

从中医角度探讨干细胞巢内的干细胞组成及其基本功能

——干细胞巢及其群落就是经络系统的腧穴

张建新

江苏润华冷冻食品有限公司, 江苏 兴化
Email: azjxa@163.com

收稿日期: 2021年2月25日; 录用日期: 2021年3月24日; 发布日期: 2021年4月7日

摘要

经络是各种干细胞活动交流、协同进化的巨系统, 主要表现为干细胞巢的出现以及不同种类干细胞巢的有序分布。在中医药物归经理论和君臣佐使理论的启发下, 应用取类比象、隐喻认知的思维方法, 作者认识到干细胞巢及其群落, 不但是大多数种类成体干细胞赖以长期生存、更新分化的主要场所, 而且是决定大中小血管和神经等细胞组织为什么各自具有特定解剖结构功能形态的基本单位, 神经和大中小血管等都可以细分为一个个相对独立的“细胞组织单元”, 其主要构成细胞的新陈代谢及其结构功能是由特定的干细胞巢统辖决定的。反过来说, 通过解剖观察大中小血管和神经等中存在的主要构成细胞, 就能得知相应干细胞巢中的干细胞组成及其基本功能。作者以此为突破口, 重新认识理解中医理论中真气(为全能细胞Embryonic Stem Cell, ES胚胎干细胞)和元气(为Embryonic germ cell, EG胚胎干细胞, 划分为七种)在经络内的功能行为, 进一步阐释了经络的形成与进化规律, 初步探讨了循经感传现象的机理和传统针灸理论。希望本文能够引起国内外干细胞研究者、经络研究者等的关注和研究兴趣, 共同促进中西医理论逐渐融合为统一的科学理论。

关键词

干细胞巢, 腧穴, 君臣佐使, 经络系统, 真气, 元气, 肿瘤干细胞巢, 良性肿瘤, 循经感传, 针灸理论

Composition and Basic Functions of Stem Cells in Stem Cell Niches under the Lens of Traditional Chinese Medicine

—Stem Cell Niches and their Communities Are the Acupoints of the Meridian System

Jianxin Zhang

Jiangsu Runhua Frozen Food Co., Ltd., Xinghua Jiangsu
Email: azjxa@163.com

Received: Feb. 25th, 2021; accepted: Mar. 24th, 2021; published: Apr. 7th, 2021

Abstract

The meridian system of traditional Chinese medicine (TCM) is a giant system for various stem cell activities, communications and co-evolutions, mainly manifesting as the appearance and orderly distribution of different stem cell niches. Inspired by the TCM theories of “Meridian Attribution” and “Monarch, Minister, Assistant and Envoy”, with the help of analogy by classification (a traditional pattern of thinking in TCM) and metaphorical cognition, the author recognizes that stem cell niches and their communities are not only the main place where a majority of adult stem cells survive, renew and differentiate, but also the basic unit that determines why large, medium and small blood vessels and nerves each have a specific anatomical structure and functional form. Nerves and large, medium and small blood vessels can be subdivided into “cell tissue units” that are relatively independent, and their metabolism, structure and function are governed by specific stem cell niches. Conversely, we can acquire information on the composition and basic functions of stem cells by dissecting and observing the main cells composing large, medium and small blood vessels and nerves. Therefore, it can be taken as a breakthrough to re-understand and understand the function and behavior of Genuine qi (known as embryonic stem cells) and Original qi (known as embryonic germ cells that can be divided into seven types) in the TCM meridian system, further explaining the formation and evolution of the meridians, and initially discussing the mechanism of the Propagated Sensation along the Channels and the traditional acupuncture theory. This review is attempted to arouse the attention and interest of researchers engaged in stem cells and meridians, thereby promoting the gradual coverage of Chinese and Western medical theories into a unified scientific theory.

Keywords

Stem Cell Niche, Acupoints, Monarch, Minister, Assistant and Envoy, Meridian System, Genuine Qi, Original Qi, Tumor Stem Cell Niche, Benign Tumor, Propagated Sensation along the Channels, Acupuncture Theory

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

干细胞的“干”是“茎”(树干)和“本源”的意思,干细胞是具有分化潜能的种子细胞,这与中医标本兼治中的“治本”即祛除病根相对应,都是生动形象的隐喻性表达。药物归经学说揭示了中草药作用于特定的干细胞,能够诱导后者进行自我更新和增殖分化,越来越多的证据表明,中药可通过改变神经干细胞的微环境(即干细胞巢),多靶点、多环节、多途径调控神经干细胞的增殖和分化[1]。

中国明代医药学家李时珍的《奇经八脉考》曰:内景隧道,唯返观者能照察之。唯有不同种类的成体干细胞、多能干细胞所在的干细胞巢,才具有结构形态高度相同相似的、中空的巢结构。重要的是,干细胞巢内必须存在一定种类的、一定数量的干细胞,才能稳定地维持其结构功能形态。这里,使用以

肉眼观察为主的大体解剖学研究方法,不可能将极其微小的干细胞巢从其定居的细胞组织中鉴别和分离出来;使用拥有足够先进技术的细胞解剖学研究方法,才能判断所观察的细胞群是不是由干细胞组成。

因此,经络研究何时走出困境[2],取决于干细胞的研究进展和相关科学技术的进步,也取决于国人何时真正地接纳经络学说的原始概念——经络是决死生、处百病的“灵枢”,真正地恢复对中医理论等优秀传统文化的自信。三十年来,作者不断修改完善文献[3]中的表 1,以中英文形式发表论文,向海内外传播“不同种类干细胞巢的有序分布构成中医经络系统”的学术观点。

1992 年,Reynolds 等从成年小鼠脑纹状体中分离出能在体外不断分裂增殖,并且具有多种分化潜能的细胞群,正式提出神经干细胞的概念,打破了认为神经细胞不能再生的传统理论。2006 年,Shinya Yamanaka 在《Cell》上率先报道了诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS cells)的研究,因此获得 2012 年诺贝尔生理学 and 医学奖。随着越来越多的干细胞被发现,干细胞研究逐渐成为生命科学研究的前沿,针灸和中药诱导干细胞分化、干细胞与经络的关系等也在国内成为名正言顺的科研课题。

干细胞巢内存在多种类型的干细胞,正常情况下,只有一种干细胞的数量最多,能够长期稳定地在巢中更新分化,可以比喻为干细胞巢的主人,因此说经脉、络脉的分类就是成体干细胞及其干细胞巢的分类[3]。解军、郝宇卉等观察到脂肪组织 Sca-1 + 成体干细胞沿小鼠任脉在腹部的体表标志——腹白线分布[4],作者认为该实验发现具有一定的特殊性,因为任脉作为奇经八脉之一,具有蓄积、渗灌其他经脉气血的功能,只有将促性腺激素细胞的成体干细胞作为观察对象才具有普适性,即不同的物种都能显示出串珠式的干细胞巢分布。

