科学通报 2024 年 第 69 卷 第 1 期: 17 ~ 29
香山科学会议专栏 评 述
第738次学术讨论会·多学科交叉融合与整合药理学发展

基于生物网络的中医药学原理探索

谌攀, 吴博文, 张鹏, 李梢*

清华大学自动化系, 清华大学北京市中医药交叉研究所, 北京信息科学与技术国家研究中心, 北京 100084
* 联系人, E-mail: shaoli@mail.tsinghua.edu.cn

2023-07-23 收稿, 2023-10-11 修回, 2023-10-12 接受, 2023-10-13 网络版发表
国家自然科学基金(T2341008, 62061160369, 81225025)、安徽省中医药科技攻关专项(202303a07020001)和中国博士后科学基金(2023M732018)资助

摘要 中医药生物学基础不清、方剂作用机制不明、缺乏符合中医药整体特点的研究方法学体系是中医药现代化研究面临的关键瓶颈. 随着信息学与系统生物学等新兴学科的发展, 以生物网络为切入点开展中医药学与人工智能、大数据、信息学等前沿科学技术的交叉研究, 成为探索中医药科学原理、促进中医药现代化的重要途径. 基于生物网络的“网络靶标”理论有望突破宏微观内在关联解析的鸿沟, 实现还原论和整体论的有机融合, 架起传统中医与现代医学研究桥梁, 成为探索中医药学原理的突破口之一. “寒、热”等中医药核心诊疗概念、治未病等中医特色理论的科学内涵阐明是解读中医药学原理的重要组成部分. 本文基于李梢课题组的研究, 综述了基于生物网络的中医药研究理论与技术方法, 及其应用于“寒、热”“治未病”等中医特色理论的病证结合科学原理探索所取得的进展, 以期为利用现代科学技术解读中医药学原理, 促进中医药现代化提供参考.

关键词 中医药学原理, 生物网络, 寒热证候, 治未病, 网络靶标

用现代科学解读中医药学原理是振兴发展中医药的迫切需求. “寒、热”等中医药核心诊疗概念、治未病等中医特色理论的科学内涵有待进一步阐明, 从而提升中医药防病治病能力, 促进中医药振兴发展. 病证结合的科学基础不清、方剂作用机制不明、缺乏符合中医药整体特色的研究方法学体系是中医药现代化研究的关键瓶颈. 中医药防治疾病的优势和特点是基于整体思维对疾病进行系统调节. 如何将中药物质基础与复杂的病证相关联, 从而系统解析中医药防治疾病的“功效-物质”关系, 打开中医防治疾病的黑箱, 是推动中医药现代化的关键所在. 然而, 以往的还原、试错研究方法难以满足中药方剂化学成分与机体生物系统间相互复杂关系的研究需要, 亟须建立符合中医药整体特点的新理论与新方法. 随着生物医药大数据爆发以及高通量技术和人工智能的应用, 现代医学研究范式发生了革命性的变化, 也为中医药研究的新理论、新方法发展带来了新的契机, 涌现出以“网络靶标”为代表之一的中医药科学研究原创理论[1,2]. “网络靶标”理论有机融合了传统中医的整体论和现代医学的还原论, 促进了中医药学与人工智能、大数据、生物计算等前沿科学技术的交叉研究, 为以生物网络为切入点探索中医药学科学原理提供了一种新途径. 本文从基于生物网络开展中医药学原理研究的理论方法, 再到中医核心诊疗概念“证”的生物学基础研究, 以及在证候生物学基础上对中医治未病原理的研究展开论述, 期望为从生物网络的角度探索中医药学原理提供理论依据与实践参考.

引用格式: 谌攀, 吴博文, 张鹏, 等. 基于生物网络的中医药学原理探索. 科学通报, 2024, 69: 17–29
Chen P, Wu B W, Zhang P, et al. Biological network-based exploration of the principles of traditional Chinese medicine (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 17–29, doi: 10.1360/TB-2023-0730

© 2023《中国科学》杂志社

1 “网络靶标”理论与关键技术平台: 融合宏微观信息探索中医药学原理的突破口之一

1.1 “网络靶标”理论

中医药治疗注重整体观、动态观、辨证观, 用药具有复方特色, 药效物质基础组成复杂, 是通过多成分和多途径发挥作用. 中医药治疗的这种整体效应使其治疗一些复杂疾病具有独特优势, 但也使中医药科学内涵难以说清楚、讲明白. 随着现代医学对疾病的深入认识, 催生了精准医学的概念, 即在疾病新分类基础上循病施治[3]. 中医治疗的辨证论治、同病异治和异病同治观念与当前的个体化治疗和精准医学理念高度契合. 因此, 对中医证候的生物学基础阐明是助推中医药精准诊疗的关键. 系统生物学的发展表明, 复杂疾病可能无法通过干预单个节点来进行有效治疗, “一种药物、一个靶点、一种疾病”的研究模式已经难以满足当前的药物研发需求[4]. 在生物医药大数据、人工智能蓬勃发展的时代背景下, 以生命科学、信息科学与医学交叉融合的复杂生物网络研究受到越来越广泛的关注. 2017年, 美国科学院院士Loscalzo等发表观点文章, 认为医学研究需要从长期的还原论“重归整体”[5]. 其中一个重要的转变是从生物分子网络的角度认识疾病的发生发展与防治越来越受到关注, 并催生了网络生物学[6]、网络医学[7]、系统医学[8]、网络药理学[4]等概念和研究方向.

然而, 中医诊疗的整体理念在长时期内主要停留在哲学思辨和经验的层面, 缺乏对生命微观本质的认识. 而还原论指导下的现代生命科学研究则往往是局部和分离的, 缺乏对微观信息的系统认识. 如何突破还原论局限, 跨越宏观与微观的鸿沟, 深入认识中医药学原理本质, 是当前中医药发展面临的关键难题. 针对上述难题, 李梢在1999年率先提出了中医药与生物分子网络关联的假说[9], 在此基础上于2002年提出药物调节机体生物分子网络概念[10], 由此开始了一系列从生物网络角度整体解析中医药复杂系统的探索研究, 并提出了“网络靶标”原创理论[1]. “网络靶标”是指在生物网络中, 能够机制性关联药物与病证, 并定量表示药物整体调节作用机理的网络关键环节, 包括关键分子、通路或模块等. 网络靶标理论将宏-微观信息有机结合, 以生物网络为基础来理解病证相关复杂生物系统, 从网络系统调控的角度研究病证与药物的干预机制, 体现了从还原论到系统论的迈进.

1.2 基于“网络靶标”理论的关键技术平台

李梢课题组研制的基于网络靶标理论的中西医药分子网络导航系统(UNIQ系统)[11]是全球首个人工智能赋能的网络靶标分析平台(图1), 也是当前人工智能应用于中医药研究的代表性成果之一. 该系统创建了中西医表型、生物分子网络、中西药物的“关系推断”核心算法[12~16], 其中以CIPHER、drugCIPHER为代表的

