

建立精准的状态调控体系

——中医学走向精准之路(二)

袁冰

(香港现代中医药研究发展中心 香港)

摘要: 对个体状态的“精准”辨识,对药物作用的“精准”认识,以及基于个体状态“精准”地选择药物,是实现“精准医疗”不可或缺的环节。以“精准”的状态描述体系为参照系,可以“精准”地把握药物、方剂对人体的作用,并基于它,实现根据个体状态制定更“精准”的治疗方案。本文详细论述了如何运用人工智能、大数据分析技术,精准地把握药物的作用;并进一步阐述了基于对个体状态的“精准”诊断和对药物性能的“精准”认识,制定个性化的最优治疗方案的思路方法。

关键词: 个体化医疗; 精准医学; 复杂性科学; 大数据; 辨证论治

中图分类号: R2-03

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2016.04.002

Establishment of precise states control system: the route that brings TCM to precision medicine (2)

YUAN Bing

(Hong Kong Modern Chinese Medicine R & D Center, Hong Kong)

Abstract: The “precise” identification of various aspects of the human condition, the “precise” understanding of the function of drugs, and the “precise” selection of medication form the indispensable links to achieve “Precision Medicine” (PM). Based on the “precise” body states description system, the use of drug and prescription and its effects on the human body may be “precisely” comprehended. Therefore, a more “precise” treatment plan can be actualized according to an individual. This paper discusses in detail how to use artificial intelligence and big data analysis techniques to precisely grasp the function of drugs. It also further elaborates that, based on the “precise” diagnosis and the “precise” understanding of the function of drugs, an optimal individualized treatment plan may be devised.

Keywords: personalized medicine; precision medicine; complexity science; big data; syndrome differentiation and treatment

“精准医疗”需要“精准”的诊断,同时,“精准”地了解药物作用,“精准”地运用药物也是必不可少的。有了“精准”的证候规定,有了“精准”的状态描述系统,以此为参照系,基于统计分析,就可筛选出针对各种病理状态的“精准”药物,同时使中医学对药物作用的认识进一步精准化。

1 精准中药、方剂的研究

从近年来对非小细胞肺癌治疗手段的进步可以

看到,医学诊断的精准化带来的药物研究参照系的精准化,对精准药物研发起至关重要的作用。肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,在中国,居城市人口恶性肿瘤死亡原因的第一位。非小细胞肺癌约占所有肺癌的 80%,约 75% 的患者发现时已处于中晚期,5 年生存率很低。非小细胞癌有近 20 种致病基因,不同致癌基因需要用不同药物才有效。治疗这类癌症,20 世纪 60 年代,医学界使用细胞毒药物,

有效率小于5%;2003年,发现表皮生长因子受体(EGFR)是重要致病因子,转而改用靶向药物吉非替尼,有效率提高到10%;2005年,发现EGFR中的突变才是敏感标志物,新药有效率提高到70%至80%,可延长生命30个月。2013年,面对EGFR耐药突变T790M,科学家们研制出EGFR三代抑制剂,在耐药群体中有效率达到60%至70%。^[1]

这里要特别申明一点,中医学的药物筛选及作用研究一定要以中医的人体状态描述体系为参照系。目前,中西医结合研究的药物分属于中西医两大医学体系,不是由这些药物本身的特性所决定的。而是由于在研究它们对人体的作用时,是以相应的医学体系为参照系,对其作用描述也是相对于相应的人体模型和状态描述体系的。近年来,采用现代科技对中药的研究已经进行得相当深入了,对常用中草药的化学成分、药理作用的认识已经达到了相当的程度。但为什么既不能触动中医的理论体系,从本质上更深入地揭示其中的奥秘,又不能运用这些成果把中医学对中药的运用水平大幅提升呢?原因就在于这些研究均是以西医的人体描述体系为参照系进行的,研究出来的药物作用和作用机制是相对于西医的人体模型,而不是相对于中医人体模型的^[2]。

