

蛋白质组学与中医证实质研究

余宗阳¹ 杜建²

21 世纪是生物学世纪, 生物学已成为科学的前沿, 而分子生物学又是生命科学的带头学科, 重组 DNA 技术、基因芯片技术、蛋白芯片技术在基础医学和临床医学领域的应用与开发, 人类基因组计划 (HGP) 的实现, 蛋白质组学的研究等等, 正日新月异地改变人类对医学传统的认识, 极大地促进了生命医学的发展。相比之下, 随着基因组、蛋白组时代的到来, 中医自身面临着的存在与发展的形势却日趋严峻。中医学发展具有里程碑意义的张仲景、金元四大家、叶天士时代所构建的中医基础理论, 在现代医学面前却因其裹足不前而面临着巨大的冲击和挑战。作为中医基础理论研究的基石——证实质研究, 也在这近 40 年中因忙于“相关性”、“阐释性”研究等而陷入不可自拔的地步。生存与发展成为中医学面临的紧迫问题, 如何正确面对研究中存在的问题和前瞻性把握医学发展走向, 乃是决定中医在新世纪命运和地位的关键。

1 证认知的发展与存在的问题 我们知道, 证是疾病发展过程中所出现的病理产物。无论从它的认识伊始, 至张仲景确立的辨证论治、金元四大家提出各自主张、吴又可的“戾气”学说、叶天士的“卫气营血”等, 都是建立在“援物比类”方法及假说探索方法之上, 是一种形象的认知模式。现代认知科学研究结果表明, 形象思维的形象识别与认知是由人脑形成的识别模式完成的, 不同类型的形象思维要相应地建立不同的形象识别模式^[1]。因而, 传统证的认识不可避免地会陷入主观化倾向。清末民初掀起了“中西汇通”、“衷中参西”、“中体西用”热潮, 在一定程度上为证的现代化的认知揭开了序幕。60 年代来, 国内开展了肾的证实质研究及后来关于脾的证实质研究, 借鉴现代医学发展经验, 将分析还原法引进中医证实质研究, 开辟了微观辨证的先河^[2]。这种认知方式试图从现代医学相应指标与中医证的相关性出发, 把证的实质归结为解剖结构的异常或特定物质的变化。其结果, 凡在具体研究中认定对其证有特异性的指标, 在整体上看均是不特异的, 并且无论是一证一指标、多证一指标, 还是一证多指标的本质研究, 都存在着不容忽视的倾向性、机械

性问题^[3]。近 20 年发展起来的混沌学, 用动力学的混沌原理探讨形态发生和“类比取象”。它由简单的决定论方程而导致随机的不可预测的混沌现象, 其中又蕴涵着分型结构, 实现的是从数→形的转变^[4]。此外, 郭子光教授提出用分析综合法弥补分析还原的不足, 这种方法, 既能比较充分反映事物的整体特性, 又能较恰当反映组成整体的各层次、各部分的特性及其相互联系和影响, 很符合现代系统论的思路和中医整体观的特点^[5]。这两种方法从实体结构理念来探讨中医证的物质存在性, 应该说具有一定的时代先进性。但作为证存在的另一主体特征——功能性, 用物质结构原理来描述, 难于阐述作为功能性的证所具有的运动性、过程性的特点。因而, 有人提出用功能性定量方法研究中医证的功能态。这类研究在保存了定量这把实现确定性描述的尺子的同时, 从结构转向功能, 从描述固定的转向描述活动的, 在此基础上, 可以进行量化分级^[6]。这种以功能性量化的描述取代对结构的确定性描述, 实质上是一种黑箱子方法的一种, 有人也称之为聚类分析法^[4]。这种方法与中医的整体分析、由表及里、四诊合参有一定的近似, 也比较令人接受。但是, 这种方法在动物模型的功能模拟研究方面, 没有“实体结构相同”原则指导, 没有明确其表现功能的物质, 是不可能造出与对象实体结构和功能完全相符的模式, 不利于中医实验基础研究^[7]。

