

本期中医药现代化科技论坛:

系统生物学与中医药的发展

编者按 “系统生物医学”是系统论与医学在全新的技术背景下的结合,在系统理论指导下,把人体作为一个完整的系统加以研究。通过大规模提取各类生物信息,深入研究基因组、蛋白组和代谢组等生物信息与环境信息的相互作用,阐明发病机理,研究新的诊断和治疗技术,从而引领现代医学进入预测性、预防性和个性化的时代。中医学是生命科学的一个组成部分,是一个复杂的巨系统,“整体观”、“动态观”、“辩证观”是中医理论的特色,与系统生物医学的研究思路不谋而合。

2006年11月16~17日,在北京召开了主题为“系统生物学与中医药的发展”的香山科学会议第291次学术讨论会,陈竺教授、刘德培教授、王永炎教授和陈凯先研究员担任会议执行主席。医药学、中医药学、中西医结合、生命科学、系统科学、哲学数学、化学等相关学科的35名专家学者应邀参加了会议。会议中心议题有“系统生物医学与中医药”、“复杂性系统科学方法与中医药的发展”、“系统生物学的思路和方法在中医药研究中的运用”、“医学发展趋势和前景分析”。与会专家围绕系统生物(医)学、复杂性系统科学与中医药的发展、中医的发展如何借鉴系统生物医学等现代生命科学文明成果等相关问题展开讨论与交流。为使广大读者深入了解会议的核心内容,在上海中医药大学中医复杂系统研究中心协助下,本刊组约了会议的重点稿件将陆续刊载,以飨读者。

中医药研究中系统论与还原论的关联关系^{*}

□王永炎^{**} (中国中医科学院 北京 100700)

摘要: 本文论述了中医药研究中系统论与还原论的关联关系。作者认为:21世纪生命科学研究需要在整体论、系统论指导下的还原分析,应融入非线性复杂性科学;中医药学是科学人文水乳交融的学科,他体现了中医学原创思维、原创成就与原创的优势;组学的发展,带来了海量的数据,对海量数据的处理亟需系统论意义指导下的还原分析;中医从整体论的角度出发,从望闻问切对神色、形态、症状、体征信息的收集、观察,进一步分析证候,证候就是一种生理、病理的过程与状态。天地人、精气神,宏观朝向人的健

收稿日期:2007-01-15

^{*} 第291次香山科学会议主题评述报告。

^{**} 联系人:王永炎,本刊编委会副主任委员,教授,主任医师,中国工程院院士,中国中医科学院名誉院长,中医内科学专家。从事中医内科学研究、教育、医疗40余年,主要研究方向:中风病与脑病的临床与基础研究。Tel 010-64014411, E-mail wangy@public.bta.net.cn

康。同时,器官、组织、细胞、基因、蛋白、组学,各种微观的研究也朝向人的健康,朝向疾病的防治。关键问题是我们寻求契合点。要重视系统论意义下的还原分析,特别强调还原论与系统论的互动。

关键词:生命科学 系统论 还原论

进入 21 世纪科学与人文的融合是时代的主题;生命科学研究需要在整体论、系统论指导下的还原分析,应融入非线性复杂性科学;医学科学则以科学的成就、精神来体现人文的关怀。科学求真,人文求善,科学为人文奠基,人文为科学导向,科学人文合而不同,互补互动。

中医药学是科学人文水乳交融的学科,他体现了中医学原创思维、原创成就与原创的优势。周光召先生曾提出:“中医学有理论,中医理论是现象理论,一是指导实践,二是原创思维”。诸如:“恬淡虚无,真气从之,精神内守,病安何来”。再如“燮理阴阳,以平为期”,这种平衡调节的思维亦属现象理论。最近一个时期,从 WHO 西太区崔升勋博士那里了解到:过去中医学在国外被称为替代医学、补充医学、对抗顺势疗法等,现在被称作整合医学。当代比较著名的西医学专家认为中医药学是另一类的医学科学,他区格于西医学。科研方法学中的还原论,在上个世纪,它极大地提高了社会的物质文明与精神文明,其成就巨大,可谓是功不可没。例如电子、微电子,IT 产业等尖端的科技成果应用到我们的生活各个领域。然而随着医学研究的深入,把生命作为一个线性的系统,以简单的因果关系推断生命活动、推导生理病理、推导治疗手段的还原论方法已经日益见其局限性。以组学为主体的系统生物学的发展和研究推动了生命科学和医学的发展。在生命科学的研究中,如杂交水稻、中药栽培抗逆境因子的研究、单基因遗传病的防治研究等都取得了一定的成果。当然也存在问题,秦伯益院士曾经说过:没想到人和动物的基因差别那么小;没想到各种相关基因多得如牛毛;没想到后基因时代来的那么早;没想到基因组药物学这么遭人炒;没想到系统的纵向研究没有人搞;我同意他的观点。现在组学的发展,带来了海量的数据,对海量数据应该如何处理?这是很现实的问题。真像是

