

動態複雜系統理論與方法開啟的醫學革命

彭仲康 (哈佛醫學院)

www.dbiom.org

2015.05.20

西方醫學在近一百多年來為人類健康福祉所做的貢獻是無庸置疑的，例如：美國人平均壽命從 1900 年的 46.3 歲增加到 2012 年的 78.7 歲。然而，近年來雖然我們在醫學研究上的投入有增無減，但在健康照護上的發展卻幾乎陷入膠著狀態，甚至有倒退的傾向。尤其在面對慢性（如糖尿病）與重大疾病（如癌症）的預防、治療與治療效果的追蹤（monitoring）、醫療支出的控制、亞健康人群的健康管理等 21 世紀的重大醫療挑戰，西方醫學似乎都束手無策。

隨著個人基因、蛋白質體、代謝質體等的解讀、電子科技的長足進步、穿戴式設備對生理訊號的實時連續監測，以雲端運算驅動的醫療大數據時代之降臨是必然的趨勢。但是我們似乎只會被淹沒在這海量的數據中，而無法解讀這些數據的實質生理涵義來為人類健康福祉服務。我認為這個瓶頸是由於近代醫學研究的基礎科學思維的偏失所造成，我們必須重新審視它的基礎理論並且找出突破之道。

近代醫學的成功之處是在於它運用了「還原論」（reductionist approach）的科學方法，但是還原論的精神也是今日醫學遭遇瓶頸的主因。還原論的基本假設是我們透過對一個系統拆解並對所有組成元件完全了解之後，我們便可以將這些元件重組回原來的系統並對其充分了解。20 世紀的現代生物醫學經歷了從宏觀到微觀的不斷發展過程，其分科分類更細，其範圍亦在不斷擴大。如今，醫學已經不僅僅局限於人體、系統、器官、組織這些層面，而是擴展到細胞、亞細胞、細胞器、分子、基因組、基因等領域的研究。這個擴展過程往往是因為我們對宏觀層面的病變無法解釋，因此希望透過對其組成元件的了解找尋答案，如此循序漸進的深入到人體最細微的層面。這個進展過程正是還原論的精髓。然而，人們曾經寄予厚望的基因研究並沒有能夠真正解開疾病的奧秘，分析和還原的研究思路正在受到越來越多的質

疑，面對浩如煙海、極為複雜的研究數據和現代醫學的實際困境，醫學界的迷惑和疑問也在與日俱增。在大批學者為現代醫學的“科學化”進程歡欣鼓舞的同時，越來越多的醫學研究人員開始擔憂和反思：究竟還原論的思維方式是否可以真正解決人類的健康與疾病的問題？

這個問題的答案從一個物理學家的觀點來看是十分清楚的，因為物理學在上個世紀的發展已經過這段心路歷程。在 20 世紀初期，一位著名的物理學家便曾經大膽的宣示：物理學的研究已經不會有新現象的發現，也不需要新的理論去解釋這些現象，未來的物理學研究僅僅是將小數點後的精確值再推進一步而已。事實證明，這是一個非常自大與天真的看法，物理學也從這段過程中得到了很多啟發。被許多人公認為世界上最有創造力的科學家之一的諾貝爾物理獎得主菲利普·安德森 (Philip Anderson)，在他 1972 年刊登於 Science 的開創性論文《數大則異》(More is Different) 中曾精確的總結還原論的迷思：「此種想法的主要謬誤在於，一個系統可以拆解成更簡單的組成元件的假設並不表示我們有能力可以還原並了解原來的系統：能夠將一切簡化為簡單的基本定律並不意味著可以從這些定律重建整個宇宙。」安德森討論了科學層級結構（基本粒子物理，固體物理，…，化學，分子生物學，細胞生物學等），科學結構中較高階的部分必定服從較基礎部分的定律。然而，在各個組織層級新概念和新歸納都是必須且同樣基本的，因為這些新的規則往往是無法從基礎部分的定律推導而出。換句話說，化學不只是物理的應用，生物學也不僅僅是化學的應用。

複雜系統科學的發展，便是為了了解新層級的規律性是如何由其相對簡單的組成元素中出現的。新層級的系統表現不能僅由其已被充份了解的成分得出，主要有兩個原因：1) 有大量組成元素參與其中；2) 組成元素的非線性互動。人體生理學可算是複雜系統的極致，有從分子生物學到生理學的多種組織層級。因此，試圖單從分子層級了解和治療複雜疾病，而忽略了整體動態系統（即人體）時，失敗和意想不到的副作用自然多半難以避免。

