

系统生物学和信息医学在中西医结合中的应用

沈自尹

(复旦大学中西医结合研究所, 上海 200040)

[关键词] 系统生物学; 信息医学; 中西医结合; 基因调控路线图

[中图分类号] R2-03 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2006)02-0111-03

Application of systems biology and information medicine to integrated traditional Chinese and Western medicine

Zi-Yin SHEN

(Institute of Integrative Medicine, Fudan University, Shanghai 200004, China)

KEY WORDS systems biology; information medicine; integrated traditional Chinese and Western medicine; road map for gene regulation

Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao J Chin Integr Med, 2006, 4(2):111-113 www.jcimjournal.com

20 世纪中期的观点认为,生物体是由“物质和能量”所组成的,但现在的人们已逐渐认识到人体是一个复杂的巨系统,生物系统最重要的特点在于其各个部分之间的高度协调。在一个细胞中,在同一时刻有条不紊地进行着数千个代谢过程,细胞之间亦同时进行着各种协调与整合,如此才会最终形成各种脏器和系统井然有序的功能表现。显然,这些高度协调、密切相关的过程只有通过交换信息才能实现。固然,物质和能量仍是生物体的生存要素。在细胞中,核糖体拥有氨基酸组建模块以及 ATP 合成为 ADP 过程中释放的能量,但如果没有细胞核中 DNA 所携带的信息,同样无法合成具有功能的蛋白质。所以,信息在任何过程中都起着关键性的作用,物质和能量不过是附属物而已。生物体内的信息传递和整合是由细胞内外的受体和信号转导系统来完成的,不同的信号通路之间存在相互的联系和作用,形成动态的功能网络。

按系统生物学的观点,可以将生物系统的特点概括为“整体、动态、层次、整合”。机体内无数个大小网络是一个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而建立起来的复杂系统,并不是简单系统的叠加。这个复杂系统也会通过不同网络之间的信息传递和整合,使基因或蛋白质产生出最终的生物学功能,如此势必会出现

一些涌现性行为 and 规律,出现一些单独系统所不能反映的新行为,这就是系统生物学的特征。因此也可以说,信息是生命赖以存在的至为关键的因素。

中医学是一门应用信息进行调控,并将其作为主要医疗手段的医学。首先是以外揣内,通过四诊获取人体处于何种状态的信息,通过各种辨证方法对这些信息加以分析,最后按照中药性味及方剂中最佳配伍的信息组合进行组方,用以调动人体自身的抗病能力,综合调节不平衡的病理状态,使之向健康状态转化。

由此可见,中医学和现代医学都是立足于应用信息来认识人体的病理、生理变化。中医学发展的历史条件造成其对信息的认识、掌握和应用都是间接的,把人体看作黑箱,用以药测证的方法,不断充实信息的可信度,因此其获取信息的优越之处在于通过宏观的方式对人体整体状态进行观察和辨别分析,而并非仅仅限于某个功能系统,这些都符合系统论的思维方法;但不足则在于未能将这些信息量化,以致于在应用这些信息时存在主观性和不稳定性。

中医理论尚保持一种前科学的状态,将四诊信息量化固然使中医学向现代化、规范化迈进了一大步,但更为重要的是如何把大量的具有正反两方面意义的信息加以整合,理出一个头绪,朝向一个方向。中医学本来就是先进的系统生命科学认知体

系,只是未能利用还原论的分析方法掌握其微观的技术手段,就连对四诊信息进行量化亦缺乏有效的技术方法。现代医学的理论和方法均奠基于现代科学之上,但自从 15 世纪下半叶以来,以还原论进行分析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,再不断细分至分子生物学。从唯物历史观的角度看,这是时代的需要。还原论在攫取更为深入、细致的信息方面,较之古代笼统的整体观不能说不是一个进步。但是基础医学在进步,医学模式却在倒退,小问题越做越深,以致只关注于生物单分子行为;大问题越做越少,从而偏离了宏观研究的方向。中医学缺乏还原论的分析方法,而现代医学缺乏整体论的观点和思维。如此,在系统生物学的前提下,中、西医各自寻找所需,中西医结合有了可能。

