

· 专题:双清论坛“用现代科学解读中医学原理” ·

通过神经—内分泌—免疫—代谢网络互作维持的自愈体系理解中医学原理*

刘欣安^{1,2,3**}

贾艺聪¹

王立平^{1,2,3**}

1. 中国科学院脑联结解析与调控重点实验室/脑认知与脑疾病研究所/深圳先进技术研究院, 深圳 518055
2. 深港脑科学研究院, 深圳 518055
3. 中国科学院大学, 北京 100190

[摘要] 中医药现代化是新时代生命科学的分支内容,也是全球前沿科学的重要方向之一。中医观点中“正气存内,邪不可干”,是指人体正气足,外邪就无法入侵导致疾病。中医的“正气”指的是机体免疫力,是机体自愈力的来源。现代前沿科学认为,机体通过神经—内分泌—免疫—代谢网络的调控维持机体稳态平衡和健康;与之相统一的传统中医药理论藏象学说则认为,人体各脏腑相互联系,五脏化生,共同调动正气,正气盛则人体自愈力强。通过揭示机体稳态的网络调控机制有助于我们更好地理解中医药的整体观与精准干预,以及通过多靶点、多脏器的干预来发挥药物对疾病的治疗作用。运用前沿神经科学的思路及技术解读中医学原理,以整体观与系统论为启发,以中医药临床与系统生物学等学科兼容并蓄,建立新的基础与临床研究框架,将推动还原论主导的现代医学体系与系统论启发的传统中医有效融合,推动藏象学说和自愈体系的调控理论在医学中运用。

[关键词] 神经—内分泌—免疫网络;中药现代化;藏象学说;自愈体系

1 国家需求牵引的药物研发源头创新布局引发全球关注

中医是一套以中国哲学为依据的广泛医疗实践,主要包括中草药治疗、针灸和按摩等^[1-3]。中医药科学蕴含着博大精深的智慧和源远流长的历史。据《史记补·三皇本纪》所载,“神农氏以赭鞭鞭草木,始尝百草,始有医药”,这段历史见证了中医药学的悠久传承,体现了我国数千年的卓越智慧。然而,在全球化和现代化的时代背景下,中医药学正面临着传承与创新、理论与实践的双重挑战。自党的十八大以来,以习近平同志为核心的党中央高度重视传统中医药的理论与实践,并将其置于以中国式现代化全面推进中华民族伟大复兴的历史进程中。这



王立平 中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所创所所长,深港脑科学创新研究院院长;国家杰出青年科学基金获得者,教育部长江学者特聘教授。研究方向聚焦在本能行为的神经环路解析及处理本能行为的皮层下神经环路与外周多脏器功能相互调控的细胞与分子机制研究。已发表包括 *Nature*, *Neuron*, *Nature Reviews Neuroscience*, *Nature Communications* 等 SCI 论文 120 余篇。主持 4 项国家自然科学基金重点项目,以及中科院脑科学战略先导专项、国际大科学计划培育专项等。



刘欣安 中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所副研究员,博士生导师,深圳市孔雀人才 B 类。主要研究方向为精神疾病的神经—微生物—代谢互作网络机制。已在 *Nature*, *Nature Neuroscience*, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, *Current Biology*, *Translational Psychiatry* 等杂志期刊上发表论文 40 余篇,总被引超过 1 000 次。承担国家自然科学基金面上项目等多项课题。

收稿日期:2024-04-15;修回日期:2024-05-22

* 本文根据国家自然科学基金委员会第 331 期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email: xa.liu@siat.ac.cn; lp.wang@siat.ac.cn

本文受到国家自然科学基金重点项目(32230042 LW)、面上项目(32371213XL)、广东省基础与应用基础研究基金(2022A1515110624YJ)的资助。

一战略举措旨在加快推进中医药的现代化,从而促进其传承与创新发

展。传统中医学建立在整体论、系统论及个体化施治的辩证哲学基石之上,其主体内容涵盖了丰富的中医药理论与实践经验。它以藏象生理学和经络腧穴学为基石学科,借助阴阳五行学说的理论与方法,深入研究人体的证候变化、生理与病理状态、疾病的诊疗手段及其演变规律,同时还关注疾病的预防、康复与保健。这一医学理论体系特别强调以整体的观点去理解和指导机体在整体层面上的反应状态,进而构建出一个既能治疗疾病又能预防疾病的全面科学体系^[4]。它与现代主流的西医学的理论体系是完全不同的,它们在理论、诊断、治疗等方面都有很大的差异^[5]。西医学起源于近代西方国家,是近代西方学者摒弃古希腊医学之后,逐步发展以研究人的器官、组织、细胞、分子层面上的结构与功能,以及人体生理病理现象为目的的医学体系。西医作为现代医学,仅有 200 多年历史,它是以解剖生理学、组织胚胎学、生物化学与分子生物学为基础学科,并以还原论作为理论指导体系的学科。中西医的差别不仅在于研究对象和理论基础,还在于地域、文化、哲学和理论体系。西医以解剖学为基础,没有充分考虑外部自然环境对人体机能的影响;西医主要聚焦于疾病的局部变化,却往往忽视了病人的整体状况,未能将人体视为一个统一的系统,同时对人体内各部分之间的相互作用以及个体差异的考量也不足。另一方面,西药虽然重视疗效,但其可能对人体机能产生的长期副作用研究相对较少。相比之下,中医药在这些方面恰恰展现出了其独特的优势。在中医的藏象理论中,脏指的是体内的内脏;而象是指表现于外的生理病理现象^[6]。其最显著的特征在于,藏象理论中的五脏六腑不完全等同于西医解剖学中的实体脏器的概念,而同时具有“功能态”的内涵。脏腑通过经络在结构上相互联结,并在功能上紧密联系,实现整体机能。传统中医认为,一切疾病的发生都归因于正气不足,导致外邪入侵;正气的盛衰也是决定疾病发展进程的主导因素。因此在传统中医理论中,防病大于治病,注重养生调摄以增强机体整体“自愈力”,即“自主调节、自我修复从而抵抗疾病的能力”。

