

会议公告： 318次会议：在分子水平阐明中药复方作用机制是完全可能的

——专访中国科学院院士、卫生部部长陈竺

《科学时报》记者 潘锋

引自：<http://www.sciencenet.cn/sbhtmlnews/2008414231921523205286.html>

2008年3月14日，《美国科学院院刊》在线发表了题为《剖析对急性早幼粒细胞性白血病有良好疗效的中药复方黄黛片的分子机制》的研究论文，该论文在3月25日最新一期的《美国科学院院刊》（PNAS）上正式发表。来自上海交通大学瑞金医院、中国科学院广州生物医药与健康研究院等的研究人员，在国际上第一次用生物化学的方法，从分子水平阐明了中药复方黄黛片治疗白血病的多成分多靶点作用机理，说明中药方剂“君、臣、佐、使”的配伍原则不仅是科学的，而且更具有强大的生命力。论文通讯作者、中国科学院院士、卫生部部长陈竺近日接受了《科学时报》记者的专访。

《科学时报》：为什么要在分子水平上开展对中药复方的研究？

陈竺：从多年医学研究的经历中，我能够真切地感受到中医药是中华民族的瑰宝，它构成了我国医学体系的一个特色和优势，也是医疗卫生事业的重要组成部分。但是作为一门学科，中医在继承和发展的同时也遇到了一些我们至今仍无法理解的现象。

“君、臣、佐、使”是中医进行方药配伍时遵循的一个重要原则，组成复方的药物可按其所起的作用分为君药、臣药、佐药、使药，称之为“君”、“臣”、“佐”、“使”。中医认为，“君”是复方中针对主病或主证起主要治疗作用的药物；“臣”指辅助君药治疗主病或主证，或主要治疗兼病兼证的药物；“佐”指协助君臣药加强治疗作用、抑制君臣药的毒性和烈性，或直接治疗次要的兼证，或起反佐作用的药物；“使”指引导诸药直达病变部位或调和诸药作用的药物。“君药”是复方中不可或缺的，而“臣”、“佐”、“使”三药则可酌情配置或删除。

急性早幼粒细胞性白血病（APL）被认为是最凶险的一种白血病，在中国、法国等国的血液学和癌症专家的共同努力下，终于阐释了砒霜治疗APL的分子机理，并将其与维甲酸结合用于临床治疗。与此同时，我国著名中医专家黄世林教授在20世纪80年代，设计出了一个治疗APL的中药方剂，即由雄黄、青黛、丹参和太子参组成的中药“复方黄黛片”。报道显示，这个复方对APL病人的完全缓解率是96.7%到98%，5年无病生存率达到86.88%，疗效极佳。

目前，有记载的中药复方大约有10万个，尽管中药复方具有自己独特的理论，而且经过数千年的实践，证明

其是有效和可靠的。但是，绝大多数复方的有效成分尚不明了，作用机理也不清楚。深奥的方药配伍原则难以被西医所接受，在很大程度上限制了中药复方的推广应用。

长期的中医临床实践表明，中药复方的作用主要体现在两个方面，即增效和减毒。开展复方作用机理研究的重要意义在于，尽管中药方剂的产生远早于分子生物学的问世，但在分子水平证明方剂配伍原则的合理性，将为进一步优化方剂的组合提供依据，有助于发现新的现象，产生新的知识，获得源头创新。利用现代先进的研究手段来探究中医理论和方药应用原则，用现代分子生物学的语言来阐明中药复方的作用机理和配伍原理，向国际社会展示中药复方科学合理性的内涵，是促进中医药创新发展并实现现代化、国际化的迫切需要。

