

# 基于系统生物学解析三焦辨证科学内涵<sup>\*</sup>

姚 渊<sup>1</sup>, 李 楠<sup>2\*\*</sup>

(1. 中国中医科学院中医药数据中心 北京 100700; 2. 中国中医科学院研究生院 北京 100700)

**摘 要:**通过系统生物学视角解析《温病条辨》中三焦辨证理论的科学内涵,解决传统中医理论在解剖实体争议与功能定位模糊方面的现代科学挑战。研究基于多组学整合方法,构建“三焦系统生物学”动态网络模型,揭示上焦、中焦、下焦证候的分子机制及其传变规律。结果表明:上焦证候以免疫代谢网络快速动员为核心;中焦证候表现为肠道菌群紊乱,印证“湿热蕴脾”病机;下焦证候则涉及线粒体功能障碍,对应“肝肾阴虚”的病理本质。三焦传变呈现“上焦→中焦→下焦”的级联效应,如IFN- $\gamma$ 风暴破坏肠屏障功能引发中焦湿热,脂代谢紊乱通过肠-肝轴加剧下焦能量衰竭。本研究通过代谢-免疫-微生物多维网络诠释了三焦辨证的整体性与动态性,证实其与现代系统生物学规律的高度契合,为中西医结合诊疗提供了理论依据,并推动中医理论从经验医学向精准医学的范式转型。

**关键词:**三焦辨证 系统生物学 代谢网络 微生物组 《温病条辨》

DOI: 10.11842/wst.20250718001 CSTR: 32150.14.wst.20250718001 中图分类号: R241.8/R2-03 文献标识码: A

三焦辨证是《温病条辨》中的核心理论体系,其以三焦为纲,动态解析温病传变规律,体现了中医“整体观”与“动态观”的哲学精髓。然而,传统研究多停留于经验性描述,缺乏与现代科学对话的桥梁,对传统理论缺乏科学性阐释。基于系统生物学理论,从代谢网络、微生物组互作、能量调控及表观遗传等维度,系统阐释三焦辨证的科学内涵。本文通过构建“三焦系统生物学”映射模型,为中医理论的现代化与国际传播提供新范式。

## 1 三焦辨证的演变和内涵

### 1.1 三焦辨证的历史渊源

张仲景对于三焦病位、三焦功能以及三焦辨病均有详细的论述,在《伤寒论》中可以窥探三焦辨证的雏形,如243条“食谷欲呕者,属阳明也,吴茱萸汤主之。得汤反剧者,属上焦也。”159条“理中者,理中焦,此利在下焦,赤石脂禹余粮汤主之。”282条“若小便色白者,少阴病形悉俱。小便白者,以下焦虚有寒,不能制水,

故令色白也。”《金匱要略》云:“热在上焦者,因咳为肺痿。”

孙思邈依据部位将脏腑归属三焦,明确提出部位三焦说,为三焦辨证奠定了理论基础。《要方》上焦“主乎少阳心肺之病”中焦“主脾胃之病”下焦“主肝肾之病候也”,将三焦与脏腑相联系,分别主理心肺、脾胃、肝肾之病。孙氏对于冬温言:“冬三月者,主肾膀胱,黑骨温病也。其源从太阳、少阴相搏,蕴积三焦,上下壅塞,阴毒内行,脏腑受客邪之气,则病生矣”,脾温:“四季之月各余十八日,此为四季之余日,主脾胃,黄肉随病也。其源从太阴阳明相格,节气相移。三焦寒湿不调,四时格而起,则脏腑伤病,随时受病。”孙思邈探讨温病病机时,不仅把发病季节与五行、五色、五体相关联进行认知,更采用经脏结合论述、表里关联分析的方式,着重强调中下二焦在温病中的作用。孙思邈倡导根据疾病所涉三焦部位、病性及病势等因素展开辨证论治,深化了对三焦腑病、伤寒温病及内科疾病内在病理机制的理解,堪称三焦辨证体系的开拓者。

收稿日期:2025-07-18

修回日期:2025-09-22

<sup>\*</sup> 中国中医科学院研究生院研究生教育教学改革研究重点项目(JG24-02):临床应用为导向的温病经典教学体系研究,负责人:李楠。

<sup>\*\*</sup> 通信作者:李楠(ORCID:0009-0000-5947-9034),副研究员,主要研究方向:中医经典理论及其临床应用。

刘完素在《素问病机气宜保命集·吐论第十七》中提到:“吐有三,气、积、寒也。皆从三焦论之……上焦吐者,皆从于气……中焦吐者,皆从于积……下焦吐者,皆从于寒,地道也……治上焦气热上冲,食已暴吐,脉浮而洪,宜先和中,桔梗汤……白术汤,治胃中虚损,及痰而吐者……治下焦吐食,朝食暮吐,大便不通,宜附子丸。”<sup>[1]</sup>。刘完素在论治呕吐病症时,以三焦为辨证纲领,对其病因病机、证候表现及治疗方法均进行了系统阐述。

