

中医经络系统中神经元和心肌细胞的干细胞再生机制

——造血干细胞巢是造血组织特有的一种阿是穴

张建新

江苏润华冷冻食品有限公司, 江苏 兴化

收稿日期: 2022年11月28日; 录用日期: 2023年1月5日; 发布日期: 2023年1月13日

摘要

干细胞巢及其群落就是腧穴, 不同种类干细胞巢的有序分布构成中医经络系统。干细胞巢中, 不同种类的成体干细胞有机组合形成君臣佐使组织体系, 主要由君臣两类成体干细胞产生的分化性衍生细胞自组织形成细胞组织的基本结构功能单位——细胞组织单元, 例如手足三阳经脉中的成体干细胞巢是以特定种类的平滑肌干细胞为君主, 统辖决定了手足四肢等相应区域中大血管的形成产生。同理, 网状细胞(Reticular Cell)的成体干细胞巢决定了造血组织的形成产生, 造血干细胞巢是造血组织特有的一种阿是穴, 以幼年哺乳动物指骨和趾骨中的造血干细胞巢为研究对象, 可以验证造血干细胞的分类和分化规律 $C_{32}^1 \cdot C_4^4 \rightarrow C_{32}^1 \cdot C_2^2 \rightarrow C_{64}^1 \cdot C_2^2 \rightarrow C_{448}^1 \cdot C_1^1 \rightarrow C_{448n}^1 \cdot C_1^1$ ($2 \leq n \leq 7$, 人类的 $n = 7$)。根据同一种成体干细胞在不同经脉、络脉的干细胞巢中一般具有不同的功能角色(君、臣和佐使等), 其中有的通过干细胞迁移以及干细胞之间复杂的相互作用能够实现连续性转变, 本文初步探讨了经络系统中神经元、心肌细胞和骨骼肌细胞的干细胞再生机制, 指出哺乳动物的心脏和大脑新皮质中结构功能区的划分遵循相同的规律, 即脊椎动物心脏的进化与心脏中经脉、络脉的演变存在极其简单的对应关系, 以上已经能够采用干细胞示踪和单细胞测序分析等先进的科学技术来实验验证, 古老的中医经络学说必将融入现代科学体系。

关键词

经络学说, 干细胞巢, 君臣佐使, 造血组织, 造血干细胞巢, 神经再生, 心脏神经嵴细胞, 心肌再生, 四色定理, 奇经八脉

Stem Cell Regeneration Mechanisms of Neurons and Cardiomyocytes in TCM Meridians

—Hematopoietic Stem Cell Niches Are a Kind of Ashi Points Unique to the Hematopoietic Tissue

Jianxin Zhang

Jiangsu Runhua Frozen Food Co., Ltd., Xinghua Jiangsu

Received: Nov. 28th, 2022; accepted: Jan. 5th, 2023; published: Jan. 13th, 2023**Abstract**

Stem cell niches and their colonies are identified as acupoints. Diverse stem cell niches that distribute orderly constitute the TCM meridian system. In a stem cell niche, different kinds of adult stem cells are organically combined to form the “Monarch, Minister, Assistant and Envoy” system. Adult stem cells that act as the Monarch and Minister are responsible for producing differentiated derived cells to constitute the basic structural and functional unit—cellular tissue units. For example, in adult stem cell niches of the hand- and foot-Sanyang meridians, some specific kinds of smooth muscle stem cells act as the Monarch to correspondingly govern the formation of large blood vessels in hands, feet and limbs. Similarly, adult stem cell niches of reticulocytes dominate the formation of hemopoietic tissue. Hematopoietic stem cell niches are a kind of ashi points unique to the hemopoietic tissue. In hematopoietic stem cell niches of the phalanges of young mammals, we can verify the following classification and differentiation rules of hematopoietic stem cells $C_{32}^1 \cdot C_4^4 \rightarrow C_{32}^1 \cdot C_2^2 \rightarrow C_{64}^1 \cdot C_2^2 \rightarrow C_{448}^1 \cdot C_1^1 \rightarrow C_{448n}^1 \cdot C_1^1$ ($2 \leq n \leq 7$, $n = 7$ in humans). Generally, the same kind of adult stem cells from the stem cell niches of different meridians and collaterals has different functional roles (Monarch, Minister, Assistant and Envoy), and moreover, some stem cells continuously alter their functions through stem cell migration and complex interactions between stem cells. Given this, we initially explored the mechanisms underlying stem cell regeneration in neurons, cardiomyocytes and skeletal muscle cells in the meridian system and indicated that the division of structural-functional areas in the mammalian heart and neocortex follows the same pattern, that is, there is an extremely simple correspondence between the development of the vertebrate heart and the evolution of the meridians and collaterals in the heart. The above-mentioned findings can be verified by advanced scientific technologies, such as stem cell tracking and single cell sequencing. The ancient meridian theory in TCM will be integrated into the modern scientific system.

