

• 理论研究 •

借道区块链发展模块药理学揭示方证关联机制^{*}

王永炎 刘骏 杜培艳 王忠[#]

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700)

摘要: 随着互联网时代高速发展到现在,已形成分布式、去中心、自组织的区块链技术。区块链技术在发展成为比特币的基础架构后不久,其概念被认为具有更广泛的价值,其中许多已经进入医疗保健和制药、生物技术领域。本文就区块链技术、模块药理学与方证研究趋势以及研究者所需具备的品行等进行阐述,提出借道区块链发展模块药理学,用以阐明证候和复方间关联性的假说。

关键词: 区块链; 模块药理学; 证候; 方剂; 关联性

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2019.07.001

中图分类号: R2-03

Modular pharmacology developed with the technology of block chain reveals the correlations between pattern and formula in Chinese medicine^{*}

Wang Yongyan, Liu Jun, Du Peiyan, Wang Zhong[#]

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: As the Internet has been experiencing rapid development, the era of “block chain” is coming, with the properties of various technologies such as distribution, decentralization and self-organization. Shortly after the development into infrastructure of Bitcoin, the technology of block chain, considered to be with broader values, has been applied in the fields of healthcare, pharmaceuticals and biotechnology. In this paper, we discussed the advances in “block chain”, “modular pharmacology”, studies on the correlation between pattern and formula in Chinese medicine, as well as the required qualities of a researcher. Then we put forward the hypothesis that modular pharmacology developed with the technology of block chain could reveal the correlations between pattern and formula in traditional Chinese medicine.

Keywords: block chain; modular pharmacology; pattern; decoction; correlation

Corresponding author: Wang Zhong, Researcher, Doctoral supervisor, No. 16 Nanxiaojie, Dongzhimennei, Beijing 100700. E-mail: zhonw@vip.sina.com

Funding: National Thirteenth-five Science and Technology Major Projects for “Major New Drugs Innovation and Development” (No. 2017ZX09301-059)

Conflicts of Interest: None

“医者理也,药者瀹也”。药能够补宜,药也能够对抗。“医者易也”,缘起于周易整体变化流转,诊疗需医生观察、感悟、思辨,于是又言“医者意也”,至宋明理学将象、数、易融通穷理,则曰“医者理也”。药能够补益也能够对抗,然而,药最重要就是调节。它的道,形而上的东西是“礼之用,和为贵”,是调节。“瀹也”就概括了补益、攻邪和调节。中医药学优势在临床,中医西医整合的优势也在临

床,基于临床优势挖掘中医治疗疾病的机制,需要学会借用现代科学发展的新兴技术。本文围绕区块链技术、模块药理学内涵与方证研究趋势,以及研究者所需具备的品行3个方面内容,提出中医证候与复方研究发展的方法和趋势。

1 区块链技术特征

临床的核心是证候和方药(尤其是复方)。证候和复方都是复杂系统,我们研究的是复杂系统的

王永炎,男,教授,主任医师,中国工程院院士,中央文史研究馆馆员

[#] 通信作者: 王忠,男,研究员,博士生导师,主要研究方向: 中药复方配伍机制研究, E-mail: zhonw@vip.sina.com

^{*} 国家十三五“重大新药创制”科技重大专项(No. 2017ZX09301-059)

关联性。对于药物的研究我们能够做到多靶点,然而做到多靶点并不是就完了,要懂得区块链的链接。从20世纪90年代初,凯文·凯利从生物进化论提出技术自主论(technium)以来,技术以一种必然和偶然的混合方式来进化,就像人类进化一样,发展到了现在就形成了区块链^[1]。关于区块链,缘起于《维基经济学》之后的数字货币研究。近期区块链概念已拓展到多学科领域,与人类社会息息相关。

“识证是道,方药是术”,道和术两者相辅相成,殊途同归。另一方面,国家正在提倡研发证候类中药新药,证候的评价标准是其中的难题,相关课题正在持续开展。我们要结合诸如区块链等新的技术方法来研究证候与中药复方的关系,尤其是用于发展模块药理学研究。