人们被淹没在海量数据的汪洋之中,而渴求生命的淡水,当下亟需系统论意义指导下的还原分析。医学生命科学中的系统论是贝塔朗菲 (Bertalanffy) 在 1948 年创立的一门逻辑与数学领域的科学,上世纪末又提出系统生物学概念及其理论和方法。中医学与系统论的关系,于上个世纪 80 年代以来,运用系统论、控制论、信息论等一些相关的理论、方法、手段,切入中医中药的研究,逐步形成一个热点,同时也是难点。系统论的重点是:整体中发挥机能的各部分,不能离开整体而孤立存在。去年诺贝尔医学奖获得者是澳大利亚的学者,他把幽门螺旋杆菌吞进胃中后,比较全面系统的观察了胃和胃黏膜的病理变化,探讨其机理。然而,幽门螺旋杆菌病 (HP) 的治疗,还是不理想的、不确切的。抗菌素四联的运用,效果不显著,中医消化科医生,治疗幽门螺旋杆菌,常常用治胃的方法,或养阴、或益气、或理气或化湿等方药,甚至于用清热解毒药,多见不到显著的效果。而从整体观出发,有一部分胃病,不治胃而治肾,用助阳化气的方法,采用金匱肾气这种温热的方药,在养肾阴的基础上来壮肾阳,改丸为汤,来治疗胃病,而能得到缓解。正如《素问·水热穴论》早就提出的“肾者,胃之关也,关门不利,故聚水以从其类”,就是说在胃大弯处,有很多积存的水,搀杂着食物,不能顺利从幽门排除,于是腐烂发臭,侵蚀胃黏膜,发生一系列病变,单从胃治疗,不起作用,而从肾治疗,助阳化气,开启关门,就能去除腐水,获得显效。

系统是由若干相互作用、相互联系的要素组成的,具有一定结构功能的有机整体,所以系统具有整体性、层次性、稳定性、适应性和历时性等特点。首先系统是由要素构成的,要素与要素耦合,形成特定的结构,构成了能够体现整体观念的系统。要素之间相互作用就可以见到涌现性。然而系统功能原则上不能还原为结构和要素,系统朝向更大的领域即是环境,人生活在天

地之间,生态环境至为重要。所谓层次性,从宏观分析,大体分3个层次,一个在技术与方法学层面上,一个在学科交叉渗透层面上,一个在科学与人文融合的层面上。适应性也很重要,中医非常重视调节,甚至把对抗与补充也看作调节的内容,强调自组织、自稳态达到自适应,中医学是朝向健康的医学。在美国西雅图的心血管病研究所,三代人致力于动脉粥样硬化的研究,提出动脉粥样硬化的形成与脂质代谢、自身免疫缺陷、微量霉菌、微量细菌、微生态环境、微炎症等因素相关,也与氧化应激障碍相关。最近北大唐朝枢教授的实验研究表明高同型半胱氨酸对于血循环、血液流态有影响。然而积淀50~60年的研究成果对动脉粥样硬化的发生机制尚难以表达清楚。通过实体功能的研究,虽然进入微观层次,运用组学,不断有新的发现,但落实到关系功能,即实体功能与关系功能的整合,这个纵向的研究还远远不足,还未能揭示动脉粥样硬化形成的实质。而关系功能的研究,就需要引进多因素、多变量、多层次的系统论意义指导下的研究工作。

那么,在这种状态下,对于动脉硬化,以脑动脉硬化为例,患者出现整天头昏昏沉沉,懵懵懂懂,不清醒,没有局灶的症状体征,然而,工作能力、生活质量下降,如何治疗?期望用单因素、强活性的药物的治疗,不可能解决这样的多变量、多层次、多因素的复杂疾病。鉴于此,西医同行们,面对动脉硬化的病人,也想到用中药,中成药。但是如何配伍?于是发现面对高血脂,开出脂必妥、血脂康;面对微炎症,开出灵丹颗粒、一清胶囊;欲求化痰活络,开出地奥心血康、复方丹参滴丸等;欲求提高免疫功能,开出康芪胶囊、贞芪扶正胶囊;这张大处方可以有10种以上中成药。这不是中医的思维,也不是中医的治法。中医要从整体论的角度出发,从望闻问切对神色、形态、症状、体征信息的收集、观察,进一步分析证候,证候就是一种生理、病理的过程与状态。对于证候的捕捉,一个是要素的提取,是虚是实,是风火痰湿,是外感六淫还是内生五邪;另一是靶位的厘定,其后是证候的病机,再用多味的中药,讲究配比,组合成方剂,讲求方义方解,遵循七情和合,发挥增效减毒,减毒增效的作用。中医学的思维概括起