在中医领域,针对某个状态变量(证候)的精准药物的研究,并不局限于单味中药的研究。中药现代药理研究提示,在中药学中属于具有同样作用同类药物,在微观层面可能会有不同的作用机理。因此,在很多情况下,针对同一病理状态的几种药物一起运用,由于作用于不同部位、不同环节药物间的协同效应,比起单独一种药物加大剂量,会显示更好的治疗效果。另一方面,每种药物(或一类药物),可能会有各自的副作用或者中医说的“偏性”,精准药物的研究,不仅要求针对靶靶的治疗作用的精准,还要尽量减少副作用,以避免“伤及无辜”。但实际上要找到这样的药并不容易。选择对靶靶有较好治疗作用的药物或药物组合,而对其副作用进行有效地制约,则通常是寻找精准药物更容易的方式,这就是中医学中特有的方剂配伍。针对某一特定病理状态的方剂,由于组合了针对靶靶的不同环节、不同机理的药物,效果会有比单味药更好的疗效,而且,方剂中加入了“君臣药”的副作用(或偏性)制约的佐药,因而一个好的中药组方,无论是对于靶靶还是全身状态,往往会有更好的精准性。

基于复杂性科学的理念,药物组成方剂后,其中的每一种药物并不是单独发挥作用的,有作为方剂组成的药物之间在加工或服用过程的化学反应,也会有每一种药物作用于人体的直接作用和继发反应。这些直接作用或继发反应引发的因果关系链的交织汇聚,使得我们观察到的服药后的反应常常不是组成方剂的药物直接作用的简单相加,药物之间的相互作用会使方剂整体失去一些组分单独应用时具有的作用,而突现出一些其中每一组分都不具有的新作用。我们观察到的方剂的作用,往往是其作用于人体内,各种直接、间接反应、协同及拮抗作用最后汇聚成的合力。这样一个过程,是不可能通过分析、分解的方法搞清楚的。因此也需要像单味中药一样,把方剂作为一个整体,从它引起的相对于状态描述系统的状态变化去归纳研究。

与以微观变量为参照系相比,以宏观状态变量为参照系找到的药物,通常具有调控机体宏观特性和机能的作用,因而具有更广阔的作用域。我们通常说,中医的一个脏腑涉及了多个解剖学组织器官的功能活动,中医的一个证候会涉及到微观层面多个要素和变量的异常,因而,把证候作为受控量,研究出来能够纠正这个证候的药物,其直接作用或间接作用所及,无疑会对这些异常的要素和变量发挥治疗作用。而如果从较低层级的微观变量入手,要达到宏观层面的控制效果,意味着要分别研究针对多个微观变量的药物。而即使我们找到了与这一宏观变量有关的微观层面的全部变量,并分别研究出了针对它们的精准药物,同时给人体服用,也不意味着一定能使宏观变量(证候)的异常向正常状态回复。对于复杂系统,对高层级的要素的控制,不等于对组成它的低层级的要素控制的简单相加。

例如,我们知道人参、黄芪有补气的作用,而补气药通常有如下作用:调节糖代谢和脂质代谢;促进蛋白质、DNA、RNA的合成,增高白蛋白及 γ -球蛋白含量;升高外周白细胞,增加网状内皮系统的吞噬功能;增强细胞免疫和体液免疫功能。那么如果我们把分别具有调节糖代谢和脂质代谢,促进蛋白质、DNA、RNA的生物合成,增加网状内皮系统的吞噬功能,增强细胞免疫和体液免疫功能的多种西药一起服用,能组合出中医补气药的功能吗?几十年药理研究的经验告诉我们,不行。显然,把药物研究受控量的层级降低,会大幅度增加研究的复杂性,增大药物作用从宏观角度观察的不确定性。

对微观层级变量的精准并不意味着对宏观变量的精准。在同等精准度下,变量层级越高,显示得对人体整体的精准度越高。这就是说,对人体控制所要求的精准度,与我们要控制的变量的层级是密切相关的,层级越高,要求的精准度越低,研究出来的药物副作用越小,反之,则正好相反。这也正是我们研究中药与西药时得出的直接感觉,中药对药性的把握非常模糊,但对于中医的临床却是基本够用的,西药的性能非常细致,但从高层级去看,却有较多的不确定性和副作用。