喻嘉言在《尚论篇·卷首》中提出三焦分治的原则。他创新性提出:“上焦如雾,升而逐之,兼以解毒;中焦如沤,疏而逐之,兼以解毒;下焦如渎,决而逐之,兼以解毒。”<sup>[2]</sup>,喻嘉言认为上焦宜用升散药物透邪,中焦宜疏通气机,下焦宜通调水道,由此可以看出喻嘉言相较于刘完素,对三焦分治的理解更为深入<sup>[3]</sup>。

薛雪在《湿热病篇》探讨湿热证的发病机理与诊疗规律时提出,湿热病常呈现“热邪充斥表里三焦”“湿邪蒙绕三焦”的病理特点,其病邪多同时侵犯卫分与气分,且以气分证为主,极少深入营血分。基于此,薛氏在临床诊治中更倾向于运用三焦辨证体系,而非卫气营血辨证。叶天士也提出:“再论气病有不传血分,而邪留三焦,亦如伤寒中少阳病也。彼则和解表里之半,此则分消上下之势。”<sup>[4]</sup>,用分消走泄来治疗邪留三焦,进一步丰富了三焦辨证的内容。

三焦辨证的名称由清代医家吴鞠通在《温病条辨》中首次提出,其以“三焦分部”为纲领,将温病发展划分为上焦(心肺)、中焦(脾胃)、下焦(肝肾)的纵向传变路径,形成“辨病位一析病势一定治法”的诊疗体系。该理论突破了六经辨证的框架,强调疾病的动态演变与整体调控,尤其在湿热类温病(如湿温、伏暑)的诊治中展现出独特优势。吴鞠通在《温病条辨·中焦篇》提出三焦病传变的特点:“温病由口、鼻而入,鼻气通于肺,口气通于胃。肺病逆传,则为心包。上焦病不治,则传中焦,中焦病不治,即传下焦,肝与肾也。始上焦,终下焦。”<sup>[5]</sup>完善了三焦辨证理论的内容。

## 1.2 六腑三焦与部位三焦

三焦辨证作为温病学的核心辨证方法之一,其理论基础源于中医学中“部位三焦”的功能性划分,需与六腑三焦严格区分。

### 1.2.1 定义与本质

六腑三焦是中医学中的“六腑之一”,属于具有解

剖结构的实体性脏腑。《内经》强调其“有名有形”,与胆、胃、大肠、小肠、膀胱等同属六腑,本质是人体腹腔内的实质性器官。部位三焦作为人体空间的功能性划分概念,其理论源头可追溯至《灵枢·营卫生会》中“上焦如雾,中焦如沤,下焦如渎”的抽象表述,这与《难经》所提出的“有名而无形”的三焦理论具有内在一致性,本质是将人体划分为上、中、下三个区域的非实体性概念,侧重对机体功能分布的概括。

### 1.2.2 形态特征

六腑三焦具有明确的形态特征,被描述为“不实之肉”(中间有孔穴或沟渎的膜性组织),类同于西医学的大网膜、小网膜、肠系膜等结构。《灵枢·本脏》提到“肾应骨,密理厚皮者,三焦膀胱厚;粗理薄皮者,三焦膀胱薄”,直接说明其存在“厚、薄、直、结”的形态差异。而部位三焦无具体解剖形态,仅为人体空间的抽象划分:上焦覆盖横膈以上(心肺、头面、上肢),中焦为横膈至脐(脾胃、肝胆),下焦为脐以下(肾、膀胱、大小肠、下肢),无独立实体形态。

### 1.2.3 部位定位

六腑三焦的定位明确集中于腹腔,与胃、大肠、小肠、膀胱等同处膈下腹腔,是胃肠道与膀胱之间的水液通道。《素问·五藏别论》将其与胃、大肠等并列,称其为“传化之府”,强调其作为局部器官的解剖位置。而部位三焦的定位覆盖全身:上焦为横膈以上的“高位区域”,中焦为横膈至脐的“中位区域”,下焦为脐以下的“低位区域”,分别对应不同脏腑的功能分布(如心肺属上焦、脾胃属中焦、肾膀胱属下焦),是对人体整体空间的分层概括。