2. 干细胞巢内的干细胞组成及其基本功能

干细胞巢是一个复杂开放的微系统,巢中的干细胞种类既有基本稳定不变的静态成分,又有复杂多变的动态成分,两者在物种进化史上可以相互转化。对比植物细胞具有全能性的原因,作者提出脊椎动物成体干细胞巢的静态成分中包含 6 + 3 + 1 组合模型及其简化的 3 + 1 组合模型[5] [6]。成体干细胞在干细胞巢中才能长期稳定地维持更新和分化,可以理解为其相对于自身而言获得了细胞全能性。

成体干细胞巢中,干细胞巢的主人能够持续分化产生分化性衍生细胞,后者是构成组织器官的主体,这些分化性衍生细胞内的蛋白质合成系统(细胞核内的核仁)等能够发挥正常的功能;在细胞增殖分化过程中,其他种类干细胞一般因为其蛋白质合成系统等不能稳定地维持正常的结构功能,所以自我更新和分化能力有限,通常以处于 G0 期方式维持自身的干细胞特性,只能在其寄居的干细胞巢中保持相对较少的细胞数量。

众所周知,造血干细胞存在长期的和短期的两种之分,长期造血干细胞能够分化产生短期造血干细胞;异基因造血干细胞只有顺利归巢,成为长期造血干细胞,参与重建接受者的整个血液系统,才意味着造血干细胞植入成功[7]。造血干细胞为 32 种 C_{32}^I 多能干细胞中的成员,存在左右对称的 2 种造血干细胞,与成体干细胞 C_{448n}^I ($2 \leq n \leq 7$) 一样,必须在其干细胞巢(包含干细胞模型 3 + 1 等)中才能长期稳定地维持更新和分化。

神经嵴研究及其对督脉分支功能的启发[3] [8],让作者确认隶属于结缔组织、肌肉组织和上皮组织的干细胞巢模型 3 + 1 必需的 C_{448n}^I 成体神经干细胞,不可能来源于神经组织内的干细胞巢;作者曾经认为至少有 3 + 1 = 4 个外来 C_{448n}^I 成体干细胞巢环绕在 C_{448}^I 多能干细胞巢的周围也是不对的,在胚胎发育过程中,并没有观察到与之对应的干细胞迁移现象。那么,干细胞巢模型 6 + 3 + 1 以及模型 3 + 1 中必需的各种成体干细胞及其定向干细胞来源于何处?

在文献[9]和[6]中,作者将生物从简单到复杂、从低等级到高等级发展变化的达尔文进化论思想与可操作性原则相结合,根据物种进化树、生物重演律以及中医经络学说、真气和元气理论,给出脊椎动物

经络系统中存在 $C_1^I \rightarrow C_{32}^I \rightarrow C_{64}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ 和 $C_7^I \rightarrow C_{4m}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ ($2 \leq n \leq 7$) 两条干细胞分化链。

这里, 原始生殖细胞和 ES 胚胎干细胞等全能细胞约定用 C_1^I 表示, 有机体中所有细胞都来源于 C_1^I , 其中 ES 胚胎干细胞即是中医理论中真气的本体[10]; 经络中, ES 胚胎干细胞分化产生 32 种 C_{32}^I 多能干细胞, 所以真气作为生命的本根, 具有决定、主宰生命的作用[11], 保养真气是《黄帝内经》延年益寿的核心原则。《素问·上古天真论》曰: 恬淡虚无, 真气从之; 精神内守, 病安从来?

ES 胚胎干细胞作为先天本原, 又常被称为“原气”和肾间动气等, 含义为原始之气以及本源和源头之气[12]。中医理论指出, 原穴是脏腑的原气经过和留止的部位, 十二经脉在腕、踝关节附近各有一个原穴, 合为十二原穴。《难经·八难》曰: 所谓生气之原者, 谓十二经根本也, 谓肾间动气也。此五脏六腑之本, 十二经脉之根, 呼吸之门, 三焦之原。

EG 胚胎干细胞和诱导多能干细胞具有潜在的全能性, 划分为七种, 约定用 C_7^I 表示; 自原腔动物开始, EG 胚胎干细胞的功能行为变得越来越重要, 生殖腺内的精原细胞和卵原细胞都直接来源于 EG 胚胎干细胞的增殖分化[9]。原气为先天之气, 元气为先后天之气[12]; 仅从生成论角度来看, 元气和真气所指向的内涵又是重叠的[13], 这是因为胚胎干细胞在不对称细胞分裂过程中能够相互转变即 $C_1^I \rightarrow C_7^I \rightarrow C_1^I$ 。

在文献[6]中, 作者通过探讨被子植物的世代交替和花的起源之谜, 根据动植物进化树之间的对应关系, 类比被子植物的生殖细胞分化链, 提出哺乳动物生殖腺内生生殖细胞分化链为

$C_1^I \rightarrow C_7^I \rightarrow C_{14}^I \rightarrow C_{28}^I \rightarrow C_{56}^I \rightarrow C_{56}^I \times W \rightarrow C_{112}^I \times C_4^I = C_{448}^I \rightarrow C_7^I \rightarrow C_1^I$, 以及经络系统中第二条干细胞分化链为 $C_1^I \rightarrow C_7^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ ($6 \leq n \leq 7$)。赵春华提出“人类亚全能干细胞学说”, 率先分离获得原始干细胞群体[14], 并且认为其分布与“元气”相似[15]。目前, 将中医的元精和元气与干细胞、特别是胚胎干细胞联系在一起, 正在成为越来越多的干细胞与经络研究者的共识[16]。

仔细地观察 $C_1^I \rightarrow C_{32}^I \rightarrow C_{64}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$, 其中 $C_{64}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ 可以简单直接地提供干细胞巢模型 6 + 3 + 1 中的 6。再仔细地观察 $C_7^I \rightarrow C_{4m}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ ($2 \leq n \leq 7$), 同样能够直接地提供干细胞巢模型 6 + 3 + 1 和模型 3 + 1 中的 3 + 1, 特别是哺乳动物的 $C_{4m}^I = C_{448}^I$, 可以由 $C_7^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ ($6 \leq n \leq 7$) 直接提供 3 + 1。

根据中医的整体论观点, 这里主要是生成整体论[17], 作者认为, 经络系统中, 两条干细胞分化链存在一快一慢两种表达方式: C_1^I 在慢方式中主要分化产生 C_{32}^I (造血干细胞等), 并能协助后者归巢成为长期多能干细胞; C_1^I 在快方式中监督 $C_1^I \rightarrow C_{32}^I \rightarrow C_{64}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ 整条干细胞分化链快速进行细胞增殖分化, 通过最简捷的途径高效地提供一些干细胞巢必需的 6 中的成员。同理, C_7^I 在快方式中监督 $C_7^I \rightarrow C_{4m}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ ($2 \leq n \leq 7$) 整条干细胞分化链快速进行细胞增殖分化, 通过最简捷的途径高效地提供一些干细胞巢必需的 3 + 1 中的成员。第一条干细胞分化链以慢方式表达为主, 第二条干细胞分化链以快方式表达为主。

