

中医药计算系统生物学与寒热证候研究*

□李 梢** (清华大学 北京 100084)

摘要: 中医学是传统的系统生物医学,只有在系统层面上研究传统中医药,才能更为合理地使之得到继承、阐释与发扬。本文阐述了项目组开展的“中医药计算系统生物学”研究内容,发现基于生物网络及其调控,可以较为有效地理解中医证候宏观与微观特征、方剂多靶点整合调节作用等重要问题,表明中医药计算系统生物学可望成为符合中医特色,又与当今科学前沿协调发展的中医药现代研究方法。

关键词: 中医药 寒热证候 计算系统生物学 生物信息学 生物网络

一、中医药特色与当今有关科技趋向

中医学以整体观、辨证论治、方剂干预为鲜明特色,以复杂的生命系统为对象,本质上具有系统科学的思想。因此,只有在系统层面上,中医药的特色才能更为合理地得到继承与发扬。如果不能有效地揭示中医药内在的复杂性与系统性,现代意义上的中医药诊疗与评价很可能就失去依据和进一步发展的凭藉。

理解生命在系统、整体层次上的规律,并建立有效的“系统”方法,也是当今科技探索最为活跃的热点和前沿之一。随着人类基因组计划乃至“组革命”,多学

科交叉的“系统生物学”应运而生,并被看作“21世纪医学和生物学的核心驱动力”。值得注意的是,“组学”本身并非“系统生物学”,如果没有系统模型为指向,单纯的“组学”被认为是“大规模的还原分析”^[1]。以“计算”为先导的系统生物学,即“计算系统生物学(Computational Systems Biology)”,突出了生物信息学等学科“计算”的作用,强调了“计算与实验”的交融^[2],成为切入探索生命系统性、复杂性的重要途径,并迅速成为系统生物学领域的新前沿。“系统生物学”以整体性研究为特征,以生物信息学为联系还原与系统的重要方法,并促使医学、生命科学研究朝向可预测、可预防、个体化的医学的目标发展^[3]。以上科技进展,对于中医药重新审视自身特色、发展自身特色,既是历史性的重大机遇,又是前所未有的严峻挑

收稿日期: 2006-12-12

修回日期: 2007-01-09

* 第 291 次香山科学会议报告。国家科技支撑计划项目子课题(2006BA I08B05): 中医药计算系统生物学方法及其示范研究,负责人: 李梢; 教育部高等学校全国优秀博士学位论文作者专项资金(200366): 中药分子组合调节血管增生的理化与生物信息研究,负责人: 李梢; 科技部国家十五攻关项目(2004BA 721A47): 医学发展的前景与趋势研究,负责人: 苏式兵。

** 联系人: 李梢, 医学博士, 清华大学生物信息学研究所副教授, 清华信息科学与技术国家实验室生物信息学研究部副主任, 主要研究方向: 中药生物信息学, 中医药计算系统生物学; Tel 010-62797035, E-mail shao@mails.tsinghua.edu.cn

战。

二、中医药计算系统生物学: 还原与系统结合, 宏观与微观并举

中医药现代化在方法学上面临的一个关键问题是: 如何从还原到系统? 融合宏观与微观? 对此, 我们尝试提出“中医药计算系统生物学”的研究模式与方法, 在中医药现代研究策略上由“实体到功能”转向“关系到功能”(即“相互作用→网络→功能”), 致力于探索“信息整合→计算建模→产生假设→观测验证”的中医药现代研究模式。

1 中医药计算系统生物学的必要性与可能性

中医药计算系统生物学旨在探索中医整体观、辨证论治、方剂干预诊疗过程中所蕴藏的系统内涵。在当前中医药研究以及国际医学、生命科学迅速进展的背景下, 中医药计算系统生物学的建立与发展不仅必要, 而且可能。

