

用分子图像技术研究中药复方配伍理论*

□王晓明**

(湖北中医学院药学院 武汉 430065)

摘 要:本文介绍一种新发明的光学分子图像技术,其体外分子成像分辨率可以达到原子水平,对细胞内分辨率可以达到分子水平,并且可以用于观测活体细胞的生长、繁殖、凋亡等变化过程,可以成为在细胞水平研究药物生物活性的强有力工具。并提出用该相关技术结合系统生物信息学方法研究中药复方的分子作用机制,从现代生物哲学视角诠释了中药复方君臣佐使配伍的用药理论原理,为中药复方的研究指明了可能途径。

关键词:分子图像 中药配伍理论 一个生命的定义 系统生物信息学

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.03.005

中药的复方配伍理论是传统中医药理论的重要组成部分,有别于中医理论的阴阳五行学说。君臣佐使的配伍理论被长期应用于临床实践,其既是我国人民长期同疾病斗争中形成的用药经验总结,也包含古代先民对生命和疾病现象的深刻哲学思辨。由于历史文献的遗失和文字含义的变迁,我们今天很难理解古代先贤的哲学智慧,如同《易经》所云,常常是“仁者见之谓之仁,知者见之谓之知,百姓日用而不知”^[1]。

目前,随着分子生物学和系统生物学的发展,使得我们有必要从现代生物逻辑哲学视角,发掘先人的哲学智慧,为现代疾病的防御、药物开发和研究提供思想方法,进而推动与新的思想方法相一致的科学技术手段不断创新和进步,为人类防御和治疗疾

病作出贡献。

二、现代系统生物信息学的研究对象和方法

随着现代分子生物学的不断发展和进步,建立在原子分子基础上的生物学知识的积累,人们有必要更加全面的、整体的研究生命现象以及构成生命的各种物质之间的相互关系。从系统生物信息学的视角来认识人体的生命现象。我们今天已经非常清楚一个成年人个体生命,大约拥有 10^{12-13} 个细胞, 10^{3-4} 种细胞类型,每个细胞拥有 10^{13-15} 个原子,30 多种元素, 10^{6-11} 个分子, 10^{5-6} 种分子类型,由这些物质组成了一个复杂的有生命的系统网络生物信息体。今天,用还原论的方法已经很难对人体的生理过程和疾病原理过程进行系统的、深入和全面的研究。所谓还原论的研究方法就是将构成人体的各个部件拆开,分离拆开各种分子,分析其中每个分子结构,再

收稿日期: 2009-11-22

修回日期: 2010-05-11

* 湖北省科技厅自然科学基金项目(2006ABA060): 连翘抗病毒活性次生代谢产物及其作用机理研究,负责人:王晓明。

** 联系人:王晓明,副教授,硕士生导师,主要研究方向:中药及天然药物生物活性成分化学结构及其作用机理研究,Tel: 027-63940732, E-mail: shermanwang@yahoo.com.cn。

设法将这些物质拼装,来研究物质之间的相互关系,或将这些物质植入活体物体,以证明其生理功能。然而,我们无法拼装出整个生命体,因此,目前我们的研究基本上研究没有生命的死亡生物体。

从生物信息学的视角来研究生命体,我们要尽可能用各种方法来得到与生命过程有关的各种信息,再用计算机模拟分析,建立生命过程中各种物质相互作用的关系,用以研究生命过程中各种物质的相互作用、能量和信息传递的全过程。推测和预测当某种信息变化,整体生物各种信息的可能变化,再通过活体整体生物某些信息的改变,观察整体生命体的各种信息的变化,从而验证生命体中各种物质之间的生命信息关系。