Keywords

Meridian Theory, Stem Cell Niche, Monarch, Minister, Assistant and Envoy, Hematopoietic Tissue, Hematopoietic Stem Cell Niche, Nerve Regeneration, Cardiac Neural Crest Cells, Myocardial Regeneration, Four Color Theorem, The Eight Extra Meridians

Copyright © 2023 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

干细胞巢是一个个复杂开放的微系统，中医药物归经学说和方剂君臣佐使理论[1]，暗示了不同种类的 C_{448n}^1 成体干细胞有机组合形成干细胞巢君臣佐使组织体系[2]。人体有 3136 种 C_{448n}^1 成体干细胞 ($2 \leq n \leq 7$ ，人类的 $n = 7$)，只有少数 C_{448n}^1 成体干细胞能够以君主的角色长期生存在经络板块的干细胞巢中[3]，即存在与之对应的经脉或者络脉，其中十二经脉、奇经八脉、十五络脉和十二经筋等是经络系统的主干，参见文献[4]中表格 1。

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 $C_7^I \rightarrow C_{4m}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ 两条胚胎干细胞分化链[3] [5], 中医理论中的真气表示为 C_1^I , 为全能细胞中的 Embryonic Stem Cell (ES 胚胎干细胞), 元气表示为 C_7^I , 为 Embryonic germ cell (EG 胚胎干细胞), 划分为七种。人体经络系统中存在数以百计的 C_{448}^I 多能干细胞巢群落, 大多数镶嵌在十二经脉和奇经八脉之中, 总共有 448 种 C_{448n}^I 成体干细胞巢包裹着其母细胞 C_{448}^I 的干细胞巢[6] [7]。

干细胞巢(3+1)模型具有普适性, 君臣两类成体干细胞的软件基因型可以表示为(3+1)+X, 其中寄生性软件基因组(3+1)的活动表达, 可以是后天获得的(通过不同种类干细胞之间的相互作用), 也可以来源于母细胞的先天遗传, 后者确保蛋白质合成系统和端粒酶等能够长期稳定地发挥正常功能, 使得成体干细胞 X 具有自我更新和持续分化能力。因为佐使类成体干细胞中一般没有寄生性软件基因组(3+1)的活动表达, 蛋白质合成系统等不能长期稳定地发挥正常功能, 所以其增殖分化能力有限, 通常在干细胞巢中以处于 G0 期方式维持自身的干细胞特性, 只能保持相对较少的细胞数量[5] [6] [7]。

如何理解和确定干细胞异质性? 对 C_{448n}^I 成体干细胞而言, 首先判断其在干细胞巢君臣佐使组织体系中是什么功能角色, 即使是在同一干细胞巢中一般也具有细胞多样性, 尤其是对君主而言; 其次根据 C_{448n}^I 成体干细胞巢所隶属的经络板块, 确定君臣两类成体干细胞所对应的先天性干细胞巢(3+1)模型属于“64种→8种→1种”中的哪一种[7]。对 C_{448}^I 、 C_{64}^I 和 C_{32}^I 三大类多能干细胞而言, 一般只能从干细胞巢(3+1)模型的差异来确定其干细胞异质性。这里, 左右对称的两种造血干细胞是 32 种 C_{32}^I 多能干细胞中的成员, 造血干细胞的异质性在其增殖分化过程中如何传递的? 所产生的 C_{448n}^I 成体干细胞如何获得在君臣佐使组织体系中的角色特性?

2. 造血干细胞巢是造血组织特有的一种阿是穴

造血组织与神经(神经纤维)一样, 简单清晰地划分为一个个相对独立的细胞组织单元, 诸网状细胞的 C_{448n}^I 成体干细胞巢决定了各自统辖的细胞组织单元中细胞的结构功能及其新陈代谢。构成造血组织的细胞主要有网状细胞、脂肪细胞、成骨细胞、血管内皮细胞以及造血干细胞分化产生的各种血细胞等, 其中网状细胞及其产生的网状纤维构成最重要的网状支架。根据干细胞巢君臣佐使理论, 网状细胞的 C_{448n}^I 成体干细胞是核心组织者即为君主, C_{448n}^I 脂肪干细胞和 C_{448n}^I 造血祖细胞等为臣, 但佐使类 C_{448n}^I 成体干细胞一般不能直接由解剖得知, 这表明干细胞巢及其统辖的细胞组织单元是复杂开放的微系统。

具有君臣佐使组织体系的 C_{448n}^I 成体干细胞巢主要通过派生阿是穴的方式, 调控所统辖细胞组织单元中细胞的新陈代谢等, 特别是修复治愈可能出现的创伤。阿是穴中的 C_{448n}^I 成体干细胞一般是“臣佐使”中的成员, 主要来源于母干细胞巢中的干细胞迁移, 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[2]。根据造血干细胞巢一般被严格限制在造血组织之中, 有的能够长期稳定地存在, 造血干细胞功能异质性具有显著的时空差异特征, 彼此具有不同的增殖分化行为[8] [9], 作者认为造血干细胞巢是造血组织特有的一种阿是穴。