中医药以复杂的生命系统为对象, 生命系统呈现很高的维度, 具有复杂性和多样性。针对中医证候及其相关方证、病证等复杂命题, 仅有实验的手段是不够的, 即使进行“组学”实验, 往往也仅观察到相关变量很小的子集, 其它绝大部分变量仍然处于隐藏的状态。与此同时, 中医药的文献众多, 证候、方剂等研究日益深入, 数据大量积累, 然而数据分布零散、孤立, 缺乏数据沟通、利用、融合和规律发现的有效方法。将各个层面、各个环节孤立起来研究, 难以回归整体, 这也严重限制了对中医药内特色内涵的深入发掘。而中医药计算系统生物学能够有效地发掘中医证候古代、现代研究的各种文献信息和研究数据, 并充分利用国际生命科学、医学领域的海量数据, 使中医药研究建立在国际生命科学、医学研究成果的基础上, 并针对中医药的关键问题发展计算与实验相结合的方法, 因此对于促进中医药现代研究的方法学革新具有重要意义。

中医药计算系统生物学方法的建立, 也适应了建立我国特色的系统生物医学的重大需求。一定意义上, 系统生物学用于医学实践和疾病防治在中国有很好的基础。中医药可认为是传统的系统生物医学, 其

诊疗特色与实践符合了复杂疾病的治疗策略。因此, 通过中医药计算系统生物学等前沿科技方法, 发掘中医药的系统思维与丰富实践经验, 可望有效地沟通中医学与现代医学, 有力地推动重大、疑难疾病的个体化与系统诊疗研究。

2 “信息整合→计算建模→产生假设→实验验证”的中医药研究模式

“中医药计算系统生物学”在研究策略上强调“信息整合→计算建模→产生假设→观测验证”的研究模式。这可以理解为在中医药特定条件下, 综合还原分析的大量成果, 形成系统认识, 并用于指导进一步还原分析的一个过程。相应地, 在方法上则强调计算与实验的互动与结合。首先, 在大规模数据整合基础上建立计算系统模型, 突出计算模型对于中医药研究的指导作用, 并为中医临床与实验研究提供假设。其次, 在“实验”方面, 则强调基于计算系统模型的预测与假设, 从而发展指标筛选与设计、分析与预测、综合与系统评价的有效手段, 形成朝向“系统”内涵的、计算与实验的交融。

上述研究模式的特色在于: (1) 可望突破既往中医药研究中“直觉假设→实验→数据分析”研究模式的局限。特别是当研究对象是与中医药特色关系密切的一些复杂的、系统的问题时, 仅仅依据直觉假设, 难以深入问题的实质, 因此也难以有效地组织实验, 获得规律性的认识。(2) 在迅猛发展的海量数据基础上, 针对中医药的系统内涵, 通过“计算”产生假设, 通过“实验”验证假设, 则一方面能够弥补单纯实验观测方法的不足, 降低单纯实验研究的消耗; 另一方面, 又能够促使系统科学、复杂性科学的理念与方法论深入到中医药的具体实践中去。

3 “相互作用→网络→功能”的中医药“关系”研究策略

网络是复杂生物系统的重要描写方式, 构成系统的基础在于组成部分间的相互作用, 网络的复杂性本质上就是“关系”的复杂性。生物网络中蕴含复杂生物系统的诸多特性, 因此在一定意义上, “系统生物学”也被认为是针对生物网络的“网络生物学”^[4]。针

对中医辨证论治、方剂配伍等关键问题,中医药计算系统生物学采用“相互作用→网络→功能”等研究策略,体现了方法论意义上的从“实体本体论”转向“关系本体论”。

为进一步阐述“中医药计算系统生物学”的上述研究思路、方法及其初步成果,下文介绍我们在证候研究,以及“寒热”证候、方证、病证内在系统特性方面的有关研究案例,以求教于同仁。

三、寒热证候相关生物网络研究

1 证候的四诊信息组合与机体病理生理变化具有一定关联

证候是中医学整体观、辨证论治、复方干预这一特色诊疗体系的核心内容。证候研究首先涉及到一个问题:对于同一种疾病,中医与西医的观察有何区别?我们以类风湿性关节炎(RA)为例,采集了85项RA常见的临床信息,归为病变部位、量化诊断、症状描述、普遍状况、环境因素5类;并从中国期刊网和Medline数据库中分别提取RA中、西医诊察的数据集,分析5类临床信息的出现频数并进行卡方检验。结果发现,中、西医学对RA的诊察方式具有统计显著性差异,中医学侧重于诊察疾病相关的症状描述与环境因素,并提示中、西医学的不同临床诊断方式与疾病临床表现的复杂性有关,从而为证候学观察的合理性提供了一定的依据^[5]。

