

· 学科进展与展望 ·

稳定支持、集成升华,科学基金促进中医药基础研究发展 ——“中医药学几个关键科学问题的现代研究”重大研究计划完成

商洪才¹ 韩立炜¹ 毕明刚¹ 王昌恩¹
冯 锋¹ 乔延江² 王永炎^{3*} 董尔丹¹

(1 国家自然科学基金委员会,北京 100085; 2 北京中医药大学,北京 100029; 3 中国中医科学院,北京 100700)

[摘要] “十五”期间,国家自然科学基金委员会针对中医中药学科基础研究中的若干科学问题组织实施了中医药领域的重大研究计划。经过 8 年多的努力,该计划完成了既定任务,达到了预期目标,取得了显著成绩。本文对该项目执行情况进行综述,并对今后中医药学的发展提出若干建议。

[关键词] 重大研究计划,中医药学,关键科学问题,现代研究,科学基金

1 引言

1.1 研究计划立项背景

进入 21 世纪,生命科学正面临着从还原分析向系统整合的变革,为中医药的发展提供了历史机遇。弘扬中医药学自身的原创优势与特色,不但能够促进中医药学自身的发展,而且将为生命科学的发展注入新的活力。与此同时,中医药领域的整体研究处于亟待加强的阶段,其中基础研究相对薄弱,中医诊断、治疗和评价过程相关的一系列基础性问题急需解决。证候诊断标准的完善、临床有效方剂的合理应用、针刺效应信号传导规律的揭示需要针对证候、方剂和针灸原理展开基础研究。

2002 年,国家自然科学基金委员会适时组织了旨在揭示中医证候、方剂、针灸相关科学内涵的“中医药学几个关键科学问题的现代研究”重大研究计划。医学、生命、信息、化学等多个学科精诚合作、顶层设计,共同完成了中医药学的重大研究计划。

1.2 宗旨与总体科学目标

“中医药学几个关键科学问题的现代研究”综合运用当代生物学、数学、化学、物理学和信息科学等领域的新兴理论、新方法及新技术,聚焦中医证候、中药方剂及针灸原理三个领域的关键科学问题,提倡

多学科交叉,注重理论创新,揭示科学内涵,提升中医药学科的基础研究水平,加强中医药现代化的科学理论基础。

1.3 布局与思路

证候、方剂和针灸是中医药学领域的核心内容,三者既有其独立的内涵,又相互关联,在生物学基础上有着交叉与融合。为此,在广泛征求和凝练专家意见的基础上,重大研究计划“中医药学几个关键科学问题的现代研究”遵循“有限目标,稳定支持,集成升华,跨越发展”“十五”期间计划实施的总体思路,坚持顶层设计、整体部署、合理布局、分步实施,针对证候、方剂和针灸的科学内涵、技术方法和临床应用基础的关键科学问题开展研究。

第一批主要支持的内容包括 4 个方向:(1) 中医证候研究:包括中医证候的量化及诊断标准、重要中医证候的基因组或蛋白质组学、探索建立中医证候模型;(2) 方剂研究:包括中医方证相关及方剂配伍和治疗机理、临床确有疗效的中医方剂或单味中药的物质基础、代谢过程及作用机理;(3) 针灸原理研究:包括针灸效应的信号传导规律和机制、经穴的理化及生物学特性;(4) 中医药研究新方法和新技术的探索与创新。

为了突破既有的研究思路和研究模式,2004 年的第二批项目强调了多学科交叉,注重其他学科科

* 中国工程院院士。

本文于 2012 年 3 月 20 日收到。

研人员参与课题设计与研究。资助的主要内容包括:(1)证候研究:中医证候的内涵、分类及诊断标准;中医证候与疾病的关系;(2)方剂研究:方证相关与方剂配伍;临床疗效确切方剂作用物质及其药代动力学;(3)针灸原理研究:经络的理化和生物学特性及其效应规律;针灸效应的生物信号整合、传导途径;(4)中医学研究的新方法和新技术。

2 研究计划实施与项目管理

该计划充分发挥了指导专家组的顶层设计作用,专家组主要成员参与了项目申请指南的拟定、项目评审和管理的全过程。2005年10月底召开了“自评估报告和学术交流”会议,2006年2月进行了“中期综合评估”,根据评估专家组建议,确定的资助方向为:(1)病证结合、方证相应的基础研究;(2)针灸原理及相关基础研究;(3)针对中药注射剂在临床应用中出现的安全性问题,新增了中药注射剂安全性基础研究项目。新增项目既体现了该计划注重社会需求的基本思想,也是该计划前期有关研究成果的转化与应用。