奇经八脉中, 阴维脉、阳维脉、带脉和冲脉的成体干细胞巢分别是以第七层次结缔组织中网状细胞、骨细胞、脂肪细胞以及红细胞的 C_{448n}^I 成体干细胞为君主[4]。作者认为, 造血组织及其对应的成体干细胞巢与中枢神经等一样划分为六个层次即第一至第六层次(表示为 C_6^I), 其中大多数网状细胞、骨细胞、脂肪细胞以及某种血细胞的 C_{448n}^I 成体干细胞隶属于同一层次, 少数网状细胞、骨细胞、脂肪细胞与血管内皮细胞和红细胞的 C_{448n}^I 成体干细胞隶属于第七层次(表示为 7), 后者平等地存在于前六个层次的干细胞巢中, 这与十二经脉等的成体干细胞巢模型[$C_6^I + (3+1) + 7$]完全一致[2]。因此有四种 C_{448n}^I 造血祖细胞(红细胞的 C_{448n}^I 成体干细胞是其中之一)在造血组织所对应的 C_{448n}^I 成体干细胞巢中同殿为臣, 换个角度说,

造血干细胞巢中, 长期造血干细胞能够定向分化产生四种 C_{448n}^1 造血祖细胞的前体细胞。

C_{448}^1 和 C_{64}^1 多能干细胞巢都具有“巢中巢”结构, 外巢均为 C_{448n}^1 成体干细胞巢, C_{448}^1 多能干细胞在内巢中能够定向分化产生外巢中君主的前体细胞, C_{64}^1 多能干细胞在内巢中则能同时定向分化产生外巢中一对君臣的前体细胞[2] [7]。虽然造血干细胞是 C_{32}^1 多能干细胞, 但是造血组织中造血干细胞巢却没有长期稳定的巢中巢结构, 只是一种分布位置受到严格限制的阿是穴, 并且不能同时产生四种 C_{448n}^1 造血祖细胞的前体细胞, 即后者之间具有竞争性和排他性, 在一定的时间内, 一般只能观察到其中的一种。

这里, 作者修改了文献[7]中对造血干细胞分类和分化的认识, 长期造血干细胞中应该存在 4 个不同的寄生性软件基因组(3 + 1)的活动表达, 短期造血干细胞中只存在 2 个不同的寄生性软件基因组(3 + 1)的活动表达, 长期造血干细胞通过不对称细胞分裂方式, 只能分化产生两种短期造血干细胞, 后者分别定向分化产生 C_{64}^1 髓系祖细胞(结缔组织第 8 类细胞)和 C_{64}^1 淋巴系祖细胞(结缔组织第 7 类细胞)。将长期造血干细胞表示为 $C_{32}^1 \cdot C_4^1$, 将短期造血干细胞表示为 $C_{32}^1 \cdot C_2^2$, C_{64}^1 髓系祖细胞和 C_{64}^1 淋巴系祖细胞与一般 C_{64}^1 多能干细胞巢中的 C_{64}^1 多能干细胞一样表示为 $C_{64}^1 \cdot C_2^2$, 也就是说 $C_{32}^1 \cdot C_2^2$ 将 2 个不同的寄生性软件基因组(3 + 1)完全遗传给 $C_{64}^1 \cdot C_2^2$, 可以根据文献[7]中的“64 种 → 8 种 → 1 种”干细胞巢模型理论来理解这种简洁高效的分化方式。同理, 将只存在 1 个寄生性软件基因组(3 + 1)的 C_{448n}^1 多能干细胞和 C_{448n}^1 成体干细胞分别表示为 $C_{448}^1 \cdot C_1^1$ 和 $C_{448n}^1 \cdot C_1^1$, 于是有造血干细胞分化链 $C_{32}^1 \cdot C_4^1 \rightarrow C_{32}^1 \cdot C_2^2 \rightarrow C_{64}^1 \cdot C_2^2 \rightarrow C_{448}^1 \cdot C_1^1 \rightarrow C_{448n}^1 \cdot C_1^1$, 其中两种 $C_{448}^1 \cdot C_1^1$ 多能干细胞、两种 $C_{448n}^1 \cdot C_1^1$ 成体干细胞分别隶属于第七层次和前六个层次之一(C_6^1)。

如何理解造血组织中的造血过程? 作者认为, 网状细胞的 C_{448n}^1 成体干细胞巢与其所辖的造血干细胞巢之间存在复杂的相互作用关系, 一些 C_{448n}^1 造血祖细胞 X_n 迁移进入造血组织的造血干细胞巢中, 成功地诱导造血干细胞分化产生高度同质化的 $C_{448n}^1 \cdot C_1^1$ 即 X_n 的前体细胞, 后者主要在 X_n 的教化培育下快速转变成为 X_n , 这等同于具有细胞功能异质性的 X_n 实现了自我扩增[7], 众多的 C_{448n}^1 造血祖细胞 X_n 将进一步在造血组织中分化产生更多的血细胞等。

同理, 冲脉的成体干细胞巢是以红细胞的 C_{448n}^1 造血祖细胞为君主, 倘若造血干细胞出现在其中, 能以一定的概率形成“巢中巢”结构, 内巢中主要是一种短期造血干细胞 $C_{32}^1 \cdot C_2^2$ 及其分化产生的 C_{64}^1 髓系祖细胞等。作者认为, 由 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1$ 产生的原始造血干细胞与短期造血干细胞 $C_{32}^1 \cdot C_2^2$ 一样, 能够在网状细胞的 C_{448n}^1 成体干细胞巢中逐渐转变为长期造血干细胞 $C_{32}^1 \cdot C_4^1$, 后者主要迁移至造血组织的造血干细胞巢(阿是穴)中, 其次迁移至冲脉的成体干细胞巢中。这里, 短期造血干细胞 $C_{32}^1 \cdot C_2^2$ 数量较多, 往来迁移也最为频繁, 因为冲脉是造血干细胞的主要集散地, 所以《黄帝内经》称之为血海[10]。