那么,中医学具有特色的证候学观察,其诊疗意义与价值如何?我们通过若干疾病(SARS慢性胃炎及癌前病变等)的合作研究与分析,发现证候相关的四诊信息组合与机体的病理生理变化及其发生、发展、预后以及治疗效应具有内在关联。如通过SARS的临床研究,发现了一组与患者预后以及中西医治疗效果相关的症状组合,在相关的程度上与血氧饱和度(SaO_2)等客观指标较为一致,从而为研究中医在治疗复杂的新疾病中的发挥的作用提供了一个成功案例^[6];在慢性胃炎及癌前病变的临床分析中,发现不同的四诊信息组合对于幽门螺杆菌(Hp)感染具有不同的诊断价值^[7];以上研究也提示通过四诊信息的特定组合及其

动态演变,可望为疾病背景下的证候诊断、药物干预下的证候效应提供一定依据。此外,我们发现现代医学同一数据具有内部可分性,建立了辨识其内部可分性的基于混合效应模型的Meta分析新方法^[8]。并从“维”与“阶”的角度提出了证候规范化与标准化的研究途径^[9]。

再进一步的问题是,中医证候及其相关的四诊信息组合,其内在规律是什么?这也是中医药现代化进程中困惑已久的难点,并且成为临床证候疗效评价、方剂朝向证候的整合调节作用等一系列相关问题的瓶颈。数10年的证候现代研究表明:证候是由许多因素组成的复杂系统,难以用单一的生理、生化指标来表达^[10]。因此,随着研究深度和复杂性的增加,亟需开辟一条适合于从复杂系统中发掘中医证候特征的途径。

1999年我们提出,中医证候与生物网络的调节机制具有可能关联^[11]。此后围绕“寒热”证、病、方的内在系统特性,我们探索并建立了中医药计算系统生物学的有关方法,从证候相关生物网络构建、证候网络关键模块与节点估算、网络动力学分析、方剂对证候网络的多靶点调控等角度,进行了一系列计算与实验研究。初步结果表明,从“相互作用→网络→功能”以及网络调控的角度,有助于探索证候及相关病证、方证的内在系统机理,并有助于突破单纯实验观测的限制,深入探索中医证候宏观与微观特征、方剂整合调节作用等重要问题。

2 寒、热证候相关生物网络的构建与分析

“寒、热”是中医辨证“八纲”中具有代表性的两纲。近30年的寒、热证候相关研究涉及神经系统机能、神经-内分泌-免疫(NEI)、能量代谢,以及第二信使、微量元素、微循环等方面,具有较为丰富的研究积累。然而,如何进一步发现寒热证候相关的“系统”?近期我们从NEI网络的角度,发现寒热证候与NEI网络的不同调节模式有关,即寒证、热证在NEI背景下具有可分性。我们构建了基于NEI网络相互作用的中医寒、热证网络模型,通过网络拓扑结构分析,发现寒证与激素状态有关,热证与细胞因子状态有关,寒证、热证在神经递质的相关性上无显著差异。同时,

随着激素、细胞因子量的变化,寒、热证具有相互转化的趋势。进而,我们分别选取 21种“但寒不热”的疾病(寒证相关疾病)和 38种“但热不寒”的疾病(热证相关疾病),从 OMIM 数据库调查其基因分布并进行 NEI 相关通路的统计显著性检验,发现寒证相关疾病与热证相关疾病在细胞因子通路(Patway)上具有显著性差异,从“异病同证”的角度验证了寒证、热证的以上网络模式。我们进一步分析发现寒热证网络具有复杂网络的性质,即网络的功能实现依赖于部分关键节点,因此分别选取了寒证、热证网络的关键节点,从“同病异治”的角度,通过动物实验进行寒、热方剂的干预效应观察,结果发现寒热方剂的效应靶点与寒热证候网络的关键节点密切相关,进一步验证了寒热证的生物网络模型。以上结果综合表明,证候的形成并非单一因素作用的结果,机体生物网络的异常模式可较好地反映寒热证候的生物学基础,在治疗上提示复杂病证对于单因素刺激具有很强的耐受性,而中药方剂的协同式刺激有助于改善证候状态^[12]。该研究也为我们探索寒热证候在多种具体疾病过程中的共性规律及其辨识方法提供了基础。同时,通过证候网络关键节点相互作用的量化,也可解决证候研究的预选微观指标等难题。我们的进一步工作发现,证候研究中的实测指标无统计意义,而计算模型所推导出的未测指标,则具有统计学差异,可有效反映证候的特点。