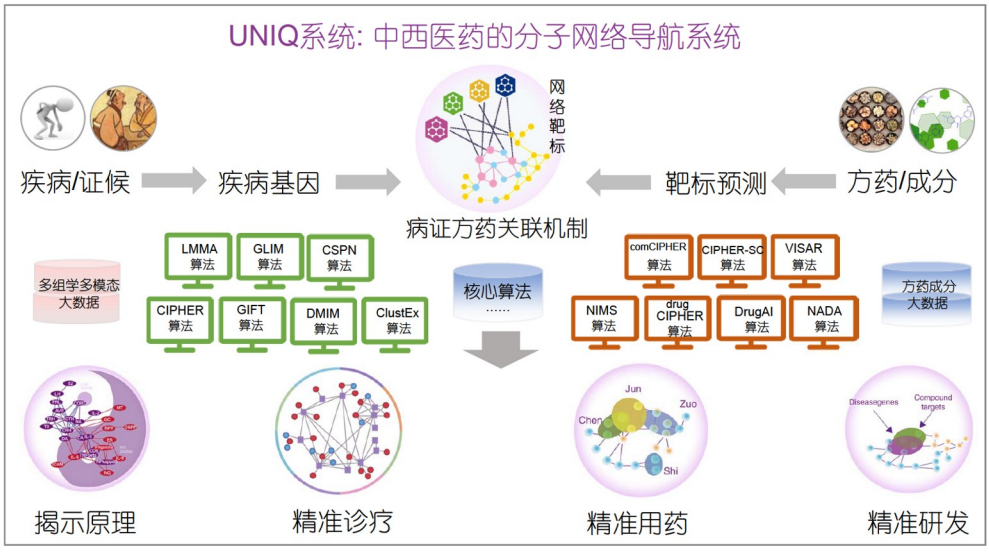


图 1 (网络版彩色)UNIQ系统关键技术平台
Figure 1 (Color online) Key technology platform based on the UNIQ system

算法分别实现了同时期国际最高精度的致病基因、药物靶标预测[17,18]. 在系列核心算法的基础上, 将病证和药物准确“定位”于分子水平, 计算预测药物组合与协同干预模块, 并实现“表型-组织-细胞-分子”等多层次信息的跨尺度系统整合[19,20], 进而全景式解析中西医表型-细胞-分子-中西药物之间的关系[21]. UNIQ系统从病证结合的生物网络角度实现了病-证-方-药关联机制的系统解析, 建立基于网络靶标的病证结合科学基础解析关键技术, 并应用于病证结合的精准诊疗、精准用药与精准研发等方向. 网络靶标理论跨越了宏微观内在关联解析的鸿沟, 促进了传统中医与现代医学的融合, 为探索中医药学原理提供了理论基础, UNIQ系统则为“网络靶标”理论的落地应用提供了关键技术支撑平台.

2 从分子水平和系统层次阐释中医证候生物学基础

2.1 从代谢-免疫平衡探讨寒、热的生物学基础

寒、热是中医药的核心诊疗概念, 反映了机体阴阳偏盛偏衰、病邪属阴属阳的基本性质. 《黄帝内经》记载“寒者热之, 热者寒之”. “寒证”“热证”是八纲辨证中一对重要内容, 也是中医辨证治病的纲领, 其生物学基础的阐明将对解读中医药学原理具有示范意义, 能够更好地指导临床诊断、治疗与选方用药. 越来越多的研究表明, 寒、热证的生物学基础是以人体代谢-免疫网络的失衡为基本特征[22~24], 在代谢-免疫网络的框架下进一步开展中医药寒热科学原理的研究是未来的研究方向之一. 代谢-免疫网络中不同的调节过程汇聚在共同的关键环节上, 包括单个分子和生物学过程, 这些共同的节点枢纽是调节寒热平衡的潜在靶点. 阐明寒热证候的代谢-免疫特征, 有助于推动在辨证寒热证候的基础上发现新的靶标, 进一步促进中医药精准诊疗.

在不同的生理和疾病状态下, 代谢过程与免疫细胞的功能和命运高度交织在一起. 免疫细胞主要包括6种代谢途径: 糖酵解、三羧酸循环、磷酸戊糖途径、脂肪酸氧化、脂肪酸合成和氨基酸代谢[25]. 代谢过程可以触发和调节免疫细胞的分化以及它们在不同生理和疾病状态下的功能. 例如, 氨基酸代谢, 尤其是色氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、甘氨酸和精氨酸, 对T细胞分化和巨噬细胞极化至关重要[26,27]. 氧化代谢的增强会驱动巨噬细胞活化, 脂质代谢则控制巨噬细胞和T淋巴细胞的可塑性, 亦对免疫细胞活化、分化和功能产生影响. 例如, 脂质β氧化的增强也可以诱导巨噬细胞中的抗炎表型, T淋巴细胞增殖高度依赖于糖酵解和脂质β氧化降解以获取能量[28]. 碳水化合物和氨基酸代谢被认为是先天免疫细胞活化的标志[29]. 葡萄糖代谢和有氧糖酵解驱动经典巨噬细胞活化, 可满足活化的T细胞的代谢需求, 以支持生长、增殖和效应功能所需的能量和生物合成需求, 但过量的葡萄糖摄取会促进过度活跃的免疫反应和免疫病理[30]. 又如, 瘦素作为联系新陈代谢和免疫系统之间纽带, 是炎症和免疫激活的标志物, 也是代谢-免疫平衡的潜在靶标[31,32]. 相关研究亦有报道寒热中药对代谢-免疫相关分子和通路的调控作用, 发现寒性中药下调了精氨酸和脯氨酸代谢、色氨酸代谢和三羧酸循环, 而热性中药则呈现相反趋势[33]. Li等人[34]报道短期的温热药与长期的寒凉药干预均对糖脂代谢产生特异性调节. 例如, 口炎清颗粒在滋阴清热方面的功效主要是由于其对代谢-免疫网络关键枢纽——色氨酸代谢的调节作用[35,36]. 因此, 寒热中药可能通过对机体代谢的干预, 进而改变免疫细胞的激活和功能来发挥清热、散寒等功效. 然而, 目前的研究大多只观察到寒热证中代谢-免疫网络的扰动, 表明代谢-免疫失衡与寒热证的表型有关, 但其潜在机制仍需更深入地研究. 在今后的研究中, 将利用基于生物网络的人工智能和大数据挖掘, 从代谢-免疫平衡的角度进一步深入剖析寒热证的网络机制, 以促进中医寒热理论的研究. 而代谢-免疫网络中不同调控过程交汇的枢纽节点是寒热证的潜在标志物, 也是深入揭示中医寒热证分子网络机制的可能突破口之一.

2.2 寒、热证生物分子网络与标志物

寒、热等中医药核心诊疗概念的科学内涵阐释是解读中医药学原理的重要组成部分. 随着网络医学、网络药理学等的发展, 从生物分子网络的角度研究中医药寒、热的科学内涵得到了进一步发展. 本课题组较早地以生物分子网络为切入点对寒、热证的生物学基础进行了长期的探索研究, 率先从典型的寒、热辨证表型信息出发, 构建寒、热证生物分子网络[24], 通过网络功能分析, 发现寒证生物分子网络以激素相关功能模块为主, 热证的生物分子网络以细胞因子相关功能模块为主, 为寒、热证提供了现代生物学诠释. 通过对4575例寒证患者的筛查, 对其中一个包含16位患者

的寒证家系进行基因表达谱检测，发现寒证的分子网络能较好地刻画该家系患者能量代谢降低的特征，进一步验证了寒、热证生物分子网络[22].

针对寒、热证典型的胃炎，对81例慢性胃炎寒证、热证患者的胃组织和血液等样本开展研究，利用关系推断方法建立胃炎中西医表型相关生物分子网络，揭示胃炎寒、热证相关的代谢-免疫网络失衡的分子特征和寒、热证网络失衡的生物标志，发现慢性胃炎寒证患者T细胞耗竭、能量代谢降低，而热证患者具有活性氧(reactive oxygen species, ROS)与脂代谢增强、炎症损伤加剧的特征[23]. UNIQ系统核心算法在寒热证相关标志物的发掘方面亦取得了系列进展，进一步提升了中医诊疗水平. 将中医舌诊和宏基因组测序相结合开展舌苔微生物组研究，绘制了慢性胃炎寒证、热证患者的特异性舌苔菌群网络，发现胃炎寒证、热证患者的舌苔微生物特征，其中简明弯曲杆菌(*Campylobacter concisus*)等微生物的丰度在正常到胃癌前病变的过程中逐渐升高，与胃炎癌转化不同阶段具有相关性[37,38]. 舌苔微生物与口干、口苦等胃炎中医症状具有相关性，有望成为一种无损、个性化、适于监测胃炎癌转化的新型生物标志物.

