

系统生物医学: 中西医学研究的汇聚^{*}

贾 伟^{**} (上海中医药大学 上海 201203
上海交通大学系统生物医学研究院 上海 200240)

赵立平 陈 竺^{**} (上海交通大学系统生物医学研究院 上海 200240)

摘 要:用系统的思想和方法对多因素复杂性疾病进行研究的关键是要采取中医的整体性策略,完整地把握人体水平的病理生理变化特性,并进行“自上而下式”的还原分析,直至在分子水平上阐明疾病的发生和发展机制。我们提出采用这样研究策略下的“系统生物医学”概念,旨在提倡建立一个具有我国特色的、具有预测性、预防性和个性化治疗功能的医学体系。“系统生物医学”的研究方法更符合多基因复杂性疾病的特点,能够充分发扬祖国医学的优势,有力推动中医学和西方现代医学研究的汇聚和融合。

关键词:系统生物医学 系统生物学 中医药 整体论 还原论

随着生命科学的发展,21世纪人类对重大疾病的控制和预防将会出现新的模式,将会逐渐产生讲究科学、注重人文、强调3P医学(即预防、预测和个性化医疗)的“新医学”。目前西方医学界有两个发展趋势值得我们关注,一是在系统生物学的驱动下医学研究开始引入“系统”和“整合”的思维方法;另一个趋势是现代医学开始重新认识东方的传统医学,尤其是中医学,

试图在中医的理论体系中寻找更为行之有效的治疗思想。去年10月在法国巴黎由中国科学院和法国工程院、巴黎第五大学、上海交通大学共同举办了一个题为《中西医学汇聚》的会议,中西医家在前所未有的规模和深度上作了热烈的学术讨论,其中欧洲一些医学专家对中医理论掌握的程度(之高)是我们始料未及的。不久前在北京召开的《系统生物学与中医药的发展》第291次香山会议标志着“系统生物学技术”将逐步在中医药现代化研究中占据举足轻重的地位。我们想借助于《世界科学技术-中医药现代化》杂志,谈谈中

组稿日期:2007-03-13

收稿日期:2007-04-10

^{*} 2006年10月23~24日,由中国科学院、上海交通大学和巴黎第五大学、巴黎地区医院集团公共救助机构、法国卫生最高委员会、法国科学院、法国医学科学院、法国工程院共同举办的“中法医学大会—传统医学与西医的汇聚”,在巴黎索邦大学隆重召开,陈竺院士与让·弗朗索瓦·戴诺教授(巴黎第五大学校长)为会议主席。会后,应本刊之邀,大会主要倡导者陈竺院士和与会代表贾伟教授、赵立平教授共同撰写此文。

^{**} 联系人:贾伟,教授,上海交通大学药学院副院长,研究方向:中药制剂学与代谢组学研究, Tel/Fax: 021-62932292, E-mail: weijia@sjtu.edu.cn; 陈竺,教授,中国科学院院士,副院长,美国科学院外籍院士,欧洲科学院外籍院士,上海系统生物医学研究院院长,国家人类基因组南方研究中心主任。

医药与系统生物学的关系,并着重介绍和探讨一种以系统生物学技术为研究工具、以中医理论为指导的新的医学研究思想 - 系统生物医学。

西方医学发展的成功和困惑

韦伯斯特词典对“医学”的解释是“维持健康,预防、缓解、治愈疾病的一门科学和艺术(The science and art dealing with the maintenance of health and the prevention, alleviation, or cure of disease)”。著名的希氏内科学教材(Cecil Textbook of Medicine)则认为医学是包涵了个体化、人文化和职业化的一门科学。医学是科学还是艺术一直以来是个饱受争议的话题,今人广为接受的一个看法是医学须兼具科学性和艺术性,两者互为依存,不可分割。由于人是疾病的主体和研究对象,医学的研究势必有别于其他学科,在疾病及其防治方法的认知和探索过程中,既需要追求其客观性和物质性的结果(科学性),又需要顾及意识和精神的作用(人文化)。医学同步于人类文明的发展,在人类有意识的积累和传播与疾病作斗争的生存知识中孕育形成,在人类思维和文化活动的逐渐成熟下逐步系统化。我们今天的东西方两大医学体系就是在各自的哲学思想和文化母体的孕育中发展,形成了迥然不同的学术思想和思维方式。