3 寒热证候宏观、微观的动态变化与系统特性

我们的研究同时发现,寒热证候及相关方剂效应的系统特性,与宏观、微观信息的动态变化有关。在宏观上,我们研究了中医学四时五脏系统稳态性能及其节律性变动,结果发现依据五脏促进、制约的相互作用,机体在生理状态的一定条件下能够形成较大幅度的稳态机制,并且能够实现五脏功能随时间变化的性质,体现与寒、热证候相关的不同特性,提示五脏系统的相互作用及其综合的稳态机制可视作一种带反馈的控制网络^[13];在微观上,我们发现了寒热证候相关生物网络中的部分关键因子,即机体下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴部分激素及细胞因子的动态节律变化^[14],并发现寒热方剂干预下以上因子的节律特征值

(振幅相位,周期),与寒热证候患者疼痛时间节律的特征值之间,存在方、证相关,而寒、热有别的特点。

为此我们提出假设,寒热证候相关的以上动态变化特征,以及微观朝向宏观的“功能涌现”,是来自于机体生物网络,以及生物分子与环境之间在特定条件下复杂的、动态的相互作用。为深入了解生物系统内部生物分子通过相互作用而“涌现”功能的机制,我们探索建立了三种蛋白质(KaA, KaB, KaC)通过相互作用形成生物节律的动力学模型^[15]。以上研究及方法学探索,为我们今后深入进行寒热证候相关生物网络的系统性质分析、网络动力学分析等,提供了基础。

4 网络背景下多种辨证方法的信息整合

在中医传统理论中,八纲辨证、脏腑辨证、气血辨证等不同辨证方法存在着密切的内部联系,在临床实践中常复合使用。NEI网络是多种证候机理、方剂效应乃至针灸等研究的切入点之一,近年来开展了大量的研究。例如,在脏腑辨证中具有代表性“肾虚证”研究,自发现肾阳虚患者存在有尿 17羟值低下之后,进一步发现了肾虚具有 HPA 轴功能紊乱等重要特点^[16]。结合我们的上述研究,表明寒热证、肾虚证均与机体复杂的 NEI网络及其调节密切相关。然而既往的 NEI网络研究多为描述性、概念性,近期我们建立了包含 NEI多种相互作用,以及 NEI影响信号转导调控的信息融合平台 - dbNEI^[17]。dbNEI在对 CSNDB, KEGG, UniGene, OMIM 以及 PubMed 等细胞信号传导、调控、文献数据库基础上,进行了 NEI的大规模信息采集、整合与数据库构建。dbNEI着重于基因调控网络与基因表达、病证信息等的关联。其核心是 NEI网络系统信号分子的相互调节以及典型的调控环节;并在基于信号调控数据的基础上,开发了自动绘制网络调控图系统,可以根据特定的需要检索相应的调控环节,绘制网络调控图^[17],这也为 NEI网络背景下多种辨证方法的辨析及其组合,以及寒热等证候属性与具体病变的结合,提供了平台。