1.1 区块链的定义

区块链,它是由不同的节点共同参与的、分布式的数据库系统,是一个开放式的、有一串按照密码学方法产生的数据库的块数据,这个块数据也可以叫做数据包。所以区块链是由数据包组成的。比如,我们用模块药理学研究复方,自然就有两个复杂网络系统,需要找两者共同的、而且系统分布的块数据。

1.2 区块链技术的特征

区块链技术的特征可以用3句话9个字概况,即分布式、去中心、自组织。

1.2.1 分布式

在证候系统上可能找到若干靶点,通过对这些靶点的比较来确定3~5个重要的节点。在表型组层面,要把四诊观察到的、影像学(如fMRI)投射出来的以及实验室检查指标显示的异常结合起来评价证候的属性。简单举例说明:通过前期大量工作和高层次的专家审定,目前对气虚血瘀证已经有了一个评价系统,我们下一步开展的工作就是,针对气虚血瘀证的多靶点模块,研究一张处方多靶点与证候系统靶点的块数据间的关联性研究,这就是分布式的具体体现。

1.2.2 去中心与自组织

去中心不是不要中心,而是由节点来自由选择中心、自由决定中心。在去中心化系统中,任何人都是一个节点,任何人也都可以成为一个中心。任何中心都不是永久的,而是阶段性的,任何中心对节点都不具有强制性。“去中心”是一个过程,而不是一个结果,是被一个新的、具有更高效果而更低水平的新技术所替代。去中心亦隐喻着西方文化中心论的

羁绊应予悬置,让研究者敞开去思索“原发创生”的象思维。

所以,分布式、去中心再加上事物的自组织、自调节、自适应,对于公平与效力这两个永远对立统一的矛盾体,通过区块链的技术,也许就能解决公平与效力的平衡。

证候和复方的多靶点都是可以通过自组织、自适应和自稳态达到功能和应力相对平衡的状态。现在有两个圈:一是金融系统,追求的是数字货币;二是链圈,链圈的学者们在研究的主要是物理、化学、生物学。目前链圈的研究者们,在对各个专业模块的网络做探索性的研究,试图能够突破技术的瓶颈。我们中医学,不管是中医学还是中西医结合医学,都是复杂的关联性研究,都是科学与人文属性的整合,可以借鉴链圈的最新技术。

1.3 区块链的编程

区块链的编程过程主要是计算机的运算。区块链的程序可以印证方证,这个证也包括着ICD的疾病,一种病可有多种证候,一种证候也可出现在多系统的疾病。但是中医强调以证候为纲,也就是方、证、效统一。区块链做出来的药理学应该具有更深一层的意义,能够让人们形成共识,而追求共识的疗效,是每一位医务工作者都希望达成的目标。现在从化合物的层面,从成分、组分、化合物到多基因组学的网络都有相应的工作进展,然而模块数据之间的关联研究却是一个攻坚克难的工作。

2 模块药理学内涵与方证研究趋势

课题组前期工作是基于1999—2004年关于方剂配伍规律的研究,经过12年的研究,形成方剂配伍假说,研究结果已经发表在2016年第5期的《中国中药杂志》。即便是这样一份艰难的工作,现在还只是假说,需要更深入持续地研究来充实和证明。“假说”概括成一个字就是“瀹”,就是“药者,瀹也”。

复方网络药理学主要是调节,无论是复方还是证候,他们都是动态、时空流转的网络系统。这是整体观的范畴。所谓整体观,就体现在治未病、辨证论治的理法方药。如何研究整体观,这得回到中国传统文化中来研究。如《哲理科学概述》(兰州大学孟凯韬先生所著)中提到的“两个元”——上极限和下极限,这来源于《河图洛书》,是中华民族向文明发展过程中的中原文化,其进一步演化为负阴抱阳的太极图。所谓哲理科学,实际上是用几何数学数据的方法,用方程来表达中医辨证论治的理法方药,它

