

· 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(二)

侯 灿

2 “现代性的局限性”——基因决定论面临的困惑和挑战

如上所述,后基因组时代的研究成果将为中医药学现代化缔造绝好契机,将为中西医结合建立统一医药学奠定牢固基础。但也应该认识到,现代性也有局限性。正如李政道教授指出的“仅是基因并不能解开生命之谜,生命是宏观的^{〔31〕}”。美国《科学》杂志 1999 年 4 月 2 日出版复杂系统专刊,其编辑部导言“超越还原论(Beyond Reductionism)”就直截了当指出现代基因组学还原论方法的不足,指出:“还原论的缺点越来越明显,主要是信息过载和过分简单化,从而可能需要把整合性提上议事日程(integrative agenda)以补充占支配地位的还原论方法^{〔32〕}”。复杂性科学家 Cilliers 也撰文指出现代还原论分析方法的局限性,认为“更仔细考察复杂系统的特性可显示分析方法在处理复杂性时的局限性……对复杂系统的分析即将部分从系统分割出来永远会造成严重的歪曲^{〔33〕}”。

去年英国《自然》杂志功能基因组学专刊中“扩展基因组空间”的作者强调功能基因组学的长远目标是要了解各部件放回去是如何一起工作而构成一个有功能的整体(from function to integration)而不能只看到基因组功能^{〔34〕}。

基于还原论的基因决定论面临的无法解释的事实举例如下:

2.1 不同基因突变可导致相同的临床表现(临床表型)。如 Alzheimer 氏病的 APP 基因、presenil-1 基因或 presenil-2 基因的突变可导致临床无法区分的 Alzheimer 氏病^{〔35〕}。

2.2 基因外改变(epigenetic change),即影响表型而不改变基因型的变化,也即不改变遗传信息而导致细胞遗传性质改变的变化。如抑癌基因的启动子区域(不是基因本身)的异常甲基化可导致抑癌基因不能表达而发生癌肿,但抑癌基因本身没有改变^{〔36〕}。基因外遗传学(epigenetics)以至基因组外遗传学(epigenomics)研究特别是它在肿瘤发生及转移中的作用已成为热门课题^{〔37-39〕}。

2.3 转入同一基因在不同个体表达可不相同。

如两姐妹同患缺乏腺苷脱氨酶(ADA)基因所致严重联合免疫缺陷病(SCID),给她俩转入 ADA 基因,一人表达为 0.1%,另一人为 60%^{〔40〕}。

还可举出更多事例,但归根结蒂,就像分子生物学家 Mauron 博士在近日《科学》杂志上撰文批评人类基因组序列检测完成后出现的“基因组形而上学”(指将基因组片面看成是决定人的个体性的核心,而把外部的影响当成偶然事件)^{〔41〕}一样,我们的对象是人,人是钱学森教授指出的“开放的复杂巨系统^{〔42〕}”。人包括可还原和不可还原、随机和确定、线性和非线性、有序和混沌……不能单纯用还原方法,应同时使用复杂系统的研究方法。

英国《自然》杂志今年 3 月也出版了复杂系统专刊^{〔43〕}。

中医药学是数千年针对活着的整体的人及病人而形成的复杂性医药学,与还原论为主要研究手段的基因组学和西医其它合理内容紧密结合,既可克服现代基因组学研究方法的局限性,又有望解决人体既有可还原又有不可还原成分的问题,从而可获对人体全面而深刻的认识。

3 中医药学是针对开放复杂巨系统——人及其疾病的复杂性医药学

中医药学可以认为是一门复杂性医药学,笔者暂且称它为“医学复杂性科学”(medical complexology)。

首先,中医药学数千年来通过实践和理论思维以无数活着的整体开放复杂巨系统的人及其健康与疾病作为认识和改造的对象。

其次,中医药学的形成主要通过人体黑箱试错法以及多输入—多输出状态变量系统分析法^{〔44〕}。

黑箱方法是现代控制论处理其内部结构不清楚但需了解其特性或状态的复杂系统时使用的方法^{〔45〕}。不了解人体黑箱内部结构的细节是中医的不足,但在完整的人体黑箱上采用试错法却有可能在个体的“诸多关系的总和”上,在未被支离破碎分割开从而不至于被歪曲的复杂系统上,在机体“多样性的统一”上把握某些整体的本质(只要确有疗效,即输入与输出存在因果关系),这是中医药学的长处。何况试错法(“神农尝百草日遇七十毒”)又是科学哲学权威波普尔(Popper)