近年来,随着我国社会老龄化和神经退行性疾病的日益增多,国内对神经药物的研发需求日益增长。而中医药学在调节人体平衡、治疗慢性疾病方面有着独特的优势^[7, 8]。中医药学原理的运用使得

我们可以借鉴传统医学的智慧,结合现代神经科学的成果,加速新药的研发进程。新型冠状病毒疫情的蔓延也使得科学家和临床医学专家重新审视了中医药在防病治病、免疫调控方面的重要作用, Pubmed 数据库收录的中医药相关研究的发表论文逐年增长(图 1)^[9]。此外,当前全球药物研发正逐渐从针对单一靶点的策略转向多靶点的综合研究。中医药以其多成分、多靶点的特性,恰好与这一新趋势相吻合。借鉴神经科学原理和技术,我们可以更系统地研究中医药活性成分之间的相互作用及其对多个生理系统的综合影响。

国际大型制药公司也对传统中医作为潜在新的疾病干预手段进行了布局,葛兰素史克(GSK)是其中之一^[10]。葛兰素史克早在 2007 年在上海建立了大型研究中心,并于 2012 年初成立中医药研究部门,通过建立一个中草药化合物库用于筛选已知的分子靶点,以期确定用于设计新药的化学结构;同时试图解析现有的中医治疗方法,目标是开发出用于治疗诸如阿尔茨海默病、炎症性疾病及癌症等重大疾病的潜在新型循证处方中药(Big Pharma Looks to Ancient China for New Cures)^[10]。可见全球制药公司巨头也意识到促进西医与中医融合在新药研发中的重要价值。以癌症为例,对于晚期癌症患者的中药治疗能有效改善化疗的副作用,中西医结合疗法能显著提高患者生活质量已被证实,中医药确有增强患者免疫系统并减少西药副作用的潜力,但目前尚未有一种中药产品被科学证明是对抗癌有显著疗效的^[11]。在 2014 年至 2015 年期间, *Science* 连续发布了三期以《传统医学的艺术与科学》(The Art and Science of Traditional Medicine)为主题的专题,专注于探讨中医药的现代化。其主要关注焦点涵盖:(1) 中西医如何整合的案例;(2) 研究传统医学的多学科交叉方法;(3) 传统医学的全球性影响^[12-14]。由此可见,中西医现代化整合的实现及其

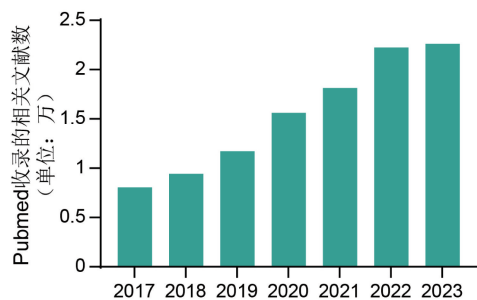


图 1 中医药论文发表数量逐年攀升(数据来源:Pubmed; 检索关键词:Traditional Chinese Medicine)

对现代医学的变革性作用是全球关注的重大科学问题。

2 机体稳态调控自愈体系与传统中医藏象理论的统一

神经稳态可塑性以及神经环路调控在神经精神疾病中的重要作用已得到广泛共识^[15]；另一方面，压力应激作为当代人面临科技飞速发展、工作节奏相应加快所产生的最为突出的心理卫生问题，不仅会导致焦虑、抑郁等情绪障碍，还会引起前驱性高血糖、糖尿病及原因不明性肠炎等代谢性或外周器质性疾 病^[16]。这些临床研究表明，神经稳态可塑性的维持对于外周系统靶器官也具有广泛的调控作用^[15, 16]。

神经稳态可塑性是机体内稳态维持的重要组成部分之一^[15]。机体内的神经稳态可塑性对于适应环境变化、维持内部平衡至关重要。本能行为与机体稳态是生物体为了维持基本生存而天生具备的一系列行为。本能行为涵盖了对外部刺激的迅速响应，以及维持种群的稳定和对机体稳态的调控。具体而言，本能行为如寻找食物、逃避天敌等，可以帮助动物获取所需的能量、保持体温等内部环境所需的物质和条件^[17]。这些基本行为是物种进化的结果，为了适应不断变化的环境而形成。值得注意的是，机体稳态的变化也会反过来影响本能行为的表现。例如，当动物处于饥饿状态时，其寻找食物的本能行为会更加活跃^[18]。此外，人类的“基本情感”是与生俱来的，它们在物种中广泛存在，并在进化过程中保持高度保守。这些基本情感包括恐惧，是由外界伤害性刺激引发的特定防御行为。恐惧在物种的生存和繁衍过程中起到至关重要的作用，使生物体能够有效地回应潜在的危险^[19]。神经系统在机体生理功能的调节中发挥着主导作用^[20]。内环境的稳态对于细胞维持其正常生理功能至关重要，同时也是机体保持正常生命活动的必要条件。这种稳态影响着多种本能行为的诱导和功能维持，例如摄食、体温调节、睡眠，以及在遭遇天敌时产生的本能恐惧和防御行为等^[21, 22]。