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)被中医归为“痹证”范畴，主要分为风寒湿痹证和湿热痹阻证. RA寒证生物分子网络以内分泌相关功能模块为主，RA热证生物分子网络以细胞因子相关功能模块为主[24]. 寒、热证网络的若干关键节点分别是热性、寒性方剂干预的潜在靶点，通过观测寒、热方剂干预炎症大鼠的生物效应，发现热性方剂温络饮主要作用于寒证网络中皮质激素等关键节点，寒性方剂清络饮则主要作用于热证网络中VEGF、TNF等关键节点，与中医“寒者热之、热者寒之”的辨证治疗原则一致[24]. 再从病证结合角度切入，发现新冠病毒导致关节痛的证据，其机制与热证网络存在重合，并发现清热益气方药改善冠状病毒感染导致关节痛的临床证据，被纳入WHO临床指南[39,40]. 此外，Chen等人[41]对RA寒热证患者差异表达基因构建相互关联网络，网络分析表明RA寒、热证的核心网络模块涉及脂肪酸代谢中的氧化还原、小G蛋白信号通路和T细胞增殖等功能. Lu等人[42]通过研究RA寒、热证患者和健康志愿者$CD4^+$ T细胞的基因表达谱，发现RA寒、热证的生物标志物包括HSPA8、PRKAA1和LSM6，与I-κB激酶/NF-κB级联和脂肪酸代谢有关. 总体而言，从病证结合的生物分子网络调节角度进一步揭示了部分寒热中药方剂治疗RA的作用机制，为辨证论治基本原则下的“异病同治”“同病异治”提供了客观依据(图2).

在其他辨证寒热的疾病研究中，胰腺癌湿热证高风险基因以及胰腺癌预后和精准化疗标志物的发现[43]是一项具有代表性的研究，通过构建出胰腺癌热证相关分子网络，从分子网络中筛选出胰腺癌热证预后标志物网络模块，优化出一组由5个关键节点组成的预后标志物组合，再经过北京协和医院等多中心临床验证，发现该标志物组预后效果显著优于现有标志物. Liu等人[44,45]基于miRNA网络研究肝炎肝胆湿热证向肝郁脾虚证转化的动态调控网络机制与标志物，发现纤溶酶原和凝血因子XII在证候演变过程中发生显著变化，鉴定出一组内核miRNA可作为潜在的肝炎证候演变生物标志物，有助于评估肝炎证候的演变趋势. Li等人[46]通过加权基因共表达网络分析方法揭示，血热型银屑病的发生与树突状细胞和淋巴细胞相关的炎症激活以及NK细胞和B细胞相关的异常防御反应有关. 综上，整体上寒证表现为能量代谢下降、免疫功能减弱，热证则表现为脂质代谢增强、炎症损伤加剧，而胃炎、RA等辨寒热的不同疾病，其寒热证候的生物基础又表现出相应的特异性，这也体现了中医“异病同治”“同病异治”的科学内涵. 以能量代谢-免疫调节网络失衡为特点的寒热证生物学基础的揭示，为病证结合的重大疾病中西医防治提供了新切入点.

2.3 基于病证生物网络的中药精准药用

通过对典型的寒热方药和药味的传统功效分析，挖掘包括清热、散寒方剂的调控机制，有助于促进中药精准用药. 中医往往利用药物的偏性进行调节，Liang等人[47]基于生物分子网络发现热性中药倾向于调节炎症和免疫，而寒性中药倾向于调节细胞生长、增殖和发育相关生物学过程. 以胃炎为例，寒、热证的生物学基础的差异是胃炎辨证治疗个体化和精准化的科学依据. 胃复春片、摩罗丹是临床上胃炎常用中成药，胃复春片用于慢性浅表性胃炎属脾胃虚弱证者，摩罗丹用于慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎(伴肠化，轻中度异型增生)脾胃湿热者. 胃复春片能增加$CD4^+$ T细胞比例，降低$CD8^+$ T细胞和巨噬细胞比例，调节Toll样受体信号通路，增强机体免疫功能[48]. 而摩罗丹能通过调节以肉毒碱棕榈酰基转移酶1A为代表分子介导的脂肪酸β氧化，抑制脂肪酸分解，促进脂滴聚集，减轻炎

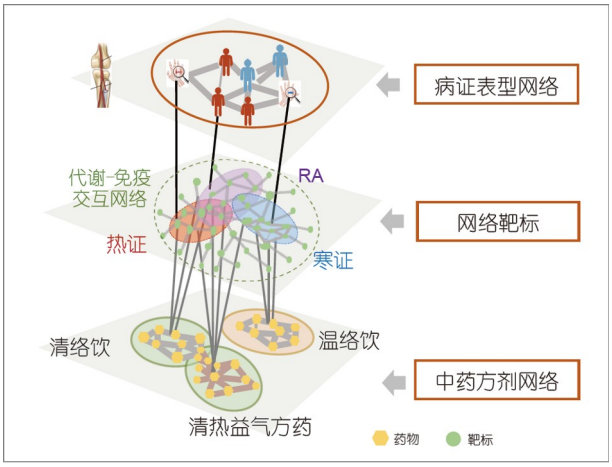


图 2 (网络版彩色)RA寒热证生物分子网络与寒热方药网络调节机制

Figure 2 (Color online) Biomolecular network of Cold and Hot syndromes of RA and the network-based regulatory mechanisms of the TCM formula with Cold or Hot properties

症[49]. 基于此, 两种用于胃炎治疗中成药适用证型不同的科学依据得以阐明, 推动了中医药治疗胃病的精准用药. 亦有文献报道, 改良四君子汤可改善慢性萎缩性胃炎脾虚证的病理变化, 缓解倦怠乏力症状, 但对慢性萎缩性胃炎湿热证疗效欠佳, 进一步说明了寒、热辨证的合理性[50].

其他从生物网络的角度研究中药清热、散寒功效整体机制亦取得了进展. 对散寒名方桂枝茯苓胶囊的物质-功效研究发现其抑制环氧合酶2、调节内分泌激素的作用, 辨识了芍药苷等功效代表成分, 为该品种"标本兼治"原发性痛经提供了核心物质-功效依据[51]. 通过"表型-分子-药物"的多层网络联合模块分析方法, 解析了滋阴方剂六味地黄方的网络调节机理, 发现该方治疗的疾病具有统计上显著的相似表型, 而且这些联合模块富集于代谢、免疫等多种通路, 由此对六味地黄方"滋阴"传统功效和临床上"异病同治"机理给出阐释[52]. 从病证生物网络的角度, Zhou等人[53]揭示了血必净注射液通过对炎症、免疫、细胞凋亡和凝血相关生物学功能模块以及NF-κB信号通路的调控作用发挥清热化瘀解毒功效. 一项基于网络药理学的研究表明, 疏风解毒胶囊通过调节炎症-免疫反应、RNA聚合酶II启动子转录正向调控等功能发挥对风热型急性上呼吸道感染治疗作用[54]. 少腹逐瘀汤能活血祛瘀、温经止痛, 其治疗大鼠寒凝血瘀证的网络调节机制与戊糖和葡萄糖醛酸的相互转化及甘油磷脂代谢有关[55]. Chen等人[56]从网络系统的角度研究发现, 右归丸通过靶向L-丝氨酸脱水酶等7个关键靶蛋白干预甘氨酸等8条代谢通路发挥温补肾阳的功效. 可见, 从生物网络的角度研究中药清热、散寒功效整体机制有助于促进中药的精准使用.