大力倡导的“证伪”(“否定”)的科学方法⁽⁴⁶⁾。中医早就自发采用的多输入—多输出状态变量系统分析法又是 20 世纪 60 年代才出现的现代控制论处理复杂系统的系统分析法。因此,从科学方法论角度可以认为中医学是把握人这一开放复杂巨系统的医药学。

第三,中医学具有很多复杂系统的特征,因而更有利于对付人体复杂巨系统。

复杂性科学家 Cilliers 1998 年曾列举复杂系统的若干特征⁽³³⁾。这些特征中医学几乎全都具备。

例如(1)系统由大量动力学相互作用的基本组分所组成(中医五脏六腑、五行相生相克、营、卫、气、血、精、气、神、阴阳互根、正邪相争……恒动观)。(2)系统中的相互作用是信息的传递(经络信息通道、经气信息……)。(3)相互作用是非线性的(针刺微小刺激可“牵一发而动全身”、“重阴必阳,重阳必阴”、“重热则寒……重寒则热”……)。(4)相互作用具有反馈机制环(五脏五行相生、相克、相乘、相侮……)。(5)远离热力学平衡,开放性,经常吸取能量流以维持系统的自组织和生存(耗散结构。“脾为后天之本”、“脾主运化”、“得谷者昌,失谷者亡”。开放性:“人与天地相参”、“因于天时……大病乃成”、“毋逆天时,是谓至治”、“天地合气,命之曰人”……)。(6)层次性(“心为君主之官……”)。(7)时间序列性(子午流注、五运六气……)。

4 中西医结合创建统一医药学,为 21 世纪复杂性科学开拓一个新前沿

复杂性科学是 21 世纪新兴的科学,目前涉及的范围很广,已开始渗透到物理、生物和社会三大层次,但生物层次中仅以脑的复杂性为标志,并未将医学作为一门学科列入议事日程⁽⁴⁷⁾。笔者认为,通过以上努力,深化原有的中西医结合,将现代化并有所新发现的我国传统复杂性医药学与西医现有一切合理先进内容结合的统一医药学,可以为上述生物层次的复杂性科学开拓一个新标志、新前沿。

实现上述中西医的统一,从哲学高度看就是分析与综合的辩证统一。如恩格斯所说:“没有分析就没有综合”。因为通过分析可从错综复杂的现象中、从事物诸多属性中发现某些本质属性,明确对象产生和存在的某些根据,通过综合可把已分解的对象作为有机的整体并在它与其他事物的必然联系中把握对象的规律性⁽⁴⁸⁾。综合必须有分析为基础,传统中医药的现代化就是为它提供可以有的基础。

《科学美国人》杂志资深作家 Horgan 曾悲观地认为,复杂系统的定义有 31 个之多,怎能让研究者创立统一的理论?笔者认为美国《科学》杂志的简明定

义可以接受,即复杂系统是这样的系统:通过对它的组成部分的了解不能对它的特性做出完全的解释⁽³²⁾。如本文第一、二节所述,基因型与表型的不一一对应以及基因决定论不能解释的事实等,说明西医虽有丰富的分析得来的基因组学知识,仍需整体性、系统性和复杂性的中医学的补充和统一。

诺贝尔物理奖获得者盖尔曼(Gell-Mann)在他的《夸克与美洲豹——简单性与复杂性的巧遇》一书中把基本粒子夸克比作简单性,美洲豹比作复杂性⁽⁵⁰⁾。可否把《科学》杂志评其为“过分简单化”的基因组学比作相对简单性,中医学比作复杂性,从而把两者的结合比作简单性与复杂性的整合?