中医药理论重在标本兼治、启动机体自愈体系，即机体面对外界致病的“邪气”，启动的神经—内分泌—免疫—代谢互作网络从而维持机体稳态的修复和调节机制，从而抵抗疾病的发生发展，改善生存质量^[23]。不同于西医的药物靶点论，中医药干预的效果往往是纠正机体该部分的功能，并促进机体稳态

的维持。最新的研究表明，中医的疗效与中枢神经系统的调控功能密切相关，如外周神经调控（针灸、按摩等），提示大脑的本底结构与保守功能参与中医药对疾病的干预作用，因此对机体本底结构特征的图谱绘制将对传统中医的现代化提供解剖学证据^[24]；而前沿的神经调控技术将为传统中医理论的功效论证提供有力支撑。

人体内部拥有一个错综复杂的生态系统——肠道菌群，这个系统中居住着成千上万的微生物种类。肠道菌群的稳态与人类健康之间密切相关，大量研究已证实肠道微生态在机体稳态与疾病的进程中发挥着重要的作用^[25]。微生物多样性、代谢灵活性、功能冗余性、微生物—微生物的相互作用以及宿主—微生物的相互作用都参与维持宿主个体的健康状态，这与传统中医理论的“整体观”“天人合一”不谋而合^[26]。肠道菌群和人体也是共生关系，作为肠道内环境与机体之间相互统一并协同进化，肠道菌群为人体提供必要的代谢酶和活性分子，参与免疫应答，维持内环境的稳态等^[27, 28]。

另一方面，中医理论着重强调“气”的概念，秉承“天地气合，万物自生”的理念。其中，“气分阴阳”揭示了质量与能量的统一，以及万物均由气所构成的原理。气不仅是各种组织活动的营养来源，如精气、津气、水谷之气、呼吸之气等；同时，气也代表着组织器官的机能活力，例如脏腑之气、经络之气等。传统中医理论中的“正气存内，邪不可干”意味着当人体内正气充沛时，邪气便难以侵入^[29]。此外，“邪之所凑，其气必虚”这一观点则阐释了当人体的抵抗与防御能力下降时，邪气容易趁虚而入，从而引发疾病的发生与发展。在肠道菌群中，既有乳酸菌、双歧杆菌等益生菌，也存在沙门菌、大肠杆菌等有害菌。在正常情况下，人体肠道内的菌群数量与结构保持着一种相对平衡状态，“正邪”力量相互制约与拮抗，共同维护机体的稳态^[25, 27, 30]。当有害菌大量定植或增殖，对应中医理论中“正不压邪”的情况下，人体的肠道微生态失衡，将导致肠道功能紊乱，同时肠黏膜通透性高，肠道微生物自由通过进入血液循环，进一步导致肠外疾病的发生发展^[26, 31]。此外，传统中医药理论中的“脾胃为后天之本”“药食同源”等指的是，通过有治疗作用的食物来增强人体正气，从而达到对疾病的干预效果^[32]。这与西医中的益生菌疗法及肠道健康的理论都相互呼应。

脑肠轴是近年来发现的肠道与大脑之间的双向信息交流通路，由神经、内分泌、免疫等多种信号途

径介导其功能,通过这些途径,肠道微生物及其代谢产物可以直接或间接影响大脑的功能活动,中枢神经也可以调控胃肠道的功能以及肠道微生物的组成结构及功能活性^[33, 34]。寄居在肠道里的细菌、病毒等微生物不仅可以调节肠蠕动和肠黏膜对营养成分的吸收效率,还可以影响人的记忆认知、情绪和思维决策等精神行为^[35]。中枢神经系统和肠道之间,通过神经递质、细菌代谢产物、细胞因子以及血液循环的激素等,进行高效的双向交流^[36]。神经系统的稳态对正常菌群结构和丰度的维持起着重要的调控作用,神经稳态失衡将导致肠道菌群失调,并反馈性地影响中枢系统的生理稳态,肠道微生物群的破坏与多种神经、精神疾病密切相关,包括焦虑、抑郁、自闭症、精神分裂及神经退行性疾病等^[37, 38]。胃肠道内的细菌涵盖益生菌、致病菌及共生菌,具有激活肠道局部神经通路和中枢神经系统信号系统的能力^[39]。这些肠道菌群有可能触发机体的炎症反应,进而干扰肠道的稳态平衡,最终导致“微生物—肠—脑轴”的功能紊乱。在焦虑、抑郁等精神疾病,以及阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病中,肠道菌群都发挥着举足轻重的角色^[37, 38, 40]。

精神节律障碍导致的焦虑、抑郁症等患者,有较高几率同时伴有高血压、糖尿病及肠易激综合征等代谢性或外周脏器炎症性疾病。目前临床上这些神经及外周系统相互作用的疾病都缺乏有效治疗手段,而中医药调理及针灸疗法已证实具有一定的干预作用^[2, 41, 42]。大量研究表明,益生菌和益生元具有抗焦虑抑郁等精神调节作用,如鼠李糖乳杆菌通过调控血清素(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)的代谢水平发挥其抗抑郁功效^[43]。对于传统中医理论而言,脑—肠轴系统是基于藏象学说的脏腑联系,对应的联系比西医的相关理论更为广泛和抽象,包含大脑与胃肠、肝脾、肾脏的脏器关联,因此中医理论用补脾益肾、疏肝健脾、调肠治神等干预手段辨证论治相关脑病^[44, 45]。调节肠道微生物组成来预防、治疗焦虑抑郁等精神疾病是当今热门研究方向之一,可为探索中医药对焦虑抑郁症的治疗或预防机理提供新思路。