5 复杂病证相关生物网络的构建与分析方法

如前所述,中医证候学观察以及辨证论治的诊疗实践,有助于理解生命系统以及疾病的复杂性。多数

人类复杂疾病均与复杂生物网络的紊乱有关,而构建复杂病证相关的生物网络,以及复杂生物系统计算模型的研究,目前依然是一个非常年轻的领域,具有十分广阔的探索空间。在方法学上,近期我们发展了一种针对复杂病证、融合文献与基因表达谱芯片组学数据的生物网络构建方法—IMMA方法^[18],并较成功地应用于NEI网络^[19],以及与中医“络病”关系密切的血管新生(Angiogenesis)生物网络^[18]的系统构建。以血管新生网络为例,通过文献模型和IMMA模型中网络关键节点(VEGF、EGF、TNF、IL6)子模型的留一法交叉验证(LOO-CV),发现IMMA方法能够取得优于单纯文献挖掘和单纯组学数据分析的效果,能够有效降低假阳性,去除冗余或无关信息,同时Pathway的信息却得到了尽可能的保留,聚集程度有明显提高。我们通过血管新生网络的分析,进一步发现了参与血管新生发生、发展的多条信号通路。因此,IMMA方法可以为研究特定病证条件下多信号通路的参与及其协同作用、复杂病证的机制研究、药物联合干预等提供有力的支撑^[18]。

总之,上述研究提示,从“相互作用→网络→功能”的角度切入探讨中医证候的内在机制是可行的,有助于从宏观与微观多层次信息中发掘证候的系统内涵,理解证候疗效评价、微观辨证、证候生物模型、方剂整合调节机制等中医药关键问题(图1),同时也有助于从中医药角度,推动对复杂疾病及其复合干预新的理解。

四、基于证候网络的方剂整合调节机理研究

1 基于证候网络调控的中药组合研究

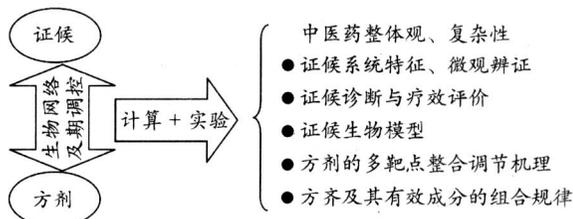


图1 基于证候网络调控的中药组合研究

“方从法出,法随证立”。证候作为中药方剂干预的对象,与机体复杂的生物系统、生物网络有关,因此,我们对于方剂提出基于生物系统调控的中药组合研究思路(图1)。从生物网络及其调控的角度,计算与实验相结合,有助于从“系统”层次阐释证候、方剂的内涵。与证候研究相应,中药方剂的研究也涉及从宏观到微观,还原分析与系统整合的过程。中药方剂各种成份之间的相互作用、尤其是各种成份朝向证候效应的整合调节作用,是方剂治疗复杂病证、发挥综合疗效的基础与特色。因此方剂作用机理研究,不仅涉及到复杂的化学体系,尤其涉及到复杂的生物系统。在此背景下,探索中药方剂的作用机理,除了测试分析技术、药物信息学、化学信息学、化学生物学的进一步发展之外,也有赖于生物信息学、系统生物学的大跨度结合。目前国际上也有观点认为,系统生物学可望“拯救”目前单纯基于靶标的、高失败率的药物研究模式^[20]。

从证候相关生物网络的“调控”角度,可以认为,方剂所属药物的交互作用、组合形式是方剂形成其系统效应的基础,并且与所作用的病、证对象息息相关。重视中药通过不同组合所引起的机体多环节、多靶点改变,系统分析其与病证过程的内在联系,是探索中药方剂作用机理的一个重要切入点。我们的研究发现,寒性方剂“清络饮”具有改善炎症细胞因子分泌节律,调节MMP₃/TIMP-1比例,并抑制关节炎大鼠“血管新生”的明显作用^[21]。进而,通过血清药物化学方法对该方的体内、外成分进行了研究,寻找到其有效成分并进行不同配伍、不同配比的生物活性分析,采用等效线法、反应曲面法等交互作用分析方法,寻找到具有抗血管新生协同作用的有效分子组合。有关成果被认为是目前进行中医方剂治疗血管新生相关疾病的代表研究之一^[22]。同时,我们合作建立了中药方剂不同配比的效应分析以及中药药效系统评价的若干方法^[23]。随着证候相关生物网络研究的深入,以及中医药计算系统生物学有关方法的发展,从生物网络调控的角度探索方剂的组合规律、寻找最优组合,可望成为一个有前景的方向。

