

从层次涌现性展望中西医结合后现代个体化医学

侯 灿

(中山大学中山医学院, 广东 广州 510089)

[摘要] 本文试从当代系统科学基本概念涌现性及其层次性角度探讨中西医结合创立后现代个体化医学的可能性和必要性。具体分析现代个体化医学、个性化医学和基因组医学的优缺点后认为,传统中医个体化医学对整体涌现性的掌握和体现明显优于上述现代三种医学,但对较低层次涌现性的掌握和体现则不如后者,从而论述几种医学应该而且可能优势互补,即中西医结合创立既全面又深刻的真正以病人为中心的后现代个体化医学。

[关键词] 后现代个体化医学;中西医结合;系统论

[中图分类号] R2-031 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2003)01-0005-04

Towards Integrative postmodern individualized medicine in terms of hierarchic emergence

HOU Can

(Zhongshan Medical College, Zhongshan University, Guangzhou, Guangdong Province 510089, China)

[ABSTRACT] The paper discusses the possibility and necessity for establishing a postmodern individualized medicine in terms of hierarchic emergence, a basic concept of contemporary system science. Through analysis of the strong and weak points of modern individualized medicine, personalized medicine and genomic medicine, the author found that Chinese traditional individualized medicine has its strong points in implementing whole (holistic) emergence and weak points in lower hierarchic emergence compared with the other three modern medical disciplines. Thus the author concluded that there are possibility and necessity to integrate the strong points of these medical systems for establishing a holistic and deepgoing patient-centered postmodern individualized medicine.

[KEY WORDS] postmodern individualized medicine; Integrated TCM-WM; system theory
[J Chin Integr Med, 2003, 1(1):5-8]

当代系统科学有两个基本概念叫“涌现性”(emergence)和“层次性”(hierarchy,如基因层次,蛋白质层次……)^[1,2]。涌现性指在由不同层次组成的系统中,较高层次的某些新特性是由较低层次事物的相互作用激发、提升而“涌现”(或突现)出来,一旦较高层次还原为较低层次,这些在较高层次涌现出来的新特性就不复存在。这种现象也叫“涌现现象”(emergent phenomena)^[2]。例如单个神经元没有意识,但多个神经元组成网络相互作用就可以涌现出意识。意识就是网络层次从神经元层次涌现出来的新功能。复杂系统整体性质的涌现需由一系列低层次到高层次的逐步整合和发展而成,最终产生出的整体才具有孤立的部分(元素、组成部分、子系统、元系统)及其总和不具有的特性(如整体的状态、形态、功能、行为……),系统科学将其称为“整体涌现性”(holistic emergence)。整体涌现性具有非还原性或非加和性,即整体具有但还原为部分便不复存在的特性,或把部分的特性加和起来无法得到的特性。现在我们试从涌现性及其层次性角度对现代三种医学的优缺点做些分析。

1 个体化医学(individualized medicine)

1956年 Williams 教授在其专著《生化学个体性》一书^[3]最后一章中提出并大力倡导基于生物化学个体性的个体化医学以来,西方主流医学并未足够重视。例如以个体化医学为关键词检索 MEDLINE,从 1966~1998 年 32 年间仅见 1 篇^[4];1999~2001 年检出的 3 篇则已经是基于基因诊断为基础的“个体化医学”^[5~7],应归属后述的个性化和基因组医学的范畴,因而实际上未注意到个体的整体涌现性。而千百年来中医一直沿用的因人、因时、因地制宜依靠望、问、闻、切的宏观辨证论治体系,则完全是以个别病人的整体涌现性为中心的个体化医学的体现。