3 中医藏象理论的现代化

3.1 通过网络医学框架揭示传统中药的对症疗效

随着高通量技术的不断进步,我们已经积累了多样化的组学数据,涵盖基因组学、表观基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学以及宏基因组学等

领域。为了深入探究疾病发展的潜在机制,我们需要对这些不同类型的多组学数据进行综合分析。近 20 年来,这些大数据的爆炸式增长引发了数据密集型科学研究方式(第四范式)的出现。“大数据”热潮形成以来,数据驱动的科学呈现其重要的趋势性发展。而机器学习(Machine Learning)算法现在正成为分析和理解疾病多组学数据的有效工具^[24, 46]。基于机器学习的多组学数据分析面临着诸多挑战,同时其应用场景也极为广泛,涵盖了疾病亚型的分类识别、生物标志物的鉴定、分子信号通路的分析,以及新药筛选与应用等多个领域。深度学习(Deep Learning)作为机器学习的一个子类,已经被广泛应用于基因组学研究中,利用已知的训练集对数据的类型和应答结果进行学习,从而进行预测和降维分析^[47]。深度学习模型目前能够自动学习特征和规律,在调控基因组学、变异检测、疾病诊断等方面成功得到应用^[48]。深度学习可以提高基因组数据的可解释性,并将基因组数据转化为可操作的临床信息。来自中国和美国多个联合研究团队建立了网络医学框架,揭示了中医的治疗系统原理,即疾病症状与中草药靶点在人类蛋白质相互作用网络上的拓扑关系。这项研究或成为“破局”的开始——让传统中医(Traditional Chinese Medicine, TCM)不再是“神话”,通过真实世界临床数据验证,首次建立了解释中药治疗原理的科学理论^[49]。

传统中医理论中弱化了“疾病(Disease)”的概念,因此 TCM 与现代生物医学之间的关联性具有一定的鸿沟,比如在西医中疾病模块的研究结果无法直接运用于中医。为了弥补这一研究领域的空白,研究者们提出了中药的网络医学理论与方法。他们认为,中医临床的辨证论治中的“对症下药”原则可以通过分析人类蛋白质的相互作用及其拓扑关系来阐释^[49]。这一方法更加注重症状而非特定的疾病,这一理念与中医“根据症状表型进行诊断和治疗”的实践理论相吻合^[49]。

3.2 神经—内分泌—免疫—代谢互作网络调控自愈体系解析中医藏象学说的机制

神经—内分泌—免疫—代谢网络的互作在生物体的生存、应对疾病和进化过程中发挥着关键作用。理解这一网络的原理有助于解析传统中医药理论,并为现代医学提供新的视角。在 1977 年,Base dovsky 提出了“神经—内分泌—免疫网络”学说,该学说揭示了神经、内分泌、免疫和代谢之间存在一个完整且功能性的调节通路。此通路中的效应分子包

括细胞因子、肽类激素和神经递质,这些分子在网络中产生广泛的相互关联。进一步地,神经内分泌激素能够对机体的免疫系统功能产生影响,而免疫反应同样会引发神经—内分泌系统功能的改变^[50]。

机体健康具有“动态平衡”与“整体性”的稳态特征,而参与维持机体稳态平衡主要依赖于完整的屏障功能、修复再生、激素调节、稳态抗性、完整网络、遏制扰动、节律振荡等神经—内分泌—免疫—代谢互作网络功能的协调与整合^[51, 52]。例如,当机体面临压力或应激时,神经系统会迅速启动一系列生理反应,如提高血糖、调整免疫应答等,以确保能量供应和应对外部威胁^[19, 21, 53]。这一过程与中医药理论中的“气血不和”等概念有着密切的联系,提示我们应从整体和系统性的角度理解机体的生存机制。

在疾病状态下,神经稳态失衡是常见的病理机制,而神经系统稳态依赖于稳定的免疫微环境^[54, 55]。当损伤感染发生后,由免疫细胞和胶质细胞协同作用对损伤和感染的清除及对免疫微环境的重塑是对神经稳态调控的重要组成部分^[54, 56]。中枢神经系统相对身体的其它器官具有结构和功能的高度复杂性,其正常功能依赖于一个稳定的免疫微环境,血脑屏障和血脑脊液屏障将外周免疫细胞和免疫因子隔绝保证了生理状态下中枢神经系统的免疫稳态不受外界影响^[57, 58]。而生理状态下中枢神经系统的免疫稳态主要由中枢的免疫小胶质细胞来完成^[59]。免疫稳态下小胶质细胞通过清除代谢废物、细胞碎片行使抗炎和神经保护功能,同时行使对突触的修剪功能从而参与神经可塑性调控^[59]。而这一免疫稳态的打破,对于神经系统发育和正常功能有重要影响,如孕期免疫激活造成的小胶质细胞功能异常同自闭症、精神分裂症等直接相关;浸润中枢神经系统的免疫细胞和小胶质细胞活化造成的炎症反应是中枢神经系统损伤后造成神经元死亡的重要原因,同时炎症反应造成的胶质增生又是影响中枢再生的一大障碍;脑脊髓炎、多发性硬化等中枢神经系统的自身免疫病本质上也是免疫稳态失衡导致的疾病;再如衰老过程中,中枢免疫稳态逐渐失衡造成的小胶质细胞过度活化和炎症功能转换、外周炎症因子和免疫细胞的浸润等是造成神经元退行性病变的重要原因^[60-62]。因此,研究免疫系统对神经系统稳态的调控作用对于我们理解神经系统发育、功能调控以及神经、精神类疾病的发病机理具有重要意义。