2 从网络调控角度探索方剂的“多靶点”整合调节机理

中药方剂的多靶点作用现在已逐渐成为一个共识。进一步研究需要解决的问题是:中药方剂作用的证候靶点如何界定以及性能如何评价?靶点与靶点之间如何形成整合调节效应?能否通过了解靶点之间的关系来优化中药组合?我们的初步研究表明,从网络调控角度有助于理解方剂的“多靶点”整合调节作用。一方面,通过寒热证候生物网络的构建,估算其关键的节点,可为寒热方剂提供候选的证候相关靶点^[12]。这一研究方法也可便捷地在“病证结合”或者“复合辨证”的框架下有效地拓展和推广。另一方面,通过研究不同靶点在网络中的相互作用乃至系统行为,可为理解方剂的多靶点干预效应、整合调节机制开辟途径^[12]。我们的研究提示,中药方剂可能是通过对复杂病证相关生物网络的调控,在干预病证有关生物分子组合及通路上,发挥“多因微效”的整体调节作用。中药方剂对于复杂病证的整合调节效应,则可能是在微小变动的基础上,系统“涌现”的结果^[23]。因此,只有在“系统”的背景下,方剂作用的“多靶点”才能彰显其意义。并推动从基于辨证论治的方剂传统配伍,向基于生物系统调控的中药有效组合发展。而以确有疗效、成份明确的中药组合为探针,可望开启复杂病证研究中“以方测病”、“以方测证”的思路,为中医药计算系统模型提供验证,并从新的角度促进中医“辨证”系统与“论治”系统的有机整合,使中医辨证论治的诊疗体系在新的科技背景下,持续深化。

五、小结

我们探索建立的中医药计算系统生物学思路、方法及有关案例研究,其特点在于:

通过信息整合方法的发展与应用,既有效地发掘中医药古、今各种文献信息和研究数据,又充分利用国际生命科学、医学领域的海量数据,继承与创新并重,为深入探索中医药的特色内涵、中医药的复杂性提供基础。

引入并发展生物信息学、统计学、系统控制等方

法,在综合多层次信息的基础上,针对中医药特色内涵进行计算建模,产生预测与假设,指导实验设计,从而通过实验验证计算模型,通过计算模型获得规律性认识。这一计算与实验密切结合的研究方式有助于从“系统”层次理解中医药的科学内涵,并突破单纯实验与观测手段难以探究整体等限制,降低直觉性、试探性实验研究的消耗。

从“相互作用→网络→功能”的角度,发掘符合中医药特色的、宏观与微观的各种“关系”及其系统性,在中医药现代研究上不囿于“实体”,从而更适合于深入理解证候内在规律及微观辨证、方剂整合调节作用、方剂的证候效应辨识等一系列问题。

寒热证候、方剂的案例研究初步表明,中医药计算系统生物学的思路与方法可行的。有望逐步发展成为符合中医药特色、联系还原与系统、融合宏观与微观、衔接继承与创新的有效方法,从而推动中医学,以及未来系统生物医学的发展。

致谢:本文作者衷心感谢王永炎院士、李衍达院士的指导和支,衷心感谢课题组成员的合作与努力。

参考文献

- Hiesinger PR, Hassan BA. Genetics in the age of systems biology. *Cell* 2005; 123(7): 1173~1174
- Ventura BD, Lemerle C, Michalodimitrakis L, Semano L. From in vivo to in silico biology and back. *Nature* 2006; 443: 527~533
- Hood L, Heath JR, Phelps ME, Lin B. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. *Science* 2004; 306: 640~643
- Barabasi AL, Oltvai ZN. Network biology: Understanding the cell's functional organization. *Nature Reviews Genetics* 2004; 5(2): 101~113
- 李艳,李稍,吕爱平.类风湿性关节炎中西医结合临床诊察的数据挖掘分析. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(11): 988~991
- Li S, Wang R, Zhang Y, et al. Symptom combinations associated with outcome and therapeutic effects in a cohort of cases with SARS. *Am J Chin Med* 2006; 34(6): 937~947
- Li S, Lu AP, Zhang L, et al. Anti-Helicobacter pylori immunoglobulin G (IgG) and IgA antibody responses and the value of clinical presentations in diagnosis of H. pylori infection in patients with precancer