### 1.2.4 核心功能

六腑三焦的核心功能以局部水液代谢为主:其一,作为六腑共同拥有的生理功能,其特性体现为“行津液、传化物、泻而不藏”;其二,独特功能为“疏通水道,运行水液”,具体指胃肠中的水液通过其膜性结构向下渗透至膀胱的局部通道。而部位三焦的核心功能是整体气机与水液的运行通路:其一,“通行诸气”,元气根于肾,通过三焦布散全身;宗气(积于上焦)、营气(出于中焦)、卫气(出于下焦)亦依赖三焦输布;其二,“运行水液”,作为全身水液升降出入的通路,水液代谢需肺、脾、肾协同,但以三焦为通道。

### 1.2.5 理论来源

六腑三焦的理论源于《内经》对脏腑解剖的直接描

述。《灵枢·本脏》《灵枢·经脉》等篇章通过“厚、薄、直、结”的形态差异及经络循行,明确其作为实体脏腑的存在。而部位三焦的理论源于《灵枢·营卫生会》对三焦功能的抽象概括,以及《难经》“有名而无形”的论述,侧重从功能角度将人体划分为三个区域,强调其“主持诸气”“运行水液”的整体调节作用。

### 1.3 三焦之证候

上焦病变多见于疾病初起阶段,此时病邪侵袭部位表浅,病情相对轻微。主要涉及手太阴肺与手厥阴心包的病变,具体证候包括:肺卫表证(温邪犯肺),症状表现为发热不恶寒或微恶寒、无汗或少汗、头痛、咳嗽、口微渴、舌边尖红、苔薄白、脉浮数;邪热壅肺:身热、汗出、咳嗽、口渴、舌红、苔黄、脉数;逆传心包(危重证候),症状表现为高热神昏、谵语或昏愦不语、舌謇肢厥、舌绛、脉细数<sup>[6]</sup>。

中焦病为疾病中期或极期,病位较深、病情较重,主要涉及足阳明胃与足太阴脾的病变,分燥化与湿化两类:阳明燥热证(邪从燥化)和湿热困脾证(邪从湿化)。阳明燥热证(邪从燥化)包括:胃经热盛(无形热盛),其症状表现为身热汗出、面目俱赤、口舌干燥、但恶热不恶寒、日晡益甚、语声重浊、呼吸俱粗、大便闭结、小便涩赤、舌苔黄燥、脉浮洪或沉数有力;热结肠道(有形热结),其症状为肢厥、神昏、不大便(七八日以上)、小便赤、胸腹满坚、拒按、苔黄厚干燥、脉沉实。湿热困脾证(邪从湿化)症状表现为头身疼痛、身重肢倦、身热不扬(午后尤甚)、面色淡黄、有汗不解、脘腹痞满、泛恶欲呕、小便不利、大便溏而不爽、苔腻、脉濡缓。

下焦病为疾病后期,病深而重,多为肝肾阴虚亏损的虚证或虚中夹实证,主要涉及足少阴肾与足厥阴肝的病变,常见证候有肾阴亏损证,其症状表现为低热颧红、手足心热甚于手足背、口咽干燥、神倦欲眠、心中震震(心慌不安)、舌绛少苔、脉虚细或结代。虚风内动证,症状表现为手足蠕动、口角颤动、舌干齿黑;或神倦肢厥、舌绛苔少、脉虚弱<sup>[7]</sup>。

三焦的生理功能失常,则人体气血津液运行不畅,水液代谢失衡,脏腑功能失调,导致各种疾病的发生。并且出现三焦传变,表现为“始于上焦,逆传心包;顺传中焦,湿热缠结;终入下焦,真阴耗竭”的递进过程。因此三焦作为人体气化之总司,为五脏六腑之气的总纲领<sup>[8]</sup>,吴鞠通在《温病条辨》中制定了治疗原则:“治上焦如羽……治中焦如衡……治下焦如权……”治疗当以

通调三焦水道,恢复三焦气化为原则,气液宣通,气机上下顺畅,水谷津液运行通畅,五脏六腑得以发挥其正常生理功能。

### 1.4 三焦辨证的现代科学挑战

三焦辨证作为《温病条辨》的核心理论,其临床有效性已被千百年实践所验证,但其科学本质在现代科学框架下仍面临功能定位模糊的争议。三焦“主持诸气,总司气化”的功能定位涉及能量代谢、体液循环、神经-内分泌调节等复杂生理过程,其现代医学对应机制尚待明确<sup>[9]</sup>。

这个问题实质反映了中医“象思维”与现代“实体思维”的认知鸿沟。但是,现代系统医学提出的“功能-结构网络”概念为化解此矛盾提供了新思路。

## 2 系统生物学方法论

### 2.1 系统生物学的核心范式

系统生物学通过整合多维度数据(基因、蛋白、代谢物、微生物),构建生物系统的动态网络模型,其方法论包括:第一,网络药理学分析:识别关键节点(如代谢枢纽基因、核心菌群);第二,模块化解析:划分功能单元(如能量代谢模块、免疫调控模块);第三,动态建模:模拟病理状态的级联效应。例如利用数字孪生技术构建虚拟三焦系统模拟“上中下焦传变”的动力学过程。唯有超越实体解剖的局限,在“结构-功能-信息”多维层面重构三焦理论,方能实现中西医的真正对话。

