

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

本文经编委遴选,英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

基于功能元基因组学的人体系统生物学新方法：中医药现代化的契机^{*}

□张 旭 (上海交通大学生命科学技术学院 上海 200240)

赵宇峰 (上海系统生物医学研究中心 上海 200240)

胡义扬 (上海中医药大学附属曙光医院 上海 201203)

刘 平 (上海中医药大学 上海 201203)
(上海市中医药研究院)赵立平^{**} (上海系统生物医学研究中心 上海 200240)
(上海交通大学生命科学技术学院)

摘 要: 中医药是中华民族在几千年的生产实践中不断积累而形成的一种卓越的医学体系,具有完整的中医理论和丰富的诊疗经验,但其宏观、抽象和复杂等特性使得中医药学很难被国际主流医学界所理解和接受。人体系统生物学从整体出发,用“组学”手段研究由人的细胞和共生微生物细胞共同构成的人体这一“超级生物体”的生理病理现象,与中医药基于整体观的理念和方法论不谋而合,为中医药学与国际主流医学界之间搭起了一座沟通的桥梁,有可能为中医药现代化研究提供一个契机。因此,本文在总结人体系统生物学的研究内容、方法、技术特点与优势,及其在疾病、健康、中医药等复杂系统研究中应用情况的基础上,提出以人体系统生物学为理论框架、基于功能元基因组学的中医药现代化研究策略,有望为中医药研究打开一扇新的大门。

关键词: 人体系统生物学 中医药现代化 肠道菌群 功能元基因组学

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.02.001

收稿日期: 2010-11-12

修回日期: 2011-04-06

* 国家自然科学基金重点项目(30730005): 肠道微生物群落的结构动力学与功能解析研究,负责人: 赵立平; 科学技术部国家科技支撑计划项目(2006BAI11B08): 中医药与系统生物学国际合作研究,负责人: 赵立平; 科学技术部国家科技重大专项(2009ZX10004-601): 病毒性肝炎证候生物学基础研究平台的建立,负责人: 胡义扬。

** 通讯作者: 赵立平 本刊编委 教授 主要研究方向: 微生物分子生态学与人体系统生物学 Tel: 021-34204877 E-mail: lpzhao@sjtu.edu.cn。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>
(World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica) 202

中医学是中华民族优秀传统文化的一个重要组成部分,她是在几千年的临床实践过程中不断发展和完善而形成的一种卓越的医学体系,具有自身的理论体系和丰富的诊疗经验。中医理论源于中国古代的自然哲学,以“整体观”为基础,采用辨证论治和多环节、多靶点协同的治疗原则,充分体现了中医药在复杂性疾病中无可替代的优越性。然而,正是这种源于自然哲学的理论体系使得中医具有宏观性、抽象性和复杂性等特点,很难被国际主流医学界所理解和接受。建国以来,为了实现中医药的现代化和国际化,国内的中西医学研究者开始走中西医结合的道路,采用西方医学的研究方法重新认识和研究中医药,挖掘其深厚的文化底蕴,取得了可喜的成绩。但是,西方医学的这种基于“还原论”的研究方法与中医整体论的本质却是格格不入的,这已经而且必然会更加严重地制约中医药自身及其现代化的发展。因此,找出适合中医药理论特点,并且易于被科学界所理解和接受的研究方法已经成为目前中医药研究亟待解决的最为关键的问题之一^[1]。

近年来,系统生物学(System biology)的发展以及“后基因组”时代一系列组学技术的出现与不断完善为中医药现代化研究提供了一个极好的机遇和技术平台^[2]。人体系统生物学(Whole-body systems biology)即是在此基础上提出来的一个新的概念,与中医药理论相似,它充分认识到人体的复杂性,从人体系统整体出发,采用“自上而下(Top-down)”的研究策略,以及高通量、高精度的现代分析技术对人体系统水平特性进行动态而精细的测量,然后结合模式识别等生物信息学方法可以对人体的疾病和健康状况进行全面的描述和分析^[3,4]。由于人体系统生物学的方法适应中医药整体性、复杂性的特点,将人体系统生物学用于中医药的研究必将有力地推动中医药现代化的发展乃至中西方医学的汇聚与融合。本文在详细阐述人体系统生物学的研究内容、技术方法及应用现状的基础上,将重点论述人体系统生物学与中医药发展之间相辅相成的关系。

一、人体系统生物学及其研究方法研究现状

1. 涌现特性是人体系统生物学的主要研究对象

涌现特性(Emergent functions)是指只有整体才具有,而任何组成部件都不具有的特性,只有高层次

的结构才有,但低层次的结构中找不到的特性,是系统中很多部件或所有部件都参与才能形成的特性^[5]。涌现特性是复杂系统的共性,对于人体这一最为复杂的自然系统而言,至少有3类样品所包含的信息是只有完整的人体才会具有的特性,即血液、尿液和粪便^[6]。

众所周知,细胞在生命活动的过程中会主动向胞外分泌代谢物和蛋白质,其组成谱(Profiles)可以如实而精细的反映细胞在特定的环境条件下,基因表达、蛋白质互作和代谢网络运行的状态,可以看作是细胞生命活动留下的痕迹(Footprints)。而对于多细胞生物例如人类而言,人体内的细胞分泌到胞外的代谢物和蛋白质主要在血液里汇聚、循环并通过尿液排到体外。血液和尿液中含有大量的代谢物,其组成谱与细胞、组织以及整体水平的生物化学状态密切相关。正常状态下体液中的代谢物组成处在一个动态的平衡当中。当机体受病理生理或基因表达改变等因素影响时,在细胞、组织,甚至整体水平会发生代谢的变化应答,导致体液中的代谢物种类和浓度的变化。采用代谢组学技术可以实现对这种动态、多参数代谢应答的定量测定,结合统计学的方法可以找出相关的生物代谢标志物,在此基础上可以寻找所受影响的相关代谢途径或环节,进而为分子机理的研究提供准确的切入点^[7]。因此,血液和尿液等生物体液中的代谢物和蛋白质的组成是人体这一复杂系统最为重要的一个涌现特性。

