北京中医药大学中药学院院长, 主要研究方向: 中药信息学, Tel: 010-64711199 转 6044, E-mail: yjqiao@263.net。

组分间的相互关系的科学。

系统生物学的提出为生物学的研究提供了新的思路。其主要意义表现在:1.为生物学研究从还原论向整体论的过渡拉开了序幕。2.为多学科研究生命科学提供了条件。3.为生命科学理论的构建提供了空间。4.为新药研发提供了新模式和新思路。

对新药研发来说,以往的思路注重药物与受体之间的关系,较少关注这种关系对整体影响的规律;注重药物自身的吸收代谢规律,较少关注药物对系统影响的动态规律;注重单一药物的作用结果,较少关注几种药物共同作用的规律。系统生物学的提出,为药物研究提供了一种新的模式。基于系统生物学的新药研发主要包括以下基本过程,见图1。

首先,根据所研究生物系统的特点,对该系统的组成及其在正常状态下的关系进行描述,建立明确的网络模型或数学模型,并根据系统行为的测试数据,确定模型中的具体参数。

其次,按照上述过程对病理状态下的系统建立数学模型。它与正常状态下的模型往往在结构上很相似,而在局部参数上有所不同。这些参数的差异导致了系统对环境的敏感性以及系统整体行为特征的不同。病理模型与正常模型的对比,以及不同状态下模型对参数及变量敏感性的分析,有利于找到效率较高的靶点。通常病理状态下发生改变的参数或靶点不止一个,而是多个靶点的组合。不同的靶点组合,形成特定的病理状态,对应特定的治疗方式。

第三,针对上述过程所确定的靶点,逐一进行药物设计或药物筛选,并阐明这些药物对靶点作用的特点。

第四,将作用于一个系统中不同靶点的药物进行组合和配比优化,形成特定的药物组合,并进行临床制剂的开发。这将成为以系统生物学为指导的药物研发的发展方向。尽管FDA目前还不鼓励两种以上的复合药物上市,但对于具有明确效果的药物,这种态度最终将会转变。

第五,对用药后的生物系统再次进行建模,并比较这种模型与正常状态下模型的差异,籍此评价药物的作用效果,并为下一步的靶点识别和药物重新

组合奠定基础。

由于系统生物学更关注药物对生物系统整体、动态的影响,在药物发现过程中,它将对靶点及其组合模式的识别、药物副作用的辨识与预防、药物快速评价方法的建立、个性化治疗及早期诊断方面产生重要影响。这些影响为药物发现乃至医学研究带来了与目前西医学完全不同的模式,必将推动医药学迈向一个新的台阶。当然,系统生物学对药物发现领域的影响还远不止于此,很多由此而产生的推动作用将是目前难以预测的。

在上述几点中,靶点组合模式导致了用药模式的改变,药物之间的配伍成为药物研发的重要方面。药物的配伍主要包括3个方面:1.药物组合与系统模式特征之间的匹配;2.药物对靶点作用方式的选择,包括对靶点活性的抑制或激活,以及其他调节方式;3.不同作用靶点、不同作用方式的药物之间的配比关系。这3个方面共同决定了一次具体的用药。

系统生物学虽然提出的时间不长,发展尚不成熟,但药物制造业已经意识到这一概念的商业价值和深远意义,已有多家公司从这一角度进行产业化运作。由于系统生物学的研究离不开计算和模拟,一些知名公司已开始从事相关软件平台的研究与开发^[2]。这是系统生物学带来的另一个商业机会。

目前系统生物学研究所涉及的病种有多种,多数是目前西医不易医治的复杂性疾病,包括癌症,代谢、神经、心血管系统疾病,炎症,糖尿病,肥胖,风湿性关节炎,哮喘,传染性疾病和造血系统疾病等。利

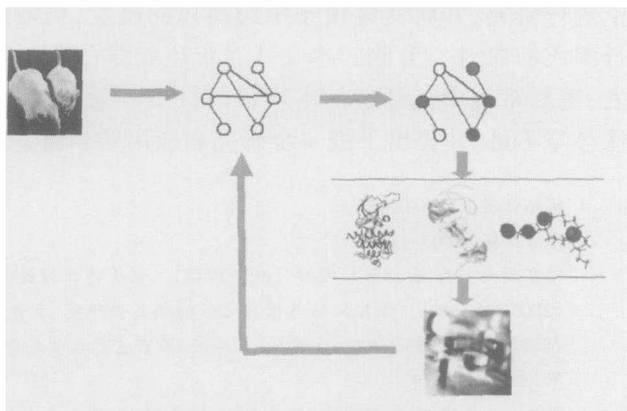


图1 利用系统生物学进行药物设计的基本流程

用系统生物学方法对这些疾病进行研究,将为进一步认识这些病种的发病机理和表现形式提供新的手段和依据。由于这些病种多数病因复杂,治疗困难,对这些疾病的研究,也将体现出系统生物学的优势。