从系统科学角度看,中医辨证论治的“证”可以理解为个体作为一个开放复杂巨系统对致病因子做出反应所处的状态,是人体系统的一种整体反应状态。

[作者简介] 侯 灿(1927-),男,教授。
E-mail:houcan@gzsums.edu.cn

状态(state)是系统科学常用而不加定义的概念之一,指系统的那些可以观察和识别的状况、态势、特征等。状态是刻画系统定性性质的概念,可用适当的“状态变量”(state variable)来描述;给定状态变量的一组数值就是给定一个系统的状态^[11]。换言之,状态变量就是可以给定和描述一个系统状态的最少一组变量。中医的“证”作为系统的一种反应状态可通过望、问、闻、切观察和搜集系统(病人)的输出信息(证候-症状体征)加以识别和描述。“证候”也就是医生借以识别给定病人系统状态(“证”)的“状态变量”,因此作为个体反应状态的证可以理解为个体一种整体涌现性的体现。正因为它是整体涌现性,从而具有不可还原性,这可能是多年来人们企图单纯通过还原方法找到“证”的特异指标大都落空的部分原因。

系统科学认为环境也是决定系统整体涌现性的重要因素,因此中医辨证论治强调因时、因地制宜正好加以体现。由于整体涌现性的非还原性,因此西方学者认为“要预测基因在复杂疾病过程中与环境的相互作用是一种令人气馁的任务”^[8]。但中医千百年来在完整的活着的人体黑箱上用多输入-多输出试错法可以从未被支离破碎分割开来(还原)的个体“诸多关系的总和上”和“多样性的统一上”把握整体的某些本质,也就是掌握了病人的整体涌现性以及环境等因素如何影响它。《灵枢·通天》“人有阴阳治分五态”的“态”也是一种整体涌现性。因此可以认为以上是传统中医个体化医学的最显著特色。

传统中医个体化医学对现代个体化医学的作用和优势就在于它的整体涌现性,但它的局限性在于它未能像现代个性化或基因组医学那样对系统诸多较低层次涌现性加以掌握,因此它还是一种完美的个体化医学。

2 个性化医学(personalized medicine)

据 MEDLINE, 西医文献最早出现该词是 1990 年,但该文^[9]只是规范医生的行为,提出治疗要做到以病人为中心(patient-centered care),未提及基因。设想未来真正意义上的个性化医学文献,即根据病人生下时的基因型(基因谱,包括疾病易感基因、疾病基因、对药物反应性基因、肿瘤转移基因……)作出基因诊断从而进行针对该病人基因谱变化的治疗,做到“恰当的药物用于恰当的病人(The right drug for the right patient)”^[10],是 1999 年以后才出现^[11~13]。至 2002 年底已发表 17 篇。

期待基因与人类疾病关系的阐明就可以将对病人千篇一律的治疗(one size fits all)变成对个别病

人量体裁衣的治疗^[12],无疑非常有意义,十分诱人。然而基因及基因组只是基因层次,基因、基因网络及基因组的表达受若干因素调控,表达的中间产物 mRNA 要经过编辑,表达产物蛋白质要经过修饰,细胞内蛋白质之间要发生相互作用……现代个性化医学忽视这些层次的涌现性而仅根据基因层次的基因谱,最终会无视整体涌现性,这是它的局限性。

3 基因组医学(genomic medicine)

据 MEDLINE, 基因组医学这个词首见于 1997 年 3 月马里兰大学举办的以其命名的专题讨论会^[14]。会后不久美国人类遗传学会主席做了“让基因组医学成为现实”的报告^[15],从此基因组医学的文献迅猛增加,1997~1999 年共有 7 篇,2000~2002 年有 110 篇。

基因组医学的内容与个性化医学基本相同,都以病人基因谱或分子谱(molecular profiling)为基础^[16]。但由于当时(2001 年 2 月)人类基因组计划中的测序及作图已完成 94% (据 2003 年 4 月 16 日英国 Nature 的 Science Update 称,人类基因组计划已及时完成以纪念 DNA 双螺旋发现 50 周年),加上基因组技术如微阵列(microarray)芯片及高通量测序技术的广泛应用,人们对它抱有更大希望,对它做出更高评价。如 2001 年 JAMA 的文章认为,下一个 10 年基因组医学将在预测某人患病危险性及其对药物反应性方面成为医学主流,它将是实现诊断治疗革命的最后希望^[17]。