一般认为,人体的代谢表型是由人体从父母遗传的基因组所决定的,但是近年来越来越多的研究证据表明人体共生菌群,尤其是共生肠道菌群对宿主的代谢表型具有调节作用,在很多疾病尤其是代谢性疾病的发生发展过程中起至关重要的作用^[8-11]。事实上,人的肠道内共生着1~2kg的细菌,其细胞数目约为人体真核细胞的10倍左右,如此庞大的细菌群落被当作是人体后天获得的“器官”,在宿主消化、营养、代谢、免疫等方面均发挥着极其重要的作用^[12,13]。近年国际主流杂志纷纷报道肠道菌群相关的研究论文^[14,15],肠道菌群基因组总和,即肠道元基因组(Gut microbiome)被誉为“人体第二基因组(Our other genome)”,与人的基因组一起共同影响人体的生理和代谢^[16]。宿主的健康状况发生变化,体内的共生微生物的组成就会发生变化;反

过来,体内共生微生物组成的变化也会导致人体的健康状况的改变,正如诺贝尔奖获得者 Joshua Lederberg 所说的“人是一个由真核细胞和共生在体内的微生物群落共同构成的超级生物体(Superorganisms)”^[17]。因此,人体共生微生物,尤其是共生肠道菌群的组成作为人体另一种重要的涌现特性,也可以忠实地反映人体的健康状况。

人体系统生物学就是通过对血液、尿液和粪便等进行一系列“组学”精细分析,包括对粪便中微生物组成的元基因组学(Metagenomics)分析、对尿液代谢物组成的代谢组学(Metabonomics)分析、对血液的代谢组学、转录组学(Transcriptomics)乃至蛋白质组学(Proteomics)分析等,进而实现对完整人体健康状况分子水平上的精细测量。

2. “组学”分析与多变量统计相结合是人体系统生物学的主要技术特点

人体系统生物学属于系统论的范畴,对于这样的复杂系统的研究不仅需要高通量、高精度的仪器测量技术,还需要能够适应大通量复杂数据分析的统计学方法。后基因组学时代各种“组学(-omics)”技术的诞生与发展,以及生物信息学的迅速崛起,为人体系统生物学的发展提供了坚实的方法学基础,尤其是元基因组学和代谢组学两种技术的发展与不断完善极大地推动了人体系统生物学的发展与应用。

元基因组学(Metagenomics)是近年来提出并迅速发展的一个新的学科方向,它是研究一个微生物群落中所有微生物基因组总和及其功能的一门学科。随着人体共生菌群尤其是共生肠道菌群在人体健康中作用的日益凸显,元基因组学已经成为人体系统生物学乃至整个生命科学研究的一个焦点。大量的微生物分子生态学技术,包括 16S rRNA 基因克隆文库技术、PCR-DGGE/TGGE 和 T-RFLP 等 DNA 指纹图谱技术已经广泛用于元基因组学的研究,为元基因组学的发展奠定了坚实的技术基础。近年来,随着 454、Illumina 等新一代测序技术的出现与不断发展,使得对肠道元基因组的高通量、大规模深度测序成为可能,结合多变量统计方法,如主成分分析(PCA)、偏最小二乘判别分析(PLS-DA)等,可以更加直接地获得肠道微生物的组成和功能信息,同时还可以鉴定出与疾病等健康状态密切相关

的特定细菌类群,从而为人体系统生物学的研究提供更多的信息。目前,肠道元基因组学已经广泛应用于肥胖^[10,18,19]、炎症肠道疾病(IBD)^[20-22]、癌症^[23,24]、糖尿病^[25]以及代谢综合征^[8,9,26]等的研究。上海交大 M. Zhang 等人发展了一种 PLS-DA 的多元统计学方法用于肠道菌群结构与功能之间关系的研究,她们对轮状病毒感染腹泻儿童及健康对照儿童粪便中肠道菌群进行拟杆菌特异性的克隆文库分析,采用 PLS-DA、PCA 等方法成功区分腹泻儿童与健康儿童的肠道菌群结构,并找出了可以反映腹泻个体肠道菌群结构特征的分子标记物,即 *B. vulgatus*、*B. stercoris* 和 *B. fragilis*,这一研究显示出 PLS-DA 等多变量统计分析不仅可以具有不同组成特征的肠道菌群进行分类,还可以提取出对于分类有重要意义的因子,从而为人体系统生物学的复杂的数据分析提供有力保障^[27]。在此基础上,上海交大 C. Zhang 等以表现为天生糖耐量异常和肥胖的 *Apoa-I* 基因敲除鼠为模型研究了饮食与基因型在调节肠道菌群和宿主代谢中的作用^[8]。文章综合采用了 PCR-DGGE、T-RFLP、454 焦磷酸测序以及实时定量 PCR 等技术,结合 PCA、PLS-DA 等统计学方法详细解析了不同饮食以及遗传背景下小鼠的粪便肠道菌群结构,为肠道元基因组学研究提供了范例。研究表明,饮食对肠道菌群的变化贡献率远大于基因型(12%),可以达到 57%;采用 PLS-DA 结合 454 焦磷酸测序的方法共鉴定出 65 个细菌类群与饮食、基因型或者宿主代谢表型密切相关。进一步的分析发现摄入高脂饲料可以显著降低肠屏障保护菌 *Bifidobacterium* spp. 的含量,增加可以产内毒素、破坏肠粘膜的硫酸盐还原菌(*Desulfovibrionaceae*)含量,而这可能使得血液中内毒素含量增加,诱发宿主全身性的炎症反应以及代谢综合征的发生^[28]。这一研究进一步显示出这种“组学”技术与多变量统计相结合的方法在疾病研究,尤其是复杂代谢性疾病发生发展机制研究中的作用。

代谢组学(Metabonomics)是人体系统生物学中应用最为广泛的另一方法,自从 1999 年 Jeremy K. Nicholson 教授提出“代谢组学”概念以来^[29],代谢组学的研究已经发展为一个备受各领域研究者青睐的热点。近年来,随着核磁共振以及色谱质谱联用技术等代谢物分析技术的发展和完善,代谢组学已经

