

中医临床研究方法的思考与实践

—系统生物学湿干研究模式与中医临床研究*

□刘保延** (中国中医科学院 北京 100700)

周雪忠 (中国中医科学院广安门医院 北京 100053)

摘要:海量生物信息获取和计算机技术的发展使得系统生物学的湿干研究模式成为可能,干性的计算机模拟和模型研究一般基于海量的生物学实验数据如基因组、蛋白质组和代谢组的湿性研究,希望能获得高于每一单一数据的生物学知识和系统模型,并能指导新的实验研究。从而形成循环上升的计算机模拟和实验相结合的系统生物学湿干研究模式,大大提升了系统生物学研究生物复杂巨系统的能力和效率。一直以来,传统中医药学的研究以临床诊疗实践为核心,对临床诊疗经验的总结、归纳、提升和再运用,形成了中医药理论发展和研究的主要成功模式。如何利用现代信息和计算机科学技术,依据海量临床信息,在计算机辅助下进行基于数据的干性模拟研究,革命性的提升传统中医学“从临床中来”再回“到临床中去”的能力和效率,这是关乎中医药学发展的重大科技问题。本文对中医临床湿干研究模式的思路进行了探讨,提出基于数字化手段的中医临床科研一体化体系,并着重分析实现中医临床科研一体化的湿干研究模式技术框架和初步研究实践。

关键词:中医临床研究 湿干研究模式 系统生物学

系统生物学^{[1][2]}作为21世纪生命科学领域的一门新兴学科,被生物学家认为是当今医学和生物学的核心驱动力。在系统水平上理解生命系统需要从系统的结构、系统动力学、控制方法和设计方法等方面进行

研究。干性计算机模拟、模型分析和湿性的实验室内研究相结合^[1],以科学假设和海量数据为驱动,从系统层次综合研究多种系统组分及其关系是系统生物学研究的主要特点。以初步湿性实验室研究启动的湿干性迭代研究,不断优化理论模型的过程成为系统生物学研究方法区别于分子生物学的关键。

收稿日期:2007-01-05

修回日期:2007-01-11

* 第291次香山科学会议报告。北京市科委重大计划项目(H020920010031):中医药防治重大疾病个体诊疗评价体系得研究,负责人:刘保延;国家973项目(2006CB504600)中医辨证论治疗效评价方法基础理论研究,负责人:刘保延;国家博士后科学基金项目(2005037106),负责人:周雪忠。

** 联系人:刘保延,本刊编委,主任医师,国务院政府特殊津贴专家,中国中医科学院副院长,主要研究方向:中医临床研究方法;Tel 010-64014411, E-mail liuby@mail.cintem.ac.cn

中医药学面对人体复杂巨系统,建立了一整套从人体功能状态变化规律来掌握、调控人体生命活动的方法学,从整体、动态、个体化的层次,把握人体的变化规律,形成了自己独特的发展道路,开创了人类掌握复杂巨系统的先河。但由于中医药学目前所使用的技术手段与中医药学的理念和方法学不相适应,大大制约了中医药优势的发挥。借鉴系统生物学干湿研究方法,结合中医药学临床诊疗的实践,通过临床科研一体化的技术平台,建立“以数据(事实)为导向,以假设为驱动,借助模型模拟研究,提升中医传统的“从临床中来,到临床中去”研究方法的效率和能力,促进中医药跨越式发展,是本文讨论的主要内容。

