

· 思路与方法学 ·

助力精准医学:表型组学与中医学的借鉴与融合

仝小林 何莉莎[△] 赵林华

摘要 表型组学是一门在基因组水平上系统研究某一生物或细胞在各种不同环境条件下所有表型的学科。识“态”和调“态”是中医学认识和治疗疾病的一个重要思维和手段。中医学从临床表现到“态”归纳的思维和理念,与表型组学的研究理念具有一定的共通性。中医学朴素的调“态”整体观为表型组学在基因水平上理解人类疾病多样性提供参考;而利用表型组学、系统生物学等研究方法,可以为揭示中医学“态”的本质和“调态”机制提供助力,增强中医治疗的精准性和科学性。

关键词 表型组学;中医学;调态理念;精准医学

Assisted Precision Medicine: the Mutual Reference and Fusion of Phenomics and Traditional Chinese Medicine TONG Xiao-lin, HE Li-sha, and ZHAO Lin-hua *Endocrinology Department, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053)*

ABSTRACT Phenotypics is a subject that systematically studies all phenotypes of a living organism or cell in a variety of different environmental conditions at the genomic level. Identifying and adjusting the balance of the body is an unique understanding of traditional Chinese medicine (TCM) and treatment of disease. TCM has a high degree of commonality with phenomics in the process of understanding of the disease. The simple holistic view of TCM provides a reference for the understanding of the diversity of human diseases at the genetic level of phenotypics. Using the method of phenotypic and systematic biology research, will help to reveal the essence of syndrome and TCM treatment mechanism, and will promote the accuracy and the scientific nature of TCM treatment.

KEYWORDS phenomics; traditional Chinese medicine; the concept of identifying and adjusting the balance of the body; precision medicine

精准医学是人类医学未来发展的方向,表型组学和中医学虽然是在不同的时代背景下行程的不同学科,但是两者在人类医学发展的浪潮里相互交会、借鉴,共同助力精准医学的发展。

1 人类表型组学与中医学在宏观认知上的一致性

表型组的概念来源于对疾病的遗传学研究中表型的测量和描述的标准化,从而实现多个研究结果的比较和数据的整合,并对罕见遗传疾病的诊断和治疗提供支撑。人类表型组学是基因与环境互作产生的所有人体表征,是全面解读人类生命密码所需的关键信息,更是健康辨识的基本依据和医疗干预的调控目标。

人类表型组学是在基因组学研究基础上提出的,

在罕见病的基因研究中,人们逐渐认识到,即使同一个基因发生突变,在外表现出的疾病也可能是多种多样的。例如,Cornelia deLange 综合征(CdLS)是一种罕见的多系统疾病,是一类由于早期发育病损而导致智力障碍、肢体变形和其他残疾的疾病,在 1933 年首次被描述。遗传学家发现了一个关键的基因 HDAC8,并揭示该基因突变是该病的发生机制^[1]。从罕见病的基因研究中,科学家们认识到,单纯考虑基因的因素,可能无法完全解释生命过程的全部信息,因而开始考虑环境对基因的影响作用。有的疾病不仅是单一因果链的结果,是许多因素共同作用的复合物,是人与环境相互作用的产物。1977 年美国 Engel GL 教授提出的生物—心理—社会医学模式,倡导了全新的医学思想理念。这种在疾病认识上的整体观念与人类表型组学具有较高的一致性;在对生命的认知上,两者与中医学的整体观和天人相应的思想具有一定地共通性。中医学提出了因时、因地、因人的“三因”学说,从环境与人相互作用的角度对疾病进行审视,寻找

基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(No. 81430097)

作者单位:中国中医科学院广安门医院内分泌科(北京 100053)

通讯作者:仝小林, Tel: 13910662116, E-mail: xiaolintong66 @

sina.com

[△]现在单位为成都中医药大学基础医学院(成都 611137)

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170810. 196

现象与本质之间的内在关联,成为中医学认识和治疗疾病的关键切入点^[2]。例如《灵枢·寒热病》载:“春取络脉,夏取分腠,秋取气口,冬取经输,凡此四时,各以时为齐”。这说明,中国古人已经意识到在治疗上需因时施治。此外,《内经》认为天人合一、形神合一、阴阳平衡是最佳的生理状态,提出“六淫”、“七情”等是引起疾病发生的重要致病因素。其中情志致病与现代心理医学模式有着共同的医学理念^[3]。

人类表型组学建立在基因组学发展之上,在生物医学的纵深上有了巨大的发展,并积极致力于心理与社会环境影响下,疾病宏观表型和分子表型的标准化测量与描绘工作,将为医学模式的转化提供可操作的技术支撑。

