

· 学术探讨 ·

系统生物学和中医证的研究

沈自尹

摘要 对自 15 世纪下半叶以来科学思想和科学方法论的回顾,阐明还原论是研究存在的科学,而涌现论则是生成的观点,科学的态度是把还原论和整体论结合起来,指出系统生物学理论和分子生物学相结合,以及数学建模的方法是生命科学研究的新趋势,而“证”的研究正好和这个处于科学前沿、综合程度很强的系统生物学理论相结合,将几十年来用还原论方法在分子水平的研究成果用生物数学方法进行系统整合,将再次把“证”的研究推向科学前沿。

关键词 系统生物学;还原论;涌现论;中医证;数学建模

Study on Systematic Biology and Syndrome of Traditional Chinese Medicine SHEN Zi-yin *Institute of Integrated Traditional and Western Medicine, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai (200040)*

The ideas and methodology of science since the later half of 15th century were reviewed in this article. It was indicated that reduction theory is the science studying existence, mainly the components and nature of things, and emergency theory is the science studying production, mainly involved in the production of new things, the scientific attitude in research work is to combine these two theories (the reductionism and holism). The author also pointed out that the combination of systematic biology with molecular biology, and the application of mathematical modeling are the new trend in research of life science. Research of “syndrome”, a professional TCM term, is just consistent with this located at scientific frontier and highly comprehensive systematic biological theory. The integration of findings at molecular level obtained during the last several decades by reduction theory will push the research of “Syndrome” into the scientific frontier again.

Key words systematic biology; reduction theory; emergency theory; TCM syndrome; mathematical modeling

古代中国和古希腊都把自然界当作一个统一体,用自发的系统概念考察自然现象,从整体角度说明部分与整体的关系,例如阴阳五行学说和天人合一,中医对于即使是一个局部的病变都要结合全身情况来考虑。古代辩证唯物的哲学思想包含了系统思想的萌芽。但由于对这一整体各个细节缺乏认识能力,因而对整体性和统一性的认识是不完全、不深刻的。

15 世纪下半叶,近代科学兴起,自然科学从近代科学汲取了分析研究的实验方法,把自然界的细节从总的自然联系中抽出来分门别类地研究形成形而上学自然观,把自然界看作彼此不相依赖的各个事物或各

个现象的偶然堆积),还有牛顿力学问世以来,还原论的研究方法主宰了现代科学的众多领域,生物学和医学就是从整体到器官、组织、细胞、不断细分到分子生物学,甚至着力于生物单分子行为研究,是近 10 年国际上的热门课题。从唯物的历史观来看,这是时代的需要,无论形而上学的思维方式或是还原论的研究方法,在深入的、细节的考察方面它比古代笼统的整体观是一个进步。

19 世纪上半叶,自然科学取得了一系列伟大成就,为马克思、恩格斯提出的辩证唯物思想“物质世界是由无数相互联系、相互依赖、相互制约、相互作用的事物和过程所形成的统一整体”提供了丰富的素材和坚实的基础。辩证唯物主义体现的物质世界普遍联系及其整体性思想,也就是系统思想。

20 世纪由于生产力的巨大发展,出现了许多大型、复杂的工程技术,都要求从整体上加以解决,系统科学便应运而生了。40 年代出现的系统论、运筹论、

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 904090010),上海市科委重点基础研究基金项目(No. 04JC14090)

作者单位:复旦大学附属华山医院中西医结合研究所(上海 200040)

Tel: 021-62490999 转 6311 E-mail: ziyinshen@21cn.com

控制论和信息论是早期的系统科学理论,科学家明确地直接把系统作为研究对象,一般公认为理论生物学家贝塔朗菲(Bertalanffy)他认为必须考虑各个子系统和整体系统之间的关系才能了解各部分的行为和整体。