此外, 中药智能处方与精准推荐研究方面也取得了关键进展. 基于深度神经网络, 联合宏观表型和微观分子多层次信息推荐中药处方的智能系统研创成功, 该系统以首届国医大师李济仁教授2013~2021年初的2万余份电子病历为对象, 构建了一个融合中西医表型、中药、化合物及其靶点的异构网络, 实现了电子病历中诊断信息和国医大师处方之间关系的建模. 在此基础上, 通过搭建并训练深度神经网络, 学习国医大师电子病历中蕴含的名医处方经验. 该系统能根据患者的个性化电子病历智能推荐中药处方, 准确率达95%, 比基线方法提高46.9%; 通过与临床医生处方的盲法对照试验表明, 该中药智能处方系统与临床处方具有高度的一致性, 能够较好传承与挖掘国医大师的处方经验, 促进临床精准用药[57]. 此外, Niu等人[58]提出一种集成网络靶标评分与半监督学习遗传算法的中药处方预测方法. Chen等人[59]提出一种基于异构信息网络的聚类排序算法用于处方分类, 该方法通过构建结构化学习模型, 结合异构网络中的聚类与排序, 可针对辨证信息推荐处方. 综上, 从"网络靶标-系统调节"的角度解析病证与方药的关联机制, 有力促进了病证结合的中医药精准使用.

2.4 基于病证生物网络的中药精准研发

从生物网络的角度揭示中药与病证的关联机制, 也进一步提升了寒热方药的研发水平. 基于"网络靶标"理论的UNIQ系统契合于中医药整体特点, 融合人用经验与智能计算, 有力促进了病证结合的中药研发与转化. 经典清热名方葛根芩连汤出自《伤寒论》, 传统功效为解表清里, 用于治疗湿热痢. 通过UNIQ系统计算预测, 发现葛根芩连汤治疗糖尿病湿热证的现代新适应证及其功效机制, 方中羟基香豆素等代表功效成分能增加胰岛素分泌, 并改善脂肪细胞的胰岛素抵抗, 疗效在临床上得到验证, 推动该方进入《国际中医药糖尿病诊疗指南》和《中国2型糖尿病防治指南》[60]. 利用UNIQ系统的名方验方挖掘技术对国医大师李济仁临床治疗RA积累的871首临床验方进行深入挖掘分析, 得到治疗RA湿热证的核心处方——清络饮[61,62]. 然后, 通过靶向RA湿热证血管新生机制, 再与

名老中医的人用经验紧密结合，对清络饮进行精准优化，获得机制较为清晰、临床疗效更佳的清热新方——加味清络饮[63]，并得到实验与临床验证，为人用经验与科学手段结合的中药精准研发提供了新的范例. 可见，以生物分子网络为切入点，基于病证结合融合宏微观信息的研发模式将进一步提升中药的研发水平.

2.5 基于病证生物网络的其他应用

基于生物网络开展中医药原理解析符合中医药整体特点，近年来在中医复方用药与配伍、中医病证表型机制预测、中药整体靶标预测等方面亦取得了新的进展. Wang等人[64]通过构建中药靶标的相互作用网络，从接近性、最短距离等拓扑参数评估网络之间的距离，发现常用的配伍药对具有更短的网络距离，从网络整体的角度说明药对配伍的合理性. Wang等人[65]提出一种随机游走分层聚类算法，从传统功效角度识别中药活性成分和潜在的协同配伍潜力，有助于揭示中药复方用药的科学内涵. Ruan等人[66]开发了一种基于中药和证候表型的异构网络二部图嵌入模型学习中医处方规律，为中医临床经验的传承提供了参考方法. 此外，在病证基因预测方面也取得了进展，如，以网络嵌入的中医疾病表型基因预测算法为基础，通过整合多源数据构建大规模中医药异构知识网络，为中医病证生物学基础的解析提供方法[67]. 此外，有相关研究报道了以异构图神经网络为基础建立的包含病证表型、中药、基因等多维信息的中药靶点预测方法[68,69]. 深度学习等人工智能方法的发展为中医药异构数据生物网络的构建提供了更为强大的技术支撑，促进了中医药学原理的科学解析. 然而，目前多数文献建模采用的数据来源于公共数据库，数据质量难以保证，需要进一步加强高质量数据的获取与积累，以及实验与临床的验证.

3 基于生物网络的中医治未病原理探索

3.1 基于病证生物网络的治未病研究

治未病是中医学原创理论，中医学认为“邪风之至，疾如风雨”，疾病发生后，传变非常迅速，需要治未病，即提前采取干预措施，防止疾病的发生、发展. 但疾病外部证候的显现，往往晚于内部脏腑的病变，导致疾病的“未病”状态较为隐蔽，不易被医患发现. 古代医家主要通过观察先兆症状并加以治疗，如《素问·刺热》指出“肝热病者，左颊先赤……病虽未发，见赤色者刺之，名曰治未病”，但这种诊疗方式较依赖医师经验，难以广泛用于疾病防治. 《肯堂医论》指出“古人观神、察色、审脉象而能先识其病……则非神乎技者，不能步其后矣”[70]. 总之，中医传统治未病理论在长时期内主要停留在推理想象和经验的层面，缺乏宏观表型与微观病变本质联系的实证，导致“治未病”存在难以建立全面系统的体系、缺少标准化的疗效评价标准等诸多难题[71].

我国是肿瘤等复杂疾病大国，据推算，2020~2050年肿瘤造成我国的经济损失将高达6.1万亿美元[72]，当前医药模式是在“还原论”思想下形成，难以遏制肿瘤等复杂疾病的高发趋势. 因此，充分发挥中医药治未病的优势，具有重大的健康价值和经济意义. 中医治未病具有丰富的经验，但由于复杂疾病外部证候的出现往往迟于脏腑病变，如癌前病变至早癌动态演变的中西医特征不清楚，缺乏特异性症状，又如哮喘缓解期无明显症状，按中医传统辨证方法有时“无证可辨”. 此类疾病中西医生物机制不清、中医药防治机理不明，极大地限制了中医药在相关疾病防治方面的作用.

针对这一问题，我国医学工作者进行了长期探索. 沈自尹院士[73]首次提出“隐潜证”概念，发现哮喘缓解期患者即使无肾虚证候，其肾上腺皮质也有类似“肾阳虚”的改变，温补肾阳法预防哮喘发作疗效显著，进而提出可根据相关病证的特点，运用中医理论对实验室检测的微观指标进行辨证，并按“以药测证”法加以证实. 王琦院士[74]提出辨识体质治未病，体质的差异性导致个体对某些病因易感，易患某些疾病，可通过调节体质，预防疾病的发生，防止病情的发展与反复[71]. 仝小林院士[75]提出通过针对疾病的核心病机“治未病”，如络脉损伤伴随糖尿病全程，是糖尿病诸多并发症的核心病机，在糖耐量受损阶段即使用活血通络药物，可减少糖尿病发生，在糖尿病阶段使用活血通络药物，可有效截断病势，减少并发症发生.