经络中, 干细胞组成复杂的干细胞巢凭借真气和元气的上述功能, 快速派生出一些暂时性存在的、干细胞组成相对简单的干细胞巢——阿是穴。痛则不通, 通则不痛, 健康状态下, 机体一般不会察觉阿是穴的产生和消失; 以痛为腧, 亚健康状态下和疾病状态下, 则能够察觉阿是穴的存在, 后者是没有固定位置的病痛反应点——有酸、麻、胀、痛等反应。文献分析表明, “阿是”一词, 本是对身份地位卑微的下里人、乡野百姓的称谓。“阿是之法”乃代指那些没有医学知识的一般人也可掌握、用以寻找能缓解病痛之部位的简易方法[18]。

复杂干细胞巢通过间歇性派生阿是穴的方式, 使得巢内的一些干细胞与干细胞巢主人一样, 能在巢中长期生存, 并能分化产生分化性衍生细胞。于是, 复杂干细胞巢应该对应于某种“细胞组织单元”, 后者中主要构成细胞的新旧更替及其结构功能是由干细胞巢内的干细胞群统辖决定的。作者撰写参考文

献[3]时,最先认识到将四肢大血管(如肱动脉和肱静脉)解剖中观察到的主要构成细胞,替换为它们的成体干细胞,后者将组合形成相应区域内手足三阳经脉干细胞巢中的干细胞群。

《素问·至真要大论》帝曰:方制君臣,何谓也?歧伯曰:主病之谓君,佐君之谓臣,应臣之谓使。中药方剂遵循“君臣佐使”配伍,从而使群药形成“有制之师”,根据药物归经理论,作用于特定经脉或络脉中的一些干细胞巢,能够对其进行整体性的综合调节[19]。显而易见,复杂干细胞巢的主人无疑是主病之“君”,阿是穴的主人则是“臣佐使”中的成员,复杂干细胞巢中的“君臣佐使”决定了中药方剂中的“君臣佐使”。

在贾春华、马思思等发表的论文中[20],将表1内的始源域(邦国)替换为始源域(干细胞巢-邦国都城),一个干细胞巢隐喻为一个邦国的都城,不同种类干细胞在巢中拥有不同的角色功能——君、臣和佐使。这里,干细胞巢必需的3+1成员通常隶属于辅助君臣的“佐”,负责在不同干细胞巢之间传递各种生物学信息的无疑是“使”。“君和臣”是邦国的核心,邦国的“子民”主要是此两类成体干细胞分化产生的细胞群,按照相同相似的君臣组织制度(注意,有的可以直接从细胞数量上看,有的则必须从细胞功能上看,等等),一定数量的、不同种类的细胞自组织形成一个个相对独立的、有着基本结构功能的细胞群落,后者是构成细胞组织的高级结构单位,约定称之为“细胞组织单元”。整个邦国的兴衰更迭,主要是由邦国都城的发展变化决定的。细胞组织单元中主要构成细胞的新旧更替及其结构功能,是由特定的干细胞巢统辖决定的,中医临床因此能够司外揣内和由果析因[21]。

《灵枢·营卫生会》曰:清者为营,浊者为卫,营在脉中,卫在脉外,营周不休,五十度而复大会,阴阳相贯,如环无端。营气、卫气是通过营居、卫戍的概念隐喻而来[22],干细胞巢分泌产生的各种细胞因子和趋化因子等归属于卫气,主要分布于干细胞巢的外围区域——卫在脉外,护卫着巢中的干细胞群落以及能够引导干细胞归巢等等,干细胞巢分泌产生的各种生长因子和整合素等归属于营气,主要分布于干细胞巢的核心区域——营在脉中,例如整合素可以将不同种类的干细胞粘附在一起交流物质信息,各种生长因子能够诱导干细胞增殖分化等等。

3. 经络系统的形成与进化

十二经脉和奇经八脉是经络系统的主干,人体的大多数腧穴(重要的干细胞巢群落)分布在十四正经上,这些腧穴中的干细胞巢无疑是比较复杂的,针灸和按摩这些腧穴能够医治众多的疾病。人体成体干细胞有 $7 \times 4 \times 2 \times 8 \times 7$ 种即3136种[3],干细胞巢君臣佐使理论认为,不是所有种类的成体干细胞都能以“君主”(核心组织者)的角色功能,构建存在君、臣和佐使三个地位等级分工的、有着固定位置的复杂干细胞巢。

在干细胞巢君臣佐使理论指导下,重新审视文献[5]中的成体干细胞巢模型 $6+3+1$,容易得出成体干细胞巢模型 $3+1$ 具有普适性,干细胞巢模型 $3+1$ 对 C_{32}^1 和 C_{64}^1 多能干细胞巢同样适用,而成体干细胞巢模型 $6+3+1$ 只能是特例。在文献[3]的表1中,手足三阳经脉和手足三阴经脉分别是结缔组织和肌肉组织第六类细胞的腧穴群,作者长期认为第七层次的腧穴群只能寄居于前六个层次中,这里修改为第七层次的成体干细胞是以仅次于“君主”的地位角色存在于前六个层次的干细胞巢中——约定用 C_6^1+7 表示此两个层次的紧密组合,其他五个层次的成体干细胞则能够由真气以快速方式分化产生以及自然消失——约定用 C_5^5 表示,于是十二经脉的成体干细胞巢模型可以表示为 $[C_6^1+(3+1)+7]+C_5^5$ 。

类比文献[3]表2中四肢骨的起源进化,推测肱动脉和肱静脉主要是由相应区域中手三阳经脉腧穴群统辖的众多细胞组织单元共同组合形成,主动脉和主静脉主要是由相应区域中手足三阳经脉腧穴群统辖的众多细胞组织单元共同组合形成。这里,第七层次发挥重要的媒介粘合作用,使得肱动脉和肱静脉等大血管能够产生形成,而主动脉和主静脉是由七个层次共同参与构建的,后者暗示了十二经脉成体干细

胞巢模型 $[C_6^1 + (3+1) + 7] + C_5^5$ 中的 C_5^5 是必须的,十二经脉气血子午流注规律证明了上述理论是完全自治的。

在文献[3]的表1中,十二经筋和十五络脉具有与十二经脉相同的成体干细胞巢模型 $[C_6^1 + (3+1) + 7] + C_5^5$ 。肌腱是由致密结缔组织构成的,肌腱等在关节附近明显地融合成束,这与大血管的分叉和融合非常相似。比较致密结缔组织与疏松结缔组织的典型解剖图片,不难发现疏松结缔组织中的细胞种类更多,因此,十二经脉是经络系统的主干,比十五络脉、十二经筋重要,真气通常主要是在十二经脉、十五络脉和十二经筋中周流不休,以前文所述的快方式直接提供一些干细胞巢必需的6中的成员。