系统有 3 个特点,第 1 个特点是多元性和差异性:系统就是多样性的统一,差异性的统一。第 2 个特点是相关性:系统中不存在孤立的元素或组分,所有元素或组分都按照该系统特有的方式彼此关联在一起,相互依赖、相互制约,差异而不相关的事物构不成系统,所以系统是整合起来兼具多样性和统一性。第 3 个特点是整体涌现性(whole emergence):即若干组分按照某种方式整合成为一个系统就会产生这些组分单纯相加所没有的新东西,一旦把系统分解还原为各个组分,这新东西便不复存在。系统科学把这种整体才具有、而孤立的组分及其总和不具有的特性称为整体涌现性^[1]。例如单个分子没有温度,大量分子聚集为热力学系统就具有用温度表示的整体属性。一台安装好的机器具有它的零件总和所没有的功能。系统科学是探索整体涌现性发生的条件、机制和规律。

还原论的奠基者笛卡尔强调,为了认识整体必须认识部分,只有把部分弄清楚才可能真正把握整体。在这个意义上,还原论方法也是一种把握整体的方法,即所谓分析-重构方法,但居主导地位的是分析、分解和还原,首先把系统分解为部分,用部分说明整体。在这种方法论指导下,400 年来创造了一整套可操作的方法,取得巨大成功。对于比较简单的系统这样处理一般还是有效的,但现在面临的是大量复杂系统问题,把部分的认识累加起来的方法,已不适宜去发现整体涌现性。

世界是演化的,一切系统都不是永恒的,还原论是研究存在的科学,而涌现论则是生成的观点,科学的态度是把还原论和整体论结合起来。按钱学森的说法:“系统论是还原论和整体论的辩证统一”。

80 年代非线性科学和复杂性研究的兴起对系统科学起了推动作用。非线性是数学概念,它研究系统内外结构与功能及其演化过程都是相互作用的显示,并给予数学上的量化。复杂性研究认为事物的复杂性是在适应环境的过程中从简单性发展而来的。故而要开展跨学科、跨领域的研究,3 位诺贝尔奖获得者盖尔曼(Gellmann)、阿罗(Arrow)和安德森(Anderson)把经济、生态、免疫系统、胚胎、神经系统及计算机网络等称为复杂适应系统,认为存在某些一般性的规律控制着这些复杂适应系统的行为,这种认识向着宏观、交叉和

复杂的整体的趋势发展已成为现代科学的主流。

还原论是把系统分解为大量的基本单元,认为这些单元的行为及其相互作用遵从普通而简单的自然法则,因为它仅仅适用于“简单系统”而不适于自然界中大量存在的复杂系统。人体是一个非线性复杂系统,所以必须以系统论和还原论相结合为特色的复杂性科学方法来研究,当今对于人体涉及生命科学的研究仍需要以还原论的思维,例如单分子行为研究,继续向微观深入研究,把细节研究得更细致、更确切,但另一方面直接走向宏观层次,走向复杂和综合,系统科学必将有重大发展,改变科学世界的图景引起科学思维的革命。

莱洛伊·胡德(Leory Hood)提出系统生物学说,要把孤立的在基因水平、蛋白质水平的各种信息相互作用,各种代谢途径,调控途径,基因网络之间,所有的功能模块和系统都耦联、整合起来,用以说明生物整体,这是系统生物学的一个最基本想法。把这些数据集中起来不是简单的堆积,而是从中抽提出一些可供选择的数学模型,这些模型不仅可以模拟生物系统的行为,而且可以用来预测该系统受到干扰后未来的行为。概括起来,系统生物学第一步是整合数据,第二步是建立数学模型,第三步是预测系统行为。系统生物学研究方法的特点是通过层次与层次之间、网络与网络之间、系统与系统之间的联系和整合建立起来的复杂系统,并不是简单系统的叠加。这个复杂系统会出现一些涌现性行为 and 涌现性规律,出现一些单独系统所不能反映的新行为。系统生物学研究也会通过不同网络之间的贯穿特性,使得基因或蛋白质过渡到生物学功能(表型)。处于国际科学前沿的哈佛大学成立了系统生物学学院,加州理工学院成立了系统生物研究院,国内如上海交通大学亦成立了系统生物研究所,北京和广州亦成立相应机构,说明系统生物学在国际上已处于启动阶段。