广泛应用于病理生理^[30]、药物研究^[31~34]、疾病诊断^[35~37]、营养干预^[38~42]以及流行病学^[43]等领域。Elaine Holmes 等^[38]利用基于 NMR 的代谢组学技术研究了高血压的发病率与尿液代谢物组成之间的关系,他们比较了中国、日本、英国、美国 4 个国家 4000 多人的尿液代谢物组成,结合 PCA 以及 PLS-DA 等多变量统计学分析,发现东亚人(中国人和日本人)与西方人(美国人和英国人)高血压发病率不同,其尿液代谢物组成也存在明显差异,且不同的人群由于其具有不同的饮食结构使得其尿液代谢物组成也不同,并鉴定出了区分不同人群的重要代谢标记物,包括甲酸、丙氨酸、马尿酸和 N-甲基烟酸甲酯,将这些标记物的排泄量与血压值进行统计关联,发现尿液中甲酸和马尿酸的总量与血压值负相关,而丙氨酸与血压呈正相关。色谱质谱联用技术是代谢组学另一重要的分析方法,上海交通大学 Qiu 等^[44]采用 GC-TOFMS 和 UPLC-QTOFMS 对 64 例结直肠癌患者以及 65 例健康个体的血液进行代谢组学分析,采用正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)的方法发现健康与结直肠癌患者血清代谢物组成明显不同,共鉴定出了 33 种与糖酵解、精氨酸和脯氨酸代谢、脂肪酸代谢以及 oleamide 代谢相关的代谢物可能与结直肠癌的发生发展有关,显示出代谢组学技术在疾病诊断与机制研究中的应用潜力。

总之,目前已有大量的研究显示人体系统生物学已经具备完善的分析技术平台与生物信息学数据处理方法,这也必将进一步促进人体系统生物学的发展以及更加广泛的应用。人体系统生物学的研究方法具有以下几个特点或优势:

(1) 非破坏性(Non-invasive)。

测量的样品(血、尿、便)容易采集,对人体没有或只有很小的影响。

(2) 整体性(Global)。

测量的结果能够反映人体全身的健康状况,而不是仅仅反映某个器官或组织的健康状况。

(3) 动态性(Dynamic)。

由于成本低、通量高,可以连续采集样品进行测量,从而实现对人体健康状况的动态监测。

(4) 非靶向性(Non-targeted)。

测量的对象不具有选择性,任何在检测灵敏度以上的异常变化都能观察到。

(5) 分子水平测量(Molecular-based measurement)。

测量的对象是代谢物、蛋白质和微生物的基因,全部是现代生物学已经有深入认识和比较成熟的分析技术的生物分子,有关这些生物分子组成和结构的数据可以与所有已知的生物学知识联系在一起进行分析,没有学科障碍。

(6) 可数字化数据类型(Digital data)。

测量结果都是可以数字化的,便于定量和统计分析、模式识别等处理,所有人的数据可以在一个平台上进行分析和比较。

(7) 分析对象为生物学终点(Biological endpoints)。

测定的对象是基因与环境互作的产物,而不仅仅只是基因本身,因此,能够更加精细而准确的进行人体健康状况的测定和预测。

3. 多种组学的关联分析是人体系统生物学研究方法发展的必然趋势

“超级生物体”的概念是人体系统生物学重要的观点之一,准确理解人体系统生物学必须要认识到人体是由真核细胞和共生在体内的微生物群落共同构成的复杂系统。随着肠道菌群在健康与疾病发生过程中作用的日益凸显,阐明共生微生物与宿主之间的相互作用及其分子基础已经成为生物学领域研究的热点。为此,本实验室联合国内外多家研究单位通过对一个四世同堂的中国家庭 7 位成员的研究,提出了一种将肠道菌群与宿主代谢表型变化相联系的“跨基因组学”研究方法,综合采用代谢组学、肠道元基因组学以及多变量统计学的方法对该家庭成员的粪便和尿液样品进行分析,即通过构建肠道菌群的 16S rRNA 基因克隆文库技术以及类群特异性的 PCR-DGGE 技术分析该家庭成员肠道菌群的多样性,采用核磁共振技术(NMR)分析尿液中代谢物的组成谱,然后结合多变量统计方法鉴定出与性别、年龄等相关的肠道细菌类群以及尿液代谢物。例如,粪便中的一种拟杆菌 *Bacteroides thetaio-taomicron* 在男性成员中比女性成员中多,尿液中的 3-aminoisobutyrate 的含量在男性中也明显高于女性。同时,我们还引入了“功能元基因组学(Functional metagenomics)”的概念,利用 PCA、OPLS-DA (Orthogonal projection to latent structures discriminant

analysis) 等多变量统计学的方法将反映肠道菌群结构的 PCR-DGGE 指纹图谱数据与反映宿主代谢变化的 NMR 代谢物组成谱数据加以关联,寻找肠道菌群结构与宿主代谢的共变化(Covariation)特征,挖掘人类肠道菌群与宿主代谢之间的密切关系,同时还可以鉴定出具有调节宿主代谢的重要功能菌,为进一步基于纯培养的肠道细菌功能研究奠定基础。采用上述方法,我们发现一种细菌 *Faecalibacterium prausnitzii* 与尿液中 8 种代谢物呈现共变化的特征,显示出其可能是一种具有重要生理功能的细菌,而事实上 *Faecalibacterium prausnitzii* 确实是一种重要的功能菌,它是肠道中产丁酸盐的主要类群,对于宿主的能量代谢、肠屏障以及宿主免疫等都具有重要的作用^[22, 45]。这种方法有助于理解宿主与共生微生物之间共生关系的分子基础,对于研发以肠道菌群为靶点的个性化药物与膳食干预方案、监控公众的健康状况、有效地预防疾病等都具有重要的意义。

二、人体系统生物学与中医药现代化研究

1. 人体系统生物学与中医药理论相辅相成

从上文的论述可以看出,人体系统生物学是从系统整体的角度认识生命过程的一种方法,这与中医药理论具有天然的相似性。中医采用“望”、“闻”、“问”、“切”等四诊方法对人体整体的临床信息进行采集,然后结合中医理论以及临床经验对疾

病进行诊断、分型和辨证论治;而类似的,人体系统生物学采用高通量、高精度的现代分析技术对人体血、尿、便等系统水平特征进行分析测定,然后采用模式识别等统计学的方法对疾病状态进行建模分析,从而可以实现对疾病的诊断和发生机制的研究(图1)。这种高度的一致性使得我们可以在人体系统生物学的理论框架下,采用代谢组学、元基因组学,乃至转录组学、蛋白质组学等系统生物学技术对中医临床诊断和治疗过程中患者血、尿、便样品进行动态的精细测定,然后结合有监督和无监督的模式识别等统计学方法,监测在中医诊断和治疗的过程中人体系统水平特性的变化规律,从而实现对中医理论以及中医药疗效的科学评价。

总之,人体系统生物学的研究方法适应中医药的特点,将人体系统生物学应用于中医药的现代化研究可以有效地克服中医药模糊性、复杂性以及经验性的不足,从而真正实现中医药的科学认识;另一方面,中医药理论几千年的深厚积淀也为人体系统生物学的发展提供了十分有利的客观条件。