在临床实践中,辨病与辨证相结合这一中西医结合的初步途径已为广大医者所接受。辨病是西医之所长,辨证是中医之所长,中西医各取所长,优势互补,才是有机的中西医结合。除了病证结合外,在具体辨别与应用上亦存在无证从病、无病从证、舍证从病、舍病从证,这些其实就是对病与证的信息进行整合与取舍,其中取舍的根据,必须以唯物辩证法为指导,判断何者是主要矛盾,何者是次要矛盾,正确处理局部与整体及现象与本质之间的关系。

“证”是辨证论治的起点和核心,就脏象中“肾”的辨证而言,是机体对致病因素做出整体反应的一种功能状态。由于辨证是由外揣内,在具体应用上受到医患双方主观因素的影响,因此难以将其客观化和量化。借助四诊所获得的信息,用量表依靠经验进行评分,亦只是半定量,故而必须通过研究“证”的内涵,以期获得可以量化的信息。1977 年 Besedovsky 首先提出宏观的“神经-内分泌-免疫”网络假说,神经内分泌调控免疫属下行通路模式,免疫亦能调控神经内分泌属上行通路模式,如此形成双向信息传递机制。三者拥有一套共同的化学信息分子与受体,从而使这三个系统之间能够相互交通和调节,形成多维立体网络状的联系,使涉及整体性的系统之间得以相互交通和调节,形成多维立体网络状的联系。从涉及整体性系统之间调节的神经-内分泌-免疫网络,到局部性质的下丘脑-垂体肾上腺皮质-胸腺轴网络,还有数不清的小网络,机体就是由大小众多网络所构成的,并将其作为对外反应与自我调节的基础。正常的人体功能是人类基因的一个有序表达,病或证则是基因表达的失衡,治疗绝大多数病或证都将从调控基因功能入手,即从修饰或改变基因的表达与基因的产物着手。大、小网

络的调控都是立足于基因表达的调控,这些基因网络最后都要通过中枢信号传导由负反馈机制来完成调控作用,使生命体有自我调节的能力。网络是一个高度复杂的、非线性动力学系统。钱学森说过:“要看动力学就要造成干扰,才能看到变化。”中医学自发地应用系统概念考察人体变化,着重于通过证效关系来判别辨证的正确性,“以药测证”就提供了一个动态的干预手段来研究证。

我们在“肾”本质的研究中,借鉴了“神经-内分泌-免疫”网络学说,证明肾阳虚证的调控中心位于下丘脑^[1],并且涵盖了以下丘脑-垂体-肾上腺皮质-胸腺轴为主轴的神经-内分泌-免疫网络^[2]。既然调控中心高踞于下丘脑,则其调控模式可被设想为是通过下行通路进行的。对于大量的调控信息,我们必须从系统生物学的“整体”角度加以考虑,采取以药测证的“动态”干预进行比较,将各个“层次”的基因信息通过基因网络把它们“整合”起来,于是蕴育了绘制基因网络调控路线图谱的意图。

我们在模拟肾虚证 26 月龄自然衰老大鼠模型上,采用补肾药淫羊藿总黄酮进行以药测证,取下丘脑、垂体、肾上腺、脾淋巴细胞,采用美国 Affymetrix 公司的大鼠基因芯片,研究老年大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质-胸腺轴的基因表达谱^[3]。淫羊藿总黄酮在最高层次下丘脑水平可上调 6 种神经递质受体基因的表达,在垂体和肾上腺水平上调生长激素轴和性腺轴,证明淫羊藿总黄酮的调控模式是通过神经-内分泌-免疫网络的下行通路而激活免疫系统的。在免疫系统中的淋巴细胞这一层次中,淫羊藿总黄酮首先激活与细胞凋亡相关的上游信号分子,上调 CD28、CTLA-4、T 细胞受体、CD3 这些共刺激信号分子以形成调控网络,连同转化生长因子以及促增殖的原癌基因 c-Fos、c-myc、a-Raf、cyclinD1、c-Jun 等共同激发 T 细胞生长因子白细胞介素 2,成为促增殖、抗凋亡信号转导的重要途径。白细胞介素 2 是强有力的生长刺激信号,激活核转录调节因子 NF- κ B, NF- κ B 信号转导通路是一组集抗凋亡、促增殖、调节免疫效应于一身的调节因子,为多种信号转导途径的连接点,在分子调控网络中处于枢纽地位。它的被激活,在导致下调促凋亡基因的同时亦上调抗凋亡基因,在下调抗增殖基因的同时亦上调促增殖基因,使这些对立的基因整合后向有利于增殖与凋亡平衡的方向进行,最终降低了老年期大鼠 T 细胞的过度凋亡。从淫羊藿总黄酮的干预上调下丘脑多种神经递质,直至降低 T 细胞凋亡率,是一连串信息在多个层次之间的传递与整合,最终形成肾虚证在下丘脑-垂体-肾上腺皮质-胸腺轴上具