然而也有较冷静的声音。如英国《自然·生物技术》杂志社 2001 年 12 月在美国圣地亚哥举办“实现基因组医学”(Realizing Genomic Medicine)会议的通告中指出:虽然基因组学将为药物发明者提供一大堆靶点,但从基因到医学的道路远非坦途而是充满障碍。有如另一篇文献置疑基因组医学是否像巫师新扫帚(sorcerer's new broom)那么灵,明确指出它的局限性和不确定性,如仅有 10% 的乳腺癌患者可检测到相关基因。该文还认为基因组医学的诱惑将诱导人们关心的是基因而不是人^[18]。

看来基因组医学的障碍不单是技术,更重要的恐怕是思想观念问题。从系统科学角度看,它实际上无视系统科学的一条原理,即复杂系统不可能一次完成从元素性质到系统整体性质的涌现,而需要通过一系列中间等级的整合而逐步涌现出来。基因是遗传信息的“元素”,它的性质要达到整体性质(整体涌现性)需要“一系列中间等级的涌现”,基因组医学在某种程度上恰恰忽视这个中间等级的可能影响(包括内外环境的影响),从而以“元素”(基因型)决

定整体性质(表型),这实际上又是一种基因决定论的观点。笔者已在另文^[19]提供材料指出后者的局限性。

目前形势很好。西方科学家已有一些“由下往上”,即由低层次往高层次结构功能(实质上是不同层次涌现性)的研究。如有从分子层次到功能组件(functional module,由众多分子组成,其功能不易从其分割开来的孤立的组分预测出来)层次的研究^[20];有从蛋白质-蛋白质相互作用层次构筑相互作用组件(interactome)的研究^[21];有从蛋白质到器官的整合:合并细胞、组织和器官诸层次的生物化学、生物物理和解剖学信息的生理功能实体组计划(The Physiome Project)的研究^[22]等。

更令人鼓舞的是,2002 年 3 月美国《科学》杂志发行了与一贯占支配地位的还原论相对的“系统论生物学”(Systems Biology)专刊。这表明人们已逐渐认识到,在系统水平上了解生物学必须研究细胞和有机体的结构动力学,而不是研究一个细胞或机体的孤立成分;系统的特性如健全性(robustness)是“涌现”出来的主要结果,了解这些特性将对未来医学有显著影响^[23]。已认识到成功的生理学分析需要了解细胞、器官及系统主要成分功能的相互作用以及该作用在疾病状态时的变化,这些信息不存在于基因组甚至不存在于基因编码的个别蛋白质,它存在于亚细胞、细胞组织、器官及系统结构中的蛋白质相互作用^[24]。同年 4 月 26 日该杂志发行“复杂疾病的难题”(The Puzzle of Complex Diseases)专刊,其导言“不仅仅是基因”(It's Not Just the Genes)指出,复杂疾病(如心血管病等)难题的解决要靠整合方法(Integrated approaches)和不同学科(按:不知作者有没有想到中医学)的协调研究,而不能光靠基因^[25]。新近兴起的再生医学(regenerative medicine)也表明,拥有个体全套基因组的干细胞其多能性(可分化为不同细胞、组织的特性)要靠调控其有关基因开关的各种微环境和因子,而不光靠基因本身^[26,27]。这都是对基因中心论(genocentric view)的个性化医学和基因组医学的一种提醒,实际上也是对整体涌现性的肯定。

由上可见,有其优缺点的现代三种医学加上现时开始由下往上逐步掌握较低层次涌现性的上述现代科研成果应该而且可能与千百年来在实践中付出无数代价掌握整体涌现性的传统中医个体化医学相结合,即优势互补的中西医结合,从而有望创立既全面又深刻的真正以病人个体为中心的后现代个体化医学,造福全人类。