2. 肠道菌群与中医药研究

整体观是中医理论的最为突出的特点之一,它注重从整体水平对人体进行认识,并在整体观的指导下进行辨证论治,从而实现疾病的预防和治疗。肠道菌群作为体内最大的微生态系统,是人体这一“超级生物体”的重要组成部分,与中医药之间必然存在着千丝万缕的联系。事实上,早在 20 世纪 80

年代严梅桢等人就已经开始研究肠道菌群与中医药的关系,他们通过灌服大剂量大黄造成中医脾虚小鼠模型,结果表明脾虚小鼠肠道菌群结构发生明显变化,乳酸杆菌以及双歧杆菌等有益菌均显著减少,采用健脾益气中药四君子汤治疗后可以使模型小鼠肠道菌群恢复到正常状态,初步显示出肠道菌群在中医理论以及中药疗效的发挥等方面的重要作用^[46]。随后,国内外的研究者从肠道菌群的角度对中医理论与中药作用机制等进行广泛的研究,取得了很好的成绩^[47-50]。

(1) 肠道菌群与中医理论。

从肠道菌群角度认识和理解中医理论,从而实现中医的科学化、国际化是中医药现代化的一个重要突破口。事实上,中医理

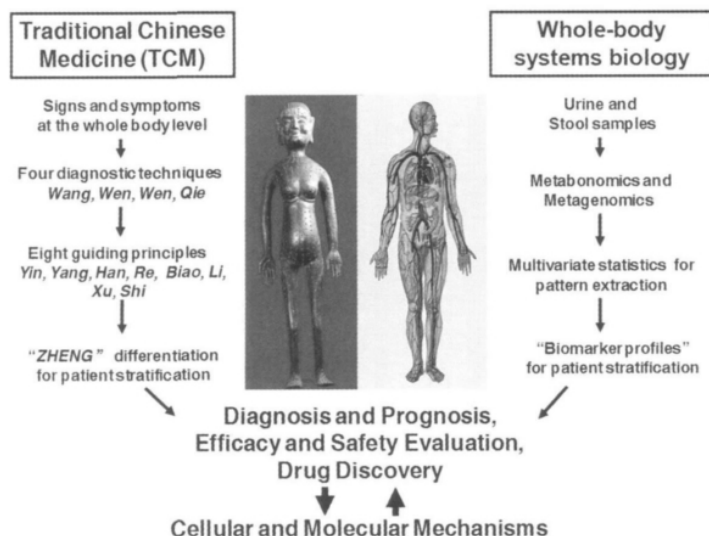


图1 人体系统生物学与中医药理论具有天然的一致性

论非常重视肠道在人体健康中的作用,自从我国微生物生态学创始人魏曦提出“微生物学很可能成为打开中医奥秘大门的一把钥匙”以来,国内很多学者对肠道微生物学与中医学之间的关系进行了研究和论述^[47-49 51 52],从而为中医理论的现代化提供了新的研究方向。

“脾胃学说”是中医学中与肠道菌群关系最为直接的理论之一。中医学的“脾胃”与西医的脾和胃不同,一般泛指人体的整个消化系统,其中主要包括胃肠道等器官。中医理论认为脾胃是“后天之本,气血生化之源”,显示出中医对胃肠道作用的重视程度。早在 20 世纪 90 年代初,很多学者就已经认识到消化道正常菌群与中医“脾”之间的密切联系^[53],认为如果肠道菌群的正常组合遭到破坏,就会出现胃肠不适、消化、吸收功能降低等症状,出现中医脾虚证的证候^[54]。研究者对脾虚泄泻病人进行了肠道菌群的初步研究表明,脾虚泄泻患者肠道中双歧杆菌含量及其与肠杆菌的比值(B/E)明显低于正常人^[55],采用中药健脾渗湿汤对其进行治疗,可以明显提高粪便中双歧杆菌的含量,显示出肠道菌群,尤其是双歧杆菌、肠杆菌的含量与脾虚泄泻证之间可能的内在联系^[56]。江月斐等^[57]对腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证与脾气虚证患者肠道菌群的初步研究也表明,与脾气虚证患者相比,脾胃湿热证患者肠道中革兰氏阳性菌的比例以及肠道菌群的密集度明显升高,而菌群多样性没有明显差异。另外,肠道菌群与中医药理论之间的密切联系还体现在中医病机理论等方面。李庆生等^[58]对“邪正相争”的病机理论进行了研究,他们以中医学中“邪正相争”较为激烈典型的肺系疾病常见病证作为临床与实验研究对象,得出肠道微生态的平衡以及在病原菌刺激下机体免疫系统正常的免疫应答能力是构成“正气”的重要因素,具体表现为肠道优势菌以有益菌为主,菌群密集度均衡、多样性明显,以及抗体 IgG、IgM、IgA 正常,CD4/CD8 比值正常和血清补体 C3 滴度正常。

总之,肠道菌群与中医药理论之间有着密切的联系,从肠道菌群的角度对中医药的理论进行科学的阐述必将大大促进中医药的现代化发展。

(2) 肠道菌群影响中医药的疗效与毒性。

中医药大多数为口服药物,而且很多药物成分

难以被人体吸收,直接进入胃肠道与肠道菌群相互作用,从而影响甚至决定中医药的疗效与毒性^[59]。一方面,肠道菌群可以作为天然的生物转化器,影响中医药疗效的发挥与毒性的改变;另一方面,肠道菌群还可以作为中医药的作用靶点,实现中医药对机体多靶点的治疗作用^[59]。

人参皂苷(Ginsenoside)是人参的主要活性成分,大量研究表明其具有抗炎、抗肿瘤等广泛的药理作用。但是,人参皂苷是一种难吸收的物质,自身并不具有任何生理活性,口服后直接进入肠道被肠道菌转化为人体可以吸收的物质。例如,人参皂苷 Rb1、Rb2、Rc 以及 Rd 可以在肠道菌的作用下去糖基形成 20-O-β-D-glu-copyranosyl-20(S)-protopanaxadiol (IH901),Re、Rg1 和 Rf 可被转化为原人参三醇(Protopanaxatriol),这些代谢产物进而可以通过肝肠循环进入机体发挥其抗肿瘤、抗炎等作用^[60-62]。大豆黄酮(Daidzein)是一种常见的中药活性成分,同时也是许多功能食品的主要成分,其功效的发挥同样也需要肠道菌群的参与,体外实验表明许多肠道细菌包括 *Clostridium* spp.、*Eubacterium ramulus* 以及 *Bifidobacterium* 等都可以参与大豆黄酮的代谢,将其转化为具有更强活性的雌马酚(Equol)和 O-desmethylangolensin(O-DMA)^[63]。赵宇峰等^[64-69]利用软电离串联质谱技术研究了具有抗炎、镇痛活性的乌头碱(Aconitine)和抗病毒、抗菌活性的牛蒡苷元(Arctigenin)在人肠内细菌中的生物转化机理。首次报道了乌头碱在人肠内菌群环境中产生 16-O-去甲基乌头碱、去氧乌头碱、16-O-去甲基去氧乌头碱等双酯型生物碱,后者可以进一步的被脱乙酰基、脱苯甲酰基、脱甲基、脱羟基以及酯化等产生新型的单酯型、双酯型和 100 余种脂类生物碱等转化产物,大大降低乌头碱的毒性。