《科学时报》：复方黄黛片是如何在分子水平上体现“君臣佐使”的？

陈竺：中医对APL的治疗原则是：扶正祛邪，补气养血，滋阴助阳，解毒化瘀清热。现存的中医古籍中记载着一些不同的中药治疗白血病的复方，如“青黄散”、“抗白丹”、“梅花点舌丹”等，在这些复方中起主要作用的成分就是雄黄，还有青黛等。在《本经》、《唐本草》中都有对雄黄的如下记载：“乃治疮杀毒要药也。”当黄世林教授完全根据中医理论，把辨证和辨病结合在一起设计出复方黄黛片时，国际上有关白血病的分子生物学研究才刚刚起步，当然那时也没有人能从分子水平来解释为什么复方黄黛片对白血病会有如此好的疗效。后来我们知道了在复方黄黛片这个复方中，雄黄的主要成分是四硫化四砷（A），青黛的有效成分是靛玉红（I），丹参的有效成分则是丹参酮IIA（T）。

我们的研究从分子生物学和生物化学的角度，详尽阐明了复方黄黛片治疗APL的分子机理。结果显示，四硫化四砷是本方的“君药”，它直接作用于癌蛋白，通过诱导其降解，从根本上逆转癌细胞的疯长，使其分化成熟。丹参酮和靛玉红作为本方的辅助药物，主要是通过促进癌蛋白的泛素化并加快其降解，进一步促进白血病细胞的分化成熟，抑制癌细胞的细胞周期及分裂增殖来发挥作用。动物试验结果还表明，使用了青黛以后雄黄的毒副作用大幅度降低。这些体现了典型的“臣药”和“佐药”的功效；并且丹参酮和靛玉红通过增加运送四硫化四砷的通道蛋白的数量，显著增加了进入白血病细胞的四硫化四砷浓度，从而提高了疗效，两者都起到了“使药”的作用。复方黄黛片通过各组分的联合应用，产生了大于三个组分加和的协同效应。

我们从分子生物学和生物化学的角度解析和阐明一个完全依据中医理论研发出来的中药复方，在细胞和分子水平明确的作用靶点和分子机制，特别是每种药物在分子水平作用与中医对每味药物在复方中的地位和作用的认识是如此一致，这一研究受到了国际主流科学界的积极评价。如Nature杂志在Nature China发表了题为《中医药：古老复方的现代新解》的述评，认为这一研究显示了“古老药方的主要成分是如何‘和谐行动’治疗疾病的，对于中国传统医学与现代医学的沟通具有重要意义”；Nature主办的《SciBX：科学与商业信息交换》也对这一研究成果进行了推介；Science杂志在对我的专访中也对这一研究进行了报道。

《科学时报》：通过对复方黄黛片分子作用机制的解析，我们可以得到哪些有益的启示？

陈竺：对中药复方黄黛片分子机制的研究是第一次用生物化学方法，在分子水平阐明中药复方多成分、多靶点的作用机制，说明中药复方配伍原则是合理的，在分子水平阐明中药复方作用机制是完全有可能的。

长期以来，很多人都觉得拆解中药复方十分困难，因为将复方拆分后很可能就看不到原有的效果了，哪怕再把它重新组合起来，也可能很难看到拆分前的效果。应该承认，中药复方的确是很复杂的，因此在进行中药复方作用分子机制研究时，首先要选择疗效明确、有效成分的结构和活性基本清楚的中药复方。复方黄黛片完全符合这一要求，因为我们已经知道在复方黄黛片中雄黄、青黛和丹参的有效成分都是什么。现在利用药物化学分析手段来拆分、组合和识别中药复方中的主成分、有效成分等已经不再是很困难的事了。

第二，要有合适的动物和细胞模型，这些模型一定要与所研究的疾病相一致，基本上能真实地模拟人类的疾病。十分幸运的是经过过去十几年的工作，我们成功建立了一个得到国际学术界认可的非常理想的早幼粒细胞白血病的动物模型；通过与法国科学家的合作，我们也建立了理想的早幼粒细胞白血病的多个细胞模型。十几年来，我们一直在进行白血病的分子生物学机制研究，基本上搞清楚了有关白血病发病的分子机制和相应的调控网络，这些都为我们成功解析复方黄黛片的分子机制奠定了基础。我们发现，不论是在动物模型整体水平，还是在细胞水平，抑或是在分子水平，在这三个层次把复方拆开来后看到的主效药都是四硫化四砷，第二是丹参酮，第三是青黛里面的靛玉红，这样就分出来了君、臣、佐。