[参考文献]

- 1 许国志主编.系统科学[M].上海:上海科技教育出版社,2000,20-34.
- 2 Holland JH. Emergence--From chaos to order[M]. Oxford: Oxford Univ Pr,1998,1-9.
- 3 Williams RJ. Biochemical individuality--The basis for the genotrophic concept[M]. New York: John Wiley & Sons, Inc,1956.195.
- 4 Hafter E. Gastroenterology yesterday and today [J]. Schweiz Med Wochenschr, 1976,106(9):262-266.
- 5 Miyachi H. Expanding scope and impact of services provided by clinical laboratory practice through molecular diagnostics[J]. Rinsho Byori, 1999, 47(10):919-925.
- 6 Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial DNA mutations and diabetes: another step toward individualized medicine [J]. Ann Intern Med, 2001, 134(9):777-779.
- 7 Miyachi H. The present status and future prospect of the molecular diagnostic test [J]. Rinsho byori, 2001, 49(2):139-149.
- 8 Peltonen L, Mchusick VA. Dissecting human disease in postgenomic era [J]. Science, 2001, 291(5507):1224-1229.
- 9 Arnold RM, Forrow L. Rewarding medicine: good doctors and good behavior [J]. Ann Intern Med, 1990, 113(10):794-798.
- 10 March R. Pharmacogenomics: the genomics of drug response [J]. Yeast, 2000,17(1):16-21.
- 11 Stephens JC. Single nucleotide polymorphisms, haplotypes, and their relevance to pharmacogenetics [J]. Mol Dign, 1999, 4(4):309-317.
- 12 Bottles K. A revolution in genetics: changing medicine, changing lives [J]. Physician Exec, 2001, 27(2):58-63.
- 13 Yano K, Miki Y. Perspectives on postgenome medicine: Cancer [J]. Nippon Rinsho, 2001, 59(1):31-37.
- 14 Doyle DJ, Quackenbush J. Symposium on genomic medicine, University of Maryland [J]. Micro Comp Genomics, 1997, 2(2):99-102.
- 15 Beaudet AL. 1998 ASHG presidential address. Making genomic medicine a reality [J]. Am J Hum Genet, 1999, 64(1):1-13.
- 16 Sander C. Genomic medicine and the future of health care [J]. Science, 2000, 287(5460):1977-1978.
- 17 Collins FS, McKusick VA. Implication of the Human Genome Project for medical science [J]. JAMA, 2001, 285(5):540-544.
- 18 Coulter I. Genomic medicine: the sorcerer's new broom? The limitations of the human genome project [J]. West J Med, 2001, 175(6):424-426.
- 19 侯 灿.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) [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(2): 84-87 .

20 Hartwell LH, Hopfield JJ, Leibler S, *et al* . From molecular to modular cell biology [J] . Nature, 1999, 402 (6761 Suppl): C47-C52 .

21 Gerstein M, Lan N, Jansen R . Integrating interactomes [J] . Science, 2002, 295(5553): 284-287 .

22 Hunter PJ, Borg TK . Integration from proteins to organs: The Physiome Project . [J] Nature Rev Molec Cell Biol, 2003, 4(3): 237-243 .

23 Kitano H . Systems Biology: A brief overview [J] . Science, 2002, 295(5560): 1662-1664 .

24 Noble D . Modeling the heart--from genes to cells to the

whole organ [J] . Science, 2002, 295(5560): 1678-1682 .

25 Kiberstis P, Roberts L . It 's not just the genes [J] . Science, 2002, 296(5568): 685 .

26 Bianchi G, Muraglia A, Daga A, *et al* . Microenvironment and stem properties of bone marrow-derived mesenchymal cells [J] . Wound Repair Regen, 2001, 9(6): 460-466 .

27 Murdoch B, Gallacher L, Chadwick K, *et al* . Human embryonic-derived hematopoietic repopulating cells require distinct factors to sustain in vivo repopulating function [J] . Exp Hematol, 2002, 30(6): 598-605 .