三、从生命哲学的视角认识中药配伍理论

目前,我们从事分子生物学的研究对象主要还是没有生命的死亡生物体。然而,我们要研究生命现象和疾病过程,就必须认识和理解是什么生命,什么样的一个复杂分子系统是活的、有生命的。从认识论的哲学视角上来看,就必须认识和了解哪些特征是一个有生命的物体一定拥有,而无生命的或失去生命的物体一定不会拥有的。当然这也是哲学家们思索了数千年的哲学命题,如亚里斯多德、薛定谔、恩格斯等许多哲学和科学大家都为回答此问题提出了自己的学术见解^[2-4]。然而,他们都没有给出明确、简明而正确的生命概念。我们首次提出什么是一个生命的概念,之所以提出一个生命的概念是因为地球上生命现象极其复杂,拥有众多的生命种类和复杂的层次。怎样找出各种不同形态的各种生命体其哲学上的共性呢?我们知道人体细胞在离体可以存活、繁殖,而我们整体只有一个生命。因此,一个生命就是在一定的外界环境下物质变化的一个过程。而这个过程的特征是:一是从小到大(生长,体积、重量增加);二是一个变为两个(繁殖,无论有性繁殖还是无性繁殖);三是可一定程度上自我调节和修复;四是可被多种因素杀死;五是最终老死。任何一个有生命的物体都拥有这5个特征,拥有这5个特征的任何一物体过程一定拥有一个生命。

只有理解了什么是一个生命的概念,才能合理解释人体是如何从一个单细胞生物体,逐步生长发展成为一个多细胞生物体,以及为何我们人体有如此的生理结构及其功能。一个卵子和一个精子都不

是一个生命,当两者结合就产生了一个生命,这一个细胞生命不断一个变两个细胞生命,每个细胞不断从小变大,再一个变两个。另外,每个细胞需要吸取氧气,排出二氧化碳,同时不断从环境摄取营养物和排泄废物。我们整个人体生命从一个受精卵细胞生命开始,为了维护不断增加数量的每个细胞生命继续生存,必须不断增加供应氧气,排除二氧化碳能力,增加从外界环境摄取物质的能力,同时增加环境的废物排泄能力,因此,需要部分细胞分化生长成为专门输送氧气、排除二氧化碳的血细胞,同是分化拥有管道结构,能输送氧气和营养物质到每一个细胞,也将二氧化碳和排泄物运离细胞,这也就是血管开始形成。随着细胞的功能分化,所需物质也发生变化,需要部分细胞分化来管理调控这些细胞,神经系统开始形成。细胞生长到一定时期开始,就有细胞生命被多种因素杀死和老死(即细胞代谢凋亡)。同时,随着细胞的不断增加,死亡和凋亡的细胞也增加,淋巴管开始不断形成处理死亡细胞。当我们的整个生命在发展,这3个系统也不断发展,血液系统上发展需要动力系统心脏,氧气吸入和二氧化碳排出系统—肺,废物过滤和排泄系统—肾脏、膀胱、大肠。为了能够出生后能更多的从外界摄取营养物质,发展了消化系统,同时为了整体生命能在今后的复杂环境生存发展,形成了性腺生殖系统。因此,性腺生殖系统是胚胎中最晚分化,也是人体最后成熟的系统。由此可见,理解了一个生命的概念,也就可以理解生命中的所有分子如何变化和运动,进而可推测在生命的发展过程中每个分子可能的运动变化趋势。

传统中医强调的人体整体论和天人合一就是中国古人对生命现象的哲学思辨。那么,如何认识君臣佐使的中药配伍理论呢?在其中拥有什么样的哲学智慧呢?我们理解了一个生命的概念,也就不难认识疾病的现象。所谓疾病就是在一个生命过程中,由于某种因素在某些部位的影响,使得一个生命体不能顺利生长、繁殖,最后可能被杀死。药物是用来消除或减轻对某种因素生命造成的不利影响。如果某种因素的影响,生命体可以通过自我调节和修复,就无需药物。药物一定是从生命体外部进入到生命体内部。然而,我们知道人体是一个复杂的分子网络信息体,主要由两个层次的生命构成,细胞层次和整体层次。如何让外部的药物,进入到特定的疾病部位,消除或减轻疾病因素生命造成的不利影响,同时又尽

可能不对其他正常部位造成不利影响。这确实是需要人类智慧才能解决的哲学命题。《神农本草经》提出用药宜君臣佐使的用药配伍理论,为我们提出了解决策略。用现代生物学的语言诠释:君药是用于治疗最主要的疾病问题,也就是身体内造成疾病的最关键的细胞生化代谢不平衡或细胞间调控不平衡,这种不平衡会导致疾病生命体迅速死亡;臣药是帮助君药到达疾病发生的细胞和组织部位,因为君药从人体外部进入到疾病发生部位,必须通过很多的组织和细胞,这些组织和细胞可以使君药失去生理活性,所以需要臣药来保护君药,使其在药物输送过程中不被其它组织和细胞破坏;佐药用于保护生命的其它健康组织和细胞不被君药、臣药、使药伤害,尽可能减轻药物的毒副作用;使药用于治疗引起疾病的原因,也就是说治疗外界因素引起的人体细胞内部或细胞间的调节的第一个不平衡。由于这个不平衡触发一系列的生化反应的不平衡,最终导致某些重要而关键的细胞内部或细胞间的调节不平衡,引起细胞和器官功能损坏而产生疾病,进一步的发展会导致整个生命的死亡^[5-6]。因此,治疗疾病既要指标,又要治本。这就是中医哲学整体生命观在药物治疗疾病中的应用智慧。君臣佐使的用药原则必定会对人类未来药物研究和应用作出重大贡献。

