

浅谈系统生物学与中药药理研究

● 钱善军*

摘要 本文介绍了系统生物学的概念和特点,概括了系统生物学在中药有效成分或有效部位、单味中药以及中药复方研究中的应用优势,对系统生物学在中药现代药理研究中的应用前景进行了展望。

关键词 系统生物学 中药药理 基因组学 蛋白质组学 代谢组学

系统生物学是继基因组学、蛋白质组学等组学提出之后,在分子生物学的知识框架下,从整体层次上研究生命系统的一门新兴科学。那么什么是系统生物学(System Biology)?根据莱洛伊·胡德的定义,系统生物学是研究一个生物系统中所有组成成分(基因、蛋白质、代谢产物等)的构成,以及在特定条件下这些组分间的相互关系的学科。系统生物学的出现是人类基因组计划完成之后,生命科学转为整合性研究的一个新的高度^[1]。

上个世纪以来,随着生物学从宏观到微观的不断发展,分子生物学主要集中于研究单独的个体成分,例如DNA结构、基因、蛋白质,以及他们之间有限的交互作用,较少考虑生命体中各个单元之间存在的相互影响和相互关系,将生命体割裂成一个个彼此孤立的单元去考虑^[2],试图从各个单元中找到它与整个生命体的关系。对一个复杂的生物系统来

说,对基因和蛋白质的研究是非常重要的,但整个系统的功能是通过基因、蛋白质以及环境之间不同层次的交互作用来体现和完成的。随着以还原论为特征的现代医学从器官、细胞、基因乃至分子一步步解析研究的深入,人们在为医学科技飞速发展取得的成就欣喜的同时,其问题与困难也与日俱增,分析和还原的研究思路正在受到越来越多的质疑。因此,从系统角度来理解一个生物系统成为了生物学研究的趋势。系统生物学采用组学的方法例如基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等,对实验数据进行分析,建立数学模型,并通过利用模型对真实生物系统的预测来验证模型的有效性,成为理解一个生物系统的行为,尤其是其动态行为的有效方法。系统生物学研究主张将生物系统中所有组成成分的构成,以及在特定条件下这些组分间的相互关系都搞清楚,并从相互关系着手,建立起从分

子到细胞、器官、进而到生物体系水平的坚实知识结构,按照从序列-结构-功能到相互作用-网络-功能的研究思路和研究方法理解生物系统的整体性质。也就是说,系统生物学要研究所有的基因、所有的蛋白质、组分间的所有相互关系。显然,系统生物学是以整体性研究为特征的一门科学^[3]。由于系统生物学部分克服了生物学研究固有的局限性,很快受到了各国科学家的重视。现就系统生物学在中药药理研究的应用作一简单的探讨。

1 中药有效成分或有效部位药理作用的系统生物学研究

中医药的特点是整体性,中药有效性的物质基础是其中所含的化学成分,也正是这些同类及不同类的化学成分相互配合才表现出了四气、五味、升降浮沉、毒性等药性。我们在中药有效成分或有效部位药理研究工作中应当避免这样两种倾向:一种是以单纯提取分离药物中有效单体阐明中药作用的物质基础,这虽然对药理作用的

* 作者简介 钱善军,男,讲师,上海中医药大学2006级博士研究生。研究方向:中药药理。

• 作者单位 安徽医学高等专科学校(230061)

理解起到了一定的作用。但是药物的化学成分是提出来了,可药效却降低或是消失了,而且,往往提取纯化程度越高,疗效越不理想;另一种倾向是对传统中药学的整体观只主张维持中药“整体”,埋首于传统中药学的故纸堆中,不知道使用现代科学技术来分析研究中中药中的诸多要素,这只能使中药现代化的研究止步于现代科技的门前。

我们应当充分利用现代系统生物学的技术手段,从整体上阐述中药有效部位或成分的药理作用机制。我们可以利用蛋白质组学研究方法比较分析正常与不同病理状态下的组织细胞以及药物干预后组织细胞内整体蛋白质的表达差异,对差异表达的蛋白质进行鉴定、定量、表征,筛选与药理作用相关的蛋白标记,以这类蛋白标记为依据,进行中药药理机制的分析与评价。例如宋元英等用黄芩苷、栀子苷、胆酸、珍珠母分别干预缺血再灌注小鼠,3h后,用蛋白质芯片比较分析以上组分对小鼠缺血脑组织蛋白表达谱影响的差异。结果发现黄芩苷、栀子苷、胆酸、珍珠母可影响靶点蛋白的表达,提示中药对蛋白表达具有多靶点性和差异性,蛋白质芯片技术是探索中药药理机制的有效手段^[4]。