从进化的角度看,生物体内部各个系统的互作机制是在长期的自然选择过程中形成的。这些互作机制对于生物的生存和繁衍至关重要。中医药学在长期的临床实践中积累了丰富的经验,对这些互作机制有深入的理解。美国从2014年开始启动的SPARC(Stimulating Peripheral Activity to Relieve Conditions)计划,在很大的程度上得益于我国“整体观与系统论”的启发,在过去近十年的时间里投资20多亿美金,运用现代生物与医学技术,通过调控外周特定的位点和特定神经环路来达到缓解慢性临床症状的目的^[63, 64]。针灸对内脏功能具有显著的调节作用。这种调节涵盖两个方面:一是同节段穴位的特异性调节,二是异节段穴位的非特异性广泛调节。现代神经科学研究已经证实,这些调节作用的实现依赖于脊髓的节段性、节段间以及脊髓上中枢的参与^[65, 66]。换言之,针灸的治疗效果是通过神经、内分泌、免疫和代谢等多个网络的相互作用而实现的全身性治疗。近年来,中美两国的科学家在*Nature*^[2]和*Neuron*^[67]等国际顶级期刊上合作发表的研究揭示了针刺体表穴位能够激活躯体感觉—自主神经—靶器官的反射通路。这一发现进一步阐释了针灸对机体免疫系统和炎症水平的调节作用。值得一提的是,研究还鉴别出了一种特定的感觉神经元亚群,其在激活迷走神经—靶器官轴中起着至关重要的作用^[66]。

自愈是机体稳态调控的一种机制,当机体面临外来侵害或内部压力等生存威胁时,这种机制能够自发地、非依赖性地、持续性地维持个体的存活。与本能行为相似,自愈在物种生存方面具有高度的进化保守性,是一种至关重要的生命现象^[23]。正如英国遗传学及医学微生物学博士Jo Marchant在2019年出版的《Cure(自愈力的真相)》一书中指出,传统的西医的生物医学模式中,片面地强调了生物医学技术如药物和手术这些医疗干预作用,而忽视了人体的自愈能力。人体的自愈力包含免疫防御能力、修复再生能力、重构重建能力、机体的代偿能力、自稳调节平衡能力等,尽管现代医学突飞猛进,现代医学缺乏治愈很多重大慢性疾病的手段,而自愈力提供了可能性,这与传统中医药的整体观、精准治疗及养生的学术思想都具有高度的交融性。越来越多的前沿科学聚焦个体情绪和心理对躯体的影响,如虚拟现实技术减轻病人疼痛感受的临床应用^[68],行为干预手段如平衡饮食、改善心理压力、提高睡眠质量、建立情感联结、冥想等非主流治疗方法,是大脑

或神经系统为主导的神经—内分泌—免疫—代谢网络互作维持的自愈体系影响机体健康的显著表现^[69-71]。

在传统医学的整体观、系统观的启发下,围绕中枢与外周器官功能时空互作规律这一重大科学问题,基于机体内稳态维持需要神经—内分泌—免疫系统互作,运用跨物种的动物模型与人体为研究对象,多组学交叉、透明组织与显微神经成像、多脏器联合成像等前沿技术手段构建全息人体数字模型,进一步结合细胞特异性的神经环路特异性标记、记录与调控的方法,鉴定多脏器功能关联,从微观—介观—宏观多层次解析人体能量—信息的网络传递机制及其在疾病中的作用^[24, 72]。通过整合神经科学及其交叉学科的前沿研究视角与技术方法,我们可以进一步验证和发展传统中医藏象理论,为未来的医学研究与应用提供新的思路(图 2)。

4 中医药现代化的展望——藏象学说的现代科学解析与应用

随着神经科学、内分泌学、免疫学和代谢科学等领域的迅速发展,对神经—内分泌—免疫—代谢网络互作与调控的理解日益深入。这一领域的未来发展将为中医药学提供更广阔的视野和更深层次的科学依据。传统中医通常被认为是经验医学,由于独特的生物医学研究、临床试验和监管体系,与循证医

学(Evidence-Based Medicine, EBM)之间存在着一定的障碍,使得传统中医的药物研发过程举步维艰。新冠疫情的全球蔓延使得科学家及临床专家尝试从传统医学中寻找治疗思路和线索。尽管现在许多中医药治疗在西方国家也能开展,但通常是在独立于正规的医疗保健系统之外提供,并且通常只被认为是西医合法治疗的替代方案。相比较于在国内的中医普及程度及其与主流卫生系统的融合,传统中医如何在西方医疗体系中得以广泛认可和推广还有漫长的路。

目前,中医药领域对神经—内分泌—免疫—代谢网络调控与互作的研究已经取得了一定的进展,但仍然面临一些挑战。随着多个学科的持续发展,神经科学、内分泌学、免疫学和代谢科学之间的交叉研究将进一步加深和拓宽。未来,中医药个性化医学有望成为重要趋势之一,即结合个体的神经科学特征和独特生理状态,量身打造个性化的治疗方案。此种医学模式有望更贴切地满足各类患者的需求,并大幅提升治疗的精准度。通过深入剖析神经—内分泌—免疫—代谢网络的复杂交互,中医药学的深邃原理尤其核心的藏象学说,有望为现代医学提供更为全面且系统的理论支撑,从而进一步推动中医药学调控机体自愈体系在临床实践中的广泛应用。神经—内分泌—免疫—代谢网络的复杂性和动态性使得研究面临挑战。网络中的多个组成部分相互影响、相互调节,导致难以捕捉其全貌,尤其是在生理和病理条件下的动态变化更加复杂。而中医学所强调整体性和自身复杂性又加剧了研究时所面临的挑战。因此,需要从不同学科获得大量数据进行整合和解读,以揭示网络中各组分之间的关系。在中医药与生命—医学—信息—大数据交叉领域的新兴学科框架中,建立神经—内分泌—免疫—代谢网络互作的全新研究范式;加强真实世界与跨物种基础研究的互相促进,从个体生存、物种进化的研究中探讨疾病发生发展的本源,解析神经—内分泌—免疫网络互作的基本单元、时空规律、变异特征来理解机体功能调节与自愈体系的多系统协同机制,并深入探究与临床应用的对接转化等关键科学问题,这需要先进的生物信息学技术和数据分析方法,以及跨学科领域的深入合作。利用生物信息学和人工智能技术处理大规模数据,加速数据整合和解读过程。开发更智能的算法,从多维度、多层次角度挖掘中医药调控神经—内分泌—免疫—代谢网络的关键信息。