因而, 解决 21 世纪中医学证的实质研究的发展问题, 其关键是如何在认知方式上实现“实体结构”和“功能模拟”协同研究的突破。

2 蛋白组学应用于证实质研究的可行性 著名科学家钱学森说: 发展中医学只有一条道路, 要用强大的现代科学体系来使中医从古代的自然哲学式的、思辨式的论述解脱出来。要换装, 变成用现代科学语言表达的唯一象理论^[8]。随着分子生物学领域研究进一步的深入, 人类基因组计划和后基因组时代、蛋白组时代将主领 21 世纪生命科学的旋律。将蛋白组学应用于证实质研究, 这一方法是否可行, 我们从以下几方面进行探讨。

2.1 认知上的可行性 就证的内涵分析, 它不仅是一种病理产物, 而且是一种过程性或阶段性的功能态。作为病理产物, 它同样应具有物质结构基础, 有相当的自稳性, 但它又不同于终极性的病理产物, 因为它

作者单位: 1. 南京军区福州总医院肿瘤中医科 (福州 350025);

2. 福建中医学院

通讯作者: 余宗阳, Tel: 0591 - 2859444, E-mail: yuzy527@Yahoo.

com. cn 万方数据

同时具有功能的过程性或活动性的特点。回顾我们曾尝试的各种研究方法所带来的困惑,我们知道在 21 世纪要想揭示证的本质,其关键在于如何应用现代科学技术开辟一条新的途径,这一途径应既能符合“实体结构”原则要求揭示证这一病理产物的物质实体,又能遵循“功能模拟”原则探索其外在的和潜在的表现规律。抛开前者,势必由于功能的不稳性导致研究的混乱无序,抓不到问题的关键,找不到表现功能的“密码子”,甚至陷入“海市蜃楼”的境界。抛开后者,盲目地对证进行物质结构还原分析,势必重蹈覆辙,陷入机械化的地步。要同时具备这两方面的协同,笔者认为,蛋白质组学将是这一领域的最佳切入点。蛋白质组学(Proteome)是近几年来,随着人类基因组计划即将完成和后基因组时代即将到来而提出的,其不仅研究蛋白质的构象,更重要的是进一步阐明不同的蛋白质、不同的构象功能的表现。它不是单纯从蛋白的个体进行研究,而是从人体的整个蛋白质,即在蛋白质组的基础上进行研究。我们知道,蛋白质是人体功能表现的物质载体。当内、外环境变化时,人体“应变系统”产生各种因变活动,包括各种症状表现,这些反映实质上是人体蛋白质正常或异常功能的宏观表现形式。证的初始内涵其实为各种症状归纳、综合而来,这些症状集中体现了证的功能性。因而,将蛋白质组学应用于“证”的研究,不仅能明确反映一系列症状的物质背景,而且能进一步了解不同蛋白组分的在证表现的差异和激烈程度,从而沟通了“实体结构”和“功能模拟”的桥梁,符合了证自身特有的认知方式。

2.2 技术上的可行性 蛋白质研究,是一个艰巨的生物工程。当 Patricko Farrell 发明了双向凝胶电泳(two dimensional gel electrophoresis, 2D gel electrophoresis)后,人们为之鼓舞。近来新的质谱测定法(mass spectrometry, MS)诞生后,两种基本技术:激光脱吸附质谱测定法(laser desorption mass spectrometry)以及电喷雾质谱测定法(electrospray mass spectrometry)分别得以发展,使大规模、自动化蛋白质图片斑点识别成为可能。尤其是近年来诞生的蛋白芯片技术,将蛋白质大规模、自动化识别的可能变为现实。随着计量化学、统计物理学、信息学的发展,生物信息学家 Amos Bairoch 和 Appel 发展了一种蛋白质专业分析系统(the Expert Protein Analysis System, ExPASy),该系统将 Geneva 2D gel 数据库与 SWISS-PROT 蛋白质序列数据库联网,帮助研究者从蛋白质序列预测其功能,开始了大规模、自动化蛋白质分析^[9]。分析化学的迅猛发展,生物信息技术日新月异