試以生物資訊發展及系統生物學演進歷程觀之。起初分子生物學家試圖找出可

能致病的單一分子調控路徑，並以分子生物技術改變或阻斷此一調控路徑，最終達成疾病的根治或更有效率的預防。然而，此做法不僅需要鉅額經費，且失敗機率出乎意料地高。究其緣由，多半由於生物系統中具有複雜的分子交互作用網路。且因分子交互作用網路具相當程度的重複性（redundancy），某些特定功能可藉由不同的路徑達成；另一方面，隨著高通量技術的發展（如基因晶片、快速基因定序…等方法），使得分子生物訊息量以級數倍增。面對如此龐大的資料量，繼續依照傳統方式，一次只確認一個路徑也已不再可行。

再者，許多研究均指出，生物體在系統層次的表現可能是具湧現性（emergent property）的，也就是整體功能無法用組成元件已知的功能來推測。大腦運作的複雜及奧妙便是一個很好的例子。凡此種種，在在說明傳統的還原論，在研究生物體這類複雜系統的問題上，無法提供令人滿意的解決方案。以下的幾個臨床案例可以更具體的顯現出，以還原論為基礎之現代醫學之局限性，並討論為何從複雜系統的科學思維出發，更可能找出解決之道。

- 第一個例子是關於藥物不可預期的副作用。

1980 年代，美國國家衛生研究院（NIH）進行了一個大規模的臨床實驗，稱為「心律不整抑制實驗」（Cardiac Arrhythmia Suppression Trial），簡稱 CAST。臨床統計顯示，發生過心肌梗死而獲救的病人，有很高的機率會死於室性心律失常（如心室顫動），而此死亡率和病人是否有「心室早搏的心律不整」密切相關。簡單的線性思維推斷：抑制心室早搏應該可以在這一群病人中降低死亡率。CAST 臨床實驗便是設計來驗證這個假設。結果服用藥物控制心律不整的病人經過兩年多的追蹤統計，發現其死亡率遠大於安慰劑組。這個著名的臨床實驗大大的影響了心臟科醫師的思維方式。心臟並不僅僅是一個單純的器官，它看似單純的心跳，實際上是和人的整體運作有複雜的關連。近些年來有越來越多的藥物雖然經過嚴謹的臨床試驗，並通過 FDA 的批准上市治療特定的疾病，卻在廣泛使用之後，發現出乎意料嚴重的系統性的副作用。這些藥物包括 Vioxx, Zelnorm, Fen-Phen, Avandia, Ortho Evra, Torcetrapib，等等。那麼我們是不是有一個方法，可以對藥物難以預測的系統性副

作用早些提出警訊？

- 第二個例子也是關於藥物的副作用，只不過這些“副作用”是有益的。

臨床上偶爾會發現某些藥物對一些不相關的疾病會有意想不到的療效。一個出名的例子便是貝他感受體阻斷劑 (Beta-blockers)，原本這種藥物的作用是利用阻斷交感神經對心臟的影響，以達到降低心跳和血壓的目的，但是會增加心臟衰竭和氣喘的副作用。由線性思維推斷，不僅難以想象貝他感受體阻斷劑會對心臟衰竭病人有益，其實它更應該有害才對，但它如今卻經常被心臟科醫師用來治療心臟衰竭病人。貝他感受體阻斷劑治療心臟衰竭的療效完全是個意外發現，而且我們相信既有的藥物有像這樣尚未發現的應用還有很多。如何去發展一套新的科學思考模式幫助我們跳開傳統的線性思維，協助我們去探索無窮的可能？

- 最後一個例子是加護病房 (ICU) 存活或癒後的預測。

隨著醫療技術的進步，重症科醫生面臨的一個重大挑戰是如何在挽救病人生命和過度醫療之間取得平衡。一方面，他們需要對有存活機會的病人全力施救。但另一方面，對已經沒有生命力的病患強行藉助機器延續生命，只是延長病患死亡過程的痛苦、增加家屬身心及財務的負擔，並且浪費社會的醫療資源。因此，發展一套可以對病患整體狀況評估並進行預測的定量指標是非常重要的。例如，重症科常用的APACHE指數便是整合病患生理指標及血液、尿液的生化指標而得出的綜合指數。這一類指數可以對病患當前的狀況加以評估，但是並不能準確的預測病患的癒後。我們認為，對“生命力指數”的定義與定量評估是無法架構於還原論的方法之上，而必須藉助新的科學思維體系。