中医学根源于华夏文明,是中国固有的传统医学,由于中国历史悠久,文化深厚,所培养形成的医学既深且博,独成体系。春秋战国时期诸子百家富含哲理的争鸣,周秦阴阳五行学说盛行,都渗透到中医学的理论体系中,没有文化发展的影响是不能上升和逐步完善为系统的理论。

中医学对世界医学发展作出最独特的贡献,是建立了这个完整理论体系的认知方法,其中有两个最突出的核心,即整体观念和辨证论治。

整体观念认为人体是以五脏为中心,通过经络和精、气、血、津液把全身组织器官联系在一起,成为统一的整体来维持生命活动。整体观还体现在将人与自然

界及周围环境也视为一个整体,所谓:“人与天地相应也”、“天人合一”,关注人与自然的和谐。

辨证论治是又一特点;“证”是综合了产生病变的各方面(包括当时的气候和环境情况)因素和条件,结合个体的体质,然后作出判断。辨证论治和整体观念是密切不可分,即使是一个局部的病变,都要结合全身情况来考虑,始终从个体变化的角度来分析,中医就是擅长于个体化的治疗。

现在及以往对中医理论及实践的研究都是按照西医的还原论思维方法,从整体到器官、组织、细胞,不断细分到分子生物学,无法顾及到整体。还有一个西医的思维方法是采用现代科学计量统计的方法,从一部分样本中统计出数据,抽取共性,认为此共性代表总体的共性,就用于群体的治疗和研究,从而忽略了病人的个体差异。恰恰是这两种西医思维对中医的研究方法成为发扬中医精华的瓶颈。

中医药学本来就是先进的系统生命科学认知体系,“证”的研究正好可以和这个处于科学前沿、综合程度很强的系统生物学理论相结合,同时也是生命科学和临床医学相结合。这将是后基因组时代最重要的研究方向之一,从而把“证”的研究再次推向科学发展的前沿。

“证”是辨证论治的起点和核心。证是指在疾病的发生、发展过程中一组具有内在联系的、能够反映疾病过程在某一阶段的病理病机,是机体对致病因素作出反应的一种功能状态。由于辨证是由外揣内,在具体运用上受到医患双方主观因素的影响,难以客观化和量化,所以必须通过“证”的内涵研究。我们在“肾”本质的研究中,借鉴了 Basedovsky 1977 年提出的“神经内分泌免疫网络”学说,其核心是神经、内分泌、免疫 3 个系统已不是过去认为的彼此不相干,各司其功能,各行其职,而是构成了一个完整的网络系统^[2-6],这是现代医学从局部观点到整体观念的一大发展和进步。但当时整个现代科学和现代医学还是被还原论的思维方法所笼罩着,我们对与“肾虚证”相对应的下丘脑-垂体-靶腺轴的研究仍循着还原论的思路不断往下细分,一直研究到分子生物学水平,即基因的调控,找到了大量与“肾虚证”相关的活性物质及其相互作用的证据^[7-9]。但这只是“证明性的研究”,未能将“肾虚证”的外象与内涵从整体上统一起来。现在系统科学和系统生物学的崛起,才给“证”的整体观念和个体化的研究带来了机遇,当然,没有以往大量而扎实的奠基性工作为基础,系统生物学失去整合的对象(生物体内大大小小有机联系的活性物质),亦将成为空架子,要实现

这外象与内涵的统一,对证加以量化,由此定出生物数学诊断标准,就必须要以系统生物学的理论和方法来引领,并且必须系统生物学和分子生物学相结合。

最近一期《科学》杂志在线刊登题为“科学的下一波热潮”的特辑,汇集了该刊 2003 年 2 月以来发表的关于生物数学的文章,从概念、发展方向和人才培养等方面详尽介绍了 21 世纪科学热点之一——生物数学。由于生命现象复杂,生物数学模型能定量的描述生命物质运动的过程,解决复杂的生物学问题。马克思当年说过:“一门科学只有当它充分利用了数学之后,才能成为一门精确的科学”,中医学和生命科学当然不能例外,只有更多的借助数学的威力,才有可能进入更高的境界。