十二皮部和十二经水的成体干细胞巢模型为 $[C_6^1 + (3+1) + 7] + C_5^5$:这里, $7 + C_5^5$ 表示包括第七层次在内的其他六个层次的成体干细胞能够暂时性客居于此,它们可以来源于邻近的干细胞巢,也可以由真气以快速方式分化产生以及自然消失,这暗示了十二皮部、十二经水同样接受十二经脉的统领; $7 + C_5^5$ 的存在,使得表皮中分别隶属于六个层次的“细胞组织单元”能够彼此融合形成连贯的皮肤系统,与前文中大血管的产生一样。毛囊干细胞和色素细胞隶属于第七层次,遍布于有机体全身,与前六个层次的上皮组织第四类细胞、第三类细胞一样能够作为核心组织者,即拥有自身特有的干细胞巢,其模型为 $[7 + (3+1) + C_6^1] + C_5^5$,这与十二经脉的干细胞巢模型大同小异,研究表明毛囊干细胞巢确实非常复杂。

奇经八脉的成体干细胞巢模型为 $[7 + (3+1) + C_6^1] + C_5^5$:奇经八脉均是以第七层次的成体干细胞为干细胞巢的君主,任脉和督脉各有其所属腧穴,其他六脉的腧穴都寄附于十二正经与任脉、督脉之中,因此其成体干细胞巢模型与十二经脉基本相同,其中的 C_6^1 随八脉循行分布的区域不同而相应地改变。以督脉为例,其循行分布在脊柱的区段就是指 C_6^1 应为第六层次——脊髓隶属于第六层次,督脉将前六个层次有机地串联在一起。

以带脉为例,其循行起于季肋,斜向下行到带脉穴,绕身一周。带脉中的干细胞巢是以第七层次脂肪干细胞为君主,前六个层次的脂肪干细胞在相应区域中分别以仅次于“君主”的地位角色存在于干细胞巢中,带脉绕身一周,同样将前六个层次有机地串联在一起。脂肪干细胞在十二经脉、特别是十二皮部(皮下脂肪)等的干细胞巢内是“臣”的角色,表皮干细胞在带脉中同样是“臣”的角色,主客颠倒,相辅相成。

奇经八脉隶属于第七层次,前六个层次的成体干细胞巢模型表示为 $[C_6^1 + (3+1) + 7]$,与十二经脉等对比,仅仅为 C_5^5 不是必需的,因此其产生的六个层次细胞组织一般具有比较明显的独立性特征,在胚胎发育进化过程中,清晰地分化产生五部脑和脊髓、五脏六腑(阴跷脉和阳跷脉;《灵枢·脉度》曰:阴脉荣其脏,阳脉荣其腑)等。

《素问·骨空论》阐述了督脉有三个分支,作者在文献[3]中指出后者与脊神经干、交感神经干和副交感神经存在对应关系,并且提出监督者和被监督者共同存在于妊养者的干细胞巢中,彼此相互作用和协同进化,从而实现监督者对被监督者的精准调控。

根据干细胞巢君臣佐使理论,脊柱内的督脉第一分支应划分为三个分支,产生的“细胞组织单元”分别构建形成三种不同的神经纤维(内脏感觉神经、躯体感觉神经和躯体运动神经),这与脊柱外的督脉第二分支(交感神经纤维)和督脉第三分支(副交感神经纤维)是相同的。因为交感神经和副交感神经有着很多共同的调控对象,所以神经嵴在物种胚胎发育进化史上只是一种过渡性结构,脊柱外的督脉第二分支和第三分支彼此相互远离,有效地避免因为干细胞迁移而导致两者之间差异度缩小,因此能对共同的调控对象进行精确调控。

四大基本组织中,神经组织是独特的,七个层次都是以第七类细胞(第七层次是卫星胶质细胞,前六个层次是星形胶质细胞)为复杂干细胞巢的“君主”,七个层次都是以第六类细胞(第七层次是施万细胞,

前六个层次是少突神经胶质细胞)为复杂干细胞巢的核心成员——重臣之一；七个层次都是因为“臣佐使”的不同而划分为六类，前五类分别对应于以五类神经元为中心的神经纤维(第七层次中，五类的划分非常清晰)，第六类对应于以小神经胶质细胞(第八类细胞)为中心的“细胞组织单元”。

根据干细胞巢君臣佐使理论，作者认为，对周围神经而言，五类神经纤维直接作用对象(包含众多的终极调控对象)的成体干细胞，一般存在于相应督脉分支的干细胞巢中，作为“臣佐使”中的主要成员，督脉的五个分支主要因此而区分。对五部脑和脊髓而言，神经纤维直接作用对象的成体干细胞以及终极调控对象的成体干细胞，同理都存在于相应的干细胞巢中，共同作为“臣佐使”中的主要成员，低级调控中枢和高级调控中枢也因此而区分。

解剖学发现，神经外膜(致密结缔组织)包裹在神经外面；神经内的神经纤维被神经束膜分隔成大小不等的神经纤维束，其外层是结缔组织，内层是由多层的扁平上皮细胞组成；神经纤维束内的每条神经纤维有神经内膜(薄层疏松结缔组织)包裹，神经外膜内的纵行血管发出分支进入神经束膜，进而在神经内膜形成毛细血管网，神经内膜还含有淋巴管等。

如果一条或一条以上的神经纤维隶属于一个干细胞巢，那么一个神经纤维束就对应于一个经脉片段，是由紧密相关的 N 个干细胞巢组合而成——文献[9]中提出的经络板块。这里，神经内膜显然主要是由疏松结缔组织的“细胞组织单元”构建而成，与手足三阴经脉及其分支内的干细胞巢存在直接的或者间接的隶属关系；神经内膜中的毛细血管网和淋巴管则隶属于以肌肉组织第三类细胞为君主的干细胞巢，后者是孙络中的成员。

根据干细胞巢君臣佐使理论，作者认为，不同种类的复杂干细胞巢(细胞组织单元)A 和 B 之间主要存在三种关系：①A 和 B 是彼此平等的，主要存在“佐使”层次的交流。②B 的核心组织者时而以“诸侯王”的角色出现在 A 中，但 A 与 B 之间仍然主要是存在“佐使”层次的交流，例如神经纤维(为 A)和神经内膜(为 B)之间就属于此类关系。③B 的“君主”及其下辖的部分“臣”时常以诸侯王以及臣的角色出现在 A 中，A 与 B 之间一般存在“臣佐使”层次的紧密交流，B 在通常情况下接受 A 的统辖，例如神经内膜(为 A)和神经内膜中的毛细血管网(为 B)之间就属于此类关系。