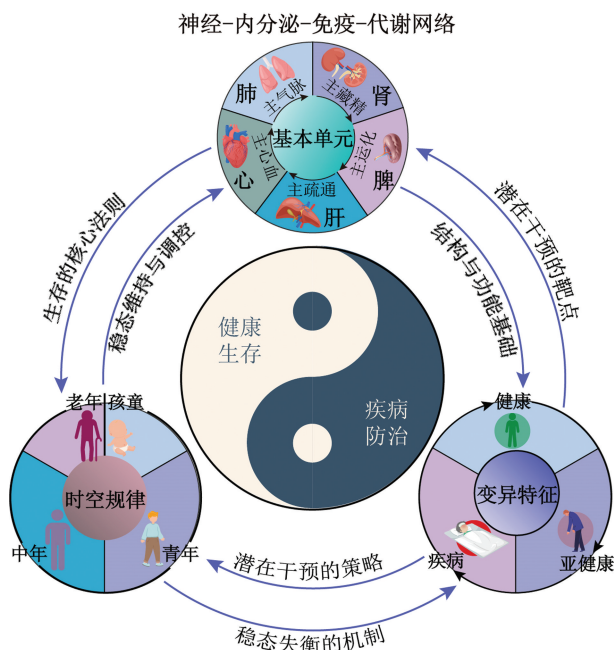


图 2 神经—内分泌—免疫—代谢互作网络与中医藏象学说的理论统一

参 考 文 献

- [1] Tang JL, Liu BY, Ma KW. Traditional Chinese medicine. *The Lancet*, 2008, 372(9654): 1938—1940.
- [2] Liu SB, Wang ZF, Su YS, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis. *Nature*, 2021, 598(7882): 641—645.
- [3] 刘文平, 叶桦. 体用哲学视域下中医理论创新发展研究思路. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 488—492.
- [4] Chan HHL, Ng T. Traditional Chinese medicine (TCM) and allergic diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2020, 20(11): 67.
- [5] Sun DZ, Li SD, Liu Y, et al. Differences in the origin of philosophy between Chinese medicine and Western medicine: exploration of the holistic advantages of Chinese medicine. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2013, 19(9): 706—711.
- [6] 王国为, 杨威, 张宇鹏, 等. 2020—2021年度中医藏象理论研究进展. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(1): 56—64.
- [7] 卢瑞龙, 苗玉芳, 田燕歌. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病气道重塑研究述评. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(6): 1044—1048.
- [8] 来晓磊, 黄明月, 刘红旭, 等. 中医药治疗慢性心力衰竭系统评价/Meta分析的方法学与报告质量评价. *中医杂志*, 2023, 64(15): 1544—1549.
- [9] Huang JN. Discovery of drugs to combat covid-19 inspired by traditional Chinese medicine. *Historia, Ciencias, Saude—Manguinhos*, 2023, 30: e2023010.
- [10] Alcorn T, Ouyang YD. Big pharma looks to ancient China for new cures. *The Lancet Oncology*, 2012, 13(11): 1080.
- [11] Wang YS, Zhang QF, Chen YC, et al. Antitumor effects of immunity-enhancing traditional Chinese medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2020, 121: 109570.
- [12] The art and science of traditional medicine part 1: TCM today—a case for integration. *Science*, 2014, 346(6216): 1569.
- [13] The art and science of traditional medicine part 3: the global impact of traditional medicine. *Science*, 2015, 350(6262): 871.
- [14] The art and science of traditional medicine part 2: multidisciplinary approaches for studying traditional medicine. *Science*, 2015, 347(6219): 337.
- [15] Fitzpatrick MJ, Kerschensteiner D. Homeostatic plasticity in the retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2023, 94: 101131.
- [16] Lopez JP, Chen A. Neuropsychiatric research in 2023: mechanisms of stress and therapies. *The Lancet Neurology*, 2024, 23(1): 28—30.
- [17] Corfas RA, Sharma T, Dickinson MH. Diverse food-sensing neurons trigger idiothetic local search in *Drosophila*. *Current Biology: CB*, 2019, 29(10): 1660—1668. e4.
- [18] Yang Z, Yu Y, Zhang V, et al. Octopamine mediates starvation-induced hyperactivity in adult *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(16): 5219—5224.
- [19] Amaral DG. The amygdala, social behavior, and danger detection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, 1000: 337—347.
- [20] Sousa AMM, Meyer KA, Santpere G, et al. Evolution of the human nervous system function, structure, and development. *Cell*, 2017, 170(2): 226—247.
- [21] Tseng YT, Schaefer B, Wei PF, et al. Defensive responses: behaviour, the brain and the body. *Nature Reviews Neuroscience*, 2023, 24(11): 655—671.
- [22] Zhou Q, Fu X, Xu JH, et al. Hypothalamic warm-sensitive neurons require TRPC4 channel for detecting internal warmth and regulating body temperature in mice. *Neuron*, 2023, 111(3): 387—404. e8.
- [23] 许珊, 汤朝晖, 周怡驰, 等. 《黄帝内经》的“自愈力”思想及应用新探. *江苏中医药*, 2016, 48(9): 5—7.
- [24] Cong B, Liu XA, Zhang SM, et al. Revolutionizing the life sciences by developing a holographic digital mannequin. *Engineering*, 2023, 27: 14—17.
- [25] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 2(2): 135—143.
- [26] 李哈婧, 李灿东. 基于肠道菌群特征认识中医健康状态. *中医杂志*, 2023, 64(19): 1950—1953, 1960.
- [27] Kasahara K, Kerby RL, Zhang QJ, et al. Gut bacterial metabolism contributes to host global purine homeostasis. *Cell Host & Microbe*, 2023, 31(6): 1038—1053. e10.
- [28] Pi HL, Sun R, McBride JR, et al. *Clostridioides difficile* ferrosome organelles combat nutritional immunity. *Nature*, 2023, 623(7989): 1009—1016.
- [29] 刘珍珠, 刘修超, 佟常青, 等. 元气、原气、真气、正气的内涵及相互关系探析. *中医杂志*, 2022, 63(5): 401—406.
- [30] Fu KL, Cheung AHK, Wong CC, et al. *Streptococcus anginosus* promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice. *Cell*, 2024, 187(4): 882—896. e17.
- [31] Hamilton AL, Kamm MA, Ng SC, et al. *Proteus* spp. as putative gastrointestinal pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 2018, 31(3): e00085—e00017.
- [32] Xu QQ, Su ZR, Yang W, et al. Patchouli alcohol attenuates the cognitive deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via modulating neuropathology and gut microbiota through suppressing C/EBP β /AEP pathway. *Journal of Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 19.
- [33] Wang QW, Yang QY, Liu XY. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders. *Protein & Cell*, 2023, 14(10): 762—775.
- [34] Wang L, Cheng MX, Wang YC, et al. Fasting-activated ventrolateral medulla neurons regulate T cell homing and suppress autoimmune disease in mice. *Nature Neuroscience*, 2024, 27(3): 462—470.