有特征性的有序基因网络调控路线图谱。见图 1。

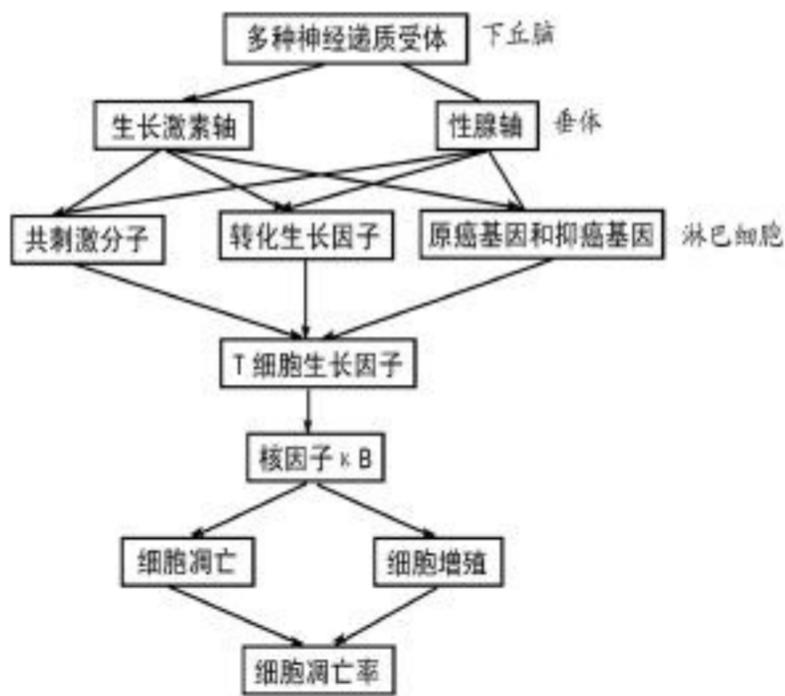


图 1 肾虚证下丘脑-垂体-肾上腺皮质-胸腺轴基因网络调控路线图谱

用基因表达谱检测 RNA 功能的表达受时间和空间的影响,在不同时间、不同条件下会有不同程度的表达,故进行基因芯片实验最好重复 2 次以上。我们在重复前次实验时,除了采集下丘脑-垂体-肾上

腺皮质-胸腺轴中的下丘脑、垂体、肾上腺及淋巴细胞以外,还根据肾虚辨证涉及的范围,增加了骨骼、肝脏和肾脏这 3 种标本,以使基因表达差异的显示结果更接近于肾虚证的本质,并逐步扩增基因网络调控路线图谱。见图 2。

在下丘脑-垂体-肾上腺皮质-胸腺轴 4 种组织上所获得的实验结果与前次研究结果相对照,有很好的重复性。由于淫羊藿总黄酮的干预,在骨骼、肝脏和肾脏这 3 种组织中,原已下调的与甲状旁腺素、降钙素、骨基质相关前胶原和胶原,以及蛋白质、糖代谢相关的基因,如细胞色素 C,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶、6-磷酸葡萄糖、前列腺素等全部上调。将 7 种组织中众多小网络的信息进行整合,使基因网络之间关系逐步明朗、有序,显现出神经-内分泌-免疫和神经-内分泌-骨代谢两大系统,同时亦形成相互交叉的两大基因网络调控路线图谱。用以药测证的方法显示了“肾”在生理状态下对机体进行调控的两大主要基因调控路线及其规律。按系统生物学观点,借助于信息医学,我们在中西医结合研究中对肾虚证本质和复杂生命现象解析之间的关系做了有联系的应用,并提出了新的研究思路。