以还原论为基础的现代西方医学的发展,逐步淡化和摒弃人文的因素,更倾向于用数学、物理、化学那样的自然科学来定位和评价自身的研究。其理论特点是将人视作为一部可分割和还原的精致的机器,当一个部分发生故障(即产生一种疾病)时,医生需要寻找并修复这个损坏的部位以达到治愈疾病的目的。现代医学对生物体的物质基础不断进行深化和还原式研究,从维萨里冒着受宗教迫害的危险编写出世界上第一部人体解剖学的图谱,到今天的人类基因组计划的完成;从抗生素的发现和改造到各种药物靶点的发现到今天的基因治疗,还原论的医学体系为人类的健康事业作出了巨大的贡献,人们对生命体的物质构成及其功能的认识达到了前所未有的深度、广度和清晰度。但与此同时,在物质文明高度发展的今天人类在大幅

度减少某些急性病的致死率后,越来越多地面临着包括心脑血管疾病、癌症、糖尿病等慢性高致死性或“终身性”疾病的困扰,也就是说我们采用从人体器官到细胞再到基因的科学性的还原方法对一大批慢性复杂性疾病的研究收效甚微,这不能不说明现代西方医学这种研究模式自身存在着某些重大缺陷。

适于我们人类生存的世界是复杂的,但这个宏大的生态系统(Eco-system)之维系来自于世上万物之间的相互联系和相互依存性(Interdependence)。人体被认为是迄今人类研究对象中最为复杂的一个生物系统,其复杂程度主要体现于各组成部分和各功能网络之间相互联系和相互作用上。而近现代医学在还原和简化的理论指导下分工越来越细,“间隔”越来越多,致使整个医疗系统和疾病治疗的实施过程渐趋“破碎诊治化(Fragmentization)”。譬如在一些血液学中心,白血病的医生就不必甚至不会看贫血、出血、血栓形成相关疾病,研究血小板的就不一定关注凝血因子等相关因素了。但是与疾病相关的体内物质基础很可能只是疾病发生的部分原因,几乎所有的复杂性疾病都是受到多基因和环境的影响。我们事实上可以通过人类疾病谱的变化,了解遗传因素和环境因素在疾病发生、发展过程中的作用。在我国东部发达地区与西部欠发达农村地区的社会二元结构以及环境因素在疾病谱上也能反映出来。在城市,癌症、心血管病和脑血管病在死亡原因中分列前三位,此后是呼吸性疾病,如阻塞性肺部疾病等,在各种癌症中,由于饮食结构的变化城市人结肠癌发病率在近年迅速上升,目前已位居前三;而在农村,呼吸性疾病则排在首位,不过近年来癌症和心脑血管的发病率都在快速上升。呼吸性疾病通常被认为是发展中国家的标志性疾病,这说明中国同时具有发达国家和发展中国家的疾病谱,其中居民生存环境的变化在疾病谱的改变中扮演着越来越重要的角色。因此,现代医学那种注重对单个基因、单个靶点的对抗性疗法(Allopathy)难以解决复杂的疾病问题。专家们认为,以往历经10余年,耗资达数亿美元的基于单个靶点的传统药物开发策略已步入“死胡同”^[1]。整个生命科学体系正在探索新的疾病研究的思路,系