- [35] Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, et al. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2022, 19(11): 717—726.
- [36] Honarpisheh P, Bryan RM, McCullough LD. Aging microbiota-gut-brain axis in stroke risk and outcome. *Circulation Research*, 2022, 130(8): 1112—1144.
- [37] Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, et al. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: a review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(12): 1343—1354.
- [38] Chen C, Liao JM, Xia YY, et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation. *Gut*, 2022, 71(11): 2233—2252.
- [39] Jia YC, Jin S, Hu KK, et al. Gut microbiome modulates *Drosophila* aggression through octopamine signaling. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 2698.
- [40] Tan AH, Lim SY, Lang AE. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease - from basic research to the clinic. *Nature Reviews Neurology*, 2022, 18(8): 476—495.
- [41] 李春林, 李博文, 孙真. rs-fMRI 在针刺改善中医烦躁焦虑状态研究中的应用现状. *山东中医杂志*, 2023, 42(6): 658—664.
- [42] 李莹, 刘子嘉, 汤梦珍, 等. 中医药调节失眠伴焦虑神经递质分泌的研究进展. *天津中医药大学学报*, 2023, 42(4): 515—520.
- [43] Liu XF, Cao SQ, Zhang XW. Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015, 63(36): 7885—7895.
- [44] Li EW, Wang LH, Wang DQ, et al. Control of lipolysis by a population of oxytocinergic sympathetic neurons. *Nature*, 2024, 625(7993): 175—180.
- [45] 陈栋, 鲍超, 李建兵, 等. “调肠治神”法针刺对孤独症谱系障碍儿童行为及胃肠功能影响研究. *针灸临床杂志*, 2023, 39(9): 49—53.
- [46] Han YN, Chen K, Wang YK, et al. Multi-animal 3D social pose estimation, identification and behaviour embedding with a few-shot learning framework. *Nature Machine Intelligence*, 2024, 6(1): 48—61.
- [47] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*, 2015, 521(7553): 436—444.
- [48] Cui TY, El Mekkaoui K, Reinval J, et al. Gene-gene interaction detection with deep learning. *Communications Biology*, 2022, 5(1): 1238.
- [49] Gan X, Shu ZX, Wang XY, et al. Network medicine framework reveals generic herb-symptom effectiveness of traditional Chinese medicine. *Science Advances*, 2023, 9(43): eadh0215.
- [50] Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clinical and Experimental Immunology*, 1977, 27(1): 1—12.
- [51] López-Otín C, Kroemer G. Hallmarks of health. *Cell*, 2021, 184(7): 1929—1939.
- [52] Ziegler KA, Ahles A, Dueck A, et al. Immune-mediated denervation of the pineal gland underlies sleep disturbance in cardiac disease. *Science*, 2023, 381(6655): 285—290.
- [53] Ren WR, Chen JH, Wang WJ, et al. Sympathetic nerve-enteroendocrine L cell communication modulates GLP-1 release, brain glucose utilization, and cognitive function. *Neuron*, 2024, 112(6): 972—990. e8.
- [54] Li C, Zhao ZH, Luo YF, et al. Macrophage-disguised manganese dioxide nanoparticles for neuroprotection by reducing oxidative stress and modulating inflammatory microenvironment in acute ischemic stroke. *Advanced Science*, 2021, 8(20): e2101526.
- [55] Kumar P, Lim A, Hazirah SN, et al. Single-cell transcriptomics and surface epitope detection in human brain epileptic lesions identifies pro-inflammatory signaling. *Nature Neuroscience*, 2022, 25(7): 956—966.
- [56] Johung T, Monje M. Neuronal activity in the glioma microenvironment. *Current Opinion in Neurobiology*, 2017, 47: 156—161.
- [57] Lawrence AR, Canzi A, Bridlance C, et al. Microglia maintain structural integrity during fetal brain morphogenesis. *Cell*, 2024, 187(4): 962—980. e19.
- [58] Zhang DD, Ruan JY, Peng SY, et al. Synaptic-like transmission between neural axons and arteriolar smooth muscle cells drives cerebral neurovascular coupling. *Nature Neuroscience*, 2024, 27(2): 232—248.
- [59] Hu J, Chen Q, Zhu HR, et al. Microglial Piezo1 senses A β fibril stiffness to restrict Alzheimer's disease. *Neuron*, 2023, 111(1): 15—29. e8.
- [60] Charabati M, Wheeler MA, Weiner HL, et al. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting. *Cell*, 2023, 186(7): 1309—1327.
- [61] Schafer ST, Mansour AA, Schlachetzki JCM, et al. An *in vivo* neuroimmune organoid model to study human microglia phenotypes. *Cell*, 2023, 186(10): 2111—2126. e20.
- [62] Sun SH, Li JM, Wang S, et al. CHIT1-positive microglia drive motor neuron ageing in the primate spinal cord. *Nature*, 2023, 624(7992): 611—620.
- [63] Soundarajan S, Kuruppu S, Singh A, et al. SPARCLink: an interactive tool to visualize the impact of the SPARC program. *F1000Research*, 2022, 11: 124.
- [64] 马思明, 杨娜娜, 范浩, 等. 美国 SPARC 计划对中医针灸研究的挑战与启发. *中国针灸*, 2020, 40(4): 439—442, 444.