還原論的失敗之處，不在於把系統分解為組成元素的過程，而是不知道如何把組成元素建構回整個系統，因為這牽涉到所有的組成元素相互作用的關係。依照安德森的結論，對複雜系統而言其系統層級新概念的引入以及新規則的歸納是不可或缺的。這也就是所謂的「系統論」 (holistic approach) 科學方法的精髓。那麼我們如何歸納出在人體系統層級健康與疾病的新規則呢？同樣重要的是，我們也需要發

展系統層級的宏觀參數以及其相對應的計算法則，以便對這些新規則做定量的評估與測量。我從1993年起開始探討這些問題，經過多年的思索與嘗試，找到了部分答案。

我認為解決這個難題的策略是去深入思考生物系統已知的宏觀規則。這個規則應該是在物理學與化學層級都不存在，而只在生物系統層級才出現的。達爾文的「演化論」便是這樣一個法則。也就是說，生物系統的最基本規則便是「適者生存」。由於“適應環境”是生物系統進化的最基本驅動力，在宏觀的層面上我們也應該用這個最基本的概念來定義健康與疾病，也就是說：「健康的狀態相對於疾病的狀態是更有能力適應環境的」。從這個新的角度來探討健康與疾病，我們就可以找到一套新的宏觀規則以及其相對應的定量計算法則。

在這個新的架構下，什麼才是我們應該量化的參數？對於這個問題，我們也可以回到演化論得到啟發。以演化論而言，一個物種 (species) 的所有生命個體 (organisms) 必須要表現出足夠的“多樣性”，以保障這個物種不會因環境的改變而全部淘汰。一個物種的“多樣性”參數其數值越大，則這個物種被環境淘汰而絕種的機會越小。在物種的層面上，其多樣性表現在此一物種中不同生命個體的基因組之差異上。那麼在單獨生命個體的層面上，此一個體的健康與否，其相對應的“多樣性”是什麼呢？我認為它表現在一個生命個體改變其生理狀態 (physiological state) 以應付環境的能力強弱。而這個應付環境的能力便是我們需要去定量的一個重要宏觀參數。我推論它是可以透過生物系統因環境變化而產生的動態反應去進行估算，並稱之為「動態生理複雜度」。借助於統計物理與複雜系統的概念，我也提出了一套定量的計算法則——稱之為「多尺度熵」 (Multiscale Entropy, 簡稱MSE) ——可以由監測到的連續生理訊號去計算此一「動態生理複雜度」。

簡單的說，“多尺度熵”量測的是一個系統在不同的時間（或空間）尺度所表現出的訊息量多寡。多尺度熵越大，亦即一個系統的複雜度越高，代表了這個系統可以選擇的生理狀態越多，也就是其適應環境的能力越強。因此，此一“多尺度熵”（或稱為動態複雜度）參數與系統整體健康度有密切關聯。

由於系統論與還原論的方法在本質上是互補的，因此許多用還原論科學方法無法解決的問題往往可以從系統論的方法中找到解答。以上述三個臨床研究的難題為例，當我們轉換我們的思考模式，答案便很自然地浮現出來了。以CAST與Beta-blockers的研究而言，其核心問題便是如何預測藥物對人體可能產生的正面與負面作用。如果我們了解人體是一個複雜的非線性系統，任何對此系統微觀層級的微小干擾，都有可能對系統整體產生巨大而不可預測的改變。這正是所謂的“牽一髮而動全身”，也是混沌理論(Chaos Theory)中所討論的蝴蝶效應(Butterfly Effect)。因此，想要準確的推測以分子生物藥物改變或阻斷單一調控路徑，而達成疾病的治療以及對人體的副作用，往往事倍功半，更有效的方法是用嘗試錯誤法(Trial and Error)的方式，仔細的監測藥物干預後系統的動態表現。以CAST研究為例，我們發現服用控制心律不整藥物的病人，雖然心室早搏的心律不整症狀有顯著改善，但其服藥後動態生理複雜度(以多尺度熵計算心跳時間序列而得)大多數低於其服藥前的數值，表示這些病患對環境的適應能力降低。這群複雜度降低的病患，兩年後的死亡率比服用安慰劑組高出兩倍。值得注意的是，我們觀察到有少數病患服藥後的複雜度比服藥前增加，表示這些少數病患的生理狀態有所改善。果然，這群複雜度升高的病患，兩年後的死亡率遠低於安慰劑組。這個例子也清楚告訴我們同樣的藥對不同的人會有截然不同的效果。