目前,尽管系统生物学的方法对阐述中药有效部位或成分的药理作用机制提供了很好的手段,只是中药的成分太复杂,对几百味中药的众多有效部位或成分一一进行组学分析费时费力,复杂的成分又相互混合,导致中药现代化研究要实现分子水平上的全面理解中药机制,将花费巨大的财力和很长的时间^[5]。

2 单味中药药理作用的系统生物学研究

中药作用具有多效性、量效关系的复杂性、作用的相对不稳定性、某些中药的双向调节作用等特点,同时中药作用方式上又具有多成份、多环节、多靶点的特性。由于这些复杂的特点,以往的西药药理研究方法,很难从整体、细胞水平、蛋白质水平乃至分子水平阐明单味中药的药理作用机制^[6]。

随着现代系统生物学技术的发展,我们可以利用基因组学、蛋白质组学、代谢组学等系统生物学技术从整体上研究单味中药的药理作用机制。中药在一定程度上是一个多位点定向调节基因表达的物质,随着功能基因组学的研究发展,现已出现了能够大规模对基因转录表达产物进行检测的技术,绘制基因表达谱,鉴定新基因。通过比较分析中药作用前后组织、细胞的基因表达谱,可以了解哪些基因在中药作用后表达了,哪些表达停止了,哪些表达升高了,哪些表达降低了,

使得我们可以在分子水平了解中药的作用靶点及方式、代谢途径。这些研究成果将有助于预测病人药物治疗的有效性与安全性,使医生在临床医疗实践中做到“个性化治疗”,病人可以更快地得到有效的治疗药物处方,治疗将更有效、更经济。

代谢组学可用于评价实验动物模型在外源性刺激下产生的一系列代谢过程和作用机制、靶器官的效应和组织损伤。因此,目前代谢组学已逐渐成为中药药理研究必要部分,其应用涵盖新生物标志物的发现、安全性评价和作用机制研究,因此在模型识别和确证、作

用机制研究等方面具有极其重要的应用价值。陈闽军等采用了GC/MS和模式识别技术对肾阳虚模型大鼠的尿液进行内源性代谢物分析,通过代谢组学对模型动物的代谢网络变化进行了研究,同时观察补肾阳中药肉苁蓉对模型动物的代谢网络的影响,结果发现在氢化可的松诱导下动物初期的代谢活动尤其是能量相关代谢明显增强,儿茶酚胺生物合成通路在药物诱导下加速,肾阳虚模型大鼠造模前后,代谢网络明显偏离出给药前的平衡状态并随时间不断变化,而中药肉苁蓉组的模型大鼠代谢网络也出现偏离,但在药物作用下在第10天基本恢复到造模前的状态,代谢网络的变化曲线回到了初始位置。提示代谢组学是从整体上研究中中药药理作用的有效方法^[7]。

3 中药复方药理研究与系统生物学

中药复方是中医临床用药的主要形式,是中医辨证论治的具体表现,中药复方对机体的治疗作用,是两个复杂系统的相互作用并形成更高级的系统整体,其中既有对某些系统的直接作用,也有因系统间的作用而使中药呈现级联网络特点。因为每个单味药都含有复杂的成分,一个复方的功效可能由多个化学成分实现,一个化学成分也可能具有多种功效。由于药物作用靶点的广泛性,生物多系统之间复杂的相互作用,中药复方对机体的作用还具有多环节的特点。其作用过程可能包括多种微量单体对众多环节进行微调而使机体复归平衡,其多矢量作用合力的微效积累既是其治疗作用强度温和缓