显然,在寻找精准药物上,与现代医学相比,中医学有更成熟、更有效的方法和更灵活的机制。与整体状态的对应,会有更高的精准性。从这个意义上说,在走向“精准医学”的道路中,中医在“精准”药物的研究方面也有方法和体系上的优势,并占尽先机。

2 建立精准的人体状态调控体系

对于可以归结为单一部位或要素引发的疾病,有了精准的诊断,有了精准的药物,精准用药似乎是不言而喻的。然而,由于人体是一个各部分机能密切相关的整体,起源于单一部位或要素的疾病,或迟或早都会波及与之相关的部位或要素。在临床上,疾病所及,可以归结为单一部位或要素的疾病是非常有限的。大多数病人的疾病会涉及多个组织器官的多个微观变量,即使我们以中医相对宏观的状态描述系统去辨证,多证并见的情况也是非常普遍的。

在这种情况下,有了精准的诊断和精准的药物,如何精准用药仍然是不得不面对的问题。精准诊断,应用精准的状态描述系统,只要对病人的疾病信息搜集得足够全面、客观,是不难做出的;而精准药物的研究,由于通常是基于单一部位或要素的疾病状态研发的,在应对由一个以上的部位或要素引发的疾病,需要药物的配合或协同用药时,问题就来了:假定临床上我们面对的病人,涉及到了多个部位或要素(A、B、C、D)的病变,即使是精准药物,其对人体的作用也常常是多方面的,有正向的也有负向的,对A“精准”的药物对B可能就不“精准”,对B“精准”的可能对C或者D又不“精准”,这里所说的不“精准”,也可能就是副作用。当我们要考虑多个部位和要素的疾病整体时,“精准”指的已经不是针对某个个别部位或要素的精准,而是针对人体整体状态的精准。严格地讲,这时“精准”的概念已经

无太大意义了,更有用的理念应当是“最优”,也就是选择针对疾病整体或病人相对更好一些的综合治疗方案。

显然,针对涉及多个病位、多个要素的复杂性疾病时,把经过长期临床实践验证、治疗作用得到强化、偏性(或副作用)得到有效控制的基本方作为精准药物,中医学的精准治疗就奠定在比现代医学更高的起点上。而针对患病个体最优治疗方案的制定,有以下几方面的因素是在考虑范围内的:

2.1 经过“精准”诊断确诊了的多种疾病的危急性

通常,我们会把对人体生命活动危害较大、较为急迫或急需处理的疾病,或病人难以承受,会严重影响生活质量的疾病,如肿瘤、发热、出血等,作为优先考虑的部位或要素。

2.2 病变所涉及的病位(或要素)对人体维持生命活动的重要性

由于人的消化吸收功能,涉及人体营养物质、能量的吸收和补充,会影响到人的抵抗力、体能以及人体各部分的机能活动,因此与人的消化吸收功能相关的部位或要素,在治疗上会有较高的优先级;在中医学中,保持气机的调畅是血液运行以及其他脏腑功能活动正常发挥的必要条件,气机不畅不仅会影响到血的运行,也会影响人体许多生命活动的状态,因此与气机调畅相关的部位或要素,在治疗上也会有较高的优先级。

2.3 疾病各部分(或要素)之间的相关性

经过此前两步,选定了治疗上需要最优先考虑的病位或要素后,进而,就是要根据选定病位(或要素)与其他病变部位(或要素)之间的相关性,以及各部分疾病所涉及的结构及功能之间的相关性,使治疗方案的不同措施,具有更好的协同性。如利水一定要配合行气,补血一定要配合补气,这是经历几千年的临床实践,中医学家普遍认可的常识。

2.4 治疗方案副作用的制约及整体偏性平衡

在确定治疗方案选定的主治、兼顾病位(或要素)后,进一步还要考虑方案中选定的个别精准药物的副作用,以至处方整体的偏性,在治疗方案中,增加冲抵这些副作用的措施,并根据个体的状态,从整体上平衡处方的偏性。如在多味苦寒清热燥湿药中加入砂仁、甘草制约其伤胃的副作用;对于属于阴虚体质的气郁病人在理气解郁为主的处方中加入生地、麦冬等养阴润燥之品,平衡行气药的燥热对阴虚个体的进一步伤害。