的突破,相关学科的交叉渗透,为蛋白质组学应用于证研究奠定了技术基础。

此外,自 1990 年正式启动 HGP 以来,基因组研究预计在 2005 年之前完成基因组的测序工作^[10]。HGP 所提供的遗传图、物理图、转录图与序列图,组成了不同层次的最终为分子水平的人类的“第二张解剖图”,这将为蛋白质组学研究奠定了强大的基础。基因-蛋白质组学的定位克隆、候选克隆(candidate cloning)与功能克隆(functional cloning)技术,单克隆抗体和 ELISA 技术在体外诊断的应用,PCR 技术,反义 RNA 法、RFLP 法、酶性核酸等技术方法发展迅速,逐步为证实质的“物质结构”与“功能模拟”协同研究创造条件。

因而,前瞻性的探索——将蛋白质组学应用于证实质研究,无论从证认知的方法学上看,还是从技术研究方面,都是可行的。

3 蛋白质组学引入证实质研究的优势

首先,从方法论和认识论的思潮来看,人类的认识经历了整体直观和整体思辨式的、分析还原式的,到建立在分析还原方法基础上的系统方法 3 个阶段。历经近半个世纪证实质研究的经验告诉我们,直观式的、思辨式的方法论不适应时代的要求,分析还原式的方法对证进行“肢解”不能揭示证整体的本质,作为相对独立的一个系统的证只能用系统的语言来表达。而蛋白质组学应用于系统的证的研究,通过蛋白质芯片技术或建立蛋白质序列数据库,对各个症状、证进行蛋白质组分分析,明确各种病不同证之间的蛋白质组分的异同,在此分析还原的基础上进行综合归纳,概括其共性与个性。因而,蛋白质组学引入证实质研究,其实是用一种特殊系统语言对证的实质进行表达。

其次,将蛋白质组学引入证实质研究更符合证研究自身的特点。唯物论告诉我们,世界上没有不表现功能的物质,也没有不依附物质而存在的功能。证在相当长的一段时间里一直被误认为是一种“功能态”,这很大程度上是由于忽略了它的物质性所致。因而,对作为功能的物质载体——蛋白质进行整体性研究,可以跨越了单纯实体结构研究或功能模拟研究证实质的局限性,而且,由于内、外环境的影响,蛋白质的功能表现可表现出一过性或阶段性或持续性的特点,这些特点正符合证功能的的活动性、过程性特点。将蛋白质组学引入证实质研究,更有利于动态地揭示同一个研究对象不同时期的变动性,更符合证研究自身的特点。

第三,将蛋白质组学引入证实质研究,有利促进中医证型实验学的发育。中医学之所以长期止步不前,其

中一个很重要的方面应归属于基础理论的滞后。要发展自己的理论基础,离不开实验室研究。作为实验室工作的首要问题——动物实验模型问题,在中医的证型研究方面几乎还是一片处女地,这就大大限制了证研究的发展。为什么?其关键的原因是找不到有效的诱发功能的物质载体,从而不能准确地、可重复性地进行功能模拟。而将蛋白组学引入证实质研究,可从功能表现的具体形式寻找其物质根源——蛋白质组分,然后针对需要模拟的功能形态进行基因-蛋白质的干预。这样能确保功能模拟的准确性和重复性,提高中医证型的实验室研究水平,对中医基础理论研究无疑是巨大的促动。

回首过去,中医证实质研究走过坎坷而艰辛的历程,但收效甚微,眺望未来,21 世纪的生命科学将由人类基因组计划和后基因组时代、蛋白组计划、生物信息学、生命科学数字化等部分组成^[11]。在这世纪之初,中医证实质研究如果不采用先进的方法论指导,如果不用现代科学技术完善自己,如果不用前瞻性的眼光看待未来,必将死路一条。具有“实体结构”和“功能模拟”特质的蛋白组学引入中医证的研究,不仅具有鲜明的时代性、科学性,而且将是揭示证实质的最佳切入点。

参 考 文 献

- 1 刘家祥.“象”与中医思维的研究. 医学与哲学 1997;18(1):22.
Liu JX. Study of “Xiang” and Chinese medicine thinking. Med Philosophy 1997;18(1):22.
- 2 谭世发,苏晓玲.关于中医现代化的几点构想. 中国中医药科技 1996;12(3):33—35.
Tan SF, Su XL. Discussion on TCM modernization. Chin J Tradit Med Sci Technol 1996;12(3):33—35.
- 3 梁茂新.证本质研究的困扰和启迪. 医学与哲学 1989(7):

1.