统一医药学作为以开放复杂巨系统的人为对象的科学,其研究方法还有待探索和发明。

正如叶鑫生教授等指出的,传统中医学大多数定性内容没有足够的定量分析的支持,宏观层次的认识缺少微观层次的基础,概括的理论缺少精确的阐述⁽⁵¹⁾,因此单独采用原封不动的造成上述缺陷的传统中医学的研究方法难以完成统一的任务。

钱学森教授 1990 年提出的定性与定量相结合的综合集成方法,是“现在能用、唯一能有效处理开放的复杂巨系统的方法”⁽⁴²⁾。其实质是将科学理论、经验知识和专家判断相结合,提出经验性的假设,再用经验数据和资料以及模型对其确实性进行检测,经过定量计算及反复对比,最后形成结论的方法⁽⁵²⁾。其中如经验、专家判断、经验性假设的提出以及经验数据资料的积累,传统中医学专家将大有可为。

对复杂性和简单性关系有浓厚兴趣的盖尔曼在论及复杂系统整体与系统各层次间联系的研究时曾指出:科学工作者不仅要研究各层次上的那些定律,同时还要从上而下及由下向上地在它们之间建构阶梯……在心理学与生物学之间建构阶梯时,最好的策略是不但要从底部向上,而且要从顶部往下进行考察⁽⁵³⁾。

现实的人体生命科学中确有这种“从上而下”与“从下向上”建构阶梯或进行考察的事例。这也应是简单性与复杂性整合统一的新医药学可以采用的方法。

“由下向上”或“从底部向上”的研究有从基因序列→基因组序列→基因组表达谱(也称转录物组 transcriptome⁽⁵⁴⁾,是细胞表型的主要决定簇⁽⁷⁾)→蛋白质组→代谢物组(metabolome)→模块细胞生物学(modular biology,认为细胞功能诸如信号转导等是若干由很多种类分子相互作用构成的“模块”module如核糖体所组成)⁽⁵⁵⁾→整合生物学(integrative biology)→临床表型(包括行为表型)⁽⁵⁶⁾。从基因组学研究行为是未来

研究方向之一⁽⁶⁰⁾。近日整合基因组学与蛋白质组学方法探讨代谢网络⁽⁶¹⁾,都是由下向上的研究。再往上可能出现“天人合一”的宇观医学。

反向遗传学(reverse genetics)使基因突变、敲除(knockout)、敲倒(knockdown,使该基因受抑制)或敲入(knockin),然后观察其表型的变化,也是由下向上的研究方法。相反,正向遗传学(forward genetics)从表型(包括中医的证)了解基因型的变化,则是“由上而下”建构阶梯的例子。

传统中医药学特别重视人的生存质量⁽⁵⁷⁾,它通过四诊进行的辨证论治,以及西医根据患者生存质量进行临床结局研究的方法,是目前最好的“从顶部往下进行考察”的方法。再往下可以对若干带整体性网络进行考察。如神经网络、神经—内分泌—免疫网络、细胞因子网络⁽⁵⁸⁾、代谢网络^(59,61)……然后再往下,通过模块生物学(包括胞内信号转导)、蛋白组学、转录物组学(transcriptomics)、基因表达谱、基因组序列。再往下可从量子水平考察,如目前已有量子生物学、量子药理学,未来可能出现量子病理生理学。

从目前“向下”、“向上”的研究中看来,还有一个阶梯与阶梯之间的中间地带需要考察。其中将很有意义的中间地带或中间道路(the middle way)是宏观与微观之间即“介观”(mesoscopic)这一地带⁽⁶²⁾,目前仅有少量生物物理学文献,未见医学应用方面的文献,如只有 DNA 内部动力学的介观描述⁽⁶³⁾之类文献。统一医药学的深入研究特别是探讨传统中医药学的疗效机制时可能揭示这一中间地带的一些奥秘,可能为创立“介观医学”(mesoscopic medicine,主要在纳米尺度上的医学)做贡献。