肠道菌群不单影响着机体对药物等异源物质的代谢,还可以作为许多疾病尤其是代谢性疾病的致病因素。美国 Jeffery I. Gordon 课题组的研究表明肠道菌群在肥胖的发生过程中起到重要的作用,即肠道菌群可以通过抑制 *Fiaf* 基因的表达,抑制脂蛋白脂酶(LPL)的活性,从而影响宿主的能量代谢并促进脂肪细胞中三酰甘油的积累,引起肥胖的发生^[70]。法国法语鲁汶大学的 Patrice D. Cani 课题组以及本课题组的研究也表明肠道菌群在代谢性疾病

发生过程中起到决定性的作用,不当的饮食可以改变正常的肠道菌群结构,使得一些保护肠屏障的细菌减少,产内毒素的细菌增多,从而使得肠源性的内毒素进入血液,引发全身性、低水平的慢性炎症,而全身性、低水平的慢性炎症可以导致肥胖、胰岛素抵抗乃至糖尿病等代谢性疾病的发生^[8-9]。因此,肠道菌群还可以作为药物治疗或者饮食干预的作用靶点,这在中医药研究中也得到了比较多的应用。十全大补汤是一种非常著名的中药方剂,含有10种中草药成分,广泛用于乏力、贫血、风湿性关节炎以及肠道疾病等的治疗。近年来,日本的学者对十全大补汤(在日语中称为 Juzentaihoto)的作用机制表明它是通过调节肠道菌群的平衡来实现其对人体基因表达的调控以及降低肝脏切除手术后高水平血胺的作用^[70-71]。张艺磊等^[72-73]对银杏叶(Ginkgo leaf)提取物的调脂作用机制研究也发现银杏叶提取物可能是通过扶植肠道中双歧杆菌、乳杆菌等有益菌的生长繁殖而实现其对人或大鼠脂代谢的调节。

3. 代谢组学与中医药现代化研究

代谢组学(Metabonomics)是人体系统生物学最为重要的研究方法之一,其整体性、动态性以及描述对象的终端性等特性与中医药的整体观以及辩证论治等理论不谋而合,是中医药现代化研究的极好的切入点。代谢组学创始人 Jeremy K. Nicholson 教授也认为,代谢组学与有着几千年历史的中医学在许多方面有相近的属性,它们的有机结合将有力地推动中医药的现代化进程。

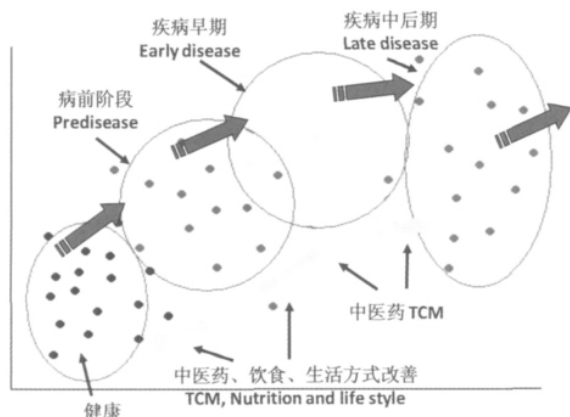


图2 疾病的发生发展以及转归过程中系统水平特性的变化轨迹

中医药通过多器官、多系统、多靶点的方式作用于人体,因而可以引起全身水平复杂的代谢网络变化,这种变化的最终表现就是人体内源性的代谢物组成的改变。而内源性代谢物组成谱的变化恰恰可以提供药物作用机理和作用靶点的信息。一方面,通过辨识和解析内源性代谢物组的变化,可以了解与生命体生理或病理状态相关的一系列生物学事件,甚至揭示生物标志物,从而促进中医“证”本质的研究、中医辨证的科学化和定量化,深层次理解中医脏象理论,预测疾病的发生。另一方面,通过追踪中药影响体内内源性代谢物组的组成和变化,可以整体性评价中药的疗效和安全性,阐明中药作用的机理与物质基础。因此,在国内外学者的推动下,代谢组学技术广泛应用于中医药的现代化研究,包括中药质量控制研究、中药作用模式与毒性及其机理的研究以及中医理论的科学阐述等^[74-75]。

上海交通大学 Chen 等^[30]将代谢组学技术用于“肾阳虚”动物模型的研究,即采用大剂量的氢化可的松诱导大鼠形成“肾阳虚”模型,采用基于气相色谱质谱联用技术(GC/MS)和多变量统计的代谢组学方法对模型形成过程中尿液代谢物组成谱的变化进行研究。结果表明,药物诱导可以显著改变大鼠尿液代谢物的组成,提高酪氨酸、色胺、多巴胺以及去甲肾上腺素等的含量,为“肾阳虚”的本质的研究提供更多的信息。随后,他们又采用基于液相色谱质谱联用技术(LC/MS)的代谢组学方法对马兜铃酸(Aristolochic acid)的神经毒性进行研究,结合模式识别以及先行判别分析等多变量统计方法鉴定出马兜铃酸可以明显增加同型半胱氨酸的形成以及叶酸循环,降低花生四烯酸的合成等,这为中药的毒性评价提供了一个科学有效的方法。该课题组的研究有力地证明了代谢组学技术在中医药理论及毒性等研究中的巨大应用价值,也大大地推动了代谢组学技术在中医药研究中的应用。

小檗碱(Berberine)是从中草药黄连以及小檗属植物中提取的一类异喹啉类生物碱,广泛应用于糖尿病、高血脂、炎症、心血管疾病、肿瘤、细菌和病毒感染、精神疾病、阿尔茨海默病、骨质疏松以及脑缺血性损伤等多种疾病的治疗^[76],尤其是其降糖降脂作用受到了国内外学者的广泛关注。为了研究小檗碱的作用机制,Cu 等^[34]采用超高效液相四级杆