2 人类表型组学与中医学在认知历程上的差异

随着“全球人类基因组计划”的开展,基因组学的发展已经获得飞速的进步。如在肿瘤精准诊疗中,基因测序技术和药物靶向治疗在肺癌、胃癌、乳腺癌等实体瘤的诊断和治疗中已经取得了丰硕的成就。但是,基因检测并不完全等同于精准医学,单纯依靠基因检测,可能无法囊括所有疾病的病因和表现,以基因诊断为基础的诊疗在疾病诊疗的宏观层面仍然具有相对的局限性。基于此,人类表型组学在对疾病的认知上,逐渐从基因的微观认知逐渐发展为基因—人体—环境相互关系的宏观认知,这是一种“自下而上”的认知历程。

在中医学产生之初,囿于科技水平的限制,古人只能是从疾病直观的临床表现入手,以中国传统哲学思想为指导,在疾病的发展历程中将人与自然紧密联系,从纷繁的症状中归纳出疾病的证候,人体所处整体状态(包括寒态、热态、燥态、湿态等)。在治疗中,以证候为切入点,关注主要症状。“证候”是复杂生命和疾病体系外在表型与内在本质的中间认知环节。正是这种不同使得两种学科可以在理念和技术上互相补充,未来的发展是既要在宏观上汲取中医天人相应和整体观的思想,又要在疾病认知的微观上借鉴表型组学的研究方法,实现宏观与微观的统一。

3 中医调“态”治疗的优势与局限性

识“态”和调“态”是中医学认识和治疗疾病的独特思维。病者,失衡之态也,是中医学对复杂生命和疾病系统某一阶段外在表型的本质概括。具体而言,包括热证、寒证、湿证、燥证、阴虚证、阳虚证等不同分类。中医从宏观入手,利用药物的偏性调整疾病偏态,使体内自修复能力得以充分发挥。从症状到证候的归纳,这种辨证论治的策略在一定程度上避免了单个症状对诊疗的偏颇影响。在复杂病因,或病因不明确的情况下,中医

辨证论治的调“态”理念为疾病诊治提供一种思路。

例如代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以肥胖、血糖、血脂和血压异常为临床表现的综合征,胰岛素抵抗是其共同的发病机制。笔者认为“土壅态”是其核心病机,“膏浊”为关键致病因素。以大黄黄连泻心汤为基础方进行的 MS 系类临床研究,共纳入 645 例患者,证实调整核心“壅态”,能改善患者胰岛素抵抗,对 MS 的各种表现均具有良好疗效^[4,5]。

然而中医治疗建立在经验的基础上,有时候在辨证上也会缺乏良好的客观性、重复性,缺乏良好的量化系统;中医证候实质的分子机制和调态的治疗机制仍然需要进行深刻的揭示;调态治疗在靶向性和精准性上有待进一步提高。表型组学的兴起,正好能从技术上帮助中医研究的发展。

4 表型组学与中医学在发展上的相互借鉴

4.1 中医学可能从疾病的认知上,为人类表型组学提供借鉴

人体基因组测序技术已经有了突破性发展,可以对患者基因组进行测序,可以鉴定几乎所有的突变,并且已经建立了相应的标准,用以确定基因改变是否在整体人群中具有提示某种疾病风险的意义。然而,要想确定某个突变在某个患者所患疾病中扮演的具体角色,尚有一定的难度。

将这些疾病表现和基因突变相关联是研究的难点。中医学的藏象和经络理论对人体有独到的见解。中医的“五藏”不完全等于现代医学的心、肝、脾、肺、肾,它内联六腑,外络四肢百骸,将人体联系为一个整体。中医的经络学说将皮肉筋骨等人体不同组织按照经络走行相关联。中医学将看似不相关的东西联系在一起,例如中医之肾为先天之本,肾藏精,与生长发育和生殖功能密切相关。肾主骨生髓,髓聚于脑,精髓充盈,髓海得养,则司听觉,故称肾开窍于耳。肾与冬季、北方、寒、水、咸味等有着内在联系。这就将中医“肾”与丘脑—垂体—甲状腺—肾上腺—性腺轴的功能联系在一起。以中医学肾脏理论为指导,通过补肾方法,可以治疗许多“肾系”相关的疾病,如地中海贫血、免疫相关恶性黑色素瘤、淋巴瘤、不孕不育、脱发等。中医的藏象和经络理论,揭示了人体内存在着广泛的联系,这种对人体的认知将为人类表型组学复杂疾病表现与基因关联提供一种思路。

4.2 表型组学将为中医发展提供技术方法

人类表型组的研究方向将是系统化、动态化、量化揭示生命过程的本质^[6]。在这一过程中,系统生物学将发挥重要作用。利用组学技术,大规模提取反映人体系统特性的各类生物信息,并通过数学模型,建立方法

体系,用以量化人体生命过程中,在个体、器官、组织、细胞、乃至分子水平的形态结构、功能行为、分子组成规律等所有生物学性状。深入研究基因组信息与环境信息在人体水平上的相互作用,从而阐明发病机理,创建新的诊疗技术,引领现代医学进入预测性、预防性和个性化的时代做出贡献^[7]。