一、系统生物学中的湿干研究模式

“在过去的 50 多年内,实验生命科学的主要目标是寻找特定的基因或蛋白质,从而在分子水平上根据个别的基因或蛋白质行为来解释生命活动。随着生命科学的进步和后基因组时代的到来,人们逐渐认识到,过去得到的图景过于简单,生命实际上是一个由成千上万种基因、蛋白质和其他化学分子相互作用构成的复杂系统;对于高等生物而言,除了分子层面的复杂行为外,还有着细胞、组织和器官等不同层面的复杂活动;生命现象是这样一种复杂系统的整体行为”^[3]。正是在这一认识的基础上系统生物学诞生了。“系统生物学是研究一个生物系统中所有组成成分(基因、mRNA、蛋白质等)的构成,以及在特定条件下这些组分间的相互关系的学科。也就是说,系统生物学不同于以往的实验生物学—仅关心个别的基因和蛋白质,它要研究所有的基因、所有的蛋白质、组分间的所有相互关系。显然,系统生物学是以整体性研究为特征的一种大科学。”正由于此,系统生物学的研究采取了“湿”的实验部分(实验室内的研究)和“干”的实验部分(计算机模拟和理论分析)的整合。她首先要选择一种条件(干涉),然后利用“发现的科学”的方法,对系统在该条件下的所有元素进行测定,得到海量的实验数据(湿性研究);以数据(事实)为导向,借助计算机模拟和理论分析(干性研究)提出假设,预测系统的发展,指导实验研究的设计,然后再利用“发现的科

学”研究手段进行新研究。这两种不同研究策略和方法的互动和整合,为系统生物学的成功提供了保证。

虽然系统生物学统一的概念和目标仍未成熟,同时受到还原论思维方式的限制,从分子生物学到系统生物学的实质性转变和发展仍需长期实践^[4]。但正如美国国立卫生研究院院长瑞尔霍尼(Elias A. Zerhouni)所预测的那样“随着生物医学研究的创新和进步,一个预防性、个体性、替代性的分子医药时代已经离我们很近了”。系统生物学在对具有“活力”的人体、生物体进行整体、动态研究时所采用的“干”、“湿”方法,对数千年来一直从整体、动态、个体化层次把握人体变化规律的中医药学,总结自己的研究方法建立技术体系,提高研究效率和能力,实现跨越式发展,具有很大的现实意义。

二、中医学“从临床中来,到临床中去”的研究模式

中医药学存在了数千年,其自身的发展规律决定着中医学的发展道路和学科的特点。在东方传统文化的环境中发生发展的中医学,在整体观念的指导下,从人体功能状态入手,采用观察、类推和求道的方法,借助人体信息器官,从不同的角度和高度将人体描述划分为藏象、气血、经络、证候等系统,从整体、动态和个体化的层次把握了正常人体和疾病人体的变化规律,形成了自己独特的理论体系和丰富多彩的人体调控方法。由理念、研究切入点、方法学以及理论体系的内在规定性所决定的发展道路,是不依人们意志为转移的学科自身客观发展规律,是中医学科各自固有的特点产生的源泉。中医学从人体功能状态入手,通过辩证来分辨人体的功能状态,既人体运动的状态和状态变化的方式。所以必须通过有生命的“人”来进行,而临床是中医药学研究的主要场所,而有生命的“病人”则是中医药的研究对象。这是中医药学与西医学最重要的区别点。离开“人”中医药学研究就无从谈起。正由于中医药学学科这一内在规定性,形成了中医药“从临床中来,到临床中去”这一重要的研究模式(见图 1)。

辨证论治是中医学临床诊疗的基本实践模式,是以状态调整为导向、证—治—效紧密相关的一种整体、

动态的个体化复杂干预过程。她是中医学术发展的基本实践活动。其过程中个体医生对临床经验进行积累,通过归纳总结个体病人形成的病人群体的共性特征,形成自己独特的学术观点;而个体医生的学术观点被医生群体所采用,学术观点逐渐变成了学术思想;如果学术思想被传承、被流传就形成了学术流派;学术思想如果被进一步的提炼升华,就上升为中医理论。无论个人经验、个人学术观点、学术思想或中医理论都是在临床的实践中不断的得到检验和修正,不断的被凝练升华。在这一如环无端的网络与循环过程中,临床