中枢神经系统中，神经干细胞巢的细胞组成非常复杂[23]，神经干细胞分化产生星形胶质细胞和少突胶质细胞是最常见的，其次是分化产生小神经胶质细胞[24]，后者在神经元再生过程中具有双重作用[25][26]。作者认为，督脉主干的干细胞巢中，小神经胶质细胞和神经元的成体干细胞划分为两个层次——表示为 $(7 + C_{448n}^I)$ ，小神经胶质细胞对相同层次的神经元有保护性促进等正面作用，对不同层次的神经元有选择性抑制等负面作用，两者之间存在相反相成的双向选择关系；同理，与督脉主干对应的、前六个层次经脉的干细胞巢中存在主客颠倒的干细胞组合——表示为 $(C_{448n}^I + 7)$ ；胚胎的发育进化过程表明，神经元的分化产生及其迁移主要是由督脉主干等决定的，是由周围神经和中枢神经之间双向选择决定的。

4. 多能干细胞巢及其分布与迁移

在文献[9]中，作者提出经络系统形成和演化的板块构造说，认为板块 $1-n$ 是经脉、络脉的高级组成单位。文献[5]和[6]中，作者提出成体干细胞巢模型 $6 + 3 + 1$ 及其简化模型 $3+1$ ，认为第一等级至第 n 等级 C_{448n}^I 成体干细胞的干细胞巢形成一条干细胞巢等级链——板块 $1-n$ ，其中干细胞巢模型 $6 + 3 + 1$ 或者模型 $3 + 1$ 是完全相同的，板块 $1-n$ 内部是基本稳定不变的，必须视为一个不可分割的整体。

在文献[3]中，作者提出，根据成体干细胞分化产生的各级分化细胞是否像血细胞、脂肪细胞一样具有流动性特征，成体干细胞划分为 A 和 B 两类，A 类对应的经络板块为 $1-n$ ，B 类对应的经络板块为 $1 \cdot 1 - n \cdot n$ ；不同进化等级的 B 类成体干细胞 C_{448n}^I 独立平等地拥有一种干细胞巢模型，第一等级成体干细胞 C_{448n}^I 不再拥有 n 种不同的干细胞巢模型， C_{448n}^I 多能干细胞没有自身特有的干细胞巢，主要寄居于其所辖

C_{448n}^I 成体干细胞的干细胞巢中。

根据生物重演律和干细胞巢君臣佐使理论, 作者认为, 三种多能干细胞 C_{32}^I 、 C_{64}^I 和 C_{448}^I 不是在细胞组织中直接构建自身特有的干细胞巢, 而是在 C_{448n}^I 成体干细胞巢中形成巢中之巢, 内巢结构一般非常简单, 主要是由 3 + 1 组合模型中的成员构成, 注意后者均为 C_{448}^I 多能干细胞, 多能干细胞 C_{32}^I 、 C_{64}^I 和 C_{448}^I 一般在内巢之中增殖分化; 外巢中的君臣佐使能够出入其中, 这决定了内巢的多能干细胞 C_{32}^I 、 C_{64}^I 和 C_{448}^I 除自我增殖外, 通常是以分化产生外巢中相对应的 C_{448n}^I 成体干细胞为主, 即成体干细胞巢限制了 $C_{32}^I \rightarrow C_{64}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ 干细胞分化链的最终产物, 使得自身“君主”的细胞数量及其对应的干细胞巢模型 3 + 1 都具有较强的稳定性。

造血干细胞是研究历史最长且最为深入的一种 C_{32}^I 多能干细胞, 是一个异质性的干细胞群体, 不同造血干细胞之间的差异主要体现在分子特征、细胞命运和分化产物, 在不同生理条件下造血发生呈现不同的谱系分化模式, 这意味着采用不同实验手段(移植或体内示踪)揭示的造血发生存在明显差异[27]。作者认为, 一部分造血干细胞巢位于巨核细胞(血小板)的成体干细胞巢之内, 表现为巨核细胞可以直接由这些造血干细胞分化产生[28]。

同样以造血干细胞为例, 在脊椎动物胚胎发育进化过程中, 造血干细胞巢的主要分布位置不断地迁移变化, 卵黄囊、肝脏、脾脏、骨髓和肺脏先后成为主要的造血器官。作者认为, 中医理论中的“宗气”, 描述的是造血干细胞等多能干细胞(C_{32}^I 和 C_{64}^I)的功能特征。肺脏(制造血小板)等中存在各种血细胞的成体干细胞巢才是最重要的, 长期造血干细胞在其中的一些干细胞巢内自我增殖至一定数量, 通过不对称细胞分裂产生一些短期造血干细胞, 后者删除了出生地(干细胞巢)带来的外遗传印迹, 能够迁移和植入其他血细胞的成体干细胞巢中, 君臣佐使中的“使”在此发挥重要的引导作用, 这里存在极其明显的自举现象[29]; 归巢者成功转变成为长期造血干细胞后, 必将导致干细胞巢中的君主发生新旧细胞更替, 诱发原先的成体干细胞发生细胞凋亡, 或者通过细胞分化而自然消失等。

5. 肿瘤干细胞及其干细胞巢

肿瘤干细胞是如何起源的? 干细胞处于所有癌症的中心吗[30]? 肿瘤干细胞实质是干细胞巢内互为共生关系中的受害方[9], 经络板块碰撞能够产生肿瘤干细胞及其干细胞巢[5]。干细胞巢中, 一种干细胞 A 通过外泌体或者细胞融合等方式, 将自身一些特有的基因表达性状(a)嫁接寄生在另一种干细胞 B 上, 若新出现的干细胞 B(a)能够分化产生相应的分化性衍生细胞, 也能够通过不对称细胞分裂分化产生干细胞 B, 则干细胞 B(a)与干细胞 B 相比就是“多能的”。干细胞巢君臣佐使理论认为, 干细胞在干细胞巢内彼此交流信息和协同进化, 使得干细胞的结构功能具有较强的可塑性, 一种 C_{448n}^I 成体干细胞可以在一些干细胞巢中为君主, 也可以在另外一些干细胞巢中为臣佐使中的成员。

C_{448}^I 肿瘤干细胞比正常的 C_{448}^I 多能干细胞在很多方面显得更加“多能”, 在相应的成体干细胞巢中同样出现“类多能干细胞巢”, 逐渐演变成为肿瘤干细胞巢, C_{448}^I 肿瘤干细胞在内巢中能够自我更新和分化产生 C_{448n}^I 肿瘤干细胞, 后者一样以“君主”的角色功能深刻地影响和改变其他种类成体干细胞的结构功能行为, 这里将发生适应性变化的“臣佐使”同样称为肿瘤干细胞会带来认识混乱[31]。

正常成体干细胞巢内的君臣佐使分化产生正常的细胞组织单元, 肿瘤干细胞巢内的君臣佐使分化产生异常的细胞组织单元, 后者是肿瘤组织的核心成份, 通常(远不是全部) C_{448n}^I 肿瘤干细胞分化产生的分化性衍生细胞(常说的癌细胞)占据多数。肿瘤干细胞同样有归巢行为[32], 在归巢、夺巢乃至建巢等过程中, 正常的多能干细胞及其成体干细胞将与相应的肿瘤干细胞相互竞争, 后者获胜则可能形成产生相应的转移性肿瘤。