2010年12月召开了“中医药学几个关键科学问题的现代研究”重大研究计划总结会议。指导专家组、管理工作组以及项目负责人按照重大研究计划结束评估的要求,对研究成果进行了全面总结和集成升华。

2.1 各年度项目申请和批准以及资助率情况

该研究计划总经费5500万元,2002、2004、2006和2007年共受理1343项申请,资助134项,其中重点项目11项,面上项目123项,涉及医学科学、生命科学、化学科学和信息科学领域,中医、中药、中西医结合、血液系统、有机化学、分析化学、生物电子学与生物信息处理、生态学等学科专业。

2.2 主要研究机构分布

该重大研究计划吸引了国内大部分研究实力较强的大学、科研院所参与,资助的项目覆盖了15所

中医药高校、19所综合性大学、中国中医科学院的6个二级院所、中国科学院的3个研究所及中国医学科学院、国家纳米科学中心等机构。获资助项目数较多的研究机构见表1,项目负责人所在单位及项目研究方向分布情况如图1、2所示:

表1 研究机构获资助项目数排名

序号	单位名称	获资助项目数
1	中国中医科学院	26
2	北京中医药大学	10
3	上海中医药大学	8
4	中国科学院	8
5	成都中医药大学	5
6	上海交通大学	4
7	广州中医药大学	4
8	山东中医药大学	4
9	天津中医药大学	4
10	南京中医药大学	3

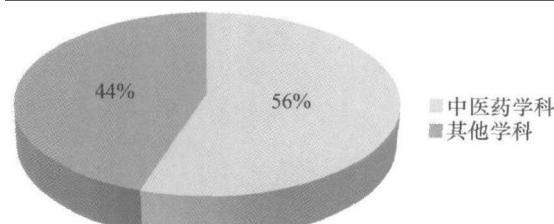


图1 项目负责人所在单位分布

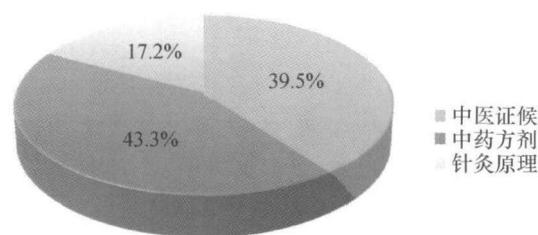


图2 项目研究方向分布

2.3 重大研究计划优秀成果项目

该研究计划指导专家组对计划实施期内项目执行情况和实施效果进行了全面总结,经讨论,评选出以下重大研究计划优秀成果项目(排名不分先后),见表2。

表2 重大研究计划优秀成果项目

序号	项目批准号	项目名称	项目负责人	依托单位	项目类别
1	90209007	硫化砷与青黛联合治疗白血病的分子机理研究	陈竺	上海交通大学	重点项目
2	90209045	中药复方药效物质基础的肠吸收-细胞膜色谱系统研究	李萍	中国药科大学	面上项目
3	90209008	脑功能成像对针刺镇痛信号传导通路的研究	戴建平	首都医科大学	重点项目
4	90209002	基于病证模式的寒热证候系统生物学研究	吕爱平	中国中医科学院	重点项目
5	90709013	寒热辨证的多层次信息挖掘及相关生物分子网络	李梢	清华大学	面上项目
6	90709016	主治外感热病表证四方的“方证相应”实验研究	姜廷良	中国中医科学院	面上项目
7	90209003	PMS(经前期综合征)肝气逆证基因表达及其非线性动力学特征	乔明琦	山东中医药大学	重点项目