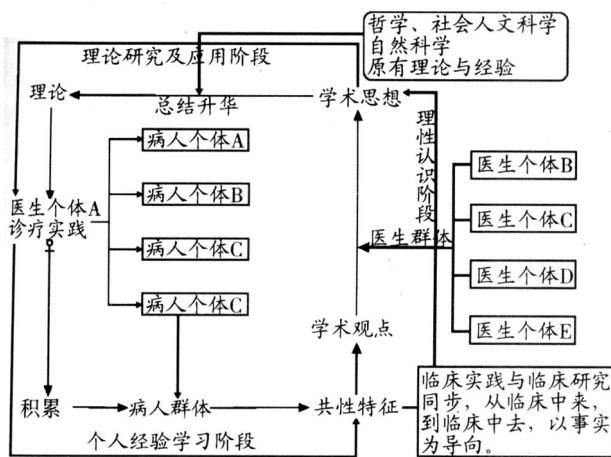


图1 基于临床实践的中医学术发展路线

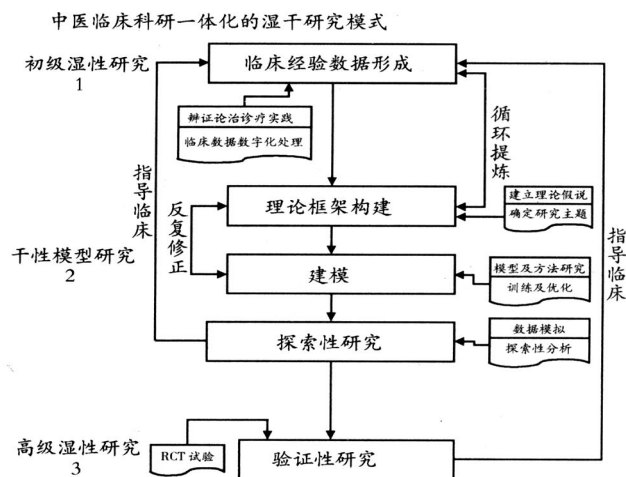


图2 中医临床科研一体化的湿干研究模式

实践中的观察、临床信息的收集与信息的归纳分析与理论建立等研究紧密相连融为一体;状态的辨识、有意识的干预、干预后状态的变化与新的假设提出和新一轮的临床观察紧密相关,使中医学对人体把握达到了个体化、动态性和整体性。但是由于实现这种临床科研一体化的方法手段一直处于很初步的阶段,只是通过个体观察的“发现”,人脑对“发现”的记忆、存储和融合,往往靠“悟性”,靠时间的积累等。面对大量病人所产生的海量数据,面对错综复杂的“发现”,要从中找出规律,形成理论,不仅难度非常大而且需要漫长时间,导致中医学发展缓慢,名医远远不能满足人们的需要。

因此,借鉴系统生物学的研究思路,以临床数据(事实)为导向,在理性“假设”和模型的驱动下,建立基于海量临床数据的干湿研究新模式,是解决中医发展的重大研究课题。

三、中医临床科研一体化的湿干研究模式

针对中医学临床实践与临床研究同步,以临床医学为核心的基本特点,我们借鉴系统生物学的湿干研究模式,提出了如下图所示的中医临床科研一体化湿干研究模式框架。首先在初步的临床实践过程中,通过观察收集积累临床经验形成临床经验数据,记载诊疗过程中所发现和所完成的所有信息,完成初步的湿性研究;在临床经验数据的基础上,以临床数据中所包含的事实为导向,分析变量结构和关系,建立临床数据的理论框架,通过相关参数和结构关系的进一步研究,建立计算机模型,提出并通过模型验证和提炼假说;将用模型验证过的假说拿到临床实践中去进行验证和修正,成为高级的湿性研究;如此循环螺旋式上升。由于其中充分利用了计算机信息技术,使中医药从临床中来,到临床中去的效率和能力产生了革命性的提升。基于以上的认识我们着力进行了初级湿性研究和干性研究模式的技术平台构建和运行机制研究,初步形成了临床与科研一体化的支撑平台(见图2)。