《灵枢·经脉》曰: 经脉者, 所以能决生死, 处百病, 调虚实, 不可不通。真气(ES 胚胎干细胞)、

元气(七种 EG 胚胎干细胞)及其分化产生的 C_{448}^I 多能干细胞和 C_{448n}^I 成体干细胞,能够不断地重塑有机体中的各种 C_{448n}^I 成体干细胞巢,使得开放复杂的经络系统具有较强的自我修复能力。

在创伤细胞组织的修复治愈过程中,在相应区域内,经络腧穴的分布和功能活动将发生明显的改变,从简单到复杂,可以划分为四种情形:①应激性产生一些阿是穴,创伤治愈后自然消失。②阿是穴群不能在较短时间内治愈创伤细胞组织,进而诱发经络板块中诸 C_{448n}^I 成体干细胞巢相同相似的克隆版本出现在所辖的阿是穴群之中,创伤愈合后,这些 C_{448n}^I 成体干细胞巢及其产生的阿是穴将自然消失。③经络板块的克隆版本一直没有消失,进一步发生渐变进化,时而会产生一些特定的阿是穴,表现为特定种类细胞的异常增生,创伤细胞组织逐渐演变成成为良性肿瘤。④经络板块的克隆版本发生突变性进化,创伤细胞组织逐渐演变成成为原位癌,恶性肿瘤实质上就是“不能愈合的伤口”[33]。

上述③经络板块的克隆版本中,干细胞巢内新立的“君主”大多数是原版本君臣佐使中的某个“重臣”,并且克隆版本的功能活动仍然被原版本有效地管辖制约,这就决定了绝大多数良性肿瘤生长缓慢,切除后很少复发,对机体影响较小。少数成体干细胞巢克隆版本内新立的君主,原本就是经络系统内另一些成体干细胞巢的君主,当后者“臣佐使”中某些成员能够被前者招募和驱使,继而导致克隆版本的功能活动逐渐演变成为不再能被原版本有效地管辖制约,于是相应的良性肿瘤转变为恶性肿瘤。

上述④经络板块的克隆版本中,大多数干细胞巢内的君主虽然仍然是原版本君臣佐使中的君主,但是被一些外来种类成体干细胞巢君臣佐使中的部分成员乘虚而入,后者成功地挟持前者表达自身一些特有的基因表达性状(a)等,致使干细胞巢内君臣佐使的成员构成及其功能活动均发生重大改变,特别是克隆版本君臣佐使中的君主突变成为肿瘤干细胞,作为主要受害方明显地失去了正常的细胞结构功能。

来源于第二条干细胞分化链 $C_7^I \rightarrow C_{4m}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ ($2 \leq n \leq 7$) 的一些干细胞及其分化性衍生细胞,因为拥有全部软件基因组群而具有潜在的全能性,极其罕见的是一些成熟细胞在有机体中能够逆分化为 EG 胚胎干细胞 C_7^I ,比较常见的是一些癌细胞能够逆分化为肿瘤干细胞[5] [6] [9],因此诱导多能干细胞(iPS cells)的安全性是无法回避的[34] [35]。不论肿瘤干细胞是如何起源的和如何演变的,肿瘤的产生和转移都是由肿瘤干细胞巢构成的经络板块决定的,都可以视为是由正常的经络板块在碰撞过程中而自然产生的。

6. 循经感传的物质基础

循经感传的研究正式拉开了经络现代研究的帷幕,循经感传是指用针刺、艾灸、低频脉冲电或其他方法刺激穴位时,人体出现酸、胀、麻等“得气”感,从受刺激的穴位开始,基本沿古典经络循行路线传导,能通过大脑感知的现象[36],有循经性、趋病性、效应性、可阻滞性、慢速性、双向性等特点[37]。这里,循经感传的趋病性即是古人早有详述的“气至病所”,是指循经感传过程中所出现的传导路线及方向趋向病变所在的部位。《灵枢·九针十二原》曰:气至而有效,效之信,若风之吹云,明乎若见苍天,刺之道毕矣。

正常情况下,阿是穴环绕于经脉和络脉,时隐时现,阿是穴群则相对集中地分布在细胞组织发生病变的区域,因此循经感传的趋病性和循经性两者实质是一致的;阿是穴的存在使得循经感传更加容易发生,乃至被人发现。中医认为“感传”源于卫气[37]。《素问·调经论》曰:取血于营,取气于卫。

阿是穴具有快速产生、暂时性存在和没有固定位置等基本特征,其主要构成细胞是干细胞巢模型 3 + 1 成员,通常同样来源于所隶属成体干细胞巢外围区域的干细胞迁移,可以由第二条干细胞分化链 $C_7^I \rightarrow C_{4m}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ ($2 \leq n \leq 7$) 快速高效地提供;各种细胞因子和趋化因子等归属于卫气,后者主要是由干细胞巢模型 3 + 1 成员分泌产生的,不难推测,它们就是产生循经感传现象的物质基础。

干细胞巢模型 3 + 1 成员,是自我更新能力有限的 C_{448n}^I 成体干细胞(C_3^I)及其分化产生的定向干细胞

(C_3^1) [5], 一般在成体干细胞巢中是辅助君臣的“佐”, 彼此在细胞分化谱系上存在非常简单的相对关系 [6], 通常不能进一步产生分化性衍生细胞, 并且通常严格处于相同的进化等级, 因此它们也是经络板块(针对干细胞巢的“君主”而言)赖以划分的主要物质基础, 干细胞巢中其他干细胞之间则没有必要存在上述严格的限制。

干细胞巢君臣佐使理论认为, 参与循经感传的诸神经纤维分别隶属于各自的干细胞巢, 而十二经脉和十五络脉等成体干细胞巢模型 3 + 1 (针对“君主”而言)中都各自含有特定种类的神经细胞, 循经感传将这些神经细胞的功能活动有机地串联在一起。作者认为, 周围神经的一些神经末梢受到干细胞巢内神经细胞群的调控, 后者因为是具有“多能特征”的干细胞群而成为循经感传中的“腧穴神经中枢”, 周围神经和中枢神经的一些正常功能活动能够明显地被此中枢产生的卫气等抑制, 经常利用的是针刺麻醉。特别指出, 幻肢循经感传表明参与者之间(中枢神经、周围神经的相关经络板块和被针刺经脉或络脉相关的经络板块)的信息交流严格存在一一对应关系, 有力地支持了经络板块说。

7. 针灸的微创治疗理论

针灸起源于新石器时代, 是中医针法和灸法的总称。“施治处”和“施术法”是针灸疗法的两个要素, 前者主要指“腧穴”, 同时牵涉经脉以及其他对体表施治处的理论描述与建构; 后者指“刺灸法”, 牵涉了针具、刺法、灸术等 [38]。