中西医结合的统一医学也将是一门“后现代医学”。让我们坚定信心,加倍努力,共同迎接它的早日到来。

参 考 文 献

- 李政道. 展望 21 世纪科学发展前景. 见 21 世纪 100 个科学难题. 长春:吉林人民出版社,1998:1—5.
- Gallagher R, Appenzeller T. Beyond reductionism. Science 1999;284:79.
- Cilliers P. Complexity and Postmodernism——understanding complex systems. London: Routledge, 1998:3—5 24.
- Vukmirovic OG, Tilghma SM. Exploring genome space. Nature 2000;405:820—822.
- Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. Nature 2000;405:857—865.
- Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis——epigenetics joins genetics. TIG 2000;16(4):168—173.
- Gasser M, Paro R, Stewart F, et al. The genetics of epigenetics. Cell Mol Life Sci 1998;54:1—5.
- Beck S, Olek K, Walter J. From Genomics to epigenomics: a loftier view of life. Nat Biotechnol 1999;17:1144.
- Momparler RL, Bovenzi V. DNA methylation and cancer. J Cell Physiol 2000;184:145—154.
- Crystal RG. Transfer of genes to human: early lessons and obstacles to success. Science 1995;270:404—409.
- Mauron A. Is the genome the secular equivalent of the soul? Science 2001;291:831—837.
- 钱学森, 于景元, 戴汝为. 一个科学新领域——开放的复杂巨系统及其方法论. 新华文摘 1990(5):167—171.
- Zipmelis K. Nature insight: Complex systems. Nature 2001;410:241.
- 侯 灿. 从科学方法论看中西医结合. 见:季钟朴, 侯灿, 陈维养主编. 中西医结合研究思路与方法学. 上海:上海科学技术出版社, 1985:10—24.
- WR·艾什比(张理京译). 控制论导论. 北京:科学技术出版社, 1965:86—118.
- 刘放桐, 李 莉, 黄颂杰等. 现代西方哲学. 修订本(下). 北京:人民出版社, 1981:792—795.
- 国家自然科学基金委员会政策局. 复杂系统与复杂性科学. 科学时报 2000 年 7 月 21 日.
- 逻辑学辞典. 长春:吉林人民出版社, 1983:91—92.
- Horgan J. From complexity to perplexity. Scientific American 1995;272:74—79.
- [美]M·盖尔曼(杨建邺, 李淑莲译). 夸克与美洲豹——简单性和复杂性的巧遇. 长沙:湖南科学技术出版社, 1999:11—12.
- 叶鑫生, 孙 悦, 吕爱平. 对中医学基础理论现代研究的几点思考. 科学时报. 2000 年 8 月 14 日.
- 成思危. 试论科学的融合(代序). 见:成思危主编. 复杂性科学探索. 北京:民主与建设出版社, 1999:9—10.
- [美]M·盖尔曼(杨建邺, 李淑莲译). 夸克与美洲豹——简单性和复杂性的巧遇. 长沙:湖南科学技术出版社, 1999:112, 116.
- Caron H, Van Schaik B, Van de Mee M, et al. The human transcriptome map: Clustering of highly expressed genes in chromosomal domains. Science 2001;291:1289—1292.
- Hartwell LH, Hopfield Jj, Leiber S, et al. From molecular to modular cell biology. Nature 1999;402:C47—C52.
- Crawley JN. Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests. Brain Res 1999;835:18—26.
- 刘凤斌, 方积乾. 中医与生存质量. 见:方积乾主编. 生存质

量测定方法及应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 33—47.

58. Balkwill F (ed). The Cytokine Network. London: Oxford Univ Press 2000.

59. Ray LB. The science of signal transduction. Science 1999; 284: 755—756.

60. McGuffin P, Riley B, Plomin R. Toward behavioral genomics. Science 2001; 291: 1232—1249.

61. Ideker T, Thorsson V, Ransh JA, et al. Integrated genomic

and proteomic analysis of a systematically perturbed metabolic network. Science 2001; 292: 929—934.

62. Laughlin RB, Pines D, Schmalian J, et al. The middle way. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(1): 32—37.

63. Bruant N, Flatters D, Lavery R, et al. From atomic to mesoscopic descriptions of the internal dynamics of DNA. Biophys J 1999; 77: 2366—2376.

(全文完)
(收稿 2001-10-15)

心肝宝胶囊与复方丹参颗粒冲剂合用抗肝纤维化的疗效观察

张步锁

我们将虫草菌丝制剂心肝宝胶囊与复方丹参颗粒冲剂合用治疗慢性乙型肝炎(慢乙肝),并与单用甘利欣治疗作比较,观察临床疗效和对血清肝纤维化指标的影响。

临床资料 1998 年 1 月~1999 年 12 月在我院就诊的轻、中度慢乙肝患者 90 例。诊断符合 1995 年北京第五次全国传染病寄生虫病学术会议讨论修订的标准[中华内科杂志 1995; 34(11): 788—791]。治疗组及对照组各 45 例,因故中断而退出者治疗组 3 例,对照组 5 例,实际完成观察例数为治疗组 42 例,对照组 40 例。治疗组 42 例中,男性 38 例,女性 4 例,年龄 18~48 岁,平均(26.4±3.0)岁;病程 2~11 年,平均(6.2±1.3)年,慢性轻度 20 例,慢性中度 22 例。对照组 40 例,男性 37 例,女性 3 例,年龄 18~46 岁,平均(24.2±2.9)岁,病程 1.5~11 年,平均(6.0±1.2)年,慢性轻度 20 例,慢性中度 20 例。两组资料比较,差异无显著性($P>0.05$)。