虽然系统生物学得到了广泛的认可,但仍有一些需要解决的基础问题,主要表现在两个方面。

1. 建模方法问题

从大的方面来分,目前对生物系统的建模方法主要有两种,一种是由底而上的方法,另一种是由顶而下的方法^[2]。两种方法各有其优缺点。对于由底而上的方法,从具体的分子出发,能够准确阐明系统整体行为特征的机理,但由于目前对生物分子及其之间的相互关系尚不完全清楚,要构建一个生物体系整体的模型还存在现实的困难,因而目前多数研究只是针对某一特定的生物系统,模型具有局限性,并且在模型的边界确定方面仍然有一些比较难以解决的问题。自顶而下的方法首先关注生物系统的整体,根据对整体的划分在高层建立系统的框架模型,然后再根据掌握的具体知识确定模型的细化程度。这类模型能够有效解决对分子层次上机理不完全清楚的问题,但对整体系统的划分方面,目前仍然没有一种能够体现生物系统作用特征的理想模型。

2. 系统模拟问题

目前微分方程是系统生物学研究中建立模型的一种重要手段,一般所建立的微分方程模型包含多个方程,是典型的非线性系统。它的一个重要特征是“蝴蝶效应”,即系统中数据的微小变化将导致系统最终行为大相径庭^[4-5]。对于非线性系统来说,目前还不能用数学分析的方法来求解方程,只能采用计算机模拟的方法求得数值解。但是,计算机模拟本身是一个近似过程,首先需要将连续的变量离散化,这个过程中不可避免地会产生一些误差,而这些误差在复杂的非线性系统则有可能导致所模拟得到的系统与真实系统不符。因此,除了微分方程的方法,借鉴抽象代数的方法和复杂适应系统的模拟方法,构建用于系统生物学研究的数学建模方法,是系统生物学研究所面临的另一个基本问题。

二、从系统生物学的视角看中药新药研发

系统生物学并不是一个全新的概念,在医学和生命科学的发展历史上,很早就有关于生命系统方面的划分,如西医的功能系统,中医的藏象系统模型。尤其是中医药的模型、辨证、遣药组方的整个过程与目前提出的系统生物学的基本过程有惊人的相似(见图2,图1)。对于生命系统而言,中医首先有一套基于阴阳五行学说和藏象学说的理想模型,临床上再根据四诊信息进行辨证,确定特定病人所对应的理想模型的具体状态以及疾病发生的原因和部位。然后再根据药物的性味归经选择合适的药物进行组方,从而进行疾病的调节和治疗。

与系统生物学药物研发的基本过程相比较,可以看出,中医药诊疗的基本过程为中药新药的研发提供了几条基本的思路:

1. 中药新药研发的前提是确定新药所针对的具体证候

没有明确的证候,将导致所研发的新药不具备针对性,或者难以严格按照中医理论应用。事实表明,在方不对证的情况下,中药的疗效将会大打折扣,甚至会出现一些不良反应^[6]。这种情况的存在直接影响社会对中医药的认可和接受程度。因此,按照中医辨证进行药物研发,是中药事业可持续发展的根本因素。

2. 中药新药研发应注意药物毒副作用的辨识与预防

中药毒副作用的发生来源于两个方面,一是方

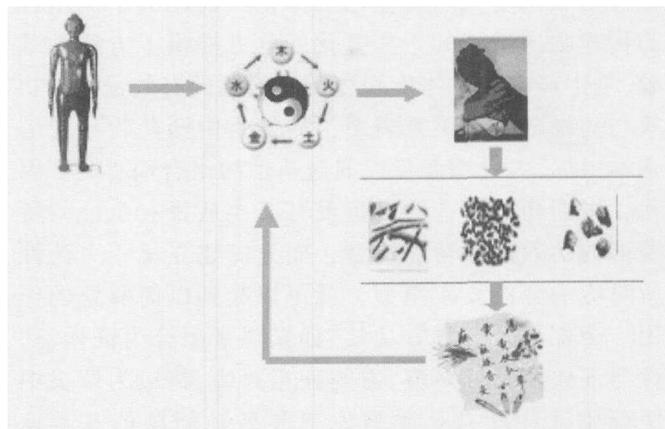


图2 中医诊病治病的基本过程

不对证或证变方不变所带来的毒副作用,二是中药本身所存在的毒性成分。传统中药炮制和配伍理论对药物毒副作用的预防有成套的方法。中药新药研发中合理应用传统理论和方法,将保障中药的临床安全有效。此外,对证候进行系统研究,明确各证候之间的演变转化关系,将有利于中药系列药物的研发和安全应用。

