

· 专家论坛 ·

后基因组时代的统一医药学
——展望 21 世纪复杂性科学的一个新前沿(一)

侯 灿

旧话重提,毛泽东同志 20 世纪 50 年代提出中西医结合创造统一新医药学以来,一直存有两种截然不同的观点:以中国中医药学会学术部主任论文《论中西医的不可通约性》⁽¹⁾为代表的不可通约论认为,“人类医学需要中西医共存”、“不可能相互通约结合为一”;以祝世讷⁽²⁾、李福利⁽³⁾和张斌⁽⁴⁾等为代表的另一派认为中西医可结合而达成统一。笔者支持后一观点即可通约论,但也部分支持不可通约论,即如果中医药学按其原来面目原封不动,那就不可通约(incommensurable,即缺少共同尺度无法比较)。因此笔者认为要实现中西医结合的统一医药学,关键之一是中医药学的现代化,即给中医药学的理论概念、疗效及其机制赋予现代科学内涵。

本文试图探讨中医药学如何利用后基因组时代的研究成果实现现代化的某些方面,并从复杂性科学角度理解基因组学的“现代性的局限性”,论述中西医结合统一医药学成为 21 世纪复杂性科学一个新前沿的可能性。

1 后基因组学为中医药学现代化缔造绝好契机

两年前中国科学院人类基因组中心杨焕明教授指出:基因组学是中医药学现代化的一个切入点⁽⁵⁾。如果说前 10 年基因组学的核心是基因组的测序和作图,那么现在以功能基因组学和蛋白质组学为核心的后基因组时代(postgenomic era)将更为中医药学现代化缔造新的绝好契机。

中医药学是唯象科学,其理论是一种自洽的法则和原理系统,通过无数实践或多或少被证实从而可以用来解释(反映)人体某些整体水平的规律和本质。由于它尚未与现代科学结合并未用现代科学概念表述,大大影响其普适性。充分利用后基因组时代的科研成果给它赋予现代最前沿的科学内涵,既可提高其普适性,又可使其掌握的规律和本质更具体更深刻。而且由于它的疗效主要来源于人体黑箱系统的辨识和控制,通过后基因组实验技术揭示其分子机制,除解决中医药治病知其然不知其所以然的困惑,还有可能发现

人体及其疾病的新规律新本质(例如发现孤儿受体的配体及其作用)。

例如,阴阳学说是中医理论核心,大量功能基因组学和蛋白质组学材料支持这一论点。如 bcl-2 与 BAX 这对基因及其产物的失衡是细胞凋亡过度或不足所致疾病的分子机制之一;恶性肿瘤是抑癌基因突变失活或癌基因激活导致的癌基因与抑癌基因统一性的破坏;哮喘是 T 淋巴细胞亚群 TH₁ 基因与 TH₂ 基因统一性的破坏;血管退行性病变是血管生成素 Ang 1 基因与 Ang 2 基因统一性的破坏,等等。

又如,正邪是中医理论特别是诊断治疗学的基本概念。去年 4 月德国出版了由 37 位学者撰写的专著《对抗疾病的基因》⁽⁶⁾,报道了局限艾滋病病毒的人类基因、抗老年性黄斑退变基因、抗肿瘤形成基因、抗肥胖基因、抗动脉粥样硬化基因、保护心脏的载脂蛋白基因、保护血管内皮细胞的基因、抗疟疾的基因,等等。可考虑中医扶正祛邪是否与之有关。

中药复方配伍治病一般认为是多靶点起作用。通过可包容成千上万基因或蛋白质的生物芯片等技术,测定治疗前后的基因表达谱及蛋白质谱⁽⁷⁾,可能揭示通过哪些靶点起作用。

蛋白质是基因表达后发挥功能作用的产物,非常重要⁽⁸⁾。因为基因表达受多重因素调控,有基因存在不一定意味着就会有一个对应的蛋白质⁽⁹⁾,所以不能只看基因表达谱(gene expression pattern),更要看蛋白质谱,特别是蛋白质—蛋白质相互作用的分子谱(molecular profile),对中医复方研究更重要,前不久报道的所谓“连坐法”(guilt-by-association)⁽¹⁰⁾的酵母双杂交检测技术(yeast-two-hybrid assay)^(11,12)可加以揭示。

中药复方能调控某些关键性功能基因已有若干报道,但复方如何通过信号转导途径发挥其疗效,笔者尚未见报道。按信号转导级联成分大都为蛋白质(如受体、G 蛋白、激酶、转录因子),故测定蛋白质—蛋白质相互作用的连坐法,也可用于揭示复方对细胞内信号转导发挥作用的分子机制(包括有可能发现新的药靶)。新近国外已有用该法探讨全细胞信号转导及代谢途径的文献报道⁽¹³⁾,可供参考。