四、临床与科研一体化的技术平台

围绕中医药防治重大疾病临床个体诊疗支撑体系的研究,借助计算机、数据库、数据统计挖掘等方法

技术,我们建立了以信息技术为核心,可以满足中医临床与科研需求的“医疗业务平台”、“数据管理平台”与“临床研究平台”,形成中医临床科研一体化的技术体系(图3),期望从根本上改变中医“从临床中来,到临床中去”的效率和能力。“医疗业务平台”以临床诊疗过程、临床术语的规范化、标准化为基础,以全结构化的电子病例为核心,着重解决在临床实践过程中,如实、方便和及时记录各种医疗业务信息,并将这些信息自动转化为可分析的临床数据的“湿性”研究技术问题,通过这一技术体系,将会在不影响中医辨证论治临床实践的基础上,形成蕴含着丰富临床经验和临床规律的海量数据;“数据管理平台”通过虚拟网络传输等多种方法,快捷、安全、方便地将不同研究中心、研究现场所产生的多媒体数据,转移存储到数据中心。她是提高临床科研一体化技术平台效率的关键环节之一,也是组合力量开展大规模临床研究的基本条件;“临床研究平台”是在人机结合、以人为主的思路指导下,以数据仓库^[5]为核心,建立起的利用和挖掘海量临床数据的“中医临床研究智能系统”,此系统由临床数据前处理平台(ETL)、联机多维检索分析平台(OLAP)、数据统计分析平台与数据挖掘(DM)^[6]平台所组成。主要解决对海量临床数据的整理、展示、对数据的统计分析与描述以及对隐性知识的挖掘。

“医疗业务平台”是“湿性研究”的主要工具,他将帮助将临床诊疗过程中的所有信息转化为可分析的临床数据,是临床研究的基础;临床业务平台所提供的 ETL 平台、OLAP 平台以及数理统计工具等则是数据整理分析的有力工具,在数据结构、关系等研究,在发现数据

中初步规律等研究中起到重要作用。而 DW 等工具将在“数据导向”下,建立“假设”,和模型,通过实际临床数据进行模拟研究发现新规律、新方法,对临床效果做出新的评价等;通过以上平台的新发现,再拿回到临床实践中去(高级的湿性研究),通过一定的临床设计,形成新的实践结果和数据,再回到“干性研究”中进行提炼和升华,这样以临床事实(数据)为导向,以假设与模型为驱动的干湿交替,螺旋式的上升的研究方法,将大大提高数千年来所形成的中医临床研究模式的效率和水平,将会使中医基于临床的基础理论研究、临床效果的评价研究、临床新方法、新技术的研究速度和水平得到革命性的改变。

目前利用以上建立的技术平台,我们已经通过北京地区 10 余所医院,形成了中医药、中西医结合治疗中风、糖尿病和冠心病以及 10 多位名老中医临床诊疗病历 2 万多份,产生了大量的临床数据,初步建立了研究中医配穴、组方规律的相关模型,形成了北京地区中医药防治以上三种疾病的综合治疗方案等,相关深入的研究正在进行。我们相信临床科研一体化的技术体系、湿干交替的研究模式是中医药跨越式发展的必由之路,他必将为新世纪中医药学的飞跃奠定基础。