3 项目总体完成情况及突破性进展

经过指导专家组、管理工作组以及各项目组的共同努力,“中医药学几个关键科学问题的现代研究”取得了一批具有国际影响的创新性成果:发现某些证候具有特定的生物学特征;阐释了部分方剂的药效物质基础与作用机理,初步揭示了方剂配伍的科学内涵;在一定程度上证实了经穴效应的特异性,阐明了针灸的部分作用原理。在 *PNAS, Molecular Systems Biology, Gastroenterology, Human Brain Mapping, Bioinformatics, European Journal of Pharmacology, Pain* 等国际一流医学杂志发表了一系列具有原始创新思想的论文,其中 SCI 收录论文 462 篇, EI 收录论文 146 篇, 中文核心期刊论文 986 篇, 国内外专著 204 部; 获国内外专利 54 项; 相关研究成果获国家和省部级奖励 53 项, 其中国家自然科学奖 1 项, 国家科技进步奖 7 项, 省部级科技进步奖 45 项。5 名研究者获得了国家杰出青年科学基金资助, 3 名骨干成为中国科学院“百人计划”资助人才, 6 名研究者成为“973 计划项目”首席科学家。

经过 8 年多的实施, 中医药重大研究计划在证候、方剂和针灸的科学内涵、技术方法和临床应用基础等方面完成了既定任务, 达到了预期目标, 取得了显著成绩。该计划紧密结合国内外大科学背景, 利用现代科学前沿领域的分子生物学、基因组学、蛋白质组学、代谢物组学和系统生物学等研究成果和技术手段, 解决中医证候、方剂、针灸原理三大核心科学问题, 对其规律进行了深入探索, 揭示了部分科学内涵, 形成了新的研究方向和交叉领域, 取得了具有国际影响的创新成果, 提升了中医药基础研究水平, 促进了中医药学术创新与理论发展, 推动了学科和人才队伍建设, 对中医药学推进国家医疗保障体系建设、造福人类健康产生了积极影响。

该研究计划支持的项目在以下方面取得了较大进展。

3.1 证候生物学基础初步阐释

在中医整体理念指导下, 运用现代系统生物学方法, 基于多种现代高发病率的如高血压、冠心病、糖尿病、中风病、肿瘤等疾病, 对中医寒热、肝气逆、脾虚、肾虚、血瘀等证候病机、中医方证相关性及治疗机理进行了深入系统的研究, 发现了基因表达谱、蛋白表达谱、代谢物谱的差异, 初步获得了典型证候

的生物标志物, 表征了部分证候的动态演化过程, 并通过多层次信息挖掘及相关生物分子网络研究手段, 对研究结果进行了系统分析与整合, 为中医证候的内在机制提供了新的解释和依据。证候的组学特征为证候本质、客观化和疗效评价研究奠定了生物学基础, 丰富了中医药的现代科学理论基础。

(1) 基于基因组学的研究。冠心病血瘀证血小板活化相关因子的基因组学研究, 构建了血瘀证状态下基因在不同时空的特异表达及其复杂调控网络, 阐释了血瘀证发生发展的机理, 初步建立了血瘀证生物指标体系和活血化瘀药物靶标体系。

(2) 基于蛋白质组学的研究。冠心病不同证候的蛋白质表达不同; 高脂血症及动脉粥样硬化不同痰瘀证候患者各具有特异性血浆标志蛋白质群, 不同证候可能的生物标志物与中医脏腑功能间具有密切关系, 为证候分类及证候演变规律提供了蛋白质组学证据。

(3) 基于代谢物组学的研究。提出了定量代谢物组学概念和方法, 建立的代谢物组学方法可以正确表征糖尿病肾病的中医辨证分型, 且与西医病理分期具有一定相关性, 发现的潜在生物标志物有可能成为糖尿病肾病西医诊断及中医辨证的临床依据。通过多类代谢标志物的整合, 预测准确率较采用单一或单类指标有大幅提升。为糖尿病早期典型的不同的证候病机差异内涵的认识、辨证提供客观参考指标, 为相关药物疗效评价提供客观依据。

(4) 基于生物网络的研究。寒热辨证的多层次信息挖掘及相关生物分子网络研究, 提出一种多层次异质网络的全局关联分析方法, 建立的表型与基因的整体关联图谱, 以证候生物学基础研究中的重要衔接点——神经内分泌免疫(NEI)系统为基础, 建立的“病证- NEI -药物”多层次网络以及 dbNEI 信息融合平台、LMMA-BioNet 生物网络构建软件, 初步实现病证系统、生物分子网络系统的整合, 推动证候的生物学基础研究的进展及其向临床的转化, 为系统理解病证分子机制提供了新的视角与方法。