[收稿日期] 2003-03-11 [本文编辑] 周庆辉

· 经验交流 ·

环磷酸腺苷联合生脉注射液治疗老年人窦性心动过缓的临床观察

汪顺银¹, 曹孙明², 彭刚³, 温国华¹, 李勇¹, 邓卫国¹

(1. 广东省佛山市张槎医院心内科, 广东 佛山 528000; 2. 空军广州医院心内科, 广东 广州 510120; 3. 广东省蕉岭县人民医院心内科, 广东 蕉岭 514100)

[关键词] 环磷酸腺苷; 生脉注射液; 心动过缓; 中西医结合疗法; 老年人

[中图分类号] R541.7 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2003)01-0008-01

窦性心动过缓是老年人常见的心律失常。我们采用环磷酸腺苷联合生脉注射液治疗, 取得良好疗效, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 病人选择 1998年6月~2002年6月60岁以上患各种病因所致窦性心动过缓的住院患者共134例, 其中男75例, 女59例, 年龄60~86岁, 平均年龄(65.2±10.2)岁。134例患者中冠心病(除外急性心肌梗死)54例、高血压病41例、扩张型心肌病8例、风湿性心脏瓣膜病5例、老年退行性心脏瓣膜病13例、植物神经功能紊乱13例。伴糖尿病20例, 伴血脂紊乱30例。所有患者住院后均作全面体检, 包括心电图、24h动态心电图、超声心动图。窦性心动过缓诊断明确(窦性心律, 心率<60次/min)。应用随机数字表法分为治疗组(68例)和对照组(66例), 两组之间基础情况无差别。

1.2 治疗方法 (1)治疗组:应用环磷酸腺苷(商品名美心力, 广东江门生物制药厂生产)40mg加入5%葡萄糖液250ml中及生脉注射液(江苏苏中制药厂生产)40ml加入生理盐水250ml中, 1次/d, 静脉点滴;(2)对照组:应用三磷酸腺苷(ATP)40mg加入5%葡萄糖液250ml中, 1次/d, 静脉点滴;(3)疗程:两组均以两周为1疗程。接受环磷酸腺苷与生脉注射液前, 停用其他纠正心动过缓的药物, 但治疗病因的药物继续使用, 两组常规基础治疗相同。

1.3 观察指标 (1)临床症状:心悸、胸闷、头昏、乏力、记忆力减退、反应迟钝及心前区不适、疼痛;(2)12导联心电图(ECG):平均心率;(3)24h动态心电图(DCG):24h总心搏

数及平均心率;(4)观察用药前后血压、血糖、肝功能、肾功能改变。

1.4 疗效判定标准 (1)临床症状:心悸、胸闷、头昏、乏力、记忆力减退、反应迟钝及心前区不适、疼痛症状缓解为显效;上述症状改善为有效;达不到以上标准为无效。(2)12导联ECG:心率升至60次/min以上为显效;心率升至55次/min为有效;达不到以上标准为无效。(3)24h DCG:24h总心搏数增加15000次以上或平均心率提高10次/min以上为显效;24h总心搏数增加7500次以上或平均心率提高5次/min以上为有效;达不到以上标准为无效。

1.5 统计学分析 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间计量资料用t检验, 计数资料以例数与百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 临床症状改变 治疗组(68例)显效16例, 有效36例, 总有效率为76.5%;对照组(66例)显效5例, 有效21例, 总有效率为39.4%。两组比较, 治疗组明显高于对照组($\chi^2 = 18.9, P < 0.005$)。治疗组用药后出现疗效最快的时间为2d, 最长的时间达10d, 大多数患者在4~6d内见效。用药后复查肝功、肾功、血糖均无明显变化。主要不良反应表现为

(下转第24页)

[作者简介] 汪顺银(1965-), 男, 硕士, 副主任医师。
E-mail: fsdrwang@hotmail.com