在Beta-blockers的臨床實驗中，我們也驗證了大多數心臟衰竭病患服用此藥可提高他們的動態生理複雜度，表示此藥物對這類病人具有療效。使用系統宏觀參數來監測藥物副作用可以幫助我們在極早期評估藥物對人體究竟是有益的，抑或是有害的。它的優點是不會“見樹不見林”，因為我們是以人的整體，而不是以疾病的症狀，作為治療的“標靶”。

最後我們討論預測加護病房病患癒後的例子。我們認為一個重症病人能否在醫療團隊的完善照料之下脫離險境，實取決於病人本身的自癒能力。這也就是我們前面提到的“生命力”指標。假設我們可以用心跳時間序列推導的複雜度，也就是病患對環境適應能力的宏觀參數，代表此一生命力指標，我們就可以在病人住進加護病

房的第一天評估此一指標並對病人的癒後作出預測。最近臺大醫院與我們合作的研究論文結果證實這個假設是正確的。我們分析了57位依賴「葉克膜」（一套支持心肺功能的體外維生系統）維持生命的重症病人，結果發現在住進加護病房的第一天，存活組（28人）的動態生理複雜度便明顯高於死亡組（29人）。顯示了重症病人的動態生理複雜度必須越過一個門檻（亦即，具備起碼的生命力）才有樂觀的癒後。

根據以上系統層級新的了解認知，我也和我的研究團隊提出了以「動態生物標記」（dynamical biomarkers）作為系統宏觀參數的做法。傳統“生物標記”（biomarkers）之定義為「可被客觀測量及評估的特性。可作為觀察正常生物機轉、異常病理機轉或是對治療藥物反應的指標」。近年來醫學界愈來愈重視所謂「分子生物標記」（molecular biomarkers）的應用——通常是某些僅在特定的疾病狀態下才會被偵測到的分子辨識。雖然分子生物標記在某些情況下確實有用，但在缺乏明確的分子生物標記的情況下，我們必須另闢蹊徑以偵測活體的其它特徵。因為生物體本質上是動態的，僅靠單一時刻下某個特定物質所提供的訊息來斷定整個系統的狀態，必定無法窺其全豹。因此我們提議發展一具普適性的分析工具，用以評估能描述系統時變特徵的「動態生物標記」。例如特定生理參數在健康或患病狀況下，於一定時間內的獨特變化模式。

我們預期「動態生物標記」將成為研究或監測會導致從分子層次到系統層次的訊息傳遞、調節過程變化的複雜疾病最具效果的指標。對這類疾病，要評估個體發生某些併發症的風險，或監測其對治療的反應，僅著眼於整個系統在微觀層次下的特定物質是遠遠不足的。反之，使用宏觀的參數偵測整體系統的動態變化，則可以提供分子層次指標所無法提供的重要資訊。許多研究均指出，生物體在巨變下的環境中能維持生存，乃因其調控網路具有強韌的特質，幫助生物體具備一定的彈性去應付所面臨的變動，並維持本身的功能完整性。而「動態生物標記」更能抓到這些系統層級的特性。

前面所談論的複雜度只是動態生物標記之一（也是極為重要的一個）。這些動態生物標記可以依據不同的生理訊號代表不同意義。例如：

- 由心跳時間序列計算得到的複雜度是和自律神經調控系統的運作能力相關；
- 由腦波（EEG）推導的動態生物標記便可以用來解釋大腦的功能狀態；
- 由身體重心擺動的時間序列所推導的動態生物標記便可用來分析平衡相關問題；

以及其它的生理訊號所推導的各種動態生物標記。

	傳統生物標記	動態生物標記
含義	以特定物質(分子)的存在代表系統的狀態	以系統的動態反應代表系統的功能狀態
科學方法	還原論	系統論
技術手段	以生物化學、分子生物、材料科學、動物實驗等技術為主	以生物物理、數學、電子與計算機科學、人體監測等技術為主

由上表可以看出，以系統論為主體的動態生物標記為醫學研究提供了一個以物理、數學、與動態數據分析等等方法切入的新的研究範疇。這個新的研究領域也將是電子、計算機、及網路科技在近年飛快進展的受益者。我相信隨著穿戴式設備科技（幫助我們更方便的採集訊號）及大數據分析技術（幫助我們更可靠的分析訊號）的不斷突破，以非線性複雜系統為主的醫學研究也將為人類健康福祉作出重大貢獻。