3.2 方剂药效物质基础基本阐明

综合运用当代生物学、数学、化学和信息科学等领域的新技术及新方法, 对中医方证相关及方剂配伍和治疗机理、确有疗效的中医方剂或单味中药的物质基础、代谢过程等开展了深入研究, 发展了中药多成分分离与辨识技术, 阐释了部分方剂物质基础与作用机理, 在一定程度上揭示了方剂君臣佐使配伍的科学内涵, 探索了部分中药注射液不良反应的

关键因素及机理,初步建立了证候与方药效应的评价方法,为中药的临床合理应用、治疗方案的优化提供了科学依据,为证候与方药生物效应的评价提供了技术支撑。

(1) 揭示了方证相应的部分原理。选择典型的方剂和证候,对方证相应的微观机制进行研究表明,同类疾病的不同证候在基因转录组、蛋白质组、代谢物组以及相关的细胞信号传导过程等生物学机制上具有明显的差异,如发现了不同痰瘀证高脂血症患者在蛋白组上表现出不同的特征。研究表明符合方证相应原则的方剂有其特定的证候生物学基础,如发现了痰瘀互结证冠心病方剂对特定证候的作用方式和作用靶点。肝硬化的方证病态蛋白质组生物模式的研究,通过显效方剂相应模型病理变化与方剂疗效机理的探索,提供了基于疾病临床证候病机进行“病-方(效)-证”基础实验研究的可行性范例,开拓了发掘“古方新用”新途径。方证相应原理的生物学基础研究结果为中药的临床合理应用、治疗方案的优化提供了科学依据。

(2) 阐释了方剂配伍的部分机制。硫化砷与青黛协同作用治疗白血病的分子机制研究,阐释了复方黄黛片中 3 种有效成分配伍治疗急性早幼粒细胞白血病的协同增效机制,用现代网络药理学理论和方法,提供了从系统层面考察方剂配伍规律、阐明多成分、多靶点、多途径作用模式的新的切入点。探索了中药复方黄黛片“君、臣、佐、使”的配伍原则,阐明了主要作用靶点,在一定程度上揭示了方剂君臣佐使配伍的科学内涵,得到了国际学术界的认可,引起了国际学术界对中医药基础研究的关注。

(3) 探索了部分中药注射液不良反应的关键因素及机制。中药注射液的安全性是社会关注的热点问题之一,也是影响中药注射剂临床推广应用的瓶颈之一,在病证结合、方证相应的原则下,针对清开灵注射液、鱼腥草注射液、双黄连注射液中可能引起不良反应的绿原酸、鞣质、有机酸、致重症过敏反应抗原成分、细胞内毒素等进行了研究,探讨建立了评价中药注射液过敏反应的动物模型,探索了可能导致中药注射液不良反应的某些关键因素及其机理,为进一步提高中药注射液的质量及临床用药的安全性奠定了基础,对注射液研究、生产和临床应用都具有重要的参考价值。

3.3 针灸生物学原理初步揭示

基于针灸临床的优势病种,利用系统生物学方法,从整体、系统、器官、细胞和分子水平系统研究经

穴的生物学特性及针灸作用原理,在一定程度上证实了经穴效应的特异性,揭示了针灸治疗疾病的部分生物信号传导途径、调节过程和作用靶点,发现了一些与针灸治疗效应密切相关的响应基因和应答蛋白等靶标物质,阐明了针灸的部分作用原理,为指导针灸临床应用提供了科学依据。

(1) 阐释了经穴的部分生物学特性。如将光纤传感技术、基因敲除技术及 RNAi(核糖核酸干扰)技术应用于经穴特性研究,从细胞结构以及信号传导等方面明确了经穴的部分理化、生物学特性,发现经穴的缝隙连接(GJ)、缝隙连接通讯(GJIC)与经穴信号传导密切相关,经穴-大脑-效应靶器官之间的功能对话是针刺作用的基础,穴位具有其特定大脑空间表征。探索了经穴配伍的脑机制,表明经穴配伍是影响经穴效应的重要因素之一,合理的经穴配伍能够产生协同效应。为进一步阐明经穴的生物学基础奠定了基础。

(2) 揭示了针灸作用的部分原理。以中风病、哮喘、肠易激综合症、化疗后骨髓抑制、胃黏膜损伤等针灸临床有效病症为研究对象,开展了针刺作用原理研究。明确了大脑是针灸效应的整合部位,发现了针刺不同经穴引起的中枢神经系统时空响应模式不同,提出了重要的针刺中枢神经时变响应概念,证实了疾病在不同经穴的反应敏感度不同,揭示了针灸治疗一些疾病的部分生物信号传导途径、调节过程和作用靶点,如发现了一些与针灸治疗哮喘密切相关的响应基因和应答蛋白等靶标物质,为基于系统生物学的针灸作用原理研究奠定了基础,提供了新的发现驱动(Discovery-Driven)研究思路,为创新药物发现提供了新的研究途径。