根据十二经脉的循行分布, 可以推断脊椎动物四肢骨等中的骨细胞和软骨细胞隶属于六个层次中哪几个层次, 注意四肢骨中普遍存在隶属于第七层次的骨细胞和软骨细胞[3] [4]。换个角度来看, 对指骨和趾骨中的骨髓造血组织而言, 同理可以推断其能够产生何种血细胞系, 例如手中指和无名指中的骨髓造血组织能够产生巨核细胞和自然杀伤细胞(第一层次), 足小趾中的骨髓造血组织能够产生嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞(第二层次), 手小指中的骨髓造血组织能够产生中性粒细胞和 B 淋巴细胞(第三层次), 而足中趾中的骨髓造血组织能够产生单核吞噬细胞和淋巴样树突状细胞(第四层次)。骨髓造血组织中, 脂肪细胞与血细胞之间也存在明显的竞争关系, 表现为红骨髓才具有造血能力。观察研究幼年灵长类动物指骨和趾骨内的骨髓造血组织, 可以证明或证伪上述造血干细胞分化链 $C_{32}^1 \cdot C_4^1 \rightarrow C_{32}^1 \cdot C_2^2 \rightarrow C_{64}^1 \cdot C_2^2 \rightarrow C_{448}^1 \cdot C_1^1 \rightarrow C_{448n}^1 \cdot C_1^1$ ($2 \leq n \leq 7$, 人类的 $n = 7$)。

3. 督脉主干及其分支是决定神经元再生的灵枢

十二经脉和奇经八脉是经络系统的主干, 有机体中大多数 C_{448}^1 和 C_{64}^1 多能干细胞巢镶嵌在其中, 真气

(ES 胚胎干细胞)和元气(七种 EG 胚胎干细胞)主要通过十二经脉和奇经八脉敷布全身经络,通过两条胚胎干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 和 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ ($2 \leq n \leq 7$) 分化产生 C_{32}^1 、 C_{64}^1 、 C_{448}^1 多能干细胞和 C_{448n}^1 成体干细胞,不断地重塑有机体中的各种干细胞巢,使得经络系统具有较强的自我修复能力。作者因此推断,造血干细胞巢作为“内巢”存在于冲脉的部分成体干细胞巢中不是偶然的,只有在奇经八脉中才能孕育产生具有巢中巢结构的 C_{32}^1 多能干细胞巢。

参见文献[4]中的表 1,阴跷脉和阳跷脉的成体干细胞巢分别是以第 7 层次肌肉组织第 8 类细胞与第 7 类细胞为君主,阴维脉和带脉的成体干细胞巢分别是以第 7 层次结缔组织第 4 类细胞与第 3 类细胞为君主,都不能存在与彼此君主相对应的 C_{32}^1 多能干细胞巢。阳维脉的成体干细胞巢是以第 7 层次的骨细胞为君主(结缔组织第 1 类细胞),冲脉的成体干细胞巢是以第 7 层次的软骨细胞为重臣(结缔组织第 2 类细胞),同理两者都不能存在相应的 C_{32}^1 多能干细胞巢。任脉的成体干细胞巢是以促性腺激素细胞为君主(第 7 层次上皮组织第 7 类细胞),主要功能是促使成体干细胞左右对称者通过相互作用各自获得干细胞巢(3 + 1)模型中的“1”[7],因为上皮组织第 7 类细胞与第 8 类细胞所对应的内分泌组织都具有非常明显的独立性,所以任脉中也不存在相应的 C_{32}^1 多能干细胞巢。

督脉主干循行分布于脊髓中央管和第四脑室、中脑水管以及第三脑室等区域中,督脉主干的成体干细胞巢是以卫星胶质细胞为君主(第 7 层次神经组织第 7 类细胞),有的具有长期稳定的巢中巢结构,成为与卫星胶质细胞相对应的 C_{32}^1 多能干细胞巢,内巢中存在 $C_{32}^1 \cdot C_4^1$ 和 $C_{32}^1 \cdot C_2^2$ 形式的多能干细胞,一种 $C_{32}^1 \cdot C_2^2$ 分化产生第 7 层次的卫星胶质细胞和小神经胶质细胞(神经组织第 8 类细胞),另一种 $C_{32}^1 \cdot C_2^2$ 分化产生前六个层次之一(C_6^1)的星形胶质细胞和小神经胶质细胞,四者之间同样具有竞争性和排他性。已有的研究表明,从侧脑室到第四脑室和脊髓中央管等脑室区域都存在神经干细胞(neural stem cell),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[11]。

