

复杂系统意义下的中医学及其案例研究

李 梢¹, 王永炎², 季 梁¹, 李衍达¹

(¹清华大学生物信息学研究所, 教育部生物信息学重点实验室, 北京 100084; ²中国中医研究院, 北京 100700)



摘 要:中医整体观,辨证论治体系所具有的系统大规模,开放于环境以及重视相互作用等特点,以及整体,活体,动态的观察方式是其复杂性的来源;通过对寒,热方剂作用的有关时间序列数据,1607例风湿病疼痛的节律性变化调查,中药方剂的最优配比等案例研究及分析,综合发现多种非特异性指标的特定组合,节律变动形式是寒热方剂,证候的系统特性之一.同时发现中药的总体效应不能用每一成分单独作用的线性叠加来表示,中药对复杂性疾病可发挥“多因微效”的综合调节作用.

关键词:中医学; 中药; 复杂性; 生物信息学

中图分类号:R22; N941.4

文献标识码:A

A Discussion and Case Study of Complexities in Traditional Chinese Medicine

Li Shao¹, Wang Yong-yan², Ji Liang¹, Li Yan-da¹

(¹Institute of Bioinformatics, Tsinghua University, Beijing 100084, China; ²China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: The complexities of traditional Chinese medicine (TCM) originates from the philosophy of integrality and symptom-differentiation, dynamic observation in vivo, and the interaction between system and its environment. In this study, the effects of cold and heat property Chinese herb on collagen induced arthritis rats, the rhythms of rheumatic pain in 1607 patients, and the analysis of the compatibility of Chinese herbal formula were presented as representatives. A bioinformatics method was used for data analysis. It was found that “rhythm” could characterize rheumatic diseases with different “cold” and “heat” syndromes in TCM. Furthermore, it was observed that the effect of herb mixtures could not be expressed by a linear summation of the effects of its ingredients. TCM can cure complex diseases that rooted in multiple factors by the integrated and composite regulation of tiny and multiple effects of its individual herbs.

Keywords: traditional chinese medicine; chinese herb; complexity; bioinformatics

复杂系统的概念是信息科学与系统理论近年的一个重要发展.以还原论,经验论及“纯科学”为基础的经典科学正逐步吸收系统论,理性论和人文精神,从而促使了复杂性研究的兴起^[1].目前,从系统观,“信息结构”,“复杂性”的角度,探索生命现象与疾病的本质已成为国际上生命科学领域的前沿和热点,疾病谱以及生物医学模式的改变意味着调整生物体自身功能的治疗方案日益受到重视.在这样的科技背景下,数千年积累而成的,以临床实效为生命力的中医学,则不啻为具有重大的理论,应用价值的实际复杂系统,而复杂性研究与中医学学科的融合也将能相得益彰.

1 中医学研究面对的复杂性问题

中医学是以整体,动态,辨证的观点去把握生命,健康,疾病与药物的关系,其特色是“天人相应”,整体协调,是辨证论治,是天然药物经过君,臣,佐,使等配伍,达到方剂整体的综合效应.因此,虽然中医学的构成中也包含有简单系统的性质,然而中医学现代化研究尤其需要重视的是宏观整体优势与特

色的发掘,重视脱离化学合成药物的框架与弊端,也就是重视解释证候,方剂乃至于中药等概念中所谓整体,系统,协调,整合等“各种新性质怎样冒出来”的复杂性(Complexity)问题.

证候机制研究中的复杂性问题:证候是中医学理论及临床思维模式的核心,以辨证思维为主导的病证结合,辨证论治体系显示了中医学的优势与特色.寻找证候的内在规律,进行证候客观化,量化,规范化研究一直倍受关注.然而证候理论的现代科学诠释,方剂的物质基础与作用机理又是制约中医学现代化发展的两个瓶颈^[2].目前证候诊断标准,疗效评价体系尚未获得公认,在机理研究上发现证候的特点难以用单一指标表示,并且难以辨别某一微观指标的改变是证的特征性结果而不是病的普遍影响.以方对病的研究则难以体现证候特色,因而也不能用来充分阐明基于辨证论治的方剂的疗效机理.方剂,证候的研究同时还受到动物模型等实验手段的限制.证候研究聚讼纷纭,因此呼唤新的研究思维与方法,寻找定性判断与定量计算,微观分析与宏观分析,还原论与整体论,科学推理与哲学思辩的巧妙结合.