3.4 中医药模型探索建立

为了阐明证候、方剂、针灸关键科学问题,建立了多种类型的动物模型、细胞模型、多维系统分析信息模型等实验模型,为基础研究提供了技术支撑。

(1) 病证结合动物模型:(i) 肝气逆和肝气郁型经前期综合征猕猴动物模型:运用病证结合方法,复制了 PMS 猕猴动物模型,构建了与正常猕猴 cDNA 差减文库,发现数十个功能未知的新基因。(ii) 同病异证动物模型:以大鼠肝硬化动物模型为基础,运用不同造模因素制备了同病异证动物模型,发现不同功效方剂干预治疗同病异证模型的效应差异,为解析证候病机及其与疾病、方剂的相关性奠定了基础。

(2) 体外细胞模型:(i) 微型体外肝脏功能细胞

模型:采用微型人工肝脏实现了肝脏功能的体外高表达,建立了适用于高通量检测药物肝毒性、药物代谢的体外细胞模型,可用于药物代谢研究。(ii)“证”研究细胞模型:采用中医临床确诊的具有特定证候的患者血清作为“致证因子”,在相关细胞株上探索建立了体外“证”的模型,为方证相应科学问题的实验研究提供了一种新的思路和方法。

(3)多维信息数学模型。将生物学基础与中医证候、方剂研究有机结合,建立了有影响力的理论模型,受到该领域的高度评价,并引起国际著名研究团队的研究跟进,影响了国际上的部分后续研究。(i)“寒热”证“熵”模型:在整体层次,运用非平衡态热力学的“熵”理论,通过寒热宏观、微观信息综合分析,建立了“寒热”机体整体、动态演化的熵模型,为证候演变规律研究提供了方法。(ii)中药多组分PK-PD模型:运用效应权重系数计算综合药动学参数的算法,提出了中药多组分药动学-药效学S型Emax结合模型,对中药作用机理和新药研发具有重要意义。(iii)望诊、切诊辨识模型:将生物特征识别技术引入中医诊断,建立了传统四诊中“望诊”和“切诊”的客观化量化辨识模型,为中医诊断客观化量化提供了新方法。

3.5 中医药基础研究的适宜技术与方法

在中医整体观念指导下,针对中医药研究自身的需求,引进了信息、材料、物理学科的新技术,并进行了整合与优化,创建了中医药基础研究的适宜性方法与技术,获得了多项国家专利授权,提升了中医药基础研究的技术水平。

(1)证候生物基础的可视化。运用纳米尺度成像与表征、微加工等源头技术,开展的血瘀证生物医学基础的微观可视化研究,提出了介于分子和大体层次之间的“微/纳米”介观世界的“微尺度构建-功能-力学耦合机制”,建立了高分辨的原位可视化技术体系,体现了中医证候直观、动态、整体关联的特点,在介观尺度诠释了血瘀证的生物学基础。

(2)针刺效应位点动态监测。应用光在组织中传播最可能路径的原理,设计并实现了多通道近红外光反射成像系统。对光源——探测器阵列结构和探头扫描方式进行了研究,设计了用于脑部检测的反射投影方式和探头结构,并应用相对测量技术实现了组织光学参数变化的计算方法和图像重建算法,创建了近红外漫射光脑功能成像技术。仿体实

验和临床试验表明,该系统可动态监测组织光吸收性能的改变,可用于脑功能成像,可实时观测针刺过程中脑皮层响应的动态变化过程。

研制的光纤传感针、中医氧分压传感针等技术可在体动态监测化学物质的变化,已获得具有原创知识产权技术专利,为穴位理化特征及针刺作用原理的研究提供了有力的技术支撑。

(3)中药多成分在体动态监测。利用特异选择性的生物传感技术建立了用于中药物质及其作用机理的定量动态观测方法,采用组合微透析技术建立了中药多成分在体监测技术,为中药作用机理研究提供了新思路和新方法。