- [65] Ma QF. Somatotopic organization of autonomic reflexes by acupuncture. *Current Opinion in Neurobiology*, 2022, 76: 102602.
- [66] Ma QF. A functional subdivision within the somatosensory system and its implications for pain research. *Neuron*, 2022, 110(5): 749–769.
- [67] Liu SB, Wang ZF, Su YS, et al. Somatotopic organization and intensity dependence in driving distinct NPY-expressing sympathetic pathways by electroacupuncture. *Neuron*, 2020, 108(3): 436–450. e7.
- [68] Phelan I, Furness PJ, Matsangidou M, et al. Designing effective virtual reality environments for pain management in burn-injured patients. *Virtual Reality*, 2023, 27(1): 201–215.
- [69] Xiao YL, Gong Y, Qi YJ, et al. Effects of dietary intervention on human diseases: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 59.
- [70] 沈小燕, 濮正平. 冥想改善轻度认知障碍的临床与机制研究进展. *中国医学科学院学报*, 2024, 46(2): 260–266.
- [71] 牛莉娜, 林昕. 中医辨识护理结合食物成分识别技术在改善缺血性脑卒中病人膳食结构中的应用. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(8): 1150–1154.
- [72] Börner K, Bueckle A, Herr BW, et al. Tissue registration and exploration user interfaces in support of a human reference atlas. *Communications Biology*, 2022, 5: 1369.

Understanding the Theory of Visceral Manifestation in Traditional Chinese Medicine Through the Self-healing System Maintained by The Neuro-Endocrine-Immune-Metabolic Networks

Xin-an Liu^{1,2,3*} Yicong Jia¹ Liping Wang^{1,2,3*}

1. CAS Key Laboratory of Brain Connectome and Manipulation, Brain Cognition and Brain Disease Institute (BCBDI), Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055
2. Shenzhen-Hong Kong Institute of Brain Science-Shenzhen Fundamental Research Institutions, Shenzhen 518055
3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190

Abstract The modernisation of Traditional Chinese Medicine (TCM) is a branch of life sciences in the new era and one of the important directions of global frontier science. In TCM, the saying ‘when there is positive energy in the body, evil cannot enter’ means that if the body’s positive energy is sufficient, external evils will not be able to enter the body and cause disease. The ‘positive energy’ in TCM refers to the body’s immunity, which is the source of the body’s self-healing power. Modern cutting-edge science supposes that the organism maintains homeostatic balance and health through the regulation of the neuro-endocrine-immune-metabolic network; in line with this, the theory of visceral manifestation in TCM believes that the internal organs of the human body are interconnected, the five viscera mobilise positive energy, and the human body is strong in self-healing power with the vigorous positive energy. By revealing the network regulation mechanism of body homeostasis, we can better understand the holistic view and precise intervention of TCM, as well as the therapeutic effects of drugs on diseases through multi-target and multi-organ interventions. The use of cutting-edge neuroscientific thinking and technology to interpret the principles of TCM inspired by the holistic view and systems theory, and the compatibility of clinical TCM with systems biology and other disciplines to establish a new framework for basic and clinical research, will promote the effective integration of the reductionist-oriented modern medical system and the systems-theory-inspired TCM, as well as the application of the theory of visceral manifestation and self-healing system regulation in medicine.

Keywords neuro-endocrine-immune network; modernisation of Traditional Chinese Medicine; the theory of visceral manifestation; the self-healing system

(责任编辑 陈磊 张强)

* Corresponding Authors, Email: xa.liu@siat.ac.cn; lp.wang@siat.ac.cn