3. 建立基于证候的药效评价方法

目前中药药效的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和优势。建立基于证候的药效评价方法,实质上类似于现代药学所建立的药物筛选方法,是中药新药发现和评价的基础。如果这方面的工作不系统、不完善,则只能按照西药的模式进行中药的评价和研发。

4. 中药用药要讲究因人、因地、因时制宜,对应于系统生物学中的个性化治疗

个性化治疗强调的是临床和疾病本身的复杂性。同样,证候在临床上也是复杂多变,实际药物筛选过程中难以针对每一证候建立筛选模型。为此,中药理论采用了另一套简化方法和理论体系,这就是中药的药性理论。药性理论根据中药对阴阳、五行、藏象等理想模型的调节作用,从复杂多变的临床证候和中药功效中分别抽象出性味归经等内容。药性的每一项内容都是建立在特定理想模型基础之上的,中药的寒热温凉表明了药物对阴阳模型的调节作用,五味则表明了中药对五行模型的调节作用,而归经则表明了中药所作用的部位。药性的不同组合为构建临床适用的千变万化的复方提供了方法学基础,是中药解决人体疾病复杂性问题的有效途径。功效与药性之间的关系表明,药性是中药药物筛选的基本指标,大量功效可以通过药性的组合而得到。因此,中药药物筛选的模型没有必要从每一个证候所要求的功效出发建立模型,而只需建立每一个药性所对应的证候要素模型,就可以起到以简驭繁的作用。药性组合成复方功效、证候要素组合为证候,药性与证候要素相对应,方与证相对应,将成为解决中医药临床用药及药物研发等复杂性问题的基本途径。因此,药性理论是指导中药应用的基本理论,也

是中药评价方法建立的基础。

5. 与系统生物学所带来的早期诊断理念相对应^[3],中医药对治未病有其独到之处

随着人们对健康重视程度和健康标准的提高,针对未病的药物开发将成为疾病早期预防和保健的重要保障。

上述说明,基于中医药理论的中药研发与基于系统生物学的新药研发具有类似的特征。但中药研发已进行了多年,而基于系统生物学的药物研发则刚刚起步,中医药的思想和方法必将对系统生物学的发展方向产生重要的影响。同样,系统生物学发展过程中所诞生的一些新技术、新方法,也将对中医药的发展产生推动作用。

三、中药新药研发存在的问题 与药性理论研究的重要性

虽然中医药的思想具有超前性,和现代生命科学的发展方向相一致,我们也应该清楚地看到中药研发过程中的问题及其产生原因。目前,在中医药理论指导下进行中药研发存在如下问题:

首先,虽然中医药理论对人体建立了理想模型,但如果要用中医药理论和系统生物学方法对中药进行科学、客观的研究和评价,目前仍缺乏中医药理论的明确模型,包括与阴阳、五行、藏象、经络、气血津液等学说相和的理论模型、此理论模型所对应的数学模型,缺乏对模型中各参量进行测定的技术方法,直接导致了中药疗效难以客观评价,难以开发新药,难以将现代科学研究的众多结果结合到中医药系统中来。

其次,在缺乏上述模型的前提下,多数中药新药研发采用天然药物研发的模式,导致分离纯化过程中中药活性成分逐渐分散,现有的评价方法很难发现超过西药的有效成分。

第三,目前对中药的评价多数情况下采用以病为中心的西药药效评价方法,在药物研发中忽视了临床客观有效的事实,使中药在现代医疗体系中只能处于一个从属地位。

因此,为了建立基于中医药理论的现代中药筛

选体系,发挥发扬中医药思想的优势,有必要在以下几个方面开展工作,尽快建立起基于中医药理论的中药筛选体系。

1. 通过多学科的协同研究,建立中医药理论关于人体系统描述的精确模型

中医药理论有多种学说,通过对这些学说的深入研究,建立各家学说相和的描述人体的统一模型,将是中医理论指导现代中药研发的必经之路。

2. 在上述研究的基础上,研究药性理论及各类药性的系统学意义

药性是基于中医理论建立起来的,药性描述了中药对一个系统模型的调节作用和调节趋势,明确药性的系统学意义,才能够系统分析药性本身的组合规律,真正揭示中药的配伍规律。

3. 在药性系统学意义和组合规律研究的基础上,根据模型的特征,发展药性的客观测定方法以及基于药性测定方法的中药药效评价体系

药性测定方法和药效评价体系的建立可以使中药的药物研发脱离开中药是否需要保持其传统形式的争论。只要能够达到相应的药性测定指标,不管是化合物,还是传统饮片,都可以按照中药对待,容纳到中医药体系中来。