慢的原因,也是中药副作用较轻较少的原因,此所谓“药有个性之特长,方有合群之妙用”^[8]。

中药复方也即中药方剂,按中医传统理论组方后,单味药的活性成分重新组合,或生成新的有效物质,或相互协同而增加疗效,或相互拮抗而降低疗效,或减小毒性,或增加毒副作用等等,从而构成了新的更高一层的系统,并在与人体作用时,其活性成分与靶系统之间发挥强大的系统与系统的作用,因此中药复方本身就是一个复杂的分子系统^[9]。中药复方治疗疾病是从整体出发,辨证施治,调和阴阳,维持机体内外环境的协调统一,显示其理论体系的科学性与合理性。其作用方式有别于西药单一的化合物——有特定的作用靶点,专一性,可以兴奋或抑制机体。中药复方在方证对应、理法方药一致的条件下,通过多组分作用于多靶点,融拮抗、补充、整合、调节等多种功效而起到治疗作用。中医理论强调“辨证论治”,“证”是连接药效实验研究和中药临床研究的桥梁和纽带。复方研究的关键是“方证对应”,它是中药复方药理学评价系统建立的依据,中药复方的功能主治都是源于中医的辨证论治,脱离了“证”去评价中药复方的有效性和安全性,是不符合临床实际的^[10]。

近年来我国对中药复方的现代化研究虽然取得了长足的进步,但中药复方药理研究不能停留在特异性的药理指标、生物标志物(Biomarkers)或局部功能的改变上,应强调人或实验动物对于药物干预体系的整体反应。从系统生

物学的角度看,方剂作用的多靶点可能体现在与证相关的多个细胞信号通路和通路间信号传导过程中的作用靶点有关,与DNA、mRNA和蛋白质多层次信息传递的药物靶标组合和基因功能多态性位点、蛋白质-小分子药物结合位点等等因素相关。我们认为研究中中药复方,应遵循方证关联、理法方药统一的整体研究思路,并充分利用系统生物学方法与技术,从整体上阐明中药复方的药理作用机制,从而构建创新中药复方理论基础和关键技术体系^[11]。

系统生物学的发展为方证对应研究提供了机遇和挑战,而系统生物学及相关技术为中药复方作用组合靶标的发现提供了良好的机遇,其思路正好与中医的整体观相契合,必将深化中药复方药理研究。

总之,我们应当瞄准中药研究发展前沿,充分吸收现代生物学、医学、药理学等相关学科的研究成果,从系统生物学的角度去寻找中药作用的组合靶标,运用现代生物等新技术新方法努力构建中药基础研究及应用研究的技术平台,探索建立中药药理作用机理的方法学,并建立相应的药理评价规范和标准。系统生物学以建立可预测、可预防和个体化的新的医学诊疗体系为目的,成为生命科学和医学研究从“还原论”走向“系统论”以及从“描述性”转为“预测性”的一个重要标志。在复杂疾病的治疗上,从单一药物向多药物联合作用转变,正是目前的新兴趋势和重要变革。从生物网络调控的角度,发

掘中药方剂的合理内涵,在“网络”的背景下探索中药方剂及其所含成分的多靶点调控机制,可望成为一个有前景的方向,并带来中药现代研究以及复杂病证联合干预措施的新变革,必将对中药药理研究和中药现代化产生深远的影响。

参考文献

- [1]潘国凤,张晓东.系统生物学与多靶点抗癌中药的研发[J].中药药理与临床,2007,23(5):229-231.
- [2]刘同奎.现代生物医学进展[J].系统生物学—21世纪生物学的主流研究方法,2006,12(6):1-3.
- [3]杨胜利.系统生物学研究进展[J].中国科学院院刊,2004,19(1):31-34.
- [4]宋元英,王忠,曲迅等.中药不同组分对小鼠缺血脑组织蛋白表达谱的影响[J].中国中西医结合杂志,2006,26(6):526-531.
- [5]潘国凤,朱晓新.系统生物学与中药有效组分研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2008,10(20):5-9.
- [6]杨凌,刘洪涛,马红,等.系统生物学中中药ADME性质研究中的应用[J].世界科学技术—中药现代化,2007,9(1):98-104.
- [7]Minjun Chen, LiPing Zhao, WeiJia. Metabonomic Study on the Biochemical Profiles of A Hydrocortisone-induced Animal Model[J]. Proteome Research 2005, 4, 2391-2396.
- [8]韩旭华,牛欣.方剂药效物质系统与单味药成分之间的非线性关系[J].中华中医药杂志,2006,21(5):289-291.
- [9]姚新生,胡柯.中药复方的现代化研究[J].化学进展,1999,11:192-196.
- [10]沈自尹.系统生物学与中医证的研究[J].中国中西医结合杂志,2005,25(3):255-258.
- [11]翟晓翔,国承钢.建立中药整体功效系统理论[J].山东中医药大学学报,1998,22(2):104.