第三，现代分子生物学研究方法和实验手段是中医、西医共同的平台，是大家共同的工具。在有关复方黄黛片的研究中，我们使用了多种最先进的现代分子生物学技术和手段来研究经典的中医药。我们在研究中使用了一种叫做RNA干扰的技术，通过这一技术抑制了细胞膜上转运四硫化四砷的水甘油通道蛋白9的基因表达，造成这种通道蛋白的数量减少，结果白血病细胞内四硫化四砷的浓度显著减少了，从而影响到治疗效果。反过来在使用了丹参酮和靛玉红以后，通道蛋白的数量增加，白血病细胞内的四硫化四砷浓度明显增加，这也正好符合“使药”的作用特点。在测定四硫化四砷的细胞内浓度时，我们使用了一种叫做原子吸收光谱的技术。中医、西医共同借助现代分子生物学研究平台来进行医学研究，怎么会没有共同的语言呢？

第四，一定要通过多中心的临床研究来证明中药复方的临床疗效。中医药研究现在最缺乏的就是规范和严格对照的多中心研究，很多报道都是个例个案或小样本单中心的研究。复方黄黛片的疗效之所以得到认可，是因为有包括中国医学科学院天津血液病医院、上海交通大学附属瑞金医院、山东省立医院、南京医科大学附属一院等，采用国内外公认的标准对复方黄黛片进行了多中心临床研究，证实了复方黄黛片的疗效。这样的多中心研究避免了偏差，保证结果更具有说服力。

《科学时报》：中医和西医之间是否存在相似之处？

陈竺：中医和西医是两套各不相同的医学体系。我们东方文化中占主流的认知方法一直是经验和直觉，人们一开始就想从整体上来认识和处理包括疾病和生命等在内的复杂事物和问题，而不是先把它们分割成一个个单元来认识。而西方主要是沿着另一条路，即“实证+推理”发展其认知方法，搞清这两种认知方法的关系，可以帮

助我们更好地认识中医。显而易见，文化背景和认知方法的巨大差别，会导致中医、西医的医生在看病时各说各的话、大相径庭。譬如一个患胃病的病人在西医面前会得到较为准确的诊断，是功能性的还是器质性的，通过胃镜和生化检查更可以精确到病变在什么部位、程度如何、致病源是什么（如幽门螺旋杆菌等）；而中医看的是该病人处于什么样的证型，是饮食问题还是七情不调，是操劳过度还是季节变换所致，在这种证型下该病人还伴有怎样的问题需要一并调理，从而最终恢复他的整体平衡。

西医看到的是清晰的局部，中医首先看的是“人”，一个缺乏明确物质基础而相对“模糊”的整体，然后通过疾病相关临床表型、特征再寻根溯源，逐层推断其病因病机。但是中医在很长的一段时间似乎一直停留在经验和哲学思辨的层面，没能“自上而下”地走下去，这也导致了长期以来中医理论无法用现代语言予以描述，中医与西医无法互通互融的局面。

事实上，历史上的中国医学是非常包容和善于利用新知识和新成果的，比如随着丝绸之路的开通，波斯医学对中国传统医学产生了重大影响。中医的基本概念与现代生命科学有很多相似之处：中医强调整体观与“阴阳平衡”，这与现代系统生物学有异曲同工之妙；中医强调“天人合一”，这与现代西方科学讲的健康环境因素十分相似；中医强调“辨证施治”，类似于西方医学通过药物遗传学为每一个病人找到最适合的药物。中医复方的理论，实际上就是现在的西方治疗学越来越强调的各种疗法的综合使用，如肿瘤的联合治疗和我们所熟悉的艾滋病鸡尾酒疗法等。

《科学时报》：如何才能用现代语言来描述和诠释中医理论？

陈竺：我常常想，医学用于治病救人，就是解决人身上所发生的问题，那么医学的研究就应该首先从人开始，也就是说应该采用从整体到局部的研究策略。先有一个整体，尽管开始时比较模糊，但我们可以在明确人体的系统运行功能和状态的基础上，逐步向局部直至最小单元进行科学的还原分析，最终使之自上而下地逐层清晰化。