4 思考与建议

中医药学是具有深厚人文哲学底蕴的生命科学。其天人合一,辨证论治,形神一体的理论精髓与宏富的临床经验具有原创性思维,取得了令人不可忽视的成就。充分借鉴吸收现代科学方法,揭示其科学内涵,发扬其特色和优势,将为人类健康做出新的贡献。“中医药学几个关键科学问题的现代研究”是面向当代生命科学发展的战略需求,满足中医药学发展的迫切需要,培育自主创新能力而立项实施的重大研究项目。

应该强调,对于中医药学重大计划的研究要凝练研究方向,应进一步加强现代科学技术与中医原创思维的整合;进一步突出中医药特色,加强临床与基础的结合,促进中医药防治重大疾病能力的提升;进一步强化多学科合作,发挥中医药在现代生命科学发展中的作用。

在管理方面,继续探索行之有效的交叉学科项目立项管理模式,强化实质性交叉与综合集成,争取产生更多的创新性成果;加强立项后管理,采取学术研讨与交流的方式,促进学科交叉和融合;此外,应该对结题后的项目进行追踪,继续加以支持。

致谢 “中医药学几个关键科学问题的现代研究”重大研究计划已于2012年2月17日完成结束评估,衷心感谢王永炎、陈竺、李衍达、姚新生、陈凯先、朱作言、邓良月等先生在研究计划实施过程中给予的指导;感谢参与研究计划评审、结束评估、开展项目研究工作和管理工作组的各位专家和老师。

REVIEW OF THE ACHIEVEMENTS OF MAJOR RESEARCH PLAN ON “MODERN RESEARCH ON A FEW KEY SCIENTIFIC ISSUES IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE” SUPPORTED BY NATIONAL NATURAL SCIENCE FOUNDATION OF CHINA

Shang Hongcai¹ Han Liwei¹ Bi Minggang¹ Wang Changen¹ Feng Feng¹
Qiao Yanjiang² Wang Yongyan³ Dong Erdan¹

(1 National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085; 2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029;
3 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

Abstract During the “Tenth Five-year Plan” period (2001—2005), the National Natural Science Foundation of China (NSFC) launched the first-ever major research plan in the arena of traditional Chinese medicine, revolving around a few key scientific issues in the basic research of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica. With more than eight years’ efforts, the research project has been well developed, carefully executed and now successfully concluded. The present paper gave an overview of the layout of the plan, its execution and management, main achievements made and provided practical suggestions for future study.

Key words major research plan, traditional Chinese medicine, key scientific issues, modern research, science fund

(上接第 198 页)

REVIEW OF THE 69TH SHUANGQING FORUM ON “VISUALIZATION OF CELL FUNCTION AND INFORMATION INTEGRATION ANALYSIS”

Zhang Zhihong¹ Lu Qunyan² Luo Qingming¹ Cheng Jing³ Cao Xuetao⁴

(1 Britton Chance Center for Biomedical Photonics, Wuhan National Laboratory for Optoelectronics-Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074; 2 Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085; 3 National Engineering Research Center for Beijing Biochip Technology, Department of Biomedical Engineering, Tsinghua University School of Medicine, Beijing 100084; 4 Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730)

Abstract During the 20th century, biologists have gained significant insights into the function of biological molecules and cells through the design and execution of *ex vivo* experiments. To further expand and build on this knowledge, there is an urgent need to explore dynamic *in vivo* studies. In recent years, the rapid development of molecular imaging technologies has enabled scientists to further investigate, with ever increasing detail in the visualization of cellular functional events, and the integration of these data with the existing information. To advance this process, the 69th Shuangqing forum was held in Beijing during 16—18 September 2011 by the National Natural Science Foundation of China with a focus on the “Visualization of cell function and information integration analysis”. This conference discussed the dynamic quantitative visualization of the function of host cells under physiological and disease states and related informatics studies. Cutting-edge issues, trends in R & D, as well as the development of new technologies and instruments were also discussed. Moreover, in view of the current research status in China, a summary of the research foundation and advantages of the field was made. Significant efforts were devoted to the important basic scientific issues requiring urgent attention as well as the proposal for resolutions and major funding directions in the next 5—10 years. Scholars with various backgrounds, including the field of immunology, informatics, medicine, nanoscience and chemistry, from the 12 universities and research institutes both domestic and abroad attended this forum.

Key words cell function, visualization, imaging technology, information integration, Shuangqing Forum