统生物学的研究方法正在成为复杂性生物问题研究方法的“抓手”。

二、系统生物学的系统思路与中医的整体思维

用系统论的思想研究生命的理念早在 20 世纪 40 年代末就有人提出,由于当时开展研究的工具和时机远未成熟,因此没有被人们接受而形成规模。随着生命科学研究进入了“后基因组”时代,以基因组学为代表的各种组学研究的广泛开展,新的大科学运作方式开始出现,生物学开始与数学、工程学科相互渗透、交叉,也更是由于现代医学屡屡受挫于各种多基因复杂性疾病的严峻形势,用系统的思维来组合多种学科研究生物学问题的思路被重新点燃并很快被推至生命科学的前沿^[2]。“系统生物学(Systems Biology)”是由美国科学家 Leroy Hood 于上世纪 90 年代末重新提出的学科理念,它通过对细胞内所有组成成分及其相互关系在各种扰动下的动态测量,通过数学建模,明确细胞的设计原理和运行规律,达到重新设计新的系统或者优化现有系统的目的^[3]。系统生物学是在基因组学、蛋白质组学、转录组学和代谢组学等大规模测定技术以及生物信息学快速发展到一定高度以后出现的,是生物医学发展中多学科融合的一种必然性结果。

从系统的角度认识生命过程不是系统生物学所特有的,我国的传统医学很早就认识到部分与整体的关系,中医理论认为人体是以五脏为中心,通过经络和精、气、血、津液把全身组织器官联系在一起,成为统一的整体来维持生命活动。整体观还体现在将人与环境也视为一个整体,强调“天人合一”,关注人与自然的和谐;在治病用药过程中强调整体性的阴阳平衡,而不局限于某个部位或器官的问题;在中药的使用上重视配伍,讲究不同手段和不同用药方法的结合,所提出的“君臣佐使”的概念则是一个完整的治疗系统的概念;在治疗上采用因人而异的辨证施治,注重个体差异,体现了先进的个性化治疗思想。因此,中医理论中这些朴素的系统观与整体论的思想,与系统生物学的研究思路有一致性,中国传统医学的深厚积淀,为发展系统生物学,并将其与现代医学紧密结合提供了十分有利的客观条件^[4]。

但是系统生物学研究的指导思想依然没有脱离还原论的“主旋律”,它与中医的思维方式似乎存在着本质性的差异。系统生物学的研究意图是先从最简单的系统或单元如单个细胞着手研究,还原出它的完整的调控系统和生命活动,然后通过研究网络关系将多个简单系统“自下而上”地拼装成逐步复杂的系统(如组织、器官)最终到整个人体。如果我们为这样的研究思路提供一个科学性的假设,那就是人体这个系统是可以被还原到某种简单的单元或子系统的,而将这些成分全部明确后的简单(子)系统组装最终将可以重构人的生命体。因此系统生物学是从“弄清楚”局部开始研究,采用自下而上的方式整合多层次的研究结果直至人体这个最高层次。而中医首先看的是“人”,一个缺乏明确物质基础而相对“模糊”的整体,然后通过疾病相关的“证”(疾病表型的相关信息)再寻根溯源,逐层推断其病因病机,采用的是一种“自上而下”式的研究思路。更具体地分析,复杂系统具有“涌现特性”,即“整体大于部分之和”。系统的特性并不等于各个组成部件的简单叠加。中医是在整体水平上对人体这个复杂系统进行观察和干预的一门系统科学。它通过“望、闻、问、切”等“非破坏性手段”,观察人体系统水平的变化,“以外揣内”地分析系统内部的病理过程,并通过中药复方的合理配伍整体性、动态性地调控人体病理过程,达到恢复机体平衡的目的。所以,一方面中医学把握了疾病的整体状态和变化趋势,具有“局部分析”无可比拟的科学性;但另一方面,中医理论体系建立在实践经验基础之上,其重要概念如“气”、“经络”、“阴阳”等缺乏物质基础和分子机理的阐述,因而一直停留在哲学思辨的层次,没能“自上而下”地一直走下去,也导致了长期以来中医理论与西方医学无法互通互融的格局。因此,如何用整体的思想和科学的手段系统地阐明中医学理论是我国科学家肩负的艰巨而神圣的使命。