作者曾认为中枢神经(划分为六个层次)中存在经脉 Y_n 与督脉主干互相对应平行,督脉主干中存在与君主相对应的 C_{32}^1 多能干细胞巢,直接表明经脉 Y_n 不能独立存在,督脉主干为中枢神经(C_6^1)和周围神经(7)所共有,是神经系统中独一无二的灵枢。督脉主干的成体干细胞巢中,卫星胶质细胞(7)和星形胶质细胞(C_6^1)分别为君主和诸侯王,相应存在两条君臣关系链,其中小神经胶质细胞和五类神经元分别是臣和佐使,小神经胶质细胞对其统辖的五类神经元有保护性促进等正面作用,对其他层次的五类神经元有选择性抑制等负面作用,即两条君臣关系链存在相反相成的双向选择关系[2]。根据干细胞巢君臣佐使理论,督脉主干决定了脊髓中央管、第四脑室、中脑水管和第三脑室等的产生形成,同时也参与调控中枢神经与周围神经之间的神经纤维连接,例如脊柱中诸神经反射弧的构建形成,等等。

神经嵴是脊椎动物胚胎发育过程中重要的过渡性结构,神经嵴细胞从神经管背壁分离出来,形成左右两条与神经管平行的细胞索。神经嵴就是脊索动物祖先身体中的督脉分支,一分为三,演变分化为脊椎动物后代身体中的三条督脉分支[4],后者决定了周围神经中五种神经纤维的产生形成,其中第三分支对应于副交感神经,第二分支对应于交感神经,第一分支是由三个分支组合而成,分别对应于内脏感觉神经、躯体感觉神经和躯体运动神经[2]。中枢神经与周围神经一样,有五条经脉对应于五类联络神经元构成的复杂神经网络,五条经脉都是以星形胶质细胞(第一至第六层次神经组织第 7 类细胞)为君主,其君臣佐使组织体系的构建规律大同小异。

卫星胶质细胞和星形胶质细胞在督脉主干中作为君主或者诸侯王,其干细胞异质性非常高。作者认为,督脉主干中七个层次五类神经元的 C_{448n}^1 成体干细胞与神经嵴细胞一样,具有一定的迁移、定位和转化规律,例如在高度相同相似的君主(卫星胶质细胞)调控支配下,一些第七层次五类神经元的 C_{448n}^1 成体干细胞能从督脉主干高效地定向迁移至相应的督脉分支中,并且在“佐使”角色的基础上进一步转变为“臣”的角色,同样表现为在 X_n 的教化培育下转变成为 X_n ,这就是神经元的干细胞再生机制。

4. 脊椎动物心脏的进化与心肌细胞的干细胞再生机制

参见文献[4]中的表 1, 心肌细胞(第三层次)以及冠状动脉和静脉(第一层次) [6]、肾动脉和静脉(第二层次)、脾动脉和静脉(第四层次)、肺动脉和静脉(第五层次)、肝动脉和静脉(第六层次)、卵巢(睾丸)动脉与静脉(第七层次)中的大血管平滑肌细胞均为肌肉组织第八类细胞, 与手足三阴经脉相对应, 划分为七个层次。这里, 手少阴心经和手太阳小肠经隶属于第三层次, 心肌细胞与中脑以及肠神经系统中的神经元和神经胶质细胞也都隶属于第三层次, 心肌细胞与神经元一样属于永久性细胞(permanent cells), 后者不能再生或者再生能力很弱, 心肌干细胞(cardiac stem cell)和心肌祖细胞(cardiac progenitor cell)的存在及其对成体心脏的意义目前仍然存在争议。

自两栖类动物始, 第一、第三和第五共三个层次的肌肉组织第八类细胞共同参与了心脏的产生形成, 两栖类动物的心脏为两心房和一心室, 血液循环是不完全的双循环(体循环和肺循环), 心肌细胞再生能力一般较强(如蝾螈)。爬行类动物的心室具不完全分隔, 血液循环是尚不完善的双循环。鸟类和哺乳类动物的心脏为两心房和两心室, 血液循环是完全的双循环, 心肌细胞再生能力一般很弱(如人类) [12]。心脏主要由心肌细胞组织构成, 与其他六个层次的大血管(如肺动脉和肺静脉)相对比, 进化等级越高的脊椎动物心脏结构越复杂。

在文献[3]中, 作者指出 C_{448}^I 多能干细胞分化产生 n 个进化等级的 C_{448n}^I 成体干细胞($2 \leq n \leq 7$, 人类的 $n = 7$), 其干细胞巢从低等级到高等级依序叠加组合形成 n 个等级链($1 \sim 1$ 、 $1 \sim 2 \cdots \cdots 1 \sim n$), 提出经络系统形成和演化的板块构造说, 认为板块 $1 \sim n$ 是经脉、络脉的高级组成单位。在文献[4]中, 作者指出 C_{448n}^I 成体干细胞划分为 A 和 B 两类, A 类对应的经络板块为 $1 \sim n$, B 类对应的经络板块为 $1 \cdot 1 \sim n \cdot n$, 不同进化等级的 B 类成体干细胞独立平等地拥有一种干细胞巢($3 + 1$)模型, 第一等级成体干细胞不再拥有 n 种不同的干细胞巢($3 + 1$)模型。在文献[7]中, 作者提出先天性干细胞巢模型“64 种 \rightarrow 8 种 \rightarrow 1 种”假说, 认为先天性干细胞巢($3 + 1$)模型的组合规律是对特定的经络板块而言的, 不是仅仅针对特定进化等级的成体干细胞而言的, 是同一经络板块内不同进化等级的 C_{448n}^I 成体干细胞共同遵循的。