来就是治病必求其本,就是“燮理阴阳,以平为期”。如果说中医面对一个脑动脉硬化的老者,首先要分析他的证候因素,若是气虚、血瘀两个要素,病位在脑的一个病,开出3味药:西洋参、冬虫夏草,文山三七,组合成方,体现理法方药一致,可以代替大处方,而获取疗效。

复杂性疾病的发病机制是各层次的生理病理信息相互作用,它是整合的机制,是功能的实现,是涌现的现象。在国家973项目《方剂关键科学问题的基础研究》里,我们的设计思想就是:“方剂的潜能蕴藏于整合之中,不同饮片、不同组分,不同化合物的不同配伍,具有不同的效应,要诠释多组分和多靶位的相关性。针对全息病症,融合对抗、补充、调节于一体,发挥增效减毒与减毒增效的和谐效应”。研究内容从标准组分到组分配伍到组效关系,提到多靶位,靶位也不能太多,要浓缩成2~3个靶位,有2~3个证候因素,要选3~5个相关的组分,而不改变原植物里的天然合理的组分和化合物,973《方剂》项目组是多学科交叉的成员,课题组57个主研,一半是学化学、物理、数学、信息学的相关前沿学科的专家,有来自清华、北大、中科院的专家。

我的老师董建华先生,是上海名医严二陵的学生,思想开明,在60年代后期就送我到协和医院去学习病理解剖,因为当时病理解剖的结果被视为病人诊断的金标准。当然今天影像学与理化检查有了长足的进步,我有意识让我的学生,有中医药专业背景再学习多学科知识与技能。在973项目验收时,专家鉴定:该项目在国内外极大的提高了中医药的学术地位,对于推动中医药学科发展,产生了重要的学术影响。其关键在于顶层设计思想是在系统论指导下的还原分析。另一个973项目,研究的内容是证候的规范,我的思路是:在病名诊断确定以后,观察与收集证候动态时空的信息,确定干预的治疗方药,求得对抗、补充、融合的和諧效应,透过以象为素,以素为候,以候为证,据证言病,病证结合,方证相应,达到病证朝向痊愈,或预防疾病朝向恶化发展的诊疗目的。这无疑是当今临床医学试验设计的先进的思想和理念,符合系统论的要求。

譬如说中风病,临床流行病学给出的数据,60%~70%都是轻症病人,趋向年轻化,最常见的证候是风痰阻络,而在一个月以后,多数病人朝着气虚血瘀发展,因此有内风、痰浊、气虚、血瘀这四个证候要素,这是动态时空的,是全息的病症。我们要捕捉到,并根据动态时空给予动态干预,目标是朝向降低复发率,不要让这些40~50岁,年富力强的人反复发作脑血管病,以至最后不治。干预的目标就是要预防复发,降低复发率。

我认为从宏观角度,例如天地人相参、精气神一体,特别是“神”,中医说:“血气者,人之神。”神不仅指精神意识,中医还讲:“神匿不能导气”,还有“神”是可以观察到的,“望而知之谓之神”。天地与人的关系,例如说是赤道黄道,黄道就是地球围绕太阳的轨道,赤道与黄道的夹角的变化就是春夏秋冬,就是暑往寒来的季节变化。28宿,天上的繁星,有28个群体,对人体生理病理均产生一定的影响。天地人、精气神,宏观朝向人的健康。同时,器官、组织、细胞、基因、蛋白、组学,各种微观的研究也朝向人的健康,朝向疾病的防治。宏观与微观是可以逆向对接的。当然,也存在着擦肩而过,没有接上的可能。关键问题是我们要寻求契合点。针对这个点,自然科学基金委的重大计划有“证候和方剂的研究”。初步的探索具有一定的成效,譬如对类风湿性关节炎的寒证与热证,基因芯片的表达是可以鉴别寒热的;再如对冠心病的病机研究中,痰瘀互结和非痰非瘀,其蛋白质组学表达是有规则可循的。可见中医“证”与西医“病”的契合点对诊断与治疗均具有积极的意义。