中医辨证结合微观指标检测推动了治未病的客观化水平，如何更进一步从全局动态的角度有机融合中医宏观证候信息与微观生物分子信息来探索治未病原理仍然是一项挑战. 复杂疾病的发生，是伴随着临床表型、细胞、分子等多层次信息动态演变的过程. 基于生物网络多层次信息关联耦合，推断中西医宏微观生物网络存在“层次模块化”的关联规律是解析生物网络动态变化的基础. 国内外学者对此开展了广泛深入研究，取得了重要进展. 近年来，随着高通量技术的快速

发展, 积累了大量的多组学和多模态数据[76], 人工智能在生物医学大数据分析和精确医学方面取得了重要突破[77]. 例如, 有研究通过将生物网络与组织、细胞、分子等测序数据结合, 实现了多层次信息的整合分析, 并实现了针对特定组织或细胞类型的致病基因预测与网络调节机制解析[78,79]; 通过构建动态网络标志物识别方法, 解析复杂疾病的临界转化状态, 并识别出表征状态紊乱的生物标志物[80,81]; 利用动力学分析, 从进化角度建立基于表型-细胞-分子多层次关键网络模块的炎癌转化数学模型, 实现慢性炎症诱导肿瘤发生的长期动态过程模拟[82], 有力揭示复杂病证“未病”阶段的内部机理, 进而发现炎癌转化的关键时点与生物标志物.

总之, 由于疾病的复杂性, 治未病不能仅停留在临床表型上, 被症状的暂时缓解而迷惑, 需要通过对“表型-细胞-分子”生物网络信息进行系统整合, 揭示疾病发生、发展的生物学基础与关键机制, 将免疫、代谢、炎症等相关因素从失衡或低水平的平衡, 恢复到生理状态的平衡, 实现复杂疾病精准防治.

3.2 治未病的研究实践——以胃癌防治为范例

胃癌是我国高发的恶性肿瘤之一, 我国每年胃癌新发病例约占全球的43.9%[83]. 胃癌的发生与胃炎恶性转化密切相关. 根据经典的Correa模型, 胃癌的发生会经历萎缩性胃炎、肠上皮化生、低级别异型增生等系列“未病”状态, 具有长时程(10~30年)、小概率(0.1%~6%)的特点. “治未病”理论强调“未病先防、已病防变”, 中医药在治疗胃癌“未病”、抑制胃癌“未病”向胃癌转化上具有丰富的临床实践经验. 因此, 以胃癌防治为范例, 对于探索治未病原理具有重大科学价值和现实意义.

胃癌前病变现对胃癌治未病至关重要. 中医学认为, 胃癌等恶性肿瘤属于“积聚”范畴, 积聚因正虚而起, 与寒热失衡关系密切, 寒热失衡加剧则转为“大聚(胃癌)”, 《灵枢·五变》指出“脾胃之间, 寒温不次……大聚乃起”. 然而, “寒热失衡”致“大聚乃起”动态演变的中西医特征尚不清楚. 现代医学提倡, 通过非侵入性检测进行胃癌前病变初筛, 进而选择高风险患者进行内镜检查[84]. 本课题组针对胃炎癌转化中西医数据不足、序贯样本匮乏难题, 建立了涵盖50万余人次的胃病中西医与宏微观一体化临床数据库、横跨20年的胃炎癌转化序贯病例生物样本库, 利用对生物网络多层次信息关联推断算法, 解析胃炎癌转化动态演变的中西医特征, 构建了融合舌象等中西医特征的胃癌未病智能预警系统[85], 并在福州长乐等胃癌高发区及全国多家医院应用.

然而, “寒热失衡”如何导致“大聚乃起”的生物机制尚不清楚. 中国国家消化病临床研究中心李兆申院士团队[86,87]牵头提出的胃癌筛查系统筛查出的高危人群胃癌患病率约5%~15%. 我国胃癌早诊率低、难以准确预警, 主要原因有: 常用肿瘤诊断标志物, 如癌胚抗原、CA19-9等, 在早期胃癌中的阳性率普遍低于10%; 胃病常见检测指标, 如血清胃蛋白酶原、血清胃泌素-17等, 对胃癌预警的价值有限. 本课题组通过获取胃癌前病变及早期胃癌寒热失衡典型患者胃组织中50000余个细胞, 并对每个细胞进行转录组检测, 建立了迄今最大规模的人体胃组织单细胞图谱, 识别出胃炎癌转化过程中17种主要细胞类型及其关联网络, 发现不同类型上皮细胞在胃炎癌转化过程中呈现出“炎症增强-代谢加剧-细胞增殖增加”的共性特征. 以中医治未病思想为指导, 首次提出“极早期”概念, 突破性地发现能够表征胃癌未病向胃癌转化临界状态的“胃癌极早期细胞”[88]. 这类细胞在转录组上与胃早癌细胞高度相似, 基因组上显著累积胃癌相关突变, 并在低级别异型增生阶段即可高精度预判胃癌发生的风险. 以胃癌极早期为切入点, 通过揭示寒热相关代谢-免疫失衡促使胃炎癌转化的网络调控机制, 研制胃炎癌转化的病证标志物, 解析胃病中成药作用机制, 显著促进中医精准辨证和胃病中药精准使用; 以Notch/Hes通路介导的胃癌极早期调控网络为靶标, 研发精准防治中药, 能有效改善极早期胃黏膜病变, 填补胃癌极早期防治空白. “病证结合的生物网络基础”成果, 作为中医药唯一案例入选国家自然科学基金委员会《凝练科学问题案例》, 被评价为“科学范式转变”的范例、“推动‘证’‘病’中西医两大不同医学体系的相互理解与对话”[89]. 综上, 从病证结合的角度, 集智能早筛-极早诊断-精准防治于一体的胃癌极早期中西医防治体系(图3)的构建为重大疾病的中西医防治提供了新的范式.

4 总结与展望

中医药学是中华文明的瑰宝, 包含着中华民族几千年的健康养生理念与疾病防控实践经验, 凝聚着中国人民的博大智慧. 总体来说, 以生物网络为核心的

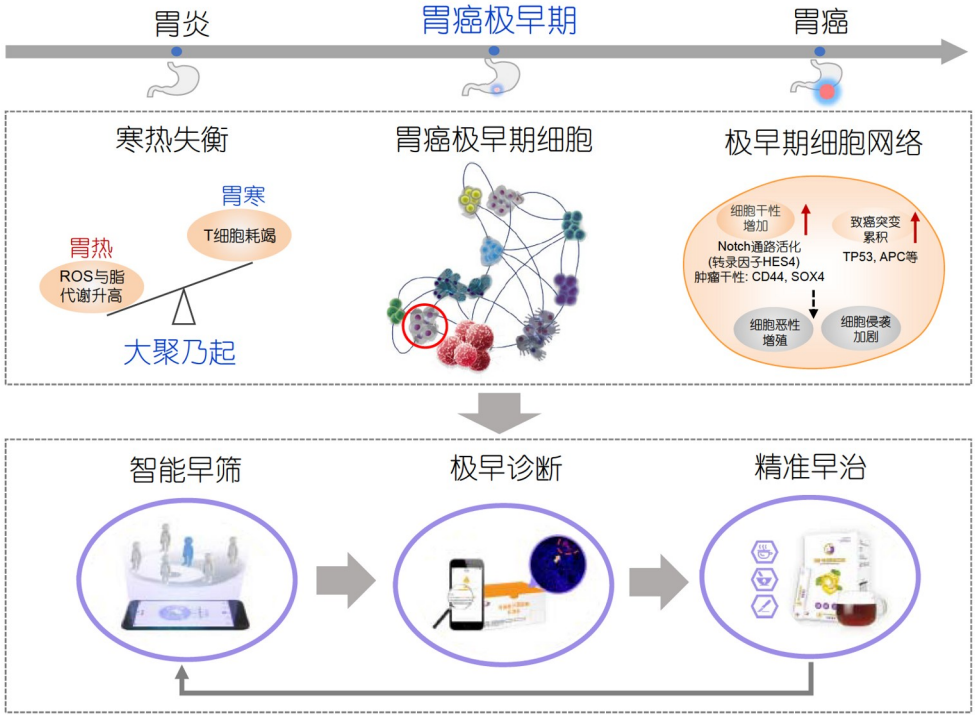


图 3 (网络版彩色)融合病证表型与分子网络信息的胃癌极早期中西医防治体系
Figure 3 (Color online) An integrated Chinese and Western medicine system for the prevention and treatment of gastric cancer in the very early stage by integrating disease/syndrome phenotypes and network molecular information