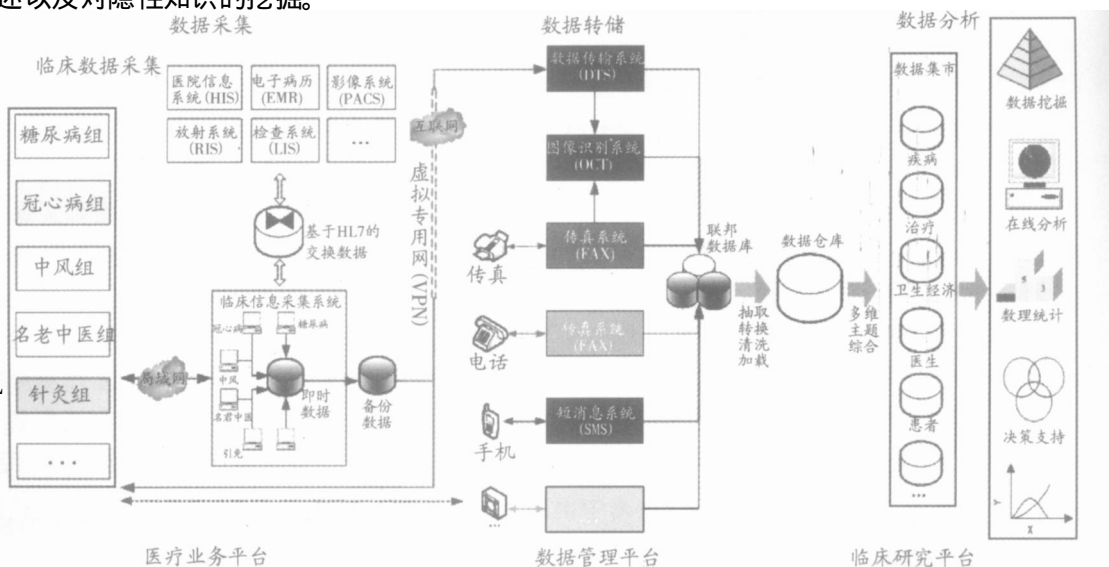


图3 临床与科研一体化的技术平台

五、总结

中医药学以临床实践为基础,其理论、方法、技术和药物等绝大多数来源于临床。建立能够满足中医药学临床研究需求的研究方法和技术平台,是关乎中医药学发展的瓶颈和技术关键。借鉴系统生物学湿干交替研究的思路和方法,建立以湿性的中医临床研究产生的海量临床经验数据集,从而保证中医辨证论治的临床实践不被扭曲和影响,与干性的以临床经验数据为基础的计算机模拟和模型分析结合,发现个体化诊疗实践中的共性规律,再回到临床中去验证和指导临床的个体化诊疗实践,如此反复使中医药的理论体系不断得到突破和升华,并建立起与现代科技协同发展的,以计算机和信息技术为基础的中医药方法和技术平台。在这一思路的启迪下,近年来围绕中医药防治重大疾病临床个体诊疗支撑体系的研究,我们从中医药的临床术语规范做起,通过建立结构化的临床电子病历系统,数据管理系统和以数据为导向的临床研究系统,在中风、糖尿病、冠心病以及北京市部分名老中医经验的总结中得到应用,取得了实质性进展。初步构建了以

“医疗业务平台”、“数据管理平台”以及“临床研究平台”为主体的临床科研一体化的技术体系。这一体系将会大大提高中医“从临床中来,再到临床中去”的研究模式的效率与水平,加速中医药现代化的进程,使中医药潜在的巨大优势得以充分的发挥,极大的满足时代对中医药的需求,为人类健康做出巨大贡献。

参考文献

- 1 K iano H. Systems biology: a brief overview. *Science*, 2002 295 (5560): 1662~ 1664
- 2 Ideker T., Galitski T., and Hood L. A New Approach to Decoding Life Systems Biology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2001 2: 343~ 372.
- 3 吴家睿. 系统生物学面面观. *中国科学 (上海) 论坛*, 2002 54 (6).
- 4 Khubud Jaqan an and Gaudenz Danuser. Linking data to models: data regression. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2006 7 (11): 813 ~ 819.
- 5 W. H. Inmon, *Building the Data Warehouse* (Third Edition), John Wiley & Sons, Inc. 2002
- 6 Fayyad U. M., Piatetsky-Shapiro G., Smyth P., and Uthurusamy R., *Advances in Knowledge Discovery and Data Mining AAAI/MIT Press* 1996

Design and Practice of Wet- Dry Approach in Clinical Research of TCM

Liu Baoyan

(China Academy of Chinese Medical Sciences 100700 Beijing)

Zhou Xuezhong

(GuangAnMen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences 100053 Beijing)

The technological advancement of mass biological data acquisition and computer has made the systems biology based wet- dry cycle model a feasible approach. Both simulating and modeling part of the dry stage expect a novel biological knowledge and systematic model built on the original data, combining the strength of genomics, proteomics and metabolomics. The wet- dry cycle works to create a new approach for systems biology, which integrates both computer modeling and modern biological experiments. Clinical research has long been the core of TCM development. In this context, summarizing, enhancing and expanding researchers' own clinical experience makes a popular approach for the theoretical study of TCM. As a matter of fact, personal medical experience and thoughts have to be processed through human brain, which is limited in both storage and processing capability. On the contrary, computer and information technology is able to handle an immense volume of clinical data. This paper discusses the wet- dry cycle for the clinical research of TCM. Based on an array of information approaches, authors have designed a full range wet- dry framework combining clinical research and daily tasks in an effort to enhance both clinical operation and research capabilities. The paper also presents the preliminary results derived from the wet- dry cycle systems and methods.

Keywords: clinical research of TCM, wet- dry cycle, systems biology

(责任编辑: 王, 责任编审: 张志华, 责任译审: 邹春申)