三、中西医发展的共同需求和汇聚—系统生物医学

中医学强调整体论,西方医学则强调还原论,多年来许多学者认为两种医学体系格格不入,但我们认为:

西方的科学和医学也开始探求系统性,从而和注重整体平衡的中医之间多了很多可以对话的渠道。系统生物学是现代医学还原论思想从机械性思维发展到整合性、系统性思维的一种跨越。

从系统和综合的观念出发探索生命现象的本质规律将日益成为生命科学研究的主流。未来研究医学领域复杂性问题将可能逐步分化出两种指导思想,一种是将“清晰”的单元进行自下而上的研究和整合进而演绎复杂的生命,即系统生物学的思想;另一种是从“模糊”的生命整体出发,在明确人体的系统运行功能和状态的基础上逐步向局部直至单元进行科学的还原分析使之自上而下地逐层清晰化。我们将后一种称为系统生物医学的思想。

我们在国际上较早提出的这个系统生物医学(Systems Biomedicine)概念,一方面得到了系统生物学的多种“组学”研究平台技术和计算整合技术的有力推动,但更大意义上它还汲取了祖国医学的整体观和朴素的系统论的养分,获益于数千年中医学深厚的经验和理论基础。在2005年成立的上海交通大学系统生物医学研究院是一个有中国特色的医学研究创新平台^[5]。该平台在中国传统医学核心思想指导下,以多基因复杂性疾病如肿瘤、代谢性疾病等为研究对象,围绕理论体系和技术创新,重大疾病发生机理,重大疾病早期诊断和预测、预警,重大疾病创新治疗技术等方向开展系统生物医学研究。

系统生物医学是一种在整体论指导下的还原分析,它直接以疾病和人作为研究对象,采用自上而下式的思路研究疾病整体、生化网络、通路、代谢产物及分子靶标,通过综合使用各类大规模信息提取和处理技术,采用健康和疾病系统的比较研究策略,结合遗传和环境的扰动实验,动态分析生物网络在常态和病态下的结构组成和动力学参数,通过数学建模探讨其控制规律和设计原理,最终阐明这些重大疾病的发生、发展和转归的机制。我们认为系统生物医学的这种注重生物系统的网络结构解析和动力学特性研究的方式更符合复杂性疾病的整体性、多因素、多表型和动态变化的特性,符合了祖国医学把握疾病和治疗的整体性和动

态性的原则。因此,它将为复杂性疾病的系统研究提供完全创新的研究路线和思维方式。

四、展 望

中医药学是中华民族的瑰宝,我国古代医家历来非常重视预测疾病的发生、变化和治疗上的因人而异,主张见微而知著,主张人与自然的和谐,这些核心理念与当代生命科学发展趋势不谋而合。在现代医学高度发达的今天,重新用中医的这种原始和质朴的、以辨析个体、讲究整体、注重变化为特色的辨证施治理念来研究多基因复杂性疾病,是现代医学向更高境界提升和发展的一种必然性趋势。中西医学的汇聚,将使医学重新张开“科学”与“人文”的双翅来守护人类健康!

现代社会各种复杂性疾病如肿瘤、心脑血管病、代谢性疾病、精神神经性疾病和免疫性疾病等已经成为人类健康的大敌,这些疾病治疗所需的巨额开支将会是国民经济发展过程中的一个短期内无法摆脱的沉重负担。这些复杂性疾病无一例外皆为多基因与环境因素共同作用的结果,其特点主要体现在三个方面:

- (1)发病机理复杂、病情发展及转归涉及多基因、多层次、多阶段、内外环境因素与调控网络作用等过程;
- (2)同种疾病具有不同的表型性状和数量性状,构成相当的异质性;
- (3)各种复杂性疾病往往相互并发,且并发机理复杂,其中某些机理可能为不同疾病和不同性状所共用,某一种疾病也可能具有多种不同的机理。