飞行时间串联质谱(UPLC Q-TOF MS) 以及超高效液相单四级杆质谱技术(UPLC SQ MS) 对 60 个 II 型糖尿病患者小檗碱治疗前后血清样品进行代谢组学分析, 结合正交偏最小二乘判别分析(OSC-PLS-DA) 找出小檗碱治疗后血清代谢物组成的改变, 即游离脂肪酸的含量显著减少, 表明了小檗碱可能是通过下调机体高水平的游离脂肪酸而起到降糖降脂的作用。这进一步表明, 随着代谢组学仪器分析技术以及数据处理方法的不断发展和完善, 将代谢组学应用于中药作用机制等中医药研究必将大大推动中医药现代化的进程。

4. 基于功能元基因组学的中医药现代化研究方法

虽然代谢组学技术已经广泛应用于中医药现代化的研究, 国内外的研究者也逐渐地开始认识到肠道菌群与中医药之间的密切关系, 但是这些研究仍然比较零散, 没有形成一个完善、系统的研究思路。建立在人体系统生物学的理论框架下的系统、全面的中医药研究策略具有极其重要的意义。因此, 我们在总结现有中医药以及人体系统生物学研究的基础上, 提出了基于功能元基因组学的中医药研究方法。这一研究策略充分认识到肠道菌群在中医药疗效、毒性以及中医理论研究中的重要作用, 综合运用代谢组学、肠道元基因组学(Gut metagenomics) 以及生物信息学等技术对中医药进行系统而深入的研究, 从而有望为中医药现代化研究打开新的局面。

基于功能元基因组学的研究方法需要建立一个规模较大、设计合理的人群或动物实验, 采用代谢组学以及元基因组学技术监测在疾病的发生发展以及药物干预后转归过程中系统水平特性的动态变化(见图 2)。一方面, 可以通过比较健康对照组和疾病组的尿液和粪便代谢物谱和微生物谱, 结合模式识别等统计学方法将不同类型的人群划分至不同的系统空间, 并找出与临床生理生化指标以及中医四诊信息密切相关的代谢物与菌群标志物, 进而为中医证候等理论找出可能的生物学基础。另一方面, 通过对中医药干预前、干预中以及干预后的样品进行代谢组学和元基因组学分析, 在系统整体水平监测和评价中医药的疗效, 同样采用统计学方法将其划分至特定的系统空间, 观察在干预过程中系统位置的变化轨迹, 结合特异性的代谢物和肠道菌群变

化可以对中医药疗效进行全面客观的科学评价。

三、展 望

综上所述, 人体系统生物学可以在中医与西医之间架起一座沟通的桥梁, 从而不仅实现对中医理论的科学诠释, 而且可以推动西医向整体观的发展, 克服其局部深入但整体破碎的缺点, 最终有可能实现中医与西医的汇聚与融合, 为形成一种全新的医学模式做出贡献。目前, 国外医学、营养学等领域的专家与学者已经开始充分地认识到人体系统生物学的研究前景及其与中医药之间的天然的内在关系, 并已经在积极地吸收和应用中医药理论服务于人体系统生物学的研究。美国 NIH 等机构已经开始大规模支持中医药与肠道菌群的研究课题。面对这样的竞争局面, 我们应该何去何从? 正如系统生物学创始人 Leroy Hood 教授早在 2007 年所说的, 目前我们所面临的问题是: 我们能够让系统医学的技术力量与中医宝贵而丰富的传统结合在一起吗? 有谁能去推动和实现这种融合?

(谨以此文缅怀为中医药现代化研究做出杰出贡献的邹健强先生。)