辨证论治——个体化诊治是中医的精华。现在有

学者认为应建立证的基因表达谱⁽¹⁴⁾,以揭示证的实质。另有学者认为基因表达谱也许将是把西医的“病”与中医的“证”统一起来的“连结点”⁽⁵⁾。笔者认为,从遗传学角度看,“证”和“病”都是通过病人不同性状特征反映出来的“表型”(phenotype),但其具体的基因型与表型的关系(genotype-phenotype relationship)可能不尽相同,有待研究。“证”是中医在临床中辨识的整体层次的表型,相当于西医的“临床表型”(clinical phenotype)⁽¹⁵⁾。西医的“病”则既有整体层次的临床表型的描述,如根据 Parkinson 氏病的统一临床量表(UPDRS)检测同一疾病不同类型的临床表型的差异⁽¹⁶⁾;也有从细胞组织基因表达层次描述“病”的“分子表型”(molecular phenotype)⁽¹⁷⁾。后基因组时代发展特点之一是从基因组学到蛋白质组学到目前的“表型学”(phenomics)⁽¹⁸⁾,因此中医“证”实质研究可加以借鉴。但看来应注意的是,中医因时、因地、因人制宜加上反映病因、性状、部位、范围、动态等要素的临床表型要比西医“病”的临床表型内容丰富得多。目前西医除个别(如本文参考文献第 16 条用临床量表检测临床表型外,大多数仅用个别判定临床结局(outcome assessment)的次要结局指标(替代终点指标 surrogate end point indicator),这些指标不易反映对象本质联系而易误导⁽¹⁹⁾。如本文参考文献第 15 条研究家族性 Alzheimer 氏病 APP、presenil-1 及 presenil-2 基因突变对临床表型的影响时仅用发病年龄与死亡年龄作终点指标。

遗传学早有定论:基因产物必须在细胞内环境中发挥功能,细胞必须与其他细胞相互作用,机体必须在多变化的环境中生存,因此基因表达及作为结果产生的表型常是通过个体基因型与内外环境相互作用而被修饰和改变⁽²⁰⁾。最新文献也认为,很多人类常见病代表着我们的基因组与环境毕生相互作用的一种积累,预测基因在复杂疾病过程中与环境的相互作用是一种令人气馁的任务⁽²¹⁾。由上可见,基因型与表型不总是一一对应。因此单纯以基因表达谱作为“证”的实质或作为“证”“病”的连结点似欠全面。当然,基因决定的最初产物与末端产物(表型)之间还存在有很多生理、病理生理过程及其相应的生化反应,因此作为逐步深化对证实质的认识,初步从基因表达谱入手是可以的。

新近发现,影响人与人之间差异的分子背景有基因序列中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs, 读作 snips)、核苷酸被新碱基插入(insertion, 缩写 I)或原有碱基的缺失(deletion, 缩写 D)。SNPs 就是在不同人的基因序列中某单个核苷酸

的一个碱基有所不同,从而造成不同人之间对疾病易感性或对药物反应性的差异。目前已完成含有 142 万个 SNPs 的人类基因组序列差异的图谱^(22,23),可供中医“证”的研究免费使用。但有学者认为 SNPs 并不等同于疾病易感等位基因;认为从疾病表型预测相应的危险基因型是有条件的,因为表型与基因型之间存在着“一对众多”的关系(one-to-many relationship)⁽²⁴⁾。这是利用以上 SNPs 材料研究中医“证”时要注意的地方。

随着基因组技术和计算机科学进展引发的信息革命,西方学者设想未来医学应是“个性化医学”(personalized medicine,不是我们常说的“个体化医学”individualized medicine)。这种医学主张一个人出生时就给他记录下他的基因型(genotyping),并送往安全的数据库,以后他的医生即可根据他是否有某病的疾病基因或易感基因以及与药物反应性有关的基因,通过计算机分析(如用机器人分析 DNA 芯片检测的结果)为他制订有针对性的合理措施,建立计算诊断学和计算预测学(computational diagnostics and computational prognostics)⁽²⁵⁾。我们可从中汲取其合理部分,使中医辨证论治的个体化医学更加深化,并提高证的可测性。

中药的安全性一直是西方国家政府特别关注的问题。新近国外出现的毒理基因组学(toxicogenomics)用含有人类基因组的 DNA 芯片检测有毒化合物对哪些基因起作用⁽²⁶⁾。中药“无毒不是药”,但经复方配伍或炮制加上辨证用药(不同基因型的个体可能对毒物有不同反应性),根据这些情况再使用毒理基因组学方法,对中药安全性可得出更符合实际的结论(目前国外常将单味中药的毒性外推而全盘否定所有含有该药但经配伍的复方)。

上述现代化过程将产生大量数据。“数据不是知识”(Data is not knowledge)⁽²⁷⁾,必须靠多学科的帮助,特别是生物信息学(Bioinformatics)从数据库中发掘的知识(data mining),包括找出新的药靶^(28,29)。生物信息学还可通过比较,找出整体的人与整体的模式生物间分子谱的异同⁽³⁰⁾,从而有可能为证的动物模型研究开拓一条新路。(待续)