中医的原创思维一部分在其人文含量方面,中医学学科属性是科学与人文水乳交融,人文的含量不能忽视。《素问》《灵枢》关于五志配五脏,喜怒思悲恐配心肝脾肺肾是原创思维,独具优势。例如SARS肆虐时,北京城气氛十分紧张、恐慌,有一年轻小伙由于感冒发热误被隔离,精神恐惧,出现一天解30~40次小便的症状,呈现“恐伤肾”、“恐则气下”的现象,怎么办?中医讲“思胜恐”,此时他钻研自己的专业书籍,

心无旁骛,能将恐惧消除大半。中医学人文的含量无处不在,为什么叫“逍遥散”,为什么叫“金匱肾气丸”,都有人文的含量在其中。

概括一下,从实体到功能和关系到功能看,我们所缺少的是关系到功能的研究。至于假说-试验-理论,这是既往的模式。而现在应该是计算模型-试验验证-理论的模式,这是发展的趋势。一位博士生从收集原数据、原资料做起,进行非线性的建模,求最优解,而后优化指标体系,进行诠释理论,从而说明问题。当然,模式的转变中存在方法学的链接,它包括综合与分析,宏观与微观,线性与非线性,关系本体与实体本体的链接。模式生物的方法是不可或缺的,而现在应该重视人体的试验,循证医学对中医学的人体试验虽有其局限性,但应加以完善,为我所用。

美国米歇尔在《复杂》一书中提到:复杂系统是诞生于秩序与混沌边缘的科学,我认为于无序混沌中求清晰有序,始于非线性的个体化,向线性、共性规律求解,运用旧方法求新解,运用新方法求解。面对高度非线性的研究对象,必须求得广义相对论的整合效应。我的观点是:要重视系统论意义下的还原分析,特别强调还原论与系统论的互动。进入系统的时代,还原分析依旧重要。二者的关系可以理解为:真正的系统分析需要还原方法提供的信息积累,以及在初始条件计算参数时的有益的提示;而系统的研究策略则在传统的以解构简约为特点的还原论研究中注入真正的生命的内涵。我们还应强调医学模式的转变,增加了人文内涵,医学的社会性在不断增加,这与疾病谱的变化密切相关。老年人多了,因此AD、PD发病率逐年增加,65岁以上老年人AD发病率占23%,PD发病率占1%。很显然这是复杂性疾病,需要从系统论指导下的还原分析进行研究。心理学作为一个具有和社会科学和自然科学双重属性的学科,引入到医学领域,应该受到重视。

医学之上是哲学,哲学之上是美学,而人们始终追求的是真善美!

(Continued on Page 79)

Impacts of Medical Advances on TCM Modernization*Zou Jianqiang**(Chinese Ministry of Science and Technology, Beijing 100862)**Li Shao**(Tsinghua University, Beijing 100084)**Su Shibing**(Shanghai TCM University, Shanghai 201203)*

This paper discusses the impacts of medical advances on the development of TCM, from different aspects including the philosophy of health, medical studies, and health care modalities. Authors believe that the complexity of human life creates a joint link for medical advances and TCM modernization. They also believe that an enhanced medical advance calls for the complementarity between Chinese and Western medicinal systems. People shall work to create a novel medical system that builds on the combination of both modern thinking and traditional strength, focusing on enhanced therapeutic effects and safety.

Keywords Medicine; development trend; Traditional Chinese Medicine; modernization; new medical system

(责任编辑:王 , 责任编辑:张志华, 责任译审:邹春申)

(Continued from Page 73)

System Theory and Reductionism in TCM Research*Wang Yongyan**China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700 China*

The paper discusses the links between the system theory and reductionism in TCM research. Author believes that life sciences in the 21st century shall be the reductionism analysis under the guidance of holism and the system theory, and make itself part of the non-linear complex science. China's traditional medicine is a natural science laden with numerous humanistic elements, enjoying the strength of both original thinking and original findings. The development of Omics has produced a huge amount of data. These data have to be reduced and analyzed under the guidance of the system theory. By working on the system theory, traditional Chinese medicine observes and analyzes different syndromes based on massive human data. Syndrome is a physiological and pathological process or state. Human health is not only the result of a physical world made up of organs, tissues, cells, genes, proteins, and omics, but is also part of the spiritual world. One has to find a junction point between them. In this context, more attention shall be paid to the reductionism analysis under the guidance of the system theory, especially the interactions between reductionism and system theory.

Keywords life sciences; system theory; reductionism

(责任编辑:张志华, 责任译审:邹春申)