经络板块说能够解释两栖动物祖先的五趾型附肢如何进化成为人类的四肢骨, 参见文献[3]中的表 2, 其中锁骨对应于第一板块, 乌喙骨对应于第二板块, 肩胛骨和髌骨应是由第一板块、第二板块(如喙突)和第三板块对应的骨骼组合形成, 坐骨和耻骨也是由第一板块和第二板块对应的骨骼组合形成。经络板块说能够简单解释大脑新皮层的产生与演变, 特别是“垂直柱可能是构成大脑皮质的基本功能单位” [3]。作者认为, 心肌细胞与神经元都属于永久性细胞等, 暗示了人类的心脏与大脑有着相同的进化规律。

根据经络板块说和干细胞巢君臣佐使理论, 以有胎盘类动物如人类的心脏为例, 与右心房连接的上腔静脉和下腔静脉的特定片段含有全部七个进化等级的大血管平滑肌细胞(七个层次肌肉组织第 6 类细胞), 对应于第七板块 $1 \sim 7$; 右心房中包含连接上腔静脉的特定功能区域和包含连接下腔静脉的特定功能区域 A 均含有全部七个进化等级的心肌细胞(第三层次肌肉组织第 8 类细胞), 对应于第七板块 $1 \sim 7$ 。同理, 由左心室发出的特定主动脉片段含有第一至第六共六个进化等级的大血管平滑肌细胞(七个层次肌肉组织第 6 类细胞), 对应于第六板块 $1 \sim 6$; 左心室中包含连接主动脉的特定功能区域 B 含有第一至第六共六个进化等级的心肌细胞, 对应于第六板块 $1 \sim 6$ 。

右心室发出的肺动脉干特定片段含有第一至第四共四个进化等级的大血管平滑肌细胞(第五层次肌肉组织第 8 类细胞), 对应于第四板块 $1 \sim 4$; 右心室中包含连接肺动脉干的特定功能区域 C 含有第一至第四共四个进化等级的心肌细胞, 对应于第四板块 $1 \sim 4$ 。左心房接入的四个肺静脉特定片段含有第一至第五共五个进化等级的大血管平滑肌细胞, 对应于第五板块 $1 \sim 5$; 左心房中包含连接肺静脉的四个特定功能区域 D 都含有第一至第五共五个进化等级的心肌细胞, 对应于第五板块 $1 \sim 5$ 。

人类心脏的右心耳、左心耳以及心尖和肩胛骨、髌骨一样，主要是由第一板块、第二板块和第三板块分化产生的心肌细胞组织组合而成。人类心脏的房间隔对应于第六板块 1~6，室间隔对应于第五板块 1~5。人类心脏的房室隔右侧面隶属右心房，对应于第六板块 1~6；人类心脏的房室隔左侧面则属左心室流入道后部和流出道前部，对应于第五板块 1~5。又如窦房结对应于第七板块 1~7，窦房结含有全部七个进化等级的心肌细胞，自动节律性最高，位于上腔静脉和左心耳交界的界沟，调控整个心脏节律性收缩；房室结对应于第六板块 1~6，房室结含有第一至第六共六个进化等级的心肌细胞，位于房室隔下部右侧心内膜深面，其功能是将窦房结传来的冲动传至心室，等等。

左右心耳和心尖除外，人类的心脏和大脑新皮层中，诸基本结构功能区分别是以第四板块、第五板块、第六板块和第七板块(共四色)为其灵枢而划分的，心脏的结构功能区分布图(四色地图)显然比大脑新皮层的结构功能区分布图简单得多，左右心房和左右心室各自具有自身特有的四色地图，参见数学中的四色定理。必须指出，左心房和左心室中的心肌组织有较为明显的左右之分，相应地接入左右两对肺静脉以及能够发出左体动脉弓(哺乳类)或者右体动脉弓(鸟类)；右心房和右心室中的心肌组织没有出现左右分离，上腔静脉和下腔静脉以及肺动脉干也相应地没有出现左右分离。左右心房接入的静脉(包括冠状静脉)和左右心室发出的动脉(包括冠状动脉)不能在相邻的不同结构功能区之间迁移变化，即使发生主动脉与肺动脉干易位等非正常现象，也必须满足经络板块说，即成体干细胞等级链相同的不同板块才能并联组合形成一个大板块——作为一个整体，在同一区域内共同参与组织器官的构建[3]。

三百多年前，英国医师 Richard Lowerv 发现心脏的心肌纤维是以螺旋形态扭在一起的。二十世纪七十年代，西班牙医生 Francisco Torrent-Guasp 提出心肌带理论：心肌组织形成的心肌带经过 3 次螺旋扭曲形成一个“8”字形的莫比乌斯环结构[13]。心脏的主要功能之一是提供血液循环的动力，这里不妨认为右心房和左心室主要为体循环提供动力，上下腔静脉(鱼类心脏的静脉窦)与主动脉直至有袋类哺乳动物都对应于相同等级的经络板块，两者只是简单地被插入的右心房和左心室隔断；同理，左心房和右心室主要为肺循环提供动力，肺静脉与肺动脉直至爬行类动物都对应于相同等级的经络板块，两者只是被插入的左心房和右心室隔断。因为体循环与肺循环是协同进化的，所以心脏中存在一个 8 字形的莫比乌斯环结构，将前述心脏中存在内在联系的四个功能区域 ABCD 组合成为一个不可分割的整体。