方剂配伍研究中的复杂性问题:方剂是中医辨证论治的精髓之一,方剂的配伍有着数千年的经验积累和深刻的科学内涵.传统的方剂配伍注重的是“七情和合”,注重饮片药味或方剂内所含物质的整体作用.这些物质的整体情况,包括其所

收稿日期:2002-06-26

基金项目:国家自然科学基金(30200365)

作者简介:李 梢(1973-),男,安徽省人,博士后,研究方向为中医学与生物信息学.

含的药物的数量、组成比例、差异都会产生不同的效应。以往对方剂化学、药效等的研究大多只是涉及问题的某个侧面。以方剂中药物的化学组分(药效物质)、如何与生物体(人)内的细胞、离子通道、酶、受体、基因等分子组成的生物分子“网络”相互作用,从而实现方剂的综合效应、整体功能?中药有效分子组合如何调节疾病功能基因网络?如何从饮片配伍找到方剂复杂化学组分的分子有效组合?成为研究的重点和难点。

中药药效物质研究中的复杂性问题:中药既是在传统中医学、中药学理论指导下的应用体系,又是一个复杂的化学体系。目前从下而上逐步接近这一复杂体系的研究模式尚不清晰,药物化学、植物化学、组合化学、化学信息学以及指纹图谱、色谱谱联用等方法与手段还需要深入,中药的药物/药效代谢动力学、药物基因组学等研究还有待斟酌。从中药的传统背景而言,中药药性理论、气味学说等理论可看作是对中药复杂性的一种经验归纳。中药研究也涉及从宏观到微观,逐步深入又逐步融合的过程。因此随着研究的深入和复杂性的增加,值得进一步思索的是:中药药效物质的研究是否就在于中药成分的全面厘清?中药的药效物质是否包含了原中药中的所有分子?如何找到中药真正有效的部分?未知化学成分,如何进行质量控制?已知化学成分,如何优化这么复杂的组成?

2 中医药复杂性的来源

中医学以典型的复杂自组织系统——生命系统为对象,追究中医证候、方剂等内涵的复杂性的来源,可以初步归纳为以下几方面。

源于系统规模的复杂性:一种天然植物药一般含有 100 种以上化合物,常用方剂的组成在十数味左右,且不同化合物含量悬殊,活性成分可能很低,足够的系统规模因此形成了复杂性,并带来描述和处理的困难。

源于系统结构的复杂性:复杂性有着“非止一层”即多层次的含义^[3],把多样性或多个层次束缚在一起就是系统。方剂、中药组成成分的多样性和差异性造成组分之间相互关系的多样性和差异性,涉及化学的原子、分子、分子聚集体等层次,以及生命过程分子、分子聚集体、细胞、器官、整体等复杂的层次。等级层次结构是复杂性的主要根源之一,需要经过不同层次逐级整合才能最终形成系统整体。

源于开放性的复杂性:开放于环境是系统复杂性的重要成因。遗传因素及环境因素是人类疾病的两大类病因。机体的疾病/健康状态是环境暴露、遗传易感性和年龄等因素复杂交互作用的结果^[4],由于多基因病(Polygenic disease)中的多基因调控及其与环境复杂的相互作用,许多人类常见病已归于复杂性疾病(Complex disease)的范畴,这成为现代医学面临的新问题。1997 年美国环境基因组计划发现很难确认机体与环境因素之间复杂的互动过程,有学者对现代疾病分类的合理性也提出了质疑^[5]。而中医学对人体、疾病以及药材的认识都