针刺的“腧穴”主要分布在十二正经和任脉、督脉上, 一般是由众多的、不同种类的 C_{448n}^1 成体干细胞巢依一定规律排列组合形成的干细胞巢群落, 这些重要穴位中一般存在(C_{32}^1 、 C_{64}^1 和 C_{448}^1)多能干细胞巢。干细胞巢君臣佐使理论认为, 干细胞巢群落中同样存在“主干细胞巢”, 环绕周围的其他干细胞巢一般受其统辖制约, 即后者中的君主是以臣的身份出现在主干细胞巢中。十二经脉和奇经八脉主要是以相对较大的干细胞巢群落来调控其他经脉和络脉, 其中, 十二经脉和十二经筋、十二皮部、十二经水之间的君臣关系十分紧密。十二皮部中分布于体表附近的一些干细胞巢(络穴)和十二经脉中的一些干细胞巢(经穴)不但存在君臣关系, 而且呈现表里内外的分布关系, 这是艾灸治病的物质基础。

针刺穴位是主动制造微小的创伤细胞组织, 刺激机体作出产生卫气、乃至阿是穴等应激性反应。相对于干细胞巢的微小尺度, 传统的毫针仍然是太大了, 能够将干细胞巢完全破坏, 覆巢之下, 安有完卵, 因此针刺的对象应该选择相对较大的干细胞巢群落——经络的主要穴位 [39], 众多种类的成体干细胞和多能干细胞聚集于此, 是真气和元气的主要驻留之处(如五输穴), 针刺之后, 通常能快速高效地修复和重组那些损伤的以及衰弱的干细胞巢。

艾灸, 是利用艾条、艾柱产生的艾热透入肌肤, 刺激人体体表穴位, 进而温通经脉, 宣畅气血。温针灸, 是在留针过程中, 将艾绒搓团捻裹于针柄上点燃, 通过针体将热力传入穴位, 其适应证古代常以风湿疾患、偏于寒性的一类疾病为主, 现已扩大到多种病证的治疗。作者认为, 艾热能够使得穴位处的各级分化性衍生细胞纷纷进入热休克状态, 一些正常基因的表达受到抑制, 热休克基因则被激活并表达, 而干细胞的多功能特征使其能够在相对较高的温度之下还能维持正常的功能——分泌产生各种细胞因子等, 也就是说, 诸干细胞巢内干细胞的功能活动能够最大限度地不受周围细胞功能活动的干扰影响, 干细胞之间的活动交流变得更加突出——尤其是干细胞的自我增殖, 表明针灸穴位主要作用对象是干细胞 [40]。

电针是现代针具, 目前针灸科大多是针灸和电针一起使用。电针使得干细胞巢内的神经细胞群和神经纤维的相互作用关系变得明显, 可以增强针感, 特别是针对涉及神经系统的疾病如中风和疼痛性疾病(腰痛和关节痛等), 实践证明针灸结合电针治疗效果更加好。

《灵枢·经脉》曰: 盛则泻之, 虚则补之, 热则疾之, 寒则留之, 陷下则灸之, 不盛不虚, 以经取

之。白话翻译为,属实证的病证应用泻法,属虚证的当用补法,属热证的须用疾刺法,属寒证的宜用留针法,属脉虚下陷的用灸法,对于不实不虚的病证,应该从本经取治。补虚泻实既是针灸治疗原则,又是针灸治病的重要方法,从古至今一直指导着中医临床实践。所谓补法,就是对于体质较虚、呈现衰弱征象的受术者,进行轻微徐缓的刺激;所谓泻法,就是对于体质偏盛、呈现亢进征象的受术者,进行强劲有力的刺激[41]。

干细胞的归巢无疑属于“补”,轻微徐缓的针灸刺激使得一些干细胞巢分泌产生更多的趋化因子,通过趋化因子的浓度梯度,吸引带有趋化因子受体的干细胞定向归巢。反之,干细胞巢四周的细胞组织短时间内反复受创(或者干细胞巢直接被损伤破坏)产生的强刺激,促使部分干细胞自然出巢无疑属于“泻”(产生阿是穴等)。临床上最常见的是,动员骨髓等内的造血干细胞迁移到外周血,属于“泻”;外周血中的造血干细胞成功地植入骨髓等处造血干细胞巢中,属于“补”。

成体干细胞巢是一个复杂开放的微系统,其中不同种类成体干细胞君臣佐使角色功能的发展变化,常被描述为正邪虚实的变化;不在其位,不谋其政,反之则有内邪和外邪的划分等。实证,为邪气亢盛而正气未衰,正邪斗争激烈,表现为功能亢进。虚证,一般是指与邪气抗争中已经导致正气虚衰,表现为功能低下。《素问·通评虚实论》曰:邪气盛则实,精气夺则虚。实证易医,虚证难疗。

8. 讨论

干细胞巢君臣佐使理论认为,由“君和臣”两类成体干细胞产生的分化性衍生细胞是“细胞组织单元”中的主要构成细胞,而“佐使”类成体干细胞一般仅能产生定向干细胞,它们能够护卫成体干细胞巢及其细胞组织单元以及往来传递相关生物信息等等。

奇经八脉中,督脉除外,任脉、冲脉等七脉的“成体干细胞巢”与“细胞组织单元”的对应关系不明,是因为“细胞组织单元”被其统辖的“成体干细胞巢”完全吸收而合二为一。这意味着佐使类干细胞的功能行为是其主要特征,符合《黄帝内经》等对奇经八脉的描述。

致 谢

作者和张明娟合作修改本文参考文献[3]表1中的部分内容期间,逐渐认识到观察神经末梢的调控对象以及神经纤维的解剖结构,就能得知督脉分支中干细胞巢内的干细胞组成情况,继而推广到手足三阴经脉与疏松结缔组织、十二经筋与致密结缔组织等等,在此表示对张明娟同学衷心的感谢。

参考文献

- [1] 李鑫,邵瑞,王戎. 中药调节神经干细胞增殖分化的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 221-227.
- [2] 陈碧玮. 经络研究何时走出困境——“七五”攻关以来的学术回顾[J]. 医学与哲学, 2019, 40(20): 71-74.
- [3] 张明娟, 张建新. 不同种类干细胞巢的有序分布构成中医经络系统[J]. 中医学, 2021, 10(1): 67-79.
- [4] 郝宇卉, 刘志贞, 刘丹, 冯玉娟, 解军. 小鼠腹白线组织中 Sca-1⁺成体干细胞的分布[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(17): 2672-2677. <http://www.cjter.com/CN/10.3969/j.issn.2095-4344.1721>
- [5] 张建新. 干细胞巢的主要细胞成分及其组合模型[J]. 临床医学进展, 2018, 8(8): 694-701.
- [6] 张建新. 胚胎干细胞的分化和多能干细胞巢模型——动物经络系统中胚胎干细胞的分化[J]. 中医学, 2019, 8(2): 98-105.
- [7] 尹光丽, 李建勇, 缪扣荣. 造血干细胞移植植入失败的研究进展[J]. 南京医科大学学报, 2020(1): 141-146.
- [8] Weston, J. (1970) Migration and Differentiation of Neural Crest Cells. In: *Advances in Morphogenesis*, Vol. 8, Academic Press, London, 41-114. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-028608-9.50006-5>
- [9] 张建新. 从进化论角度探讨干细胞分化及其干细胞巢分布规律[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(50): 7571-7578. <http://www.cjter.com/CN/10.3969/j.issn.2095-4344.2016.50.018>