中医学在整体观指导下的调“态”医学,具有较好的临床疗效,越来越多的循证医学证见也印证了这点;然而用传统概念表达的中医药理论难以被普遍理解和接受。所以根据中医药自身特点,利用组学表达复杂生命体系的整体模式,研究中药复方与生物体系的动态应答(系统—系统)的关系模式^[8],揭示人体“态”的本质,及“调态”科学内涵,进而增强中医治疗的靶向性。例如在初期 2 型糖尿病的中医治疗中,使用葛根芩连汤治疗具有较好的降糖效应。本课题组纳入 224 例患者进行随机对照临床试验,从肠道元基因组学的角度,发现葛根芩连汤降糖机制与改善肠道菌群相关^[9]。

4.3 表型组学与中医学理念相结合有助于精准医学未来的发展 人体与外界的相互作用既有人类本身的基因组参与,也有人体内所有微生物的参与。人体内的微生物组处于动态平衡状态,构成人体内环境^[10]。成为中医调“态”的物质基础。大多数的中药经过口服进入肠道,对肠道的微生物菌群进行调节。在一项肠癌治疗的研究中,发现化疗对肠道微生物菌群结构产生影响,而人类基因并未在治疗中产生应答,说明发挥作用的是肠道微生物^[11]。所以,表型组研究探索疾病基因之外的其他影响因素,在这个层面上,和中医有着异曲同工之妙。由此看出,精准医学在一定程度上是针对整个系统的研究。

中医精准医学的一个方面是需要借助先进研究手段量化治疗过程。例如在证实葛根芩连汤具有降糖效应的基础上,研究发现方中降糖主药黄芩的主要成分黄芩苷和黄连的主要成分小檗碱在一定剂量范围内有协同降糖的效应;超出一定剂量后,黄芩苷会拮抗小檗碱的降糖效应^[12,13]。基础研究成果为临床处方中葛根和黄芩的具体配比提供了很好的依据。由此说明,表型组学的研究技术能为中医治疗提供更精准的靶向性。

中医学是为精准医学提供了一个更广泛的角度,中医本身也体现了精准医学的精神。因为中医学的整体观主要关注各种复杂因素之间的相互关系,包括不同的器官之间的相互影响,基于这一些认识来进行防病、治病。而这种以整体、系统、动态、复方和个体化(辨证)思维方式治疗疾病,也受到了国际社会的关注和逐步认可。未来医学的发展,将是中医学与现代科

学理念与技术融合,向精准医疗迈进。

综上所述,中医学对人体和疾病是一种“自上而下”、“自外而内”的认知模式,这种模式是以整体观、天人相应和辨证论治为特点,执简驭繁地将疾病的表象归纳为证候。而对证候实质及治疗机制的揭示,则依赖于借助表型组学的研究方法。两者从理念和技术上的深度融合,将有力地推动人类精准医学的发展。

参 考 文 献

- [1] Deardorff MA, Bando M, Nakato R, et al. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 313–317.
- [2] 李志更. 历代中医学家对“三因制宜”学术思想的认识[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(2): 98–100.
- [3] 金凤丽. 中医病因学与现代生物—心理—社会医学模式殊途同归[J]. *南京中医药大学学报(社会科学版)*, 2009, 10(4): 190–193.
- [4] Tong XL, Lian FM, Zhou Q, et al. Prospective multicenter clinical trial of Chinese herbal formula JZQG (Jiangzhuoqinggan) for hypertension [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(1): 33–42.
- [5] Zhou Q, Chang B, Chen XY, et al. Chinese herbal medicine for obesity: a randomized, double-blinded, multicenter, prospective trial [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(6): 1345–1356.
- [6] 金力. 表型组研究的发展态势[C]. 香山科学会议国际人类表型组研究论文集[A]. 北京: 学苑出版社, 2015: 20.
- [7] 陈竺. 系统生物医学上海论坛欢迎辞. 第一届系统生物医学上海论坛——代谢组学与中医药国际化研讨会报告[R]. 上海科学技术出版社, 1.
- [8] 罗国安, 王义明, 梁琼麟, 等主编. 中医药系统生物学[M]. 北京: 科学出版社, 2011: VIII.
- [9] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. *ISME J*, 2015, 9(3): 552–562.
- [10] 蒋功成. 系统生物医学与中医现代化[J]. *医学与哲学(人文社会医学版)*, 2006, 12: 13–15, 29.
- [11] Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2013, 342: 967–70.
- [12] 涂秀英, 李瑛, 魏学鑫, 等. 小檗碱和黄芩苷对葡萄糖氧化酶法测定葡萄糖含量干扰作用研究[J]. *江西中医药大学学报*, 2014, 26(1): 62–64.
- [13] Zhang CH, Yu RY, Liu YH, et al. Interaction of bicalin with berberine for glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and HepG2 hepatocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(2): 864–872.

(收稿: 2015-07-15 在线: 2017-09-18)

责任编辑: 白霞