四、一种分子图像技术在药物研究中的应用前景

传统中药的用药理论和方剂主要是通过病人的治疗过程中发现和形成。由于这种方剂的发现常常需要数 10 年甚至数 100 年才能完成。现代药物研究要求了解认识数 10 种植物药中的几千种活性化学成分及其作用机理,是我们中药现代化面临最大挑战。我们的科学进步和技术发展就需要高通量、最直

观的药物与细胞分子作用对整个生命体影响的生物信息,便于指导我们正确发现药物和使用药物。

分子图像技术是近年发展起来的获得拥有活得生命体各种信息的最直观、最有效的技术手段,也将成为药物研究的最为有效的工具。分子图像是指在组织水平、细胞及亚细胞水平对特定分子信息的成像,即用影像学方法反映分子水平的变化,对活体特征及生命过程成像。分子成像通常包括两个方面,即体内分子成像和体外分子成像。体内分子成像可在机体完整的微环境状态下观察生物系统的生理和病理过程,现代分子图像技术主要技术手段有:①核素成像如正电子发射计算机断层成像(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、 γ 照相等;②磁共振成像 Magnetic Resonance Imaging(MRI);③光学成像如生物发光成像、荧光成像、弥散光学成像、多光子成像、活体内显微镜成像、表面共聚焦成像等;④基质辅助激光解吸电离(MALDI)质谱分子成像技术。

这里我们介绍一种我们发明的新的光学分子图像技术,该技术在没有任何分子探针或荧光标记的条件下,体外分子成像分辨率可以达到原子水平,在对细胞内分辨率可以达到分子水平,并且可以用于观测活体细胞的生长、繁殖变化过程,可以用于细胞水平药物研究强有力的工具,也可用于医疗化验疾病早期诊断的手段,还可用于研究有机化学反应的分子机理过程,在水溶液中的分辨检测可以达到单个分子水平,该项技术的进一步发展和完善,结合分子探针识别技术,必定会为传统中药复方中君臣佐使研究提供有力的生物信息采集手段。图 1~4 是我们的实验照片。可以结合微流控芯片技术,进行高通量、高内涵、低消耗的细胞水平药物活性研究。图 5~6 是微流控芯片设计和实物功能照片。我们希