这里要说明一点,精准药物研究过程中,基本方剂的引入及治疗作用的精准化研究,与针对病人个体化的状态拟定最佳的治疗方案,这是与中医方剂相关的两个过程,均要考虑组成方剂的不同药物间的协同性以及副作用(或偏性)的制约平衡。区别在于,精准方剂的研究,是以作为受控量的病变部位或要素为参照的,其协同是与标靶相关的病变部位或要素以及它们涉及的功能活动间的协同,如肝郁和脾虚在治疗上的协同,补气和补血在气血生成机制上的协同。其副作用及偏性的制衡则是不考虑病人个体状况的,如四物汤,药性偏温,久服可能会有生内热之偏性,为此,会将方中的地黄用生地黄,以制约处方整体的偏性;而根据个体化的精准诊断,进行治疗方案的制定,则是以病人的整体状态为受控量,其协同要考虑的范围更广,还会涉及与个体其他部位(或要素)病变及治疗康复过程的协同以及处方整体与患者个体状态不对应而产生的个体化的偏性,如肿瘤的病人,出现消瘦的,通常要加一些健脾益气的药以增强脾胃功能;对于体虚兼气滞的病人,在以补益为主的处方中,往往要多加一些行气导滞药,以疏利气机,同时制衡补益药壅堵的副作用。

显然,基于中医的“精准医学”所能达到的程度,已经远远超越了人们目前对“精准医学”的理解和期待,已经不是针对单一的特定部位或特定因素导致的疾病的精准治疗,而是在整体层面对个体整体状态的“精准”,这才是“精准医学”的最高境界。

近年来,计算机信息技术的飞速发展,人工智能技术日臻成熟,以及大数据分析时代的到来,中医学走向“精准医学”时代已经具备了足够的技术手段。目前,类似的利用模型分析对经济、生态等系统的预

测、调控,在宏观经济、生态政策制定、调控方案优化等方面积累了丰富的经验。因此,从技术层面来说,这一远景的实现也不是可望而不可及了。

3 结语

“精准”诊断,寻找“精准”药物,“精准”地选择药物实施“精准治疗”,构成了“精准医学”三个缺一不可的环节。基于现代医学的进步,在微观层面建立的状态描述体系和基于传统中医理论,在宏观层面建立的状态描述体系,“精准医学”会沿着这两个方向深化对人体和疾病的认识,同时会发现针对人类所关注的疾病更“精准”的药物,并使医学对药物性能的把握更加精准化。

基于现代医学的“精准”药物的发展,对于一些由单一部位和单一要素决定的疾病的治疗无疑会带来重大的进步。但“精准医学”最终不得不对人体的复杂性,面对复杂性科学揭示的复杂系统的基本性质:对疾病整体的调控不等于对组成整体的各部分(或要素)疾病调控的简单相加。那时,我们将会更清楚地认识到,在人类可以利用计算机分析和处理之前难以想象的“大数据”的今天,我们的祖先基于传统中医理论发展的药物研究方法以及中医学的方剂,仍然是解决复杂的人体整体“精准治疗”的最有力的武器。

参考文献:

- [1] 余惠敏. 中国式精准医疗计划正酝酿,有望进入“十三五”重大科技专项——精准医疗,让治病更个性[N]. 经济日报, 2015-06-22(6).
- [2] 袁冰. 现代中医学导论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 107.

(收稿日期: 2015-12-10)

第二届杜怀堂、宋乃光、姜良铎名老中医经验传承会议通知

由北京中医药大学东直门医院承办的第二届杜怀堂、宋乃光、姜良铎名老中医经验传承会议定于 2016 年 6 月 25 日(周六)举行,本次会议由杜怀堂名老中医工作站、宋乃光名老中医工作站、姜良铎名老中医工作站联合举办,旨在传承名老中医经验,推动中医药治疗复杂发热疾病、疑难危急重症,从状态综合施治等方面进行讨论,促进学术交流。本次会议免会务费,授予 I 类学分 3 分。诚邀诸位同仁参加,莅临指导。

地址:北京中医药大学东直门医院行政小院第二会议室

联系人:蔡阳平 13911613943 (010) 84013407

E-mail: cyp931@163.com