参 考 文 献

1. 李致重.论中西医的不可通约性.“中医药迎接新世纪学术论坛”报告.香港:2000 年 12 月 28 日.
2. 祝世讷.中医学差异与交融.北京:人民卫生出版社,2000:65—90.
3. 李福利.统一医学.见:李喜先主编.21 世纪 100 个科学难

- 题. 长春: 吉林人民出版社, 1998: 648—663.
4. 张 斌. 全息医学论——关于中西统一医学的 7 天思考. 深圳: 海天出版社, 1999.
 5. 杨焕明. 基因组学——中医药学现代化的一个切入点. 中国中医药报 1999 年 4 月 26 日.
 6. Boulyjenkov V, Berg K, Christen Y(eds). Genes and resistance to disease. Berlin: Springer, 2000.
 7. Lockhart DJ, Winzeler EA. Genomics, gene expression and DNA array. Nature 2000;405:827—835.
 8. Eisenberg D, Marotte EM, Xenarios I. Protein function in the post-genomic era. Nature 2000;405:823—826.
 9. Tupler R, Perini G, Green MR. Expressing the human genome. Nature 2001;409:832—833.
 10. Oliver S. Guilt-by-association goes global. Nature 2000;403:601—603.
 11. Uetz P, Giot L, Cagney G, et al. A comprehensive analysis of protein-protein interactions in *Saccharomyces cerevisiae*. Nature 2000;403:623—627.
 12. Rain JC, Selig L, Reuse HD, et al. The protein-protein interaction map of *Helicobacter pylori*. Nature 2001;409:211—215.
 13. Legrain P, Selig L. Genome-wide protein interaction map using two-hybrid system. FEBS-Lett 2000;480(1):32—36.
 14. 沈自尹. 21 世纪——中西医结合走向后基因组时代. 中国中西医结合杂志 2000;20(11):808—809.
 15. Lippa CF, Swearer JM, Kane KJ, et al. Familial Alzheimer's disease site of mutation influences clinical phenotype. Ann Neurol 2000;48(3):276—279.
 16. Papapetropoulos S, Paschalis A, Athanasiadou A, et al. Clinical phenotype in patient with (alpha) synuclein Parkinson's disease living in Greece in comparison with patients with sporadic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurgery Psychiatr 2001;70(5):662.
 17. Sehl PD, Tai JTN, Hillan KJ, et al. Application of cDNA microarrays in determining molecular phenotype in cardiac growth, development, and response to injury. Circulation 2000;101:1990—1999.
 18. Editorial. Genomics, proteomics, and now phenomics. Brit J Ophthalmol 2000;84(2):129.
 19. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: Are we being misled? Ann Intern Med 1996;125:605—613.
 20. Klug WS, Cummings MR. Concepts of Genetics. Columbus: CE Merrill publ, 1983:81—89.
 21. Peltonen L, McKusick VA. Dissecting human disease in the postgenomic era. Science 2001;291:1224—1229.
 22. The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature 2001;409:928—932.
 23. Chakravasti A. To a future of genetic medicine. Nature 2001;409:822—823.
 24. Weiss KM, Terwilliger JD. How many disease does it take to map a gene with SNPs? Nature Genetics 2000;26:151—157.
 25. Sander C. Genomic medicine and the future of health care. Science 2000;287:1977—1978.
 26. Lovett RA. Toxicologists brace for genomics revolution. Science 2000;289:536—537.
 27. Editorial. The changing face of biomedical research? Nature Medicine 2000;6(2):113.
 28. Roos DS. Bioinformatics—Trying to swim in a sea of data. Science 2001;291:1260—1261.
 29. Gaasterland T, Bekiranov S. Making the most of microarray data. Nature Genetics 2000;24:204—206.
 30. Howard K. The bioinformatics gold rush. Scientific American 2000;283(1):46—51.

(收稿: 2001-10-15)

· 书 讯 ·

李连达著《中医药研究》出版

《中医药研究》著者李连达为中国中医研究院首席研究员、全国政协委员、国家新药审评委员及保健食品审评委员、国家药典委员会常务委员。从事中医药研究及中西医结合研究 45 年, 先后发表学术论文 230 多篇, 曾获国家各级科技进步奖 20 项, 主持或参加中药新药研究 70 多种, 其中 20 多种已获批准生产。

著者将 45 年的实践经验, 刻苦钻研的心得、体会及科研成果, 汇编成册。包括理论研究、实验研究及临床研究 3 大部分, 特别是在中药研究及新药研制方面有详细的论述, 全书 125 万字, 内容丰富, 科学实用, 是从事中医药医疗、科研、教学、生产, 特别是从事中西医结合、中药研究及新药开发者不可多得的参考书。

该书定价: 98 元, 款到立即寄书。出版者: 科学技术文献出版社。地址: 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/邮编: 100038。图书发行部电话: (010)68514035(传真), (010)68514009。图书邮购部电话: (010)68515381, (010)68515544-2172。网址: <http://www.stdph.com> E-mail: stdph@istic.ac.cn; stdph@public.sti.ac.cn