- ous lesions World J Gastroenterol 2003, 9: 755~ 758.
- 8 Xia Y, Weng S, Zhang C, et al Mixture Random Effect Model Based Meta-analysis For Medical Data Mining. Lecture Notes in Artificial Intelligence 2005 3587: 630~ 640
 - 9 李梢. 从维度与阶度探讨中医证候的特征及标准化方法. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 1~ 4
 - 10 张伯礼, 王晓晖. 证候及其现代研究. 继续医学教育, 2006, 20: 1~ 4
 - 11 李梢. 中医证候与分子网络调节机制的可能关联. 面向 21 世纪的技术进步与社会经济发展—中国科学技术协会首届学术年会报告. 北京: 中国科学技术出版社, 1999: 442
 - 12 Li S, Zhang Z, Wu L, et al Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network IET Systems Biology, 2007 (1): 51~ 60
 - 13 庄永龙, 李梢, 李衍达. 基于控制论的中医学四时五脏系统稳态性能仿真. 系统仿真学报, 2003, 15(7): 922~ 924 930
 - 14 Li S, Lu AP, Li B, et al Circadian rhythms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and cytokines of collagen induced arthritis in rats Journal of Autoimmunity, 2004, 22(4): 277~ 285
 - 15 Li S, Fang YH. Modeling circadian rhythms of protein KaA, KaB and KaC interactions in cyanobacteria Biological Rhythm Research 2007, 38(1): 43~ 53.
 - 16 沈自尹. 衰老—生理性肾虚证的 HPA 轴分子网络调控研究. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(9): 841~ 843
 - 17 Zhuang Y, Li S, Li Y. dbNEI—a specific database for neuro-endocrine-immune interactions Neuroendocrinology Letters 2006 27(1/2): 53~ 59
 - 18 Li S, Wu LJ, Zhang ZQ. Constructing specific biological networks through combined literature mining and microarray analysis—a IMMA approach Bioinformatics 2006, 22(7): 2143~ 2150.
 - 19 Wu LJ, Li S. Combined Literature Mining and Gene Expression Analysis for Modeling Neuro-Endocrine-Immune Interactions Lect Notes Comput Sc 2005 3645: 31~ 40.
 - 20 Butcher EC. Can cell systems biology rescue drug discovery? Nature Reviews Drug Discovery, 2005, 4(6): 461~ 467.
 - 21 Li S, Lu AP, Wang YY, et al Suppressive effects of a Chinese herbal medicine Qing-Luo-Yin extract on the angiogenesis of collagen induced arthritis in rats Am J Chin Med, 2003, 31(5): 713~ 720
 - 22 Fan TP, Yeh JC, Leung KW, et al Angiogenesis from plants to blood vessels Trends in Pharmacological Sciences 2006 27(6): 297~ 309
 - 23 李梢, 王永炎, 季梁, 等. 复杂系统意义下的中医药学及其案例研究. 系统仿真学报, 2002, 14(11): 1429~ 1431, 1442

Computational Systems Biology-based TCM Research: a Case Study of Cold/Hot ZHENG and Associated Formula

Shao Li

(Tsinghua University, 100084 Beijing)

Only through the view of the system can one understand the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM), an ancient medical system. Using the approach of computational system biology (CSB), author has created a method named TCMCSB, to understand the methodologies used by TCM. As a novel research method, TCMCSB is designed to shift the strategy of substance-function to the one focusing on relation-function, creating a new path from information integration to system modeling. Following the road map of “Interaction → Network → Function”, a case study is presented here to address the relationship between the Cold ZHENG and Hot ZHENG, and associated herbal formulas, in an effort to demonstrate the applications of TCMCSB. It is found that one is in a position to interpret the scientific basis of both ZHENG and associated herbal treatments, when the method of TCMCSB is used. Author concludes that TCMCSB is a method suitable for TCM research.

Key words traditional Chinese medicine; Cold ZHENG and Hot ZHENG; computational systems biology; bioinformatics; biological network

(责任编辑: 王 , 责任编审: 张志华, 责任译审: 邹春申)