

# 打破中医药走向世界的“语言”隔阂

——黑龙江中医药大学副校长王喜军教授

王喜军，1961 年生于黑龙江省肇东市，日本北海道药科大学药学博士毕业。现任黑龙江中医药大学副校长、教授，博士生导师、国家重点学科中药学学科带头人、国家中医方证代谢组学研究中心主任；兼任国家药典委员会委员、世界中医药学会联合会中药鉴定分会主席等职，并曾荣获吴阶平医药创新奖、国家科技进步二等奖及国家技术发明二等奖等荣誉。其首创的“中医方证代谢组学”研究体系已经成为目前国际药物研究领域的热门科研方向之一。

## 中医方证代谢组学简介：

证候和方剂是中医学的两个关键科学问题，直接关系到中医疾病诊断和临床治疗的有效性。然而，中医证候的模糊性及方剂的复杂性极大地限制了证候的精准诊断及方剂效应的精准评价，乃至于中药药效物质基础的确认。基于中药复方给药形式的特殊性及其方证对应疗效的专属性，王喜军教授的研究团队以证候为起点，从方剂入手，建立了系统的关联“证候诊断-方剂效应评价-药效物质基础发现”的方法学——中医方证代谢组学（Chinmedomics）。它将中药血清药物化学和代谢组学有机结合，利用代谢组学技术发现中医证候生物标记物，对中医证候进行精准诊断并对方剂整体效应开展精准评价，利用中药血清药物化学分析鉴定方剂有效状态下的体内显效成分，将血清中外源性方剂显效成分与内源性证候生物标记物相关联度，发现并确定中药药效物质基础，进而解决与药效物质基础相关的中药有效性及安全性等质量问题，以及基于临床有效性的中药创新药物发现问题。

“缺乏现代医学、现代生物学认可的语言，是横亘在中医药走向国际化、现代化道路上的鸿沟，而‘中医方证代谢组学’是一次为全球现代医药研究者‘翻译’中医药内涵的尝试。值得骄傲的是，这一尝试目前进展顺利，已经有不少研究成果诞生了。”在谈及“中医方证代谢组学”的时候，王喜军教授就如同一个父亲介绍自己为之自豪的孩子。

## 中医药的“有效性”从“方剂”和“证候”开始

长久以来，中医药不能被现代生物医学研究领域认可，同时随着现代医学逐渐成为主流，甚至在中国也有不少人中医药的有效性持怀疑态度，主要缘于其有效性难以科学阐明。加之，近期出现了诸多因服用中药而导致重金属中毒、因注射中药注射剂而产生并发症的病例，“中药治病治得不明不白”、“中医是玄学不是科学”、“中药能治病其实主要靠安慰剂效应和人体自愈”等各种说法尘嚣迭起。



中医方证代谢组学研究中心所配备的 Waters ACQUITY UPLC  
与 SYNAPT G2 - Si HDMS 液质联用系统



王喜军教授

在王喜军教授看来，造成此番误解的最主要原因就是中医药缺乏利用现代医学与生物学语言阐述的有效性证据。“如果能够用国际认可的‘语言’来证明中医药的有效性，那么中医药就会被接受成为现代医药研究的一部分，中医、中药也能够为自己正名，并被大多数人所接受。”

中医药内涵十分丰富，在中医理论中，“方证对应”是一个非常重要的理念，即“方剂”治疗“证候”。这里“方剂”就是药物，需要证明有效性的正是这些“方剂”，而“证候”就是需要治疗的疾病。然而传统阐述“证候”的语言



2016 年度吴阶平医药创新奖

起到了什么作用。只有把这三个层面都阐述清楚了，这个方剂的有效性才算得到了证明。”

而评价方剂有效性的前提，则是准确评价证候。证候是由对多个症状集合体的综合分析得来的，而在中医中，同样的症状可能对应完全不同的证候，其中缺乏客观标准。同样是胸胁苦满、默默不欲饮食、口苦咽干、目眩这些症状，可能是肝郁气滞，也可能是肝郁脾虚等等。在缺乏客观评价标准的情况下，中医医生们往往只能靠自身经验，结果便是不同的分析方法、着眼点，分析出了完全不同的证候判断。“要想评价方剂的有效性，对应的证候都没有客观标准，我们又怎么能评价它呢？”王喜军教授笑称。

### “代谢组学”与“质谱技术”助力“中医方证代谢组学”的发展

针对有效性阐述的难题，王喜军教授给出的答案就是——“中医方证代谢组学”。

90年代初，针对中医临床配伍用药的特点及方剂多成分相互作用复杂性，王喜军教授提出了以方剂为研究对象，从口服方剂后的含药血清中分离中药体内直接作用物质并通过药代动力学特性及药效相关性研究发现药效物质基础的研究策略，突破经典的从单味中药饮片入手进行体外活性导向分离的天然产物研究模式，使获得的成分既能体现方剂多药物多成分在吸收、分布、代谢及排泄过程中的相互作用，又能体现