- [10] 贺娟. 《黄帝内经》本体论自然观——真气论[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(3): 181-184.
<https://xb.bucm.edu.cn/CN/10.3969/j.issn.1006-2157.2019.03.001>
- [11] 石翎笙, 贺娟. 《黄帝内经》“真气”本根论思想形成脉络探析[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(4): 269-274.
<https://xb.bucm.edu.cn/CN/10.3969/j.issn.1006-2157.2020.04.001>
- [12] 李智慧, 王小平. 中医原气探析[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(9): 709-712.
<https://xb.bucm.edu.cn/CN/10.3969/j.issn.1006-2157.2019.09.001>
- [13] 石翎笙, 贺娟. 《黄帝内经》元气思想溯源与辨疑[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(7): 544-547.
<https://xb.bucm.edu.cn/CN/10.3969/j.issn.1006-2157.2020.07.003>
- [14] Fang, B., Shi, M., Liao, L., et al. (2003) Multiorgan Engraftment and Multilineage Differentiation by Human Fetal Bone Marrow Flk1+/CD31-/CD34- Progenitors. *Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research*, **12**, 603-613.
<https://doi.org/10.1089/15258160360732632>
- [15] 赵春华, 赵洋, 韩钦, 刘星霞, 王世华. 从亚全能干细胞角度解读远古医学[J]. 医学争鸣, 2013, 4(2): 1-5.
- [16] 李红梅, 吴芳芳, 徐安龙. 基于“元精-元气论”阐释填精养脏法与干细胞移植修复组织损伤的理论同一性[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(7): 536-540. <https://xb.bucm.edu.cn/CN/10.3969/j.issn.1006-2157.2019.07.002>
- [17] 王传池, 胡镜清, 江丽杰, 许伟明. 中医学与现代医学整体论的差别[J]. 中医杂志, 2017(5): 361-365.
- [18] 姜姗, 赵京生. “阿是”本义与“阿是穴”由来[J]. 中国针灸, 2016(2): 197-199.
- [19] 于友华, 王永炎. 论方剂“整体综合调节”的作用方式[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(4): 289.
- [20] 马思思, 贾春华, 郭璿. 基于“一个方剂是一个邦国”的方剂君臣佐使隐喻分析[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(2): 93-98. <https://xb.bucm.edu.cn/CN/10.3969/j.issn.1006-2157.2019.02.001>
- [21] 贾春华. 中医学“是什么”与“为什么”理论的探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(9): 709-713.
<https://xb.bucm.edu.cn/CN/10.3969/j.issn.1006-2157.2020.09.001>
- [22] 高黎, 贾春华, 吴彤. 基于词频分析法的中医营气卫气之论述[J]. 环球中医药, 2019, 12(1): 41-44.
- [23] 林宗龙, 李青. 神经干细胞巢成分及调节机制的研究进展[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2019, 9(6): 369-374.
- [24] Huang, Y., Xu, Z., Xiong, S., et al. (2018) Repopulated Microglia Are Solely Derived from the Proliferation of Residual Microglia after Acute Depletion. *Nature Neuroscience*, **21**, 530-540. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0090-8>
- [25] 党圆圆, 张洪钊, 徐如祥. 小胶质细胞在中枢神经系统创伤后的双重作用及调控机制[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(5): 305-312.
- [26] 王泽宁, 侯博儒, 姜呈, 任海军. 小胶质细胞对神经干细胞调控机制的研究进展[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10(3): 172-176.
- [27] Zhang, Y., Gao, S., Xia, J., et al. (2018) Hematopoietic Hierarchy—An Updated Roadmap. *Trends in Cell Biology*, **28**, 976-986. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.06.001>
- [28] 张森, 董芳, 刘子闲, 依马秀夫. 造血干细胞的谱系分化——巨核细胞来源[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 1044-1048.
- [29] Li, D., Xue, W., Li, M., et al. (2018) VCAM-1⁺ Macrophages Guide the Homing of HSPCs to a Vascular Niche. *Nature*, **564**, 119-124. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0709-7>
- [30] 朱晓梅, 敖平. 干细胞处于所有癌症的中心吗?[J]. 科学通报, 2018, 63(12): 1076-1081.
- [31] 骆黎静, 张宇迪, 卢丹, 魏薇, 沈铿, 曾建芳. 肿瘤干细胞学说的应用前景与争议[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(11): 18-22.
- [32] 柳瑞军. 肿瘤转移——肿瘤干细胞的归巢行为[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2008, 28(2): 209-211.
- [33] Liu, M., Kuo, F., Capistrano, K.J., et al. (2020) TGF- β Suppresses Type 2 Immunity to Cancer. *Nature*, **587**, 115-120. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2836-1>
- [34] 田胜男, 王博, 李琦, 黄元华, 马燕琳. 诱导多能干细胞的安全性及应用研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(5): 815-820. <http://www.cjter.com/CN/10.3969/j.issn.2095-4344.2017.05.026>
- [35] 蔡晨依, 孟飞龙, 饶琳, 刘云玥, 赵小立. 诱导多能干细胞技术及其在疾病研究中的应用[J]. 遗传, 2020, 42(11): 1042-1061. <http://www.chinagene.cn/CN/10.16288/j.yczz.20-235>
- [36] 林驰, 郑美凤, 黄涛, 罗菊芬. “循经感传”的源流考证[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5435-5438.
- [37] 卓廉士. 对“循经感传实验”的反思[J]. 中国针灸, 2011, 31(11): 1045-1048.

-
- [38] 姜姗, 张大庆. 针灸的概念·理论·文献——近 30 年研究成果述略[J]. 中医杂志, 2020, 61(23): 2044-2049.
- [39] 张建斌, 赵京生. 张介宾对针灸理论的研究和阐释[J]. 中国针灸, 2011, 31(2): 173-175.
- [40] 梁兴森, 郑小飞, 王华军. 从干细胞方向研究针灸作用机制的研究进展[J]. 中华针灸电子杂志, 2020, 9(1): 17-22.
- [41] 姜姗, 赵京生. 曲意之气: 针刺究竟补泻了什么[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(7): 613-620.
<https://xb.bucm.edu.cn/CN/10.3969/j.issn.1006-2157.2017.07.015>