因此,采用具有中国特色的“系统生物医学”研究策略和手段,建立和发展重大疾病的早期诊断和预防体系,是降低其发病率和死亡率,提高人类健康水平,是21世纪健康事业发展的迫切需求。如果中国医学界能抓住这样一个契机,就可能创造出一个具有中国特色的、以整体性和动态性地认识人体疾病机理为基础的预防科学体系。祖国医学和西方现代医学的汇聚和融合将为世界医学的发展带来革命性的变化。

参考文献

- 1 Booth, B. and R. Zimmel Prospects for productivity. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3 (5) 451 ~ 456

- 2 Newman, J. R. and J. S. Weissman Systems biology: many things from one *Nature*, 2006, 444 (7119) 561 ~ 562
- 3 Hood, L. , *et al* Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine *Science*, 2004, 306 (5696) 640 ~ 643.
- 4 陈竺.系统生物学 - 21 世纪医学和生物学发展的核心驱动力. 世界科学, 2005. 3 2~6.
- 5 陈竺,邢雪荣, 2005 年国内外生命科学与生物技术进展. 中国科学院院刊, 2006, 21 (3) 224 ~ 232.

System s B iomedicine - The Convergence of W estern M edicine and T raditional C hinese M edicine

Jia Wei

(Shanghai University of TCM, Shanghai 201203,

Shanghai Institute for System s B iam edicine, Shanghai Jiao Tong University Shanghai 200240)

Zhao Liping, Chen Zhu

(Shanghai Institute for System s B iam edicine, Shanghai Jiao Tong University Shanghai 200240)

The study on multi - factorial, complex diseases is to take a holistic strategy as routinely employed by traditional Chinese medicine (TCM) over many years of practice and to capture the pathophysiological information and characteristics in totality, and to use a “ top - down ” analytical approach, aiming to elucidate the biochemical alterations and molecular mechanisms associated with disease onset and development. We put forward a “ System s B iomedicine ” concept to carry out such a research strategy, with a purpose of facilitating the evolution of a predictive, preventive and personalized medical research system. Such a global systems approach, stemmed from the holistic view of TCM, is tailored to the polygenic, complex diseases, and to greatly promote the modernization of TCM, leading to an effective communication between the Western and Chinese medical systems in the future.

Keywords: System s B iomedicine; system s biology; traditional Chinese medicine; holism; reductionism.

(责任编辑:王 瑀,责任编辑:张志华)

中国科技部与法国代表团 会商中医药科技合作

2007年3月2日,科技部国际合作司靳晓明司长和法国外长亚洲非洲事务顾问 Gilles Henri Garault,法国工程院院长 Francois Guinot,以及法国 Servier, Pierre Fabre, Ethypham 等三家制药企业的代表就加强双边中医药领域科技合作举行了会谈。

会谈中,中方详细通报了2006年7月“中医药国际科技合作计划”(以下简称“计划”)启动的相关情况,介绍了科技部拟于2007年6月27-28日在罗马举办的“中医药国际科技合作计划欧洲推介会”和2007年11月下旬在北京召开的“国际中医药大会”,诚挚邀请法国届时派出高级代表团参加以上会议,特别是在11月北京大会上能成为“中医药国际科技合作计划”组织的创始国之一。中方还表示,科技部积极评

价此前法方和我卫生部签署的“中法政府关于在中医药领域的合作协议”,表示将在“计划”框架下积极推动中法中医药合作的开展。

法方高度评价我推出的“计划”,表示愿积极参与“计划”的实施,并将接受中方邀请,派团参加科技部组织的两次大会。法方也表示,科技部是中国国际科技合作及中医药国际科技合作的归口管理部门,在企业研发合作中起到重要作用,能在中法中医药合作中扮演重要角色。法方还感谢科技部对“中法政府关于在中医药领域的合作协议”的大力支持,强调中法制药企业在中医药领域合作开发新药是双方合作的优先内容。会谈中,法方企业代表也相继表达了在中医药研发、中药在欧洲注册、培训等方面的合作意向,得到了中方的积极回应,双方商定将尽快加以落实。

(文 摘)