参考文献

- 1 严永清. 中药现代研究的方法和思路. 北京: 化学工业出版社 2006.
- 2 贾伟, 赵立平, 陈竺. 系统生物医学: 中西医学研究的汇聚. 世界科学技术-中医药现代化 2007 9(2) : 1 ~ 5.
- 3 Nicholson J. K. Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology. *Mol Syst Biol* 2006 2 : 52.
- 4 Bruggeman F. J. , H. V. Westerhoff. The nature of systems biology. *Trends in Microbiology* 2007 15(1) : 45 ~ 50.
- 5 Hammond D. The science of synthesis: Exploring the social implications of general systems theory. Univ of Oklahoma Pr. 2003.
- 6 Zhao J. , J. Shen. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted preventive healthcare. *Journal of biotechnology* 2010.
- 7 唐惠儒, 王玉兰. 代谢组研究. 生命科学 2007 19(3) : 272 ~ 280.
- 8 Zhang J. , Zhang M. , Wang S *et al.* Interactions between gut microbiota host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *The ISME Journal* 2009 4(2) : 232 ~ 241.
- 9 Cani P. , Bibiloni R. , Knauf C. *et al.* Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes* 2008 57(6) : 1470.
- 10 Ley R. , Turnbaugh P. , Klein S. *et al.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006 444(7122) : 1022 ~ 1023.
- 11 Li M. , Wang BH. , Zhang MH *et al.* Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences* 2008 ,105(6) :2117.
- 12 O'Hara ,A .F. Shanahan. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO re-ports* 2006 ,7(7) :688.
 - 13 Guarner F. J. Malagelada. Gut flora in health and disease. *The Lan-cet* 2003 ,361(9356) : 512 ~ 519.
 - 14 Qin J. ,Li R. ,Raes J. A human gut microbial gene catalogue estab-lished by metagenomic sequencing. *Nature* ,2010 ,464(7285) :59 ~ 65.
 - 15 The Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium. A Catalog of Reference Genomes from the Human Microbiome. *Science* , 2010 ,328(5981) :994 ~ 999.
 - 16 Zhao J. L. Genomics: The tale of our other genome. *Nature* 2010 ,465 (7300) :879 ~ 880.
 - 17 Lederberg ,J. Infectious history. *Science* ,2000 ,288 (5464) : 287 ~ 293.
 - 18 Turnbaugh P. ,Ley R. ,Mahowald M .*et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006 , 444(7122) :1027.
 - 19 Backhed F. ,Hao Ding ,Ting Wang ,*et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ,101 :15718 ~ 15723.
 - 20 Dicksved J. ,Halfvarson J. ,Rosenquist M. *et al.* Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *The ISME Journal* 2008 ,2(7) :716 ~ 727.
 - 21 Manichanh C. ,Rigottier-Gois L. ,Bonnaud E. *et al.* Reduced diversi-ty of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006 ,55(2) :205.
 - 22 Sokol H. ,Pigneur B. ,Watterlot L. *et al.* Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut micro-biota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008 ,105(43) :16731.
 - 23 Scanlan P. D. ,Shannhan F. ,Clune Y. *et al.* Culture-independent a-nalysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Envi-ronmental Microbiology* 2008 ,10(3) :789 ~ 798.
 - 24 Wei H. ,Dong L. ,Wang T. L. *et al.* Structural shifts of gut microbiota as surrogate endpoints for monitoring host health changes induced by carcinogen exposure. *FEMS microbiology ecology* 2010.
 - 25 Larsen N. ,Vongensen F. ,Berg F. *et al.* Gut Microbiota in Human A-Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *Plos One* 2010 ,5(2) :e9085.
 - 26 Vijay-Kumar M. ,Aitken J. ,Carvalho F. *et al.* Metabolic Syndrome and Altered Gut Microbiota in Mice Lacking Toll-Like Receptor 5. *Science* 2010 ,328(5975) :228 ~ 231.
 - 27 Zhang M. ,Zhang M. ,Zhang C. *et al.* Pattern extraction of structural responses of gut microbiota to rotavirus infection via multivariate sta-tistical analysis of clone library data. *FEMS microbiology ecology* , 2009 ,70(2) :21 ~ 29.
 - 28 Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006 , 444(7121) :860 ~ 867.
 - 29 Nicholson J. K. ,J. C. Linton ,E. Holmes. 'Metabonomics': under-standing the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* ,1999 ,29(11) :1181 ~ 1189.
 - 30 Chen M. ,Su M. ,Zhao L. *et al.* Metabonomic Study of Aristolochic Acid-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Journal of Proteome Research* , 2006 ,5(4) :995 ~ 1002.
 - 31 Linton J. ,E. Holmes ,J. Nicholson. Metabonomics techniques and applications to pharmaceutical research & development. *Pharmaceu-tical research* 2006 ,23(6) :1075 ~ 1088.
 - 32 Clayton T. ,Linton J. ,Cloarec O. *et al.* Pharmaco-metabonomic phe-notyping and personalized drug treatment. *Nature* 2006 ,440(7087) : 1073 ~ 1077.
 - 33 Linton J. C. ,Keun H. C. ,Ebbels T. M. *et al.* The Consortium for Metabo-nomic Toxicology (COMET) : aims ,activities and achievements. *Pharmacogenomics* 2005 ,6(7) :691 ~ 699.
 - 34 Gu Y. ,Zhang Y. ,Shi X. *et al.* Effect of traditional Chinese medicine berberine on type 2 diabetes based on comprehensive metabonomics. *Talanta* 2010 ,81(3) :766 ~ 772.
 - 35 Brindle J. ,Antti H. ,Holmes E. *et al.* Rapid and noninvasive diagno-sis of the presence and severity of coronary heart disease using ¹H-NMR-based metabonomics. *Nature medicine* ,2002 ,8 (12) : 1439 ~ 1445.
 - 36 Beger R. ,Schnackenberg L. ,Holland R. *et al.* Metabonomic models of human pancreatic cancer using ¹D proton NMR spectra of lipids in plasma. *Metabolomics* 2006 ,2(3) :125 ~ 134.
 - 37 Constantinou M. ,Papakonstantinou E. ,Spraul M. *et al.* ¹H NMR-based metabonomics for the diagnosis of inborn errors of metabolism in urine. *Analytica Chimica Acta* 2005 ,542(2) :169 ~ 177.
 - 38 Holmes E. ,Loo R. ,Stamler J. *et al.* Human metabolic phenotype di-versity and its association with diet and blood pressure. *Nature* , 2008 ,453(7193) :396 ~ 400.
 - 39 Rezzi S. ,Ramadan Z. ,Kochhar S. Nutritional metabonomics: applica-tions and perspectives. *J. Proteome Res* 2007 ,6(2) :513 ~ 525.
 - 40 Stella C. ,Beckwith-Hall B. ,Cloarec O. *et al.* Susceptibility of human metabolic phenotypes to dietary modulation. *J. Proteome Res* 2006 ,5 (10) :2780 ~ 2788.
 - 41 Rezzi S. ,Ramadan Z. ,Martin F. P. *et al.* Human metabolic pheno-types link directly to specific dietary preferences in healthy individu-als. *J. Proteome Res* 2007 ,6(11) :4469 ~ 4477.
 - 42 Law W. ,Huang P. Y. ,Ong E. *et al.* Metabonomics investigation of human urine after ingestion of green tea with gas chromatography/ mass spectrometry ,liquid chromatography/mass spectrometry and ¹H NMR spectroscopy. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* , 2008 ,22(16) :2436 ~ 2446.
 - 43 Barton R. ,Nicholson J. ,Elliott P. *et al.* High-throughput ¹H NMR-based metabolic analysis of human serum and urine for large-scale epidemiological studies: validation study. *International journal of epi-demiology* 2008 ,37(Suppl 1) :i31 ~ i40.
 - 44 Qiu Y. P. ,Cai G. X. ,Su M. M. *et al.* Serum Metabolite Profiling of Human Colorectal Cancer Using GC-TOFMS and UPLC-QTOFMS. *Journal of Proteome Research* 2009 ,8(10) :4844 ~ 4850.
 - 45 Pryde S. E. ,Duncan S. H. ,Hold G. L. *et al.* The microbiology of bu-tyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiology Letters* , 2002 ,217(2) :133 ~ 139.
 - 46 严梅桢. 四君子汤对实验性脾虚小鼠肠道菌群的影响. *中国微生-态学杂志* ,1989 ,1(1) :40 ~ 43.
 - 47 江月斐 劳绍贤. 胃肠道微生态与中医药研究概况. *中国中西医-结合消化杂志* 2003 ,11(3) :188 ~ 190.
 - 48 郑静 王刚. 胃肠道微生态与中医基础理论. *陕西中医学院学报* ,