置于环境的背景之下,注重从生命与环境的关系中提炼理论并应用于实践,环境因素已成为中医学的有机构成成分,因此形成了“异病同证,同病异证”等有助于疾病复杂性研究的整体、辨证的认识体系。

源于非线性的复杂性:相对于“结构决定功能”的观点,可以认为中医学更侧重于“关系决定功能”,即在重视各种因素作用的同时,更强调各因素在整体中的作用与联系。因此,事物发展变化的相互作用有线性与非线性之分,中医学中面临的更多是复杂的非线性现象。元素之间、子系统之间的非线性相互作用,则是系统产生复杂性的重要内在机制。

源于有限理性、非理性、不确定性的复杂性:以证候为例,在证候的辨析过程中,涉及到医生的经验、直觉、感悟等不完全理性(有限理性)因素的作用,以及对病人情绪、偏好、意志等非理性因素的观察与总结,因此必然带来用现在的科学难以精确描述的行为特征,这是中医学复杂性的重要源起之一。同时,证候形成、中药组分的综合效应等宏观整体特性不能仅仅看作大量微观组分相互碰撞的结果,组分之间具有复杂的相互作用,因此也产生不确定性,只靠大数定律不能揭示其本质特征,单纯的概率统计方法亦不足以处理方、证系统中的随机过程。

3 生物信息学在中医药复杂性研究中的意义及应用案例

讨论中医药的复杂性,其目的是为了建立特定的、可以检验的机制和方法。将复杂系统的自组织作用与控制理论的信息、能量、物质的自调控机理相结合,将为理解生命的本质,并从宏观分析复杂的生物系统提供新的线索与工具^[6]。当前,随着生命科学、信息科学、计算机科学、数学、物理学、医学、化学等学科的发展,交叉孕育出了一门新的交叉学科——生物信息学(Bioinformatics)。生物信息学是在生命科学的研究中,以计算机为工具对生物信息进行储存、检索、分析、处理和综合利用的科学,可以透过海量的数据洞察隐藏在数据中的规律。因此在中医方剂、证候等特色内涵与规律的发掘,在中医药学走向微观层次,同时协调整合的复杂性刻画中将起到强大的作用。

3.1 方法论的转变:把复杂性当作复杂性来处理

对于真正的复杂系统问题,方法论必须有方向性的转变^[7]。单纯还原分析方法的局限,一方面致使以往复杂性疾病的研究难以迈进生命的“整体”与“系统”层次,另一方面也使这一思维下的中医药研究在证候整体内涵、方剂综合效应等特色内涵的研究上举步不前。复杂性研究同样需要简化,但简化路线不同,其前提是保留产生复杂性的根源,方法论原则是“把复杂性当作复杂性来处理”^[8]。也就是不能把产生复杂性的因素当作非本质的东西排除掉。

从复杂性的描述即信息角度可以区分简单与复杂。生物体无论在宏观还是在微观层次上都具有复杂系统的性质,从

复杂系统的角度才能解释生物分子的自组织现象,非线性特性。这一方向上我们对生物的一些宏观表现,以及 DNA 全序列的碱基浓度分布等微观行为已有所研究^[6]。如果以系统,综合的观点,在分子水平和复杂系统理论的水平上去分析中医学证候,方剂的复杂体系,则了解生物系统内部的调控机理是提取有关功能信息的关键步骤,而理解生物内分子网络的特性和调控方法,很可能有助于对中医理论的理解以及对中药作用机理的分析。