中药血清药物化学的方法国家科技进步二等奖证书

往往生涩难懂，“肝郁气滞”、“心脾两虚”，方剂更是由众多来源复杂的天然药物组成……正是这些缺乏客观标准的症状描述与多药物组成的方剂复杂体系造成了现代医药研究者与普罗大众对中医药理解上的难度或误解。那么能够被认可的有效性阐述又是怎样的呢？

“中医药有效性的阐述，主要需要解决证候准确判断和方剂有效性评价的问题。方剂的有效性需要有一个规范，这个规范由浅及深分为三个层面：第一个层面是明确方剂有效；第二个层面是阐明方剂的起效机制，就是说产生效果的是什么代谢通路、什么人体环节等；第三个层面就是确定什么物质在起效过程中



第十六届吴阶平-保罗·杨森医学药理学奖

人体对药物的代谢激活或转化作用，超越了体外单味药活性导向分离难以逾越的障碍，也超越了日本学者田代真一“血清药物化学”思路及应用局限。

通过一系列深入研究，王喜军教授阐释了 10 余种中药复方的药效物质基础发现的问题，构建了中药血清药物化学理论及研究方法，其主持完成的“中药血清药物化学研究方法的建立与实施”获 2002 年国家科学技术进步奖二等奖。但是中药血清药物化学的研究仅仅解决了体内成分的问题，并没有涉及证候准确评价的研究。

在进一步解决证候准确评价的研究过程中，王喜军教授遇到了巨大的困难。中医证候的研究必须整体把握特征，不能仅用有限的生化指标和病理指标去评价证候。这就要求研究者必须全面掌握证候背后的整个环节、整个代谢改变以及其蛋白质指导下代谢物质的表现。然而当时的分离与分析技术并不能支持这一需求，因此解决证候准确评价的难题几成无解。

转机出现在 2004 年。王喜军教授当时出席了在上海举办的一场研讨会，期间他听了一场由著名代谢组学研究者，帝国理工教授 Nicolson 做的报告。他

从中了解到了代谢组学以及其利用的质谱技术。王喜军教授当场就意识到，这一技术正是打开证候准确评价研究大门的钥匙，于是当即购买了当时最先进的美国沃特世公司的 QTof 四极杆飞行时间质谱仪。由此，王喜军教授将代谢组学技术整合于中药血清药物化学研究方案，在发现证候生物标记物的基础上，实现对中医证候进行精准诊断对方剂整体效应开展精准评价，同时分析鉴定方剂有效状态下的体内显效成分，弥补此前中药血清药物化学仅仅分析体内直接作用物质而难以与方剂整体有效性直接关联的缺憾，并发明了血清中外源性方剂显效成分与内源性证候生物标记物关联度分析技术。“当年虽然有了想法，但是缺乏技术和平台，如今有了代谢组学这个方法论以及质谱技术这一工具，我 finally 可以在研究中实现有效状态下体内显效成分的分析，从而解除了证候研究的技术限制，并最终诞生了‘中医方证代谢组学’这个概念。”

### “Chinmedomics”——传统中医药的国际语言

中医方证代谢组学，英文名叫“Chinmedomics”，这是一个由王喜军教授创造的英文单词。随着中医方证代谢组学逐渐被国际学术界所认可，这个来自中国的单词也成为了正式的学术词汇。王喜军教授为我们说起了这个单词诞生的小故事：2011年，王喜军教授将中医方证代谢组学的内涵、方法及策略写成论文，发表于一本国际组学杂志上。然而当时并没有专门的英语单词来对应这一概念，而是用一句冗长的句子来形容。为了方便阅读，也为了进一步推广这一创新的研究概念，王喜军教授决定创造一个专门的词汇来描述自己的研究成果。

在经过长时间多次尝试，在文章正式发表前的深思熟虑后，王喜军教授最后决定取“Chinese”的前四个字母、“Medicine”的前三个字母，以及代表“组学”的“Omics”，于是“Chinmedomics”作为中医方证代谢组学的正式英文名诞生了。王喜军教授还特意解释道：“在这个英语单词中，我并没有加入表达‘代谢’的概念，因为我的中医方证代谢组学其实是一个开放的理论概念，并非局限在‘代谢’中，未来还会进一步扩大它的技术内涵及研究的范围。”

而随着研究成果的逐渐丰富，“Chinmedomics”这个词已经为国际学术界所认可，也有不少国际研究者开始引用与“Chinmedomics”相关的论文。2015年，由著名学术期刊出版集团 Elsevier 出版的《Chinmedomics》正式面世，代表了中医方证代谢组学的概念已经为学术界所全面接受。