- 2007 30(1):10~12.
- 49 张声生, 杨静. 胃肠道微生物学中西医结合研究进展. 世界华人消化杂志 2008 16(28):3135~3138.
- 50 Li H., Zhou M., Jia W. Traditional Chinese medicine: balancing the gut ecosystem. *Phytotherapy Research* 2009 23(9):1332~1335.
- 51 姜良铎, 焦扬, 张喆. 中医正邪理论与微生态学关系初探. 陕西中医 2006 27(8):970~971.
- 52 郭静, 陈文慧, 袁嘉丽. 微生态学在中医基础理论研究中的运用. 现代中西医结合杂志 2006 15(20):2875~2876.
- 53 王占国. 中医“脾”与消化道正常菌群. 中国微生态学杂志, 1991 3(2):65~68.
- 54 郭芳. 脾胃学说的现代认识. 河南中医药学刊, 1998 13(2):2~5.
- 55 吴三明, 张万岱. 脾虚泄泻患者肠道微生物学的初步研究. 中国中西医结合脾胃杂志, 1996 4(4):203~204.
- 56 卢林, 杨景云, 李丹红. 健脾渗湿汤对脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌部菌群影响的研究. 中国微生态学杂志 2007 19(5):439~440.
- 57 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 等. 腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证与脾气虚证肠道微生态初步研究. 福建中医学院学报, 2005 15(2):1~3.
- 58 李庆生, 袁嘉丽, 陈文慧. 中医学“正气”应包括微生态与免疫平衡. 云南中医学院学报 2005 28(1):1~7.
- 59 Jia W., Li H. K., Zhao L. P., *et al.* Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008 7(2):123~129.
- 60 Lee J. Y., Shin J. W., Chun K. S., *et al.* Antitumor promotional effects of a novel intestinal bacterial metabolite (IH-901) derived from the protopanaxadiol-type ginsenosides in mouse skin. *Carcinogenesis*, 2005 26(2):359.
- 61 王毅, 刘铁汉, 王巍, 等. 肠内菌群对人参皂苷 Rg1 的代谢转化作用的研究. 中国中药杂志 2001 26(2):188~190.
- 62 Lee J., Lee E., Kim D., *et al.* Studies on absorption, distribution and metabolism of ginseng in humans after oral administration. *Journal of ethnopharmacology* 2009 122(1):143~148.
- 63 Atkinson C., C. L. Frankenfeld J. W. Lampe. Gut Bacterial Metabolism of the Soy Isoflavone Daidzein: Exploring the Relevance to Human Health. *Exp. Biol. Med.* 2005 230(3):155~170.
- 64 赵宇峰, 宋凤瑞, 王曦烨, 等. 16-O-去甲基乌头碱的生物转化及电喷雾质谱研究. 化学学报 2008 5:525~530.
- 65 赵宇峰, 宋凤瑞, 国新华, 等. 利用软电离质谱技术研究乌头碱在肠内细菌中的生物转化. 高等学校化学学报, 2008 (01):55~59.
- 66 赵宇峰, 宋凤瑞, 赵立平, 等. 牛蒡苷元的生物转化及电喷雾质谱研究. 化学学报 2009 (10):1123~1126.
- 67 赵宇峰, 宋凤瑞, 越皓, 等. 乌头碱的代谢产物去氧乌头碱的生物转化及其电喷雾串联质谱. 高等学校化学学报 2007 (11):2051~2055.
- 68 赵宇峰, 宋凤瑞, 越皓, 等. 16-O-去甲基去氧乌头碱在肠内细菌中的生物转化研究. 分析化学 2007 (12):1711~1715.
- 69 Jin J. S., Zhao Y. F., Nakamura N., *et al.* Isolation and characterization of a human intestinal bacterium, *Eubacterium* sp. ARC-2, capable of demethylating arctigenin in the essential metabolic process to enterolactone. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 2007 30(5):904~911.
- 70 Kato M., Ishige A., Anjiki N., *et al.* Effect of herbal medicine Juzen-taihoto on hepatic and intestinal heat shock gene expression requires intestinal microflora in mouse. *World J Gastroenterol* 2007 13(16):2289~2297.
- 71 Imazu Y., Imazu Y., Tsuiji K., *et al.* Juzentaihoto reduces post-partial hepatectomy hyperammonemia by stabilizing intestinal microbiota. *Journal of Traditional Medicines* 2006 23(6):208~215.
- 72 张磊艺, 杨景云, 王立波. 银杏叶提取物对糖尿病大鼠脂质代谢及肠道正常菌群的影响. 中国微生态学杂志 2004 16(3):147~148.
- 73 张磊艺, 王学翔, 杨景云. 银杏叶提取物对高血脂症调脂机制的新探. 中国微生态学杂志 2003 15(6):342~344.
- 74 Lao Y., M. J., G. Jiang, L. Yan. Application of metabonomic analytical techniques in the modernization and toxicology research of traditional Chinese medicine. *British Journal of Pharmacology* 2009 157(7):1128~1141.
- 75 van der Kooy F., Maltese F., Choi Y. H., *et al.* Quality Control of Herbal Material and Phytopharmaceuticals with MS and NMR Based Metabolic Fingerprinting. *Planta Med* 2009 75(07):763~775.
- 76 Li B., W. L. Zhu K. X. Chen. Advances in the study of berberine and its derivatives. *Yaoxue Xuebao* 2008 43(8):773~787.

Whole-Body Systems Biology Based on Functional Metagenomics—New Opportunity for the Modernization of Traditional Chinese Medicine

Zhang Xu¹, Zhao Yufeng², Hu Yiyang³, Liu Ping^{4,5}, Zhao Liping^{1,2}

(1. Department of Biological Sciences, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China;

2. Shanghai Centre for Systems Biomedicine, Shanghai 200240, China;

3. Shuguang Hospital Attached with Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

4. Shanghai Traditional Chinese Medicine Research Institute, Shanghai 201203, China;

5. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) is a medical system with its own theoretical framework focusing on functions at the whole-body level. TCM has accumulated abundant clinical experiences. However, TCM approaches

are empirical and the signs it reads can not be communicated in molecular language with modern medicine. Whole-body systems biology regards human body as a “superorganism”, which is consisted of cells of both human and symbiotic microorganisms. Taking advantage of “-omic” technologies, biological information in urine, fecal and blood samples can be profiled as emergent functions of the complex human system for the understanding of its dynamics in disease and health. This top-down systems biology emphasizes the function of gut microbiota in human health. The whole-body systems biology not only assesses human health with molecular-based methods, but also has the holistic approach as TCM. Thus, this method can be served as a bridge between TCM and the western medical science. This paper summarized concepts, methodologies, clinical application and advantage of whole-body systems biology. Hence, functional metagenomics has been proposed as a new research strategy for the modernization of TCM.

Keywords: Whole-body systems biology, modernization of traditional Chinese medicine, gut microbiota, functional metagenomics

(责任编辑: 李沙沙 张志华 责任译审: 王 晶)