3.2 整体,活体,动态的观察原则

对复杂性的研究应在动态中去把握,活体不存在,整体的观念和效应即不复存在。证候是中医学辨证论治的基础,空间上的“证”,时间上的“候”是中医学对环境等因素作用下机体整体反应状态的经验归纳。遵循整体,活体,动态的观察原则,我们相继开展了 1607 例风湿病(Rheumatic diseases)患者疼痛节律变化的调研^[9],寒热方剂干预胶原性关节炎(Collagen Induced Arthritis)大鼠的时序作用^{[10][11]}等研究,通过余弦法(Method of cosinor-rhythmometry)分析发现,风湿病患者寒,热证候微观的生物学基础并非对应于某种特异性指标,而可能反映于个体与环境相互作用的一定条件下,多种非特异性指标的两种组合,变动形式(Dynamic patterns),即多种宏观,微观指标本身对于寒,热证候/方剂可以是非特异的,然而其动态的节律模式却能反映证候,方剂共同的整体特征。在疾病的发展过程中,证候处于动态变化,疾病的不同时间,不同阶段,可表现为不同的证候,体现出一定的证候演变,因此中医证候具有多样性与时空特性,是一个多因素参与的,具有时空性,系统性,层次性的复杂功能态,具有一定的动力学特征。相应地,现代医学自 W. Cannon 在 1929-32 年建立“稳态(Homeostasis)”学说以来,现代时间生物学研究进一步提出了一种新的稳态机制——“预言性稳态”Predictive homeostasis^[12],即为了使生物能事先适应即将发生的环境变化,从而产生并遗传的生物节律机制。这一机制接近圣塔菲“适应性产生复杂性”的基本信念,所谓的复杂适应系统(Complex adaptive system)正是在不断适应环境的过程中产生出的复杂性系统。

从方,证相关的角度出发,寒,热方剂干预机体(胶原性关节炎大鼠)所引起的体内部分生物分子(细胞因子,激素,酶等)的节律变化与寒,热证候的临床特征具有共同的节律模式^[10],这提示不同的药性配伍方剂及其综合效应也具有与证候相关联的复杂性以及时,空特征。因此,以可重复的受控实验,实时地观察中药,方剂对模型动物或患病机体某个因素和环节的影响,重视方剂所引起的机体多环节的改变与疾病过程内在联系的系统研究,即阐释以上因素和环节是怎样作为一个整体在运作的,逐步探索其中的规律成为研究方剂作用机理的一个重要切入点。

配伍是方剂的核心问题之一,而建立基于数据的综合评价与分析方法在方剂配伍研究中日益重要。目前人工智能,数

理方法等学科领域的发展,为诠释方剂配伍中定性描述的关系,从生物效应上探索方剂的最优组合,寻找其配伍规律提供了契机。我们采用模式识别(Pattern recognition),多目标优化(Multi-objective optimization),模糊综合评判(Fuzzy comprehensive assessment)等方法,初步建立了一种适合于提炼数据整体结构,适用于方剂最优剂量配比分析与预测的综合评价方法,并在丹参,三七多种配比治疗实验性急性心肌梗死的数据(国家重点基础研究发展规划项目, No.G1999054400)分析中得到了验证,取得较好效果。分析结果发现适当的配比可以提高疗效,配比不当反而会降低药物各自的疗效,这为中医方剂合理配伍的重要性也提供了依据。同时不同配比间存在着可能的非线性关系,而该方法能够进一步用于最佳配比的预测。

我们通过不同中药的分子配伍对光化学诱导的血栓形成性实验大鼠进行活体观测,用核磁共振成像也证实了方剂配伍的非线性作用,即中药的主要药效物质是中药的有效分子组合:任何一种中药(包括单味与复方)的任何一种效应,都是来自该中药的一种特定的中药分子组合,包括种类与数量,并由此而产生特定的效应。并且,中药分子有效组合的总体效应不能用每一成分单独作用结果的线性叠加来表示,即使分析出中药,方剂中的所有化学成分,并不等于知道了中药分子的有效组合,亦即不能最终阐明中药的药效物质基础;即使穷尽了化学成分,还必须回答如何调节这些非线性关系以使药效最佳。而且单纯的分析路线也与中医学整体观,系统观,辨证论治思维不够吻合。