每一个证候都有其外象(外候)与内涵,外候是用四诊——望、闻、问、切所获得的信息进行整理而得,但很难量化,即使用流行病学方法加以演绎,亦是靠专家的经验打分,最多亦只是半定量。因此用生物数学方法将外候与内涵有机地整合起来,就能贯彻系统生物学和分子生物学相结合的思路。

《内经》有一段对“肾气”的经典描述,即女子以七、男子以八为基数,随着年龄的成倍增长,从生长、发育、壮盛以至衰老这样一条曲线是代表肾气由盛至衰的过程。“肾虚证”是根据中医理论在临床宏观层面辨证的结果,它是机体随年龄的增长,体内各种功能衰退在宏观层面的表现,因此“肾虚辨证标准”带有明显的年龄依赖特征。

当然肾虚与衰老之间不能划等号,人体在衰老时除了有腰脊酸痛、胫酸膝软、耳鸣耳聋、发脱齿摇、尿有余沥、性功能减退等这些肾虚的外候,还可能因后天环境因素所造成的脾虚,或肾气虚衰导致的挟瘀证候。但肾为先天之本,与生长发育衰老的生命规律相关,故衰老应该是肾虚证的内涵。

中医学的各证候是机体不同的功能态,该功能态由一系列基因的表达所赋予,并被这一系列基因表达所标识,也即证候的研究可以落实在基因表达谱上。我们利用符合生理性肾虚证的自然衰老大鼠模型(26 月龄),并用中药淫羊藿总黄酮(EF)补肾复方、活血复方分别进行干预,摘取大鼠下丘脑、垂体、肾上腺、脾淋巴细胞,采用美国 Affymetrix Co. 的大鼠基因芯片,研究衰老大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺(HPAT)轴的基因表达谱以及药物干预的基因表达差异谱。研究结果提示:在“肾虚证”状态时,HPAT 轴上出现了众多分子网络调控规律,表现为(1)EF 上调多种神经递质受体的表达,通过神经-内分泌-免疫网络的下行

通路激活神经内分泌和免疫系统。(2)EF 还通过生长激素轴、性腺轴、淋巴细胞凋亡 3 个方面的网络机制发挥分子网络效应。(3)EF 在淋巴细胞凋亡和增殖的网络机制中重塑凋亡相关基因及增殖相关基因的良性平衡^[10-12]。由此我们提出“证”的新概念:“证是一种有机综合的功能态,由一个调控中心及其所属众多分子网络所构成,作为对外界反应与自我调节的基础”,补肾中药可以对此进行调整。正如美国加州理工学院新近创造了一种“基因调控网络”模型,以此可以解释海胆的胚胎发育不是单个基因,而是一种基因网络式的调控。这一原理同样适用于人类在发育或衰老时无数种不同类型细胞的调控方式和规律,也间接佐证了我们对“肾虚证(衰老)”提出的分子网络调控概念。

四十多年“肾虚证”的研究已逐渐向微观层面发展,揭示了“肾虚证”的内涵,并明确了许多可量化的标志性指标。当这些标志性指标尚未被整合时,它难以客观地反映“肾虚证”的整体情况。根据现代生物数学的观点,在生命科学中存在大量的非线性现象,用类似人脑辨析思维的“神经网络”以及非线性动力学为主的理论和方法,建立数学模型有助于寻找生命科学内非线性现象的规律。我们打算在对不同年龄段的健康人和不同月龄的大鼠进行宏观和微观检测分析后,应用“神经网络”、非线性动力学为主的理论和方法建立“肾虚证”数学模型,来寻找“肾虚”过程的规律。企望用系统生物学思维和方法去探索用还原论思维和方法所不能发现的新东西。