在脊椎动物胚胎发育进化过程中，高等级经络板块是由低等级经络板块严格依进化产生顺序突变转化而来[3]，经络板块转化链为鱼类的第二板块→两栖类动物的第三板块→爬行类动物的第四板块→鸟类的第五板块→有袋类哺乳动物的第六板块→有胎盘类哺乳动物的第七板块，先天性干细胞巢模型“64 种→8 种→1 种”假说指出了有胎盘类哺乳动物经络系统中第一板块至第七板块之间的区别与联系。作者认为，左右心耳和心尖中一般存在数量较多的第一、第二和第三进化等级的 C_{448n}^I 心肌干细胞，其在进化史上始终具有较强的扩增能力，例如蝾螈的心肌再生能力特别强[14]，与心脏神经嵴细胞一样[15]，后者划分为第一和第二进化等级，能够迁移进入心脏的其他经络板块中，从而间接地实现一些心肌干细胞再生。

因为寄生性软件基因组(3 + 1)等在细胞分裂过程中极易被删除或者被关闭，所以心肌细胞、神经元和骨骼肌细胞的 C_{448n}^I 成体干细胞在各自干细胞巢中细胞分裂次数一般极其有限，不能通过自我增殖方式维持细胞数量，主要是将迁移来的同类干细胞(半成品)教化培育为自己的克隆版本(成品)。督脉主干及其分支是决定神经元再生的灵枢，同理，阴跷脉(阳跷脉)也是调控红肌纤维(白肌纤维)再生的灵枢之一，红肌纤维(白肌纤维)的 C_{448n}^I 成体干细胞在阴跷脉(阳跷脉)的干细胞巢中同样为臣。

《黄帝内经·脉度》曰：阴脉荣其脏，阳脉荣其腑，如环之无端。阴跷脉是七个层次肌肉组织第八类 C_{448n}^I 成体干细胞的集散地，主要调控冠状动脉和静脉(第一层次)、肺动脉和静脉(第五层次)中大血管平滑肌细胞以及心肌细胞(第三层次)的再生。此外， C_{448}^I 多能干细胞巢是经脉、络脉的高级组成单位，心肌

细胞的 C_{448}^I 多能干细胞巢也是 C_{448n}^I 心肌干细胞的重要来源地, 膻中穴作为人体中最大的、功能最复杂的 C_{448}^I 多能干细胞巢群落, 就含有一个心肌细胞的 C_{448}^I 多能干细胞巢[6]。

5. 奇经八脉与干细胞巢君臣佐使理论

干细胞巢决定了干细胞异质性, 即使是最复杂的正常干细胞巢, 也只能同时存在“君与臣”和“臣与佐使”两级君臣组织体系[7]。这里, 督脉主干与其分支之间的内在联系等促使作者认识到, 在干细胞巢君臣佐使组织体系中, 君与佐使两类成体干细胞之间也存在直接的联系, “臣与佐使”两者中相应的软件基因组等一般以君臣连锁方式一起寄居于“君主”成体干细胞中, 决定了君主的细胞多样性。

三种 C_{448n}^I 成体干细胞 X、Y 和 Z 在干细胞巢 X 中构成两级君臣关系, 君主 X 的软件基因型可以简单表示为 $(3+1)+Xyz$, 其中 y、z 分别表示来自臣 Y 和佐使 Z 的寄生性软件基因组, 同理, 臣 Y 的软件基因型表示为 $(3+1)+Yzj$, 因为君与臣的软件基因型表现形式是完全相同的, 所以两者都能分化产生分化性衍生细胞, 共同构建干细胞巢 X 所统辖的细胞组织单元; 佐使 Z 不能分化产生分化性衍生细胞, 其软件基因型表示为 Zj , j 表示来自成体干细胞 J 的寄生性软件基因组。虽然 Z 和 J 也存在“君臣”关系, 但是 J 一般不会长期生存于干细胞巢 X 中, J 可能来源于其他干细胞巢(因而能够具有复杂的软件基因型), 也可能来源于 $C_1^I \rightarrow C_{32}^I \rightarrow C_{64}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ 和 $C_7^I \rightarrow C_{4m}^I \rightarrow C_{448}^I \rightarrow C_{448n}^I$ ($2 \leq n \leq 7$) 两条胚胎干细胞分化链(因而具有最简单的软件基因型 J), 这表明干细胞巢是复杂开放的微系统。