沿着这个思维往下想，传统中药大都采用含有几十种甚至几百种化合物的多味药材组成的方剂进行治疗，这样的复杂药物体系给现代药理评价带来极大挑战，也是中医药被认为“说不清、道不明”的一个主要原因。如果我们将多组分的复方视作一个整体或一个单一组分的治疗药物，先研究其在人体内的整体生物学效应，明确疗效后再去看局部，或许就简单得多或者更有方向了。

生命是一个复杂的、整体化和网络化的系统。从系统观、信息结构、复杂性的角度，探索生命现象与疾病本质已成为国际生命科学领域的前沿和热点。近年来，人体系统生物医学以及复杂性科学的蓬勃发展，为研究现代医学模式和中医学提供了可能的新思路和新方法。系统生物学通过在整体水平测定基因与环境相互作用的结果，来准确评估人体的健康。它是非破坏性测量，可直接用于人体反映全身的健康状况；它是以核酸、蛋白和代谢物等生物分子为测定对象，具有高通量、低成本，可实现大样本人群动态监测等优势。

现代生物研究方法日新月异，我们已经有可能从整体上来观察药物，包括中药复方的整体疗效。如基因表达谱，虽然基因组DNA序列本身不会因为用药而发生改变，但药物会影响基因的表达水平。蛋白质组特别是分泌蛋白质组研究正在受到关注，很多组织都会分泌多种不同的蛋白，这些蛋白质都可在组织或血液、体液里检测到。现在新的蛋白质分析技术精度大为提高，并有望实现从不同体液里面找到来自不同组织的蛋白质，从而帮助医生在早期对疾病作出诊断。此外代谢组学研究，功能核磁成像技术等都将作为复方研究的重要手段。

系统生物学的思路与中医整体观相一致，为中医药研究提供了一个可借鉴的方法。从整体论出发，以复杂系统的研究方法等为手段，探索解决中医药学发展中的复杂问题；同时从中医药学研究的实践以及疾病的复杂现象和复杂性特点出发，提出复杂系统研究的创新思维和研究方法，这对于推进中医药学理论与医学科学的发展，具有深远意义。

很多中药方剂的疗效已经被临床实践所证实，但这些复方的分子机制还不清楚，现在的关键是我们能不能用现代科学把它证明出来。从对复方黄黛片的研究中我体会到，中药复方并非不可拆分。中医药学虽博大精深，但要反对不可知论，中医药的奥秘需要我们进一步去深入探究，更需要一批最优秀的生命科学家的加入。在现代医学高度发达的今天，用现代生物学的手段，用中医这种原始质朴、讲究整体、注重变化的治未病和辨证施治的理念来研究亚健康以及慢性复杂性疾病，实现东西方两种认知力量的汇聚，是现代医学向更高境界提升和发展的一种必然性趋势。这种汇聚将使中西医的内涵不断丰富和进步，我们应逐步突破中西医学之间的壁垒，建立融中西医学思想于一体的21世纪的新医学，这种医学兼取两长，既高于现在的中医，也高于现在的西医，值得我们为之努力和奋斗！

小传：

陈竺，男，汉族，江苏镇江人。1953年8月生于上海，1970年参加工作，无党派，全国十届政协委员。1981年获上海第二医学院硕士学位，1989年获法国巴黎第七大学博士学位，1990年任上海第二医科大学（上海交通大学医学院）附属瑞金医院教授，1995年当选中国科学院院士，1998年任国家人类基因组南方研究中心主任。是国家“973”计划首席科学家，在血液学、分子生物学等领域有较高造诣，取得了突破性成果，曾获得法国抗癌联盟卢瓦兹奖、国家科技进步奖二等奖等多个奖项，是第三世界科学院院士、欧洲科学院外籍院士、美国科学院外籍院士、法国科学院院士。2000年10月任中国科学院副院长，2007年6月任卫生部副部长。

关闭