参 考 文 献

- 1 许国志. 系统生物学. 上海:上海科技教育出版社, 2000:1—33.
Xu GZ. System biology. Shanghai: Shanghai Press of Science, Technology and Education, 2000:1—33.
- 2 沈自尹. 同病异治和异病同治. 科学通报 1961 (10): 51—53.
Shen ZY. Same diseases treated with different therapy and different diseases with the same therapeutic principle. Chin Sci Bull 1961 (10): 51—61.
- 3 沈自尹. 对祖国医学肾本质的探讨. 中华内科杂志 1976; (2): 80—83.
Shen ZY. Insight into the nature of Kidney of traditional Chinese medicine. Chin J Int Med 1976 (2): 80—83.
- 4 沈自尹, 陈剑秋, 陈响中, 等. 老年人和“肾阳虚”患者的甲状腺功能对比观察. 中西医结合杂志 1982 2(1): 9—12.
Shen ZY, Chen JQ, Chen XZ, et al. Comparative study of thyroid gland function between the aged and patients with

- Kidney Yang deficiency. J Integr Tradit West Med 1982; 2(1): 9—12.
- 5 沈自尹, 王文健, 陈响中, 等. 肾阳虚证的下丘脑—垂体—甲状腺、性腺、肾上腺皮质轴功能的对比观察. 医学研究通讯 1983 (10): 1—16.
Shen ZY, Wang WJ, Chen XZ, et al. Comparative study of Kidney Yang deficiency in hypothalamus-pituitary-thyroid gland, sex gland, and adrenal cortex. Bull Med Res 1983; (10): 1—16.
- 6 沈自尹. 肾阳虚证的定位研究. 中国中西医结合杂志 1997; 17(1): 51—54.
Shen ZY. Study on localization of Kidney Yang deficiency. Chin J Integr Tradit West Med 1997; 17(1): 51—54.
- 7 沈自尹, 王惠. 补肾法改善老年肾上腺皮质功能的临床和实验研究. 中国中西医结合杂志 1989 9(9): 518—521.
Shen ZY, Wang H. Clinical and experimental study on improving of adrenal cortex by Kidney-tonifying treatment principle in gerontal patients. Chin J Integr Tradit West Med 1989 9(9): 518—521.
- 8 沈自尹, 王文健, 胡国让, 等. 肾虚与衰老的研究. 中医杂志 1987 28(10): 57—59.
Shen ZY, Wang WJ, Hu GR, et al. Comparative study of Kidney deficiency and senescence. J TCM 1987 28(10): 57—59.
- 9 沈自尹, 郭为民, 陈瑜. 补肾方对老年人 T 细胞凋亡相关基因群转录的调控模式研究. 中国老年学杂志 2002; 22(40): 241—243.
Shen ZY, Guo WM, Chen Y. Study of Kidney-tonifying recipe on transcriptional regulating pattern of the expression of T lymphocytes apoptosis related genes in aging subjects. Chin J Gerontol 2002 22(40): 241—243.
- 10 沈自尹. 有关证与神经内分泌免疫网络的研究. 中医药学刊 2003 21(1): 10—11.
Shen ZY. Study on Syndrome and neuroendocrine-immune network. Chin Arch TCM 2003 21(1): 10—11.
- 11 沈自尹, 陈瑜, 黄建华, 等. EF 延缓 HPAT 轴衰老的基因表达谱研究. 中国免疫学杂志 2004 20(1): 59—62.
Shen ZY, Chen Y, Huang JH, et al. The gene expression profile in hypothalamus-pituitary-adrenal-thymus (HPAT) axis from EF-treated old rats. Chin J Immunol 2004; 20(1): 59—62.
- 12 沈自尹, 黄建华, 陈瑜, 等. 老年大鼠下丘脑—垂体—肾上腺—胸腺轴基因表达谱的研究. 中国老年学杂志 2004; 24(2): 125—127.
Shen ZY, Huang JH, Chen Y, et al. Study of gene expression profile of hypothalamus-pituitary-adrenal-thymus axis in aged rats. Chin J Gerontol 2004 24(2): 125—127.

(收稿 2004-08-20 修回 2004-11-28)