“网络靶标”理论使中医药研究从“单靶标”还原论研究模式向“网络靶标”系统论研究模式转变. 基于生物网络的核心研究内容是生物元素间关系的解析推断, 生物网络包含多种生物元素不同类型的连接, 为异构网络以及网络分析等方面的研究提供了良好的框架. 生物网络数据复杂度高, 随着图神经网络等深度学习方法的发展, 多层次生物网络的关系建模有了进一步的发展, 有助于突破多维度的中医药大数据分析瓶颈, 为从系统角度解码中医药复杂系统带来了新的契机. 以生物网络为切入点, 在中医证候的生物学基础与中药方剂的功效调控机制解析、重大疾病治未病原理阐释等方面取得新突破, 是运用现代科学技术解读中医药学原理的一个重要方向. 然而, 从生物网络角度整体解析中医药学原理高度依赖于中医药大数据. 目前生物网络构建所使用的多模态中医药数据往往来源于公共数据库, 数据质量参差不齐, 建立的模型缺少实验与临床的验证, 难以保证模型的准确性. 将来, 基于临床和实验实体数据的方药-成分-靶点-证候-疾病数据库需要逐渐建立完善, 从而为中医药学原理解析提供高质量数据. 基于生物网络的中医药原理研究应该充分利用高质量中医药大数据, 结合不断迭代更新的算法构建更为精准的预测模型, 并在实验与临床中进行检验, 使人工智能、大数据的发展真正赋能于中医药的科学与转化研究.

参考文献

1 Li S. Network target: A starting point for traditional Chinese medicine network pharmacology (in Chinese). China J Chin Mater Med, 2011, 36: 2017–2020 [李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点. 中国中药杂志, 2011, 36: 2017–2020]
2 Li S. Mapping ancient remedies: Applying a network approach to traditional Chinese medicine. Science, 2015, 350: S72–S74
3 Ashley E A. Towards precision medicine. Nat Rev Genet, 2016, 17: 507–522
4 Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. Nat Chem Biol, 2008, 4: 682–690
5 Greene J A, Loscalzo J. Putting the patient back together–Social medicine, network medicine, and the limits of reductionism. N Engl J Med, 2017,

377: 2493–2499
6 Hu J X, Thomas C E, Brunak S. Network biology concepts in complex disease comorbidities. Nat Rev Genet, 2016, 17: 615–629
7 Morselli Gysi D, do Valle Í, Zitnik M, et al. Network medicine framework for identifying drug-repurposing opportunities for COVID-19. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118: e2025581118
8 Saqi M, Pellet J, Roznovat I, et al. Systems medicine: The future of medical genomics, healthcare, and wellness. Methods Mol Biol, 2016, 1386: 43–60
9 Li S. Possible association of TCM with molecular network regulatory mechanisms. In: The First Annual Meeting of the China Association For Science And Technology (in Chinese). Beijing: China Science and Technology Press, 1999. 442 [李梢. 中医证候与分子网络调节机制的可能关联. 见: 中国科协首届学术年会. 北京: 中国科学技术出版社, 1999. 442]
10 Li S, Wang Y Y, Ji L, et al. A discussion and case study of complexities in traditional Chinese medicine (in Chinese). J Syst Simul, 2002, 14: 1429–1431, 1442 [李梢, 王永炎, 季梁, 等. 复杂系统意义下的中医药学及其案例研究. 系统仿真学报. 2002, 14: 1429–1431, 1442]
11 Li S. Network target for intelligent and quantitative analysis on drug actions (in Chinese). PRC Patent, CN110648726A, 2020-01-03 [李梢. 基于网络靶标的药物网络药理学智能和定量分析方法与系统. 中国专利, CN110648726A. 2020-01-03]
12 Zhang S, Yang K, Liu Z, et al. DrugAI: A multi-view deep learning model for predicting drug–target activating/inhibiting mechanisms. Brief BioInf, 2023, 24: bbac526
13 Zu S, Chen T, Li S. Global optimization-based inference of chemogenomic features from drug–target interactions. Bioinformatics, 2015, 31: 2523–2529
14 Li S, Zhang B, Jiang D, et al. Herb network construction and co-module analysis for uncovering the combination rule of traditional Chinese herbal formulae. BMC Bioinf, 2010, 11: S6
15 Li S, Zhang B, Zhang N. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine. BMC Syst Biol, 2011, 5: S10
16 Li S, Wu L, Zhang Z. Constructing biological networks through combined literature mining and microarray analysis: A LMMA approach. Bioinformatics, 2006, 22: 2143–2150
17 Wu X, Jiang R, Zhang M Q, et al. Network-based global inference of human disease genes. Mol Syst Biol, 2008, 4: 189
18 Zhao S, Li S. Network-based relating pharmacological and genomic spaces for drug target identification. PLoS One, 2010, 5: e11764
19 Hou S, Zhang P, Yang K, et al. Decoding multilevel relationships with the human tissue-cell-molecule network. Brief BioInf, 2022, 23: bbac170
20 Zhang P, Li S. Human cross-tissue cell atlases: Unprecedented resources towards systematic understanding of physiology and diseases. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7: 352
21 Li S, Zhang P, Gu J, et al. Principle, method and application of relationship inference based on biological networks (in Chinese). Sci Sin Inform, 2022, 52: 856–869 [李梢, 张鹏, 古槿, 等. 基于生物网络的关系推断原理、方法与应用. 中国科学: 信息科学, 2022, 52: 856–869]
22 Ma T, Tan C, Zhang H, et al. Bridging the gap between traditional Chinese medicine and systems biology: The connection of Cold Syndrome and NEI network. Mol Biosyst, 2010, 6: 613–619
23 Li R, Ma T, Gu J, et al. Imbalanced network biomarkers for traditional Chinese medicine syndrome in gastritis patients. Sci Rep, 2013, 3: 1543
24 Zhang Z Q, Li S, Wu L J, et al. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network. IET Syst Biol, 2007, 1: 51–60
25 Voss K, Hong H S, Bader J E, et al. A guide to interrogating immunometabolism. Nat Rev Immunol, 2021, 21: 637–652
26 Angajala A, Lim S, Phillips J B, et al. Diverse roles of mitochondria in immune responses: Novel insights into immuno-metabolism. Front Immunol, 2018, 9: 1605
27 Fiore A, Murray P J. Tryptophan and indole metabolism in immune regulation. Curr Opin Immunol, 2021, 70: 7–14
28 Hubler M J, Kennedy A J. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells. J Nutral Biochem, 2016, 34: 1–7
29 Zhao H, Raines L N, Huang S C C. Carbohydrate and amino acid metabolism as hallmarks for innate immune cell activation and function. Cells, 2020, 9: 562
30 MacIver N J, Jacobs S R, Wieman H L, et al. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. J Leukocyte Biol, 2008, 84: 949–957
31 Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejos P, et al. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 35: 71–84
32 Abella V, Scotece M, Conde J, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13: 100–109
33 Zhou N, Yang Y, Li K, et al. Integrating strategies of chemistry, biochemistry and metabolomics for characterization of the medication principle of “treating cold/heat syndrome with hot/cold herbs”. J Ethnopharmacol, 2019, 239: 111899
34 Li B, Tao X, Sheng L, et al. Divergent impacts on the gut microbiome and host metabolism induced by traditional Chinese medicine with Cold or