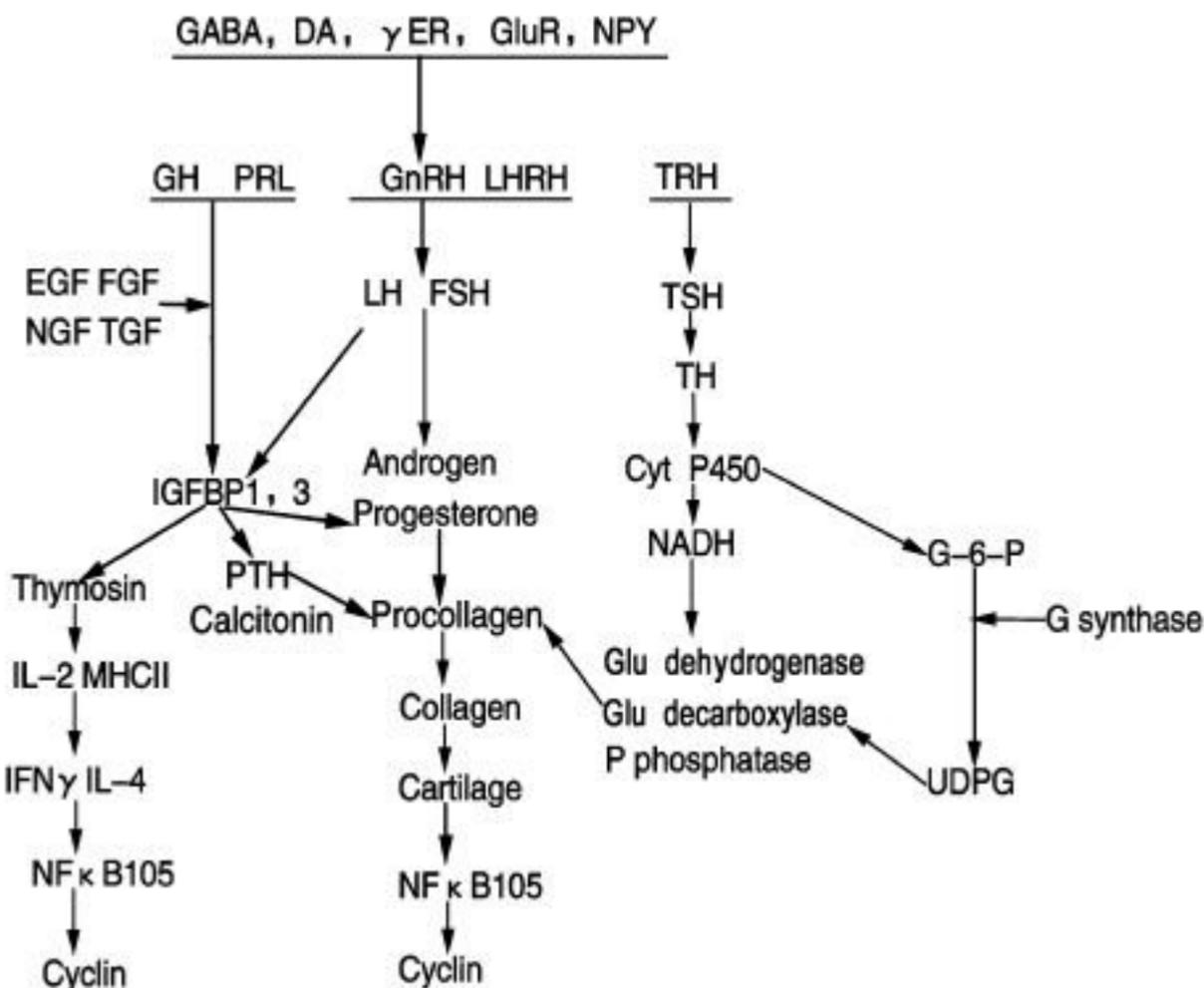


图 2 肾虚证两大基因网络调控路线图谱

[参考文献]

1 沈自尹. 肾阳虚证的定位研究. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 50-52.
2 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, 14.
3 沈自尹. 衰老——生理性肾虚证的 HPAT 轴分子网络调控研究. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(9): 841-843.

[收稿日期] 2006-02-17