因此,运用生物信息学等有关理论和方法,探索证候发生及其演变的时空特征,以及方剂配伍的基本规则及其复杂作用,将有望突破中药凭经验组方的局限,并为证候复杂内涵的阐释,饮片及化学组分等不同层次上的现代中药组方提供途径和依据。

3.3 重视“多因微效”作用与系统“突现”的机理研究

1977 年 Besedovsky 等依据多种神经递质,神经肽,激素和细胞因子等生物活性分子的相互作用与调节提出了“神经内分泌免疫网络(Network of immune-neuroendocrine interactions)”学说^[13],同时证候发生,方剂作用的原理也可能追溯到机体内复杂的分子调控网络。然而这一方向的研究需要突破单纯概念性,经验性与思维推理的局限。同时,从数据分析,知识发现走向预测模型的构建,正是生物信息学的重要发展方向。

关于复杂性疾病及其证候在宏观上的节律特征,机体与外环境作用基础上的“预言性稳态”,方药作用的时相性区别等研究,已部分反映出证候,方剂的有关信息。在此基础上我们认为方剂疗效机理,证候形成机制包含了“多因微效”基础上的系统“涌现(Emergency)”。在生物体这样一个具有深度负反

馈的,高度稳定的系统中,任何因素的变化都只能是“微效”的,同时任何因素的作用也都不是孤立和静止的,呈现出“多因微效”的特点.与化合物相比,中药生物活性相对缓和(“微效”),成分复杂,且具有不同的组合形式(“多因”);中药方剂可能是通过对复杂性疾病的基因网络的影响,在干预疾病有关生物分子及相关基因表达,基因组合上,发挥“多因微效”的整体调节作用.方剂的疗效,复杂性疾病及其证候的形成,则可能是在微小变动的基础上,系统“涌现”的结果.在研究方法上,也许可以尝试打开系统,“解耦”,减少负反馈的影响,以便于阐明各因素的实际效应;然后运用系统学方法以及计算机仿真,系统建模与验证等有关技术,综合探讨系统“涌现”的机制及相应的整体特性.

参考文献:

- [1] Goldenfeld N, Kadanoff L. Simple lessons from complexity [J]. *Science*, 1999, 284: 87-89.
- [2] 远志. 关于中医学跨世纪发展若干问题的思考[J]. *中医杂志*, 2000, 41(1): 5.
- [3] M.盖尔曼. 夸克与美洲豹[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1997, 28.
- [4] Wadman M. Action needed to counter bioterrorism [J]. *Nature*, 1997, 388: 703.
- [5] 保罗·萨加德. 病因何在—科学家如何解释疾病[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2001: 36.
- [6] 李衍达. 信息世界漫谈[M]. 北京: 清华大学出版, 2000, 125-130.
- [7] 王寿云, 于景元, 戴汝为, 等. 开放的复杂巨系统[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1996, 286.
- [8] 苗东升. 系统科学原理[M]. 北京: 中国人民大学出版社, 1990, 666.
- [9] LI S. Investigation and comparative study on the annual rhythm of rheumatic pain, report of 1607 cases [J]. *Journal of traditional Chinese medicine*, 1998, 39(7): 408-411.
- [10] LI S, Wang Y Y, Hu Y Q, *et al*. The effects of cold and heat property herbal formula on collagen induced arthritis in rats [R]. *International Scientific Conference on Complementary, Alternative & Integrative Medicine Research, USA*, 2002, 4.
- [11] LI S, Lu A P, Jia H W. Therapeutic Actions of the Chinese Herbal Formulae with Cold and Heat Properties and Their Effects on Ultrastructures of Synoviocytes in Rats of the Collagen-Induced Arthritis. *Journal of traditional Chinese medicine*, 2002, 22 (4): 290-296
- [12] Moore-Ede MC. Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis [J]. *American Journal of Physiology*, 1986, 250: 737-752.
- [13] Besedovsky H O, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions [J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 1977, 27: 1-12.