在思维方式上就要用到“象思维”,象思维体现了中国智慧,是道与术的相辅相成,殊途同归。因此,无论证候还是复方的研究,做到多靶点并不算完,下一步需要找到靶点间的差异。通过提取出来的几个代表性的基因来组成关键模块,同时和证候类的块数据进行关联性研究,我们需要赋予“关键模块”4个内涵(因素):结构、功能、信息、应力。区块链技术可以赋予模块新的内涵,不仅仅是结构和功能,还有信息和应力。模块的内涵到今天已经发展到信息的层次,然而“应力”方面的工作还比较缺乏。比如说,一张复方针对气虚血瘀证,它们两个块数据,如果是强相互作用,两者就能吻合;如果是弱相互作用力,两者只能耦合。所以要知道力度的朝向和力度的强弱(当然还有电磁相互作用力)等知识,才能进入到合成生物学。

目前合成生物学有两大热点:一是人造器官,现在已发展到可以造“耳朵”,即内耳听觉模拟系统——人工耳蜗;二是天然产物的合成研究,这个就涉及到对于复方的研究。自从全人类的基因组学测序完成以后,本世纪的前10年,已经开始向合成生物学发展。过去认为中医学理论是一个黑箱,但是随着现代技术的发展,尤其是量子技术的发展,这种认识也在变化。量子是基本物质粒子,不可分割,量子态是无需重复的,于是从信息到AI智能,信息和智能相融合的量子研究,形成了大数据的基础。中医从古到今的上千种名家医案和每一位医生治疗每一位病人所得到的理法方药,都是可利用的数据。中医有丰富的大数据的宝贵资源,可以进行大数据的处理。按照数理数学理论,就可以得到相应的理法方药。这是一个突破,这可以说为中医临床研究拓宽了时空,为中医的黑箱开了一扇窗。因此,我们需要看到今天技术发展的趋势:从控制到失控,从边缘向中心,从他制到自制,这是凯文·凯利1992年提出来的技术自主论——“Technium”(技术元素)的观点,经过20多年发展到今天,这种观点得到了

证实,它是从生物进化论发展出来阐释人类社会和科学技术发展的一种新的观点。他的倡导是基于生物的逻辑,所以说“有物必有则,一物需有一理”,这也是“医者理也”的“理”。

3 研究者品行与仁德

研究者应具有谦卑与仁德的品行。

一是要谦卑。现在做药学研究的,尤其是做复方研究的学者身上逐渐出现了一种狂狷的气势,这很好,但是一定要有“负逻辑”,要有敬畏,要谦卑。我们的聪明智慧从哪里来,首先从父母那里来,进一步从学校老师那里来,从学长们的互相帮助那里来。为什么要谦卑,就是我们工作所得到的结论只是假说,这个假说不能轻易地认定就是真理。譬如我们团队的研究,是过了12年才写文章发表了我们的假说,但是这个假说究竟能靠得住还是靠不住尚待研究。这就是要谦卑。

二是要仁德。一个题目的组长,一个项目的首席,必须要胸怀仁德。任何一项科研工作都不是一个人能完成的,都是一个团队,但这个团队必须是开放的、团结的、创新的团队,每个人在团队中都有充分的自由、宽松的环境。清华大学国学院陈寅恪为纪念王国维提出“独立之精神,自由之思想”至为重要。所以首席、课题组长未来的发展,若没有“仁德”就谈不到团结创新的学术团队。冀望年轻的中医学人们敞开仁德胸怀,秉持开放的姿态,善于吸纳东西方一切文化养分科技成果,充实学术积淀,攻坚克难,做到日新日日新。

参考文献:

- [1] 唐·塔普斯科特,亚力克斯·塔普斯科特. 区块链革命[M]. 凯尔,孙铭,周心园,译. 北京: 中信出版集团股份有限公司, 2018: 7-10.
Tapscott D, Tapscott A. Blockchain Revolution [M]. Kyle, Sun M, Zhou XY, trans. Beijing: Citic Press, 2018: 7-10.

(收稿日期: 2019-02-18)