此后，著名的《Nature》杂志也对“Chinmedomics”进行了报道。《Nature》认为王喜军教授开创了一种能够沟通现代生物学与传统中医学的语言。这种语言让传统中医不再自洽于自身封闭的理论体系中，而是能够实现与现代生物学的沟通。

### 从标记物中发现“生效机制”

“中药方剂中被吹上神坛的不少，六味地黄丸就是其中一个。在不少人的概念中，六味地黄丸什么都能治，失眠、多梦、头疼、牙疼、腰疼、脚疼等等似乎不管哪儿不舒服，来点六味地黄丸就能治好。”王喜军教授举了一个有趣的例子，“但是，从科学角度来讲，包治百病的方剂是不存在的。某个方剂似乎对任何疾病、症状都有效，这可能是人体的自愈或者安慰剂效应。利用中医方证代谢组学的方法论，我们已经把不少方剂拉下了‘包治百病’的神坛，明确其主要的适应症，阐明其有效性机制。六味地黄丸就是其中之一。”

通过质谱仪分析患者服药后的含药血清，并对六味地黄丸所针对的证候标记物进行比对，我们已经完全弄清了六味地黄丸的有效性以及代谢层面的生效机制。以六味地黄丸的发明者，宋代医学家钱乙所著的《小儿药证字诀》中记载的六味地黄丸治疗小儿“五迟五软”为例，“五迟五软”的证候包括儿童发育迟缓、发育不良、牙齿发育晚等，而通过比对证候所对应的标记物，我们发现六味地黄丸进入人体后，主要通过影响儿童的唾液酸代谢以及黏多糖代谢来解决唾液酸代谢和黏多糖代谢障碍的问题，从而解决“五迟五软”证相关病理学上的代谢障碍。同时我们也通过进一步的研究发现，六味地黄丸进入血液的成分



病害无公害防治技术国家  
技术发明二等奖证书

其实不多，其主要通过影响肠道菌群代谢来实现调整作用。

在解决实际方剂的有效性以及代谢层面的阐明的时候，关键的一点是要搞清楚每个证候对应的标记物，这样才能够通过比对标记物来研究方剂进入人体后如何对人体起作用。正如同现代医学对各种生理指标的分类，中医的证候也是分类的。不同的证候之间，有各自的共性：比如肾气虚、脾气虚、心气虚都是气虚，同时也有各自不同的特性：比如阴黄、阳黄。虽然都是黄疸，但是却是两种不同的证候，有各自不同的特定标记物。

以黄疸为例，在中医方证代谢组学的研究方法中，我们利用质谱仪找到了能够标记黄疸的44个标记物，包括烟酸、谷氨酸、甘氨酸等，每一个标记物都能够表达临床功能，并与临床疾病高度关联。而不同的证候，都有其中最重要的15个标记物，比如阳黄和阴黄，各自对应了不同的15个标记物。而一个方剂是否有效、生效机制如何，就是看方剂进入人体后，什么成分对什么标记物产生了什么影响。

### “中医方证代谢组学”——精准医疗的理论基础

在现代医疗中，目前正强调精准医疗的概念。精准医疗是近期发展起来的新型医学概念与医疗模式。它以个体化医疗为基础，交叉应用了组学技术、生物信息技术，以及大数据科学。其本质是通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术，对于大样本人群与特定疾病类型进行生物标记物的分析与鉴定、验证与应用，从而精确寻找到疾病的原因和治疗的靶点，并对一种疾病不同状态和过程进行精确分类，最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精准治疗的目的，提高疾病诊治与预防的效益。

中医也可以实现精准医疗，而“中医方证代谢组学”正是精准医疗的理论基础。通过中医方证代谢组学，我们能够利用质谱技术准确高效地检测出不同证候对应的标记物，然后通过大数据进行配对，从而精准地检测出每个患者的准确证候，并利用完善的方剂与证候数据库，匹配出对应的方剂，实现药到病除。

王喜军教授透露，目前他的团队也在和相关的科研院所合作，建立证候精确诊断数字化平台，以一个大数据体系来支持精准诊断。同时，他也在研究非血液的检测方法，比如从尿液中检测组学标记物，以实现非创伤性的检测。

“从前的中医，通过望闻问切根据每一个患者的实际情况制定特定的治疗方案，这其实已经是精准医疗的雏形了。而现在有了现代实验室检测技术，我们能够帮助他们更精确地判断证候，并且给出真正有效的方剂。”王喜军教授表示。

中医药拥有博大精深的哲学内涵，也经过了千年实践的证明，是中华民族给全人类的瑰宝。然而，要让世界接受中医药，就必须实现中医药的国际化与现代化。由于“语言”不通，国际上的现代医学、现代生物学学术界无法真正理解中医药。“中医方证代谢组学”的诞生解决了“翻译”难题，将中医体系那些深邃的中文翻译成了为国际所认可的“生物学语言”，并推动了中医精准医疗的发展。



实验室团队照