X 成体干细胞与其先天性干细胞巢 $(3+1)$ 模型涉及的 4 种成体干细胞互为平等关系, 与其他六个层次的六种成体干细胞 C_6^I 是更为明显的平等关系(有的为先天性干细胞巢 $C_6^I + (3+1)$ 模型)。干细胞巢君臣佐使理论揭示的是君臣之间的不平等关系, 表现为君主 X、臣 Y 和佐使 Z 三者的软件基因型都被严格地限定, 其中与宿主存在君臣连锁关系的寄生性软件基因组是最稳定的(例如不会在细胞分裂时被删除), 倘若成体干细胞 X 和 Y 能长期生存在其他种类的成体干细胞巢中, 则不能平等地作为臣或者佐使, 只能是 X 为臣和 Y 为佐使, 即两者仍然为君臣关系。

正常的干细胞巢中, 一种成体干细胞在君、臣和佐使三种角色之中只能选择一种, 并不能兼有两种甚至三种角色, 例如第七层次五类神经元在督脉主干中为佐使, 而在督脉分支中则为臣, 督脉主干及其分支都是以卫星胶质细胞为君主, 这说明君主与佐使之间是弱关联的君臣关系, 后者在不同经脉或络脉的干细胞巢中可以转变为强关联的君臣关系。

奇经八脉中, 督脉除外, 任脉和冲脉等七脉的成体干细胞巢与 C_{448}^I 多能干细胞巢一样, 唯有君主(软件基因型为 $(3+1)+Xyz$) 能分化产生分化性衍生细胞, 主要弥散分布在一些关联的细胞组织中[7], “臣”的软件基因型则为 Yzj (或者 Yz) 形式, 即与佐使 (Zj) 一样, 也不能分化产生分化性衍生细胞, 作者认为七脉中众多的不同种类干细胞之间复杂的相互作用, 使得“臣”的先天性干细胞巢 $(3+1)$ 模型不能稳定地遗传表达。换个角度来理解, 在督脉主干及其分支内, 产生神经元的 C_{448n}^I 成体干细胞自我增殖能力微弱, 可以认为处于临界点附近(必然要求其分化性衍生细胞即神经元为永久性细胞), 以及神经嵴细胞迁移、定位和分化的复杂多样性[16], 使得督脉主干及其分支的功能行为特征与七脉非常接近, 因而中医将督脉与七脉并称为奇经八脉。

参考文献

- [1] 马思思, 贾春华, 郭璠. 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://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2157.2019.02.001>
- [2] 张建新. 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[J]. 中医学, 2021, 10(3): 291-303. <https://doi.org/10.12677/TCM.2021.103040>
- [3] 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>
- [4] 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. <https://doi.org/10.12677/TCM.2021.101008>
 - [5] 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. <https://doi.org/10.12677/TCM.2019.82019>
 - [6] 张建新. 多能干细胞巢群落的起源进化及其在经络系统中的功能——浅析中医十二经脉的五输穴和任脉的膻中穴[J]. 中医学, 2021, 10(5): 707-715. <https://doi.org/10.12677/TCM.2021.105098>
 - [7] 张建新. 中医经络系统中肿瘤干细胞及其干细胞巢的起源与进化——脊椎动物干细胞巢模型的演变及其意义[J]. 中医学, 2022, 11(4): 551-563. <https://doi.org/10.12677/TCM.2022.114078>
 - [8] Crisan, M. and Dzierzak, E. (2017) The Many Faces of Hematopoietic Stem Cell Heterogeneity. *Development*, **143**, 4571-4581. <https://doi.org/10.1242/dev.114231>
 - [9] Ye, H., Wang, X., Li, Z., et al. (2017) Clonal Analysis Reveals Remarkable Functional Heterogeneity during Hematopoietic Stem Cell Emergence. *Cell Research*, **27**, 1065-1068. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.64>
 - [10] 张建新. 探讨使用表达荧光蛋白的 ES 胚胎干细胞验证中医经络学说——干细胞巢及其群落就是经络系统的腧穴[J]. 中医学, 2022, 11(5): 804-812. <https://doi.org/10.12677/TCM.2022.115115>
 - [11] 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>
 - [12] Cutie, S. and Huang, G.N. (2021) Vertebrate Cardiac Regeneration: Evolutionary and Developmental Perspectives. *Cell Regeneration*, **10**, 6. <https://doi.org/10.1186/s13619-020-00068-y>
 - [13] Chang, H.B., Liu, Q.H., et al. (2022) Recreating the Heart's Helical Structure-Function Relationship with Focused Rotary Jet Spinning. *Science*, **377**, 180-185. <https://doi.org/10.1126/science.abl6395>
 - [14] Eroglu, E., Yen, C.Y.T., Tsoi, Y.L., et al. (2022) Epicardium-Derived Cells Organize through Tight Junctions to Replenish Cardiac Muscle in Salamanders. *Nature Cell Biology*, **24**, 645-658. <https://doi.org/10.1038/s41556-022-00902-2>
 - [15] Chen, W., Liu, X., Li, W., et al. (2021) Single-Cell Transcriptomic Landscape of Cardiac Neural Crest Cell Derivatives during Development. *EMBO Reports*, **22**, e52389. <https://doi.org/10.15252/embr.202152389>
 - [16] Tang, W. and Bronner, M.E. (2020) Neural Crest Lineage Analysis: From Past to Future Trajectory. *Development*, **147**, dev193193. <https://doi.org/10.1242/dev.193193>