治疗方法 治疗组服用心肝宝胶囊(河北保定药业有限公司生产,每粒 0.25g),每次 5 粒,每日 3 次;复方丹参颗粒冲剂(江苏康缘制药有限责任公司生产,主要成分:丹参浸膏、三七、冰片,每包 1.6g),每次 2 包,每日 3 次,连用 3 个月。对照组服用甘利欣胶囊(连云港天晴制药厂产品),每次 150mg,每日 3 次,连用 3 个月。两组均可使用维生素类药物,但不使用其他

抗病毒、抗纤维化及免疫调节药物。

观察项目 治疗前后观察患者症状、体征、肝功能、乙肝血清标志物及肝纤维化指标。血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)检测试剂由上海放射免疫所提供,层粘蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)检测试剂由海军总医院提供。

统计学处理 组间差异比较分别采用 χ^2 检验, t 检验。

结果 肝功能改善情况 疗程结束后,治疗组及对照组谷丙转氨酶(ALT 正常值 $<25\text{u/L}$)的复常率分别为 83.3%(35/42 例)与 72.5%(29/40 例);总胆红素(SB 正常值 $<17.1\mu\text{mol/L}$)的复常率分别为 81.8%(18/22 例)与 78.9%(15/19 例),两组比较, $P>0.05$ 。白蛋白/球蛋白(A/G 正常值 1.5~2.0)比值的复常率分别为 63.2%(12/19 例)与 25.0%(4/16 例),两组比较差异有显著性, $P<0.05$ 。疗程结束时两组均有少数患者 HBeAg 和 HBV-DNA 阴转,但两组间无统计学方面的差异。两组治疗前后各项肝纤维化检测指标比较差异均有显著性($P<0.05$),两组治疗后比较差异也有显著性($P<0.01$)。见表 1。

药物不良反应 对照组有 3 例患者出现头晕及腹部不适感,但都不影响继续治疗而完成疗程。治疗组无任何药物不良反应。两组患者血、尿常规及肾功能检查均未见不良影响。

表 1 治疗前后两组肝纤维化指标变化 ($\mu\text{g/L}$ $\bar{x}\pm s$)

组别		PⅢP	HA	LN	Ⅳ-C
治疗	疗前	35.91±11.24	328.69±111.29	168.62±38.79	160.12±38.79
(42)	疗后	15.65±6.96*△	149.94±78.77*△	74.92±39.26*△	85.55±32.52*△
对照	疗前	34.71±9.27	314.82±102.76	159.75±29.28	155.48±41.61
(40)	疗后	26.58±8.05*	235.75±90.78*	101.56±21.81*	129.21±28.73*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$ ()内为例数

讨论 心肝宝胶囊由冬虫夏草头孢菌丝所组成,该药能提高机体免疫功能,加强对病毒的清除能力,保护肝细胞而间接抑制肝纤维化的发生发展。通过抑制总胶原,特别是 I、Ⅲ型胶原在肝内的沉积,而且能使已形成的胶原重新溶解和吸收。丹参的抗氧化和抗纤维化作用已被证实。据认为丹参能明显减少肝内胶原和层粘蛋白含量,抑制贮脂细胞转化成为纤

维细胞,增强胶原酶活性,促进Ⅳ-C降解,而减少肝内胶原沉积,并能促进已形成的肝纤维组织重新吸收。本观察结果表明,治疗组血清肝纤维化指标较对照组下降明显,治疗组在保护肝功能稳定,提高血清白蛋白水平方面优于对照组。因此,认为心肝宝和复方丹参的联合应用,可减轻肝细胞损伤,促进肝功能恢复,减缓慢性肝炎向肝硬化的发展。

(收稿 2001-03-05 修回 2001-10-22)