对中药新药研发来说,中医精确系统模型的建立是基础,药性理论系统学意义的研究是关键,药性测定方法和评价体系的建立是保证。药性理论的研究对中药事业的发展具有举足轻重的意义。因此,发扬中医药的超前思想,借鉴系统生物学的技术方法,多学科协作共同对中药药性理论进行深入研究,建立基于药性理论的药效评价方法,成为中药新药研发和中药事业发展的一项急需开展的任务,它将成为中药学现代发展的基础。

四、结 语

系统生物学的提出为生命科学的研究提供了新机会和挑战。系统生物学研究与中医药诊疗过程的相似性为两者相互借鉴、共同发展提供了契机。利用中医药超前的思想,借助系统生物学的研究手段,将促进中医药与系统生物学的共同发展。中医药也将因此而影响医药学的发展,影响整个生命科学的发展取向,并促进自身的发展与完善。

系统生物学的思路和方法将为新药研发开创更为广阔的空间,药物的组合与配伍将成为新药研发的重要方向之一。中药药性理论处理复杂问题的方式和方法对基于系统生物学的药物研发具有启发和示范作用。借助于多学科的技术手段研究中药理论的系统学意义,建立基于药性理论的药效评价方法,能够有效避免药物研发脱离中医药理论的缺憾,推动中药的新药研发,能够更进一步增强中医药学本身的兼容能力,奠定中医药学在未来生物医学转型过程中的战略地位^[1]。

参考文献

- 1 王今觉. 研究中药药性理论是一个战略问题. 中药研究与信息, 1999, 3: 19~20.
- 2 Mack GS. Can complexity be commercialized? Nature Biotechnology, 2004, 22(10): 1223~1229.
- 3 Hiroaki Kitano. Systems Biology: A Brief Overview. Science, 2002, 295: 1662~1664.
- 4 陈建南, 赖小平, 周华. 试从非线性视角看中医方剂实质. 世界科学技术—中药现代化, 2001, 3(3): 35~39.
- 5 谢仁明, 王巍. 论中医治疗的蝴蝶效应. 山东中医杂志, 2002, 21(2): 70~71.
- 6 张兰凤, 王阶, 王永炎. 方证对应研究. 中华中医药杂志, 2005, 20(1): 8~10.

R&D and Study of Property Theory of Traditional Chinese Medicine Guided by System Biology

Wang Yun, Shi Xinyuan, Zhang Yanling, Liu Ying and Qiao Yangjiang
(Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102)

There exists the relationship of cross-reference and common development between traditional Chinese medicine
(下转第 23 页)

Application of Microwave-aided Extraction Technology to R&D of Modern Traditional Chinese Medicine

Shen Pingniang and Wang Juan

*(National Research Centre for Pharmaceutical Engineering and Technology of
Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203)*

In this article the research results of the two key projects "Application of Microwave-induced Extraction Technology to key Pharmaceutical technology of Traditional Chinese Medicine (TCM)" and "Study of Standardization and Industrialization of Microwave-aided Extraction Technology" both financed by the Ministry of Science and Technology and carried out by the National Research Centre for Pharmaceutical Engineering and Technology is summarized, in which the study on the application of microwave-aided extraction polytechnology in the area of TCM pharmaceutical engineering and technology is emphasized and a systematic study on the polytechnology is conducted by the assessment method of tracing the indexes of chemical analysis and the parallel experiments of pharmacodynamics of different parts of TCM medicinal materials.

The results of the studies carried out by small devices of microwave extraction and pilot test indicate that effective components of medicinal materials can be better enriched through microwave radiation, and by the application of microwave-aided extraction technology the duration of extraction is shorter, less solvent is available for extraction, effective matters can be easily dissolved out and the extraction efficiency can be remarkably improved in comparison with the traditional reflux extraction technology. Meanwhile, the environment of extraction is cleaner and the operation easier so that it is easier to bring about automatic control of production, and the application and spread of this technology are expected to provide a new approach and a new technique for the R&D of new drugs of modern TCM.

In addition, this article refers to a new progress in the development of two Chinese medicaments and 6 new drugs of TCM via microwave-aided extraction technology.

Key words: microwave-aided extraction technology, Chinese medicine, microwave radiation, effective component.

(责任编辑:刘维杰 周立东,英文译审:秦光道)

(上接第 43 页)

and system biology due to the similarity of the process of the research and development of drugs in system biology to that of TCM diagnosis. Therefore it is of great significance that the authors of this article have engaged in the study of the significance of TCM properties in systematics by making use of TCM thinking and the technical means of system biology, and have established a method for the assessment of TCM curative effects on the basis of TCM properties so that the R & D of TCM new drugs and traditional Chinese medical science and the science of Chinese pharmacology could play their leading roles in the change of modes in medical sciences. This also refers to the strategy of TCM development.

Key Words: system biology, theory of drug property, R & D of new drugs

(责任编辑:付建华 索凤梅,英文译审:秦光道)