Hot properties in mice. Chin Med, 2022, 17: 144
35 Chen P, Yao H, Su W, et al. Pharmacodynamic and metabolomics studies on the effect of Kouyanqing granule in the treatment of phenol-induced oral ulcer worsened by sleep deprivation. Front Pharmacol, 2020, 11: 824
36 Chen P, Yao H, Yuan Q, et al. Discovery of the possible mechanisms in kouyanqing granule for treatment of oral ulcers based on network pharmacology. BMC Complement Med Ther, 2020, 20: 258
37 Cui J, Hou S, Liu B, et al. Species composition and overall diversity are significantly correlated between the tongue coating and gastric fluid microbiomes in gastritis patients. BMC Med Genomics, 2022, 15: 60
38 Jiang B, Liang X, Chen Y, et al. Integrating next-generation sequencing and traditional tongue diagnosis to determine tongue coating microbiome. Sci Rep, 2012, 2: 936
39 Li S, Wang R, Zhang Y, et al. Symptom combinations associated with outcome and therapeutic effects in a cohort of cases with SARS. Am J Chin Med, 2006, 34: 937–947
40 Schett G, Manger B, Simon D, et al. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16: 465–470
41 Chen G, Lu C, Zha Q, et al. A network-based analysis of traditional Chinese medicine cold and hot patterns in rheumatoid arthritis. Complement Therapies Med, 2012, 20: 23–30
42 Lu C, Niu X, Xiao C, et al. Network-based gene expression biomarkers for cold and heat patterns of rheumatoid arthritis in traditional Chinese medicine. Evid-Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 1–17
43 Guo J C, Zhang P, Zhou L, et al. Prognostic and predictive value of a five-molecule panel in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: A multicentre study. EBioMedicine, 2020, 55: 102767
44 Liu Y, Wang M, luo Y, et al. MiRNA-target network analysis identifies potential biomarkers for Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome development evaluation in hepatitis B caused liver cirrhosis. Sci Rep, 2017, 7: 11054
45 Lu Y, Fang Z, Zeng T, et al. Chronic hepatitis B: Dynamic change in traditional Chinese medicine syndrome by dynamic network biomarkers. Chin Med, 2019, 14: 52
46 Li Y, Zhou T, Zhang J, et al. Clinical trait-connected network analysis reveals transcriptional markers of active psoriasis treatment with Liangxue-Jiedu decoction. J Ethnopharmacol, 2021, 268: 113551
47 Liang F, Li L, Wang M, et al. Molecular network and chemical fragment-based characteristics of medicinal herbs with cold and hot properties from Chinese medicine. J Ethnopharmacol, 2013, 148: 770–779
48 Wang B, Zhou W, Zhang H, et al. Exploring the effect of Weifuchun capsule on the toll-like receptor pathway mediated HES6 and immune regulation against chronic atrophic gastritis. J Ethnopharmacol, 2023, 303: 115930
49 Zhou W, Zhang H, Wang X, et al. Network pharmacology to unveil the mechanism of Moluodan in the treatment of chronic atrophic gastritis. Phytomedicine, 2022, 95: 153837
50 Tian G, Wu C, Li J, et al. Network pharmacology based investigation into the effect and mechanism of Modified Sijunzi decoction against the subtypes of chronic atrophic gastritis. Pharmacol Res, 2019, 144: 158–166
51 Zhang S, Lai X, Wang X, et al. Deciphering the pharmacological mechanisms of Guizhi-Fuling capsule on primary dysmenorrhea through network pharmacology. Front Pharmacol, 2021, 12: 613104
52 Liang X, Li H, Li S. A novel network pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae: The Liu-Wei-Di-Huang pill as a case study. Mol BioSyst, 2014, 10: 1014–1022
53 Zhou W, Lai X, Wang X, et al. Network pharmacology to explore the anti-inflammatory mechanism of Xuebijing in the treatment of sepsis. Phytomedicine, 2021, 85: 153543
54 Xiong H, Dong Z, Lou G, et al. Analysis of the mechanism of Shufeng Jiedu capsule prevention and treatment for COVID-19 by network pharmacology tools. Eur J Integrative Med, 2020, 40: 101241
55 Su S, Duan J, Cui W, et al. Network-based biomarkers for cold coagulation blood stasis syndrome and the therapeutic effects of Shaofu Zhuyu decoction in rats. Evid-Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 1–15
56 Chen R, Wang J, Zhan R, et al. Integrated systems pharmacology, urinary metabonomics, and quantitative real-time PCR analysis to uncover targets and metabolic pathways of the You-Gui pill in treating kidney-Yang deficiency syndrome. Int J Mol Sci, 2019, 20: 3655
57 Zhou W, Yang K, Zeng J, et al. FordNet: Recommending traditional Chinese medicine formula via deep neural network integrating phenotype and molecule. Pharmacol Res, 2021, 173: 105752
58 Niu Q, Li H, Tong L, et al. TCMFP: A novel herbal formula prediction method based on network target's score integrated with semi-supervised learning genetic algorithms. Brief BioInf, 2023, 24: bbad102
59 Chen X, Ruan C, Zhang Y, et al. Heterogeneous information network based clustering for precision traditional Chinese medicine. BMC Med Inform Decis Mak, 2019, 19: 264
60 Li H, Zhao L, Zhang B, et al. A network pharmacology approach to determine active compounds and action mechanisms of Ge-Gen-Qin-Lian