Liang MX. Trouble and edification from research of essence of syndrome. Med Philosophy 1989(7):1.

- 4 张维波.数学在中医现代化中的意义. 中国中医基础医学杂志 1998;4(6):59—62.
Zhang WB. Significance of the maths in TCM's modernization. China J Basic Med Tradit Chin Med 1998;4(6):59—62.
- 5 郭子光.中医现代化几个问题之我见. 成都中医药大学学报 1998;21(3):1—4.
Guo ZG. My opinions on several problems of TCM's modernization. J Chengdu Univ Tradit Chin Med 1998;21(3):1—4.
- 6 刘天君.中医现代化研究的功能性定量方法. 中国中医基础医学杂志 1998;4(2):27—29.
Liu TJ. Functional quantitative studies about the TCM. Chin J Basic Med Tradit Chin Med 1998;4(2):27—29.
- 7 钱学森.论人体科学. 北京:人民军医出版社,1988:299—300.
Qian XS. Discussion on human body science. People's Military Medical Press, 1988:299—300.
- 8 袁冰.中医理论模型的科学化——中医现代化的哲学思考之一. 北京中医药学报 2000;23(3):5—9.
Yuan B. Modernization of models of TCM theories —— one of philosophy things on the modernization of TCM. J Beijing Chin Med 2000;23(3):5—9.
- 9 Rachel Nowak. Entering the postgenome era. Sciencel 1995;270:368.
- 10 Patricia Kahn. From genome to proteome: looking at a cell's protein. Sciencel 1995;270:369.
- 11 谭文斌,朱定尔.迎接 21 世纪生命科学的新时代——基因组与蛋白组计划时代. 医学与哲学 1998;19(9):499—452.
Tan WB, Zhu DE. Meeting the 21st century and opening a new era of life science —— a century of genome and proteome. Med Philosophy 1998;19(9):499—452.

(收稿 2003-10-08 修回 2004-07-25)

《江苏中医药》杂志由江苏省中医药学会、江苏省中西医结合学会主办,江苏省卫生厅主管。本刊着力宣传党的中医政策,传播中医药的新成果、新经验,适于中医及中西医结合医疗、教学、科研人员阅读。本刊设有特约专稿、博士论坛、学术探讨、老中医经验、临床报道、医案医话、针灸推拿、中医教学、实验研究、综述等栏目。《江苏中医药》杂志为月刊,每月 5 日出版,国内外公开发行。采用国际标准大 16 开,正文 64 页,每期定价 6 元,全年定价 72 元,邮发代号:28-8,也可直接汇款至编辑部订阅。地址:江苏省南京市汉中路 282 号;邮编:210029;电话:025-86612950,86617285;传真:025-86556817。万方数据

《中国民间疗法》是由国家中医药管理局主管,中国中医药出版社与中国民间中医医药研究开发协会联合主办的中医药期刊,国内外公开发行。辟有老中医经验、独特疗法、秘方验法、专科临床、专病报道、民族医药、针灸经络、推拿按摩、中西医结合、养生保健、内病外治、古方今用、家庭医生等栏目。《中国民间疗法》月刊,正文 64 页,每册定价 6.80 元,全年定价 81.60 元,邮发代号 82-695,各地邮电局(所)均办理订阅。确因从当地邮局订阅困难者,可直接从本刊邮购,免邮费全年定价 81.60 元。邮购地址:北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 1602《中国民间疗法》编辑部,邮编 100013,电话:(010)64405732。E-mail: mjlf@cptcm.com