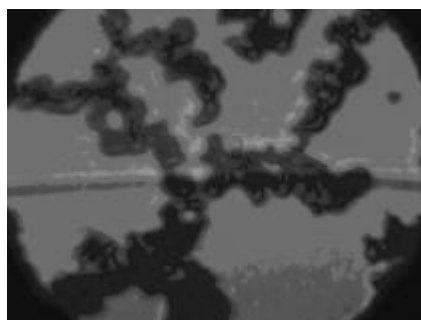


图 1 淀粉的糖链

注:图中黑色为淀粉的葡萄糖糖链的 α 螺旋结构。

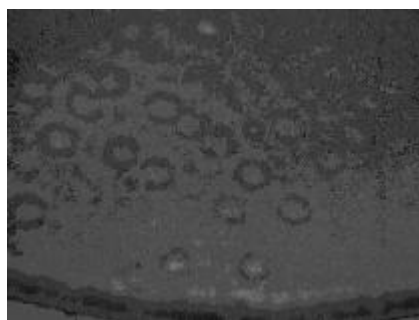


图 2 蔗糖中五元、六元单糖糖环结构



图 3 牛奶中球状蛋白结构

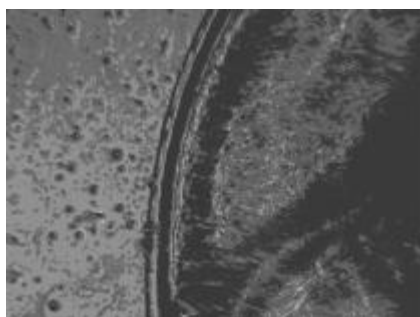


图 4a

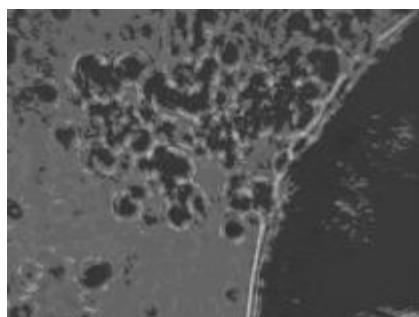


图 4b

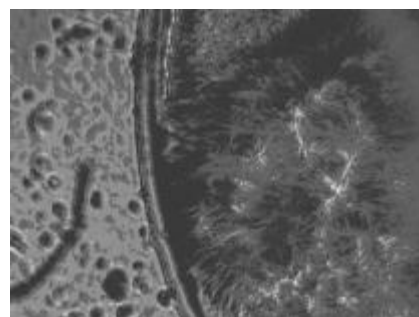


图 4c

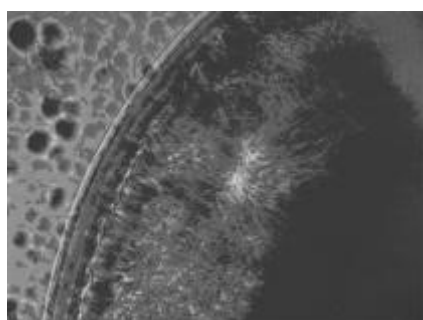
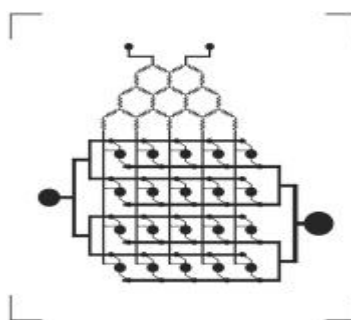
图 4 鱼卵细胞的局部分子结构,分辨
率在单分子水平

图 5 药物筛选微流控芯片结构

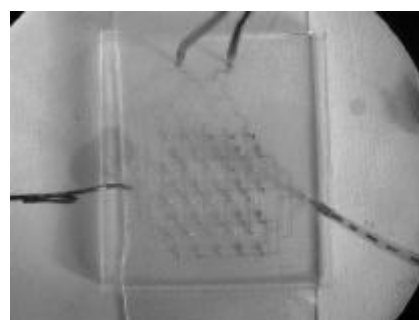


图 6 药物筛选微流控芯片实物功能验证

望能筹措到足够的资金,进一步发展和完善该项技术,使之拥有更为广发的应用前景。

参考文献

- 1 张凤娟.《周易全书》. 内蒙古人民出版社, 2007:293.
- 2 Joseph Morales. The Definition of Life. Psychozoan: A Journal of Culture, 1998.
- 3 Daniel E. Koshland Jr. The seven pillars of life. Science, 2002, 295 (22):15~17.
- 4 Encyclopedia Britannica. Definition of life. Ultimate Reference Suite, 2007.
- 5 Wang Xiaoming. Drug screening strategy at post-genome era with Chinese traditional theory of materia medica, 2008.
- 6 王晓明.传统中医药哲学与现代生命科学技术哲学发展的思考.中国中医基础医学杂志, 2008, 14:159~162.

A New Molecular Image Technique for Studying Chinese Traditional Theories of Materia Medica

Wang Xiaoming

(Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

Abstract: This paper presents a new molecular image technique, which improves the in vitro resolution to the atomic level. This technique can be used to observe the molecular structure of cells and get real-time molecular images of cells in vivo, which makes it a potential tool in the study of medical bioactivity at the cell level. This technique is also supposed to be used in combination with high through-put microfluidic chip in studying traditional Chinese prescription formulae, giving an explanation for Chinese Traditional theories of materia medica via modern concepts. The results show that the best drug to treat a disease may consist of the components or functions of monarch drugs, minister drugs, assistant drugs and guide drugs.

Keywords: Molecular image, Chinese traditional theory of materia medica, The definition of a life, System bioinformatics;

(责任编辑:李沙沙,责任译审:张立巍)