decoction for treatment of type 2 diabetes. Evid-Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 1–12
61 Zhang B, Wang X, Li S. An integrative platform of tcm network pharmacology and its application on a herbal formula, *Qing-Luo-Yin*. Evid-Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 1–12
62 Zuo J, Wang X, Liu Y, et al. Integrating network pharmacology and metabolomics study on anti-rheumatic mechanisms and antagonistic effects against methotrexate-induced toxicity of Qing-Luo-Yin. Front Pharmacol, 2018, 9: 1472
63 Li Y, Wang X, Yang Z, et al. A new approach for optimizing empirical prescriptions of famous physicians based on network target: Taking Qingluo Decoction as an example (in Chinese). China J Chin Mater Med, 2022, 47: 5264–5273 [李艳, 王鑫, 杨哲, 等. 基于网络靶标建立名医验方优化的新方法: 以“清络饮”优化开发为例. 中国中药杂志, 2022, 47: 5264–5273]
64 Wang Y, Yang H, Chen L, et al. Network-based modeling of herb combinations in traditional Chinese medicine. Brief Bioinf, 2021, 22: bbab106
65 Wang Q, Li H, Wang T, et al. Using hierarchical clustering algorithm to detect community structure in traditional Chinese medicine Formula network. In: 2015 IEEE 27th International Conference on Tools with Artificial Intelligence. IEEE, 2015. 132–138
66 Ruan C Y, Ma J G, Wang Y, et al. Discovering regularities from traditional Chinese medicine prescriptions via bipartite embedding model. In: Proceedings of the Twenty-Eighth International Joint Conference on Artificial Intelligence. IEEE, 2019. 3346–3352
67 Wang Y Y, Yang K, Shu Z X, et al. Network-based gene prediction for TCM symptoms. In: 2020 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine, 2020. 2847–2854
68 Wang N, Li P, Hu X, et al. Herb target prediction based on representation learning of symptom related heterogeneous network. Comput Struct Biotechnol J, 2019, 17: 282–290
69 Zhao W, Wu H, He J W. HGNA-HTI: Heterogeneous graph neural network with attention mechanism for prediction of herb-target interactions. In: 2021 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine. IEEE, 2021. 3949–3956
70 Tang L S. Wu Yi Hui Jiang (in Chinese). Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1983. 126 [唐笠山, 编. 吴医汇讲. 上海: 上海科学技术出版社, 1983: 126]
71 Fang Y N, Wang Q, Zhang G H, et al. On application of traditional Chinese medicine constitution in “preventive treatment of disease” (in Chinese). J Tradit Chin Med, 2020, 61: 581–585 [方旖旎, 王琦, 张国辉, 等. 中医体质学在“治未病”中的应用研究. 中医杂志, 2020, 61: 581–585]
72 Chen S, Cao Z, Prettner K, et al. Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories From 2020 to 2050. JAMA Oncol, 2023, 9: 465
73 Shen Z Y. A review of the study on renal essence of integrated traditional Chinese and western medicine (in Chinese). Chin J Integr Tradit West Med, 2012, 32: 304–306 [沈自尹. 中西医结合肾本质研究回顾. 中国中西医结合杂志, 2012, 32: 304–306]
74 Wang Q. Three key issues in the study of traditional Chinese medicine constitution (Part 2) (in Chinese). J Tradit Chin Med, 2006, 47: 329–332 [王琦. 论中医体质研究的3个关键问题(下). 中医杂志, 2006, 47: 329–332]
75 Tong X L, Zhao Y, Bi G Z, et al. Discussion on the application of the theory of “prevention of disease” and “collateral disease” in the treatment of microvascular complications of diabetes (in Chinese). J Tradit Chin Med, 2007, 48: 485–494 [仝小林, 赵昱, 毕桂芝, 等. 试论中医“治未病”及“络病”理论在糖尿病微血管并发症治疗中的应用. 中医杂志, 2007, 48: 485–494]
76 Yuan Z, Zhou Q, Cai L, et al. SEAM is a spatial single nuclear metabolomics method for dissecting tissue microenvironment. Nat Methods, 2021, 18: 1223–1232
77 Moor M, Banerjee O, Abad Z S H, et al. Foundation models for generalist medical artificial intelligence. Nature, 2023, 616: 259–265
78 Greene C S, Krishnan A, Wong A K, et al. Understanding multicellular function and disease with human tissue-specific networks. Nat Genet, 2015, 47: 569–576
79 Eraslan G, Drokhlyansky E, Anand S, et al. Single-nucleus cross-tissue molecular reference maps toward understanding disease gene function. Science, 2022, 376: eabl4290
80 Chen L, Liu R, Liu Z P, et al. Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers. Sci Rep, 2012, 2: 342
81 Gao R, Yan J, Li P, et al. Detecting the critical states during disease development based on temporal network flow entropy. Brief BioInf, 2022, 23: bbac164
82 Guo Y, Nie Q, MacLean A L, et al. Multiscale modeling of inflammation-induced tumorigenesis reveals competing oncogenic and oncoprotective roles for inflammation. Cancer Res, 2017, 77: 6429–6441
83 Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 2021, 71: 209–249
84 He J, Chen W Q, Li Z S, et al. China guideline for the screening, early detection and early treatment of gastric cancer (2022, Beijing) (in Chinese). China Cancer, 2022, 31: 488–527 [赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京). 中国肿瘤, 2022, 31: 488–527]
85 Ma C, Zhang P, Du S, et al. Construction of tongue image-based machine learning model for screening patients with gastric precancerous lesions. J Pers Med, 2023, 13: 271

86 Xie X L, Xu P, Lai Y X, et al. Application of a new scoring system of gastric cancer screening to health examination population in health system (in Chinese). Chin J Dig Endosc, 2021, 38: 33–37 [谢晓岚, 徐萍, 赖跃兴, 等. 新型胃癌筛查评分系统在卫生系统健康体检人员早期胃癌筛查中的应用. 中华消化内镜杂志, 2021, 38: 33–37]

87 Wang X T, Ji Z Z, Han F, et al. Evaluation of the new scoring system for gastric cancer screening and risk assessment of gastric precancerous lesions (in Chinese). Chin J Dig Endosc, 2021, 38: 379–383 [王霄腾, 冀子中, 韩丰, 等. 新型胃癌筛查评分系统在胃癌筛查及癌前病变风险评估中的价值. 中华消化内镜杂志, 2021, 38: 379–383]

88 Zhang P, Yang M, Zhang Y, et al. Dissecting the single-cell transcriptome network underlying gastric premalignant lesions and early gastric cancer. Cell Rep, 2019, 27: 1934–1947.e5

89 The Book's Authoring Team. Condensing Cases of Scientific Problems (in Chinese). Beijing: Science Press, 2023. 60–64 [本书编写组. 凝练科学问题案例. 北京: 科学出版社, 2023. 60–64]

Summary for “基于生物网络的中医药学原理探索”

Biological network-based exploration of the principles of traditional Chinese medicine

Pan Chen, Bowen Wu, Peng Zhang & Shao Li*

Institute for TCM-X, MOE Key Laboratory of Bioinformatics, Bioinformatics Division, BNRist, Department of Automation, Tsinghua University, Beijing 100084, China

* Corresponding author, E-mail: shaoli@mail.tsinghua.edu.cn

The clinical application of traditional Chinese medicine (TCM) relies on herbal formulas as the main form of prescription. The holistic effect of TCM treatment is a significant advantage in treating complex diseases, but also makes comprehension of the scientific principles of TCM challenging. There is an urgent need to establish new theories and methods in line with the holistic characteristics of TCM to address the needs of research regarding the complex relationship between the chemical constituents of TCM formulas and biological systems. The biological basis of TCM theory and the mechanism of action of TCM formula are not well understood. For a long time, there was a lack of holistic research methods and theories in TCM. The development of TCM has been severely hampered by these factors. Recently, emerging disciplines such as informatics and systems biology have made significant progress. Conducting intersecting research between TCM and cutting-edge science and technology, such as artificial intelligence, big data, and informatics, based on biological network, is becoming increasingly important. Multidisciplinary cross-research has become an important way to explore the scientific principles of TCM. Biological network-based “network target” theory breaks through the gap between macro- and micro-intrinsic correlation analysis, achieving organic integration of reductionism and holism. This brings new possibilities to explore the principles of TCM from a holistic perspective and bridge modern medicine with TCM. “Cold” and “Hot” are the core diagnostic and therapeutic concepts of TCM, and “treating pre-disease” is a distinctive theory thereof. The scientific principles of these TCM theories need to be explored by modern science and technology. Recently, biological network-based techniques, such as graphical neural networks, have been applied to the elucidation of the biological basis of TCM syndrome, the analysis of the mechanism of action of TCM formulas, and the discovery of biomarkers. Precision prevention and treatment in TCM and precision research and development of TCM formulae have made remarkable progress due to the further elucidation of the principles of TCM. We aimed to review the theory and methodology of TCM research based on biological network, and its application in the interpretation of the scientific basis of disease-syndrome combination of the distinctive TCM theories such as “Cold/Hot” and “treating pre-disease”. The elucidation of TCM principles from a biological network perspective requires high-quality TCM big data. In the future, research on the principles of TCM based on the biological network should first obtain high-quality TCM big data, combined with constant development and updating of algorithms to build more accurate prediction models. The established methods should be tested in experiments and clinics, enabling the development of artificial intelligence and big data to truly enhance the scientific and translational research of TCM. Based on the research progress from Shao Li’s lab, this review provides an up-to-date overview of the use modern science and technology to interpret the principles of TCM and promote the modernization of TCM from the perspective of the biological network.

principles of traditional Chinese medicine, biological network, Cold and Hot syndromes, treating pre-disease, network target

doi: 10.1360/TB-2023-0730