近年提出的“中医系统生物学”(TCM Systems Biology)框架,进一步将中药复方的“多靶点协同”效应与生物分子网络的鲁棒性、涌现性相结合<sup>[10]</sup>。通过整合基因组、代谢组、微生物组等多组学数据,系统生物学可解析三焦“上-中-下”传变过程中能量代谢、免疫应答与菌群稳态的动态网络。这种“多维度-跨尺度”分析模式,恰能映射三焦辨证“纵向定位、横向分层”的立体诊疗思维。

### 2.2 系统生物学与中医的整体观耦合

中医整体观与系统生物学在方法论上的深度契合,为传统理论的现代化提供了科学锚点。

#### 2.2.1 层级性:从分子到器官的多尺度调控

中医“形-气-神”多层次认知模型与系统生物学的“分子-细胞-器官”多尺度研究策略形成跨时空呼应,如中医络病理论中“孙络-气络-血络”的层级传递机制,与细胞外基质-信号转导网络-器官功能轴的级联

调控存在结构相似性。

### 2.2.2 涌现性:局部病变引发整体功能失衡

中医认为局部病变引发整体失衡。肝郁乘脾的病机传变,与系统生物学揭示的代谢网络级联失衡具有共同规律,研究显示肝气郁结可引发肠道菌群代谢物短链脂肪酸的跨器官调控异常<sup>[11]</sup>。

### 2.2.3 鲁棒性:系统通过代偿机制维持稳态

中医强调“正气存内,邪不可干”,其本质是系统通过阴阳自和、脏腑代偿维持稳态,鲁棒性特征在中医理论中体现为机体自组织修复能力,现代研究揭示这与生物系统的冗余设计密切相关,如线粒体未折叠蛋白反应(UPRmt)对脏腑虚损的代偿机制<sup>[12]</sup>。慢性肾病中“肾虚及脾”触发脾脏代偿性滤过增强<sup>[13]</sup>,这与生物系统通过冗余通路(如PI3K/AKT与MAPK交叉对话)抵抗外界干扰的鲁棒性机制高度相似<sup>[14]</sup>。

## 3 层级网络解析

### 3.1 三焦证候诠释

#### 3.1.1 上焦证候:免疫代谢网络的快速动员

中医学认为,上焦证以“邪犯肺卫”为核心,症见发热、咳嗽、脉浮数等症状为主。其本质是机体对病原体的快速识别与清除,体现“肺主气,司呼吸”的生理功能。系统生物学从以下维度诠释其机制:

##### 3.1.1.1 代谢重编程

急性感染早期,宿主中性粒细胞增加,通过自分泌ATP,快速生成ATP,支撑免疫细胞(如T细胞、巨噬细胞)的增殖与活化<sup>[15]</sup>。临床代谢组学研究表明,病毒性肺炎的重要通路几乎都与三羧酸循环(TCA)有关<sup>[16]</sup>。这种代谢特征与中医“肺为娇脏,不耐寒热”的病理特点相呼应,ATP的生成为免疫应答提供能量,但过度激活可能耗伤肺阴。

##### 3.1.1.2 免疫调控网络

上焦证抗病毒免疫的核心机制与TLR7-MyD88-IRAK4信号通路的激活有关<sup>[17]</sup>。病毒RNA通过TLR7识别后,触发NF- $\kappa$ B与IRF7信号,促进IFN- $\gamma$ 分泌<sup>[18]</sup>,IFN- $\gamma$ 可干扰病毒复制,可特异性杀伤病毒感染细胞<sup>[19]</sup>。这与“肺主皮毛,卫外为固”的理论高度一致——肺卫功能不仅依赖物理屏障,更需免疫信号的动态协调。研究证实,银翘散中的连翘苷可能通过抑制TLR7/MyD88信号通路活性来发挥抗病毒疗效<sup>[20-22]</sup>,平衡促炎与抗炎反应,防止“热毒内陷”。

#### 3.1.1.3 微生物作用

呼吸道病毒(如新冠病毒)可破坏口咽菌群稳态<sup>[23]</sup>,口咽部及肠道微生态环境紊乱<sup>[24]</sup>。中医“肺与大肠相表里”的理论在此得到印证:上焦肺卫失守可能通过“菌群-肠-肺轴”影响肠道微生物组成。

### 3.1.2 中焦证候:菌群代谢轴的稳态失衡

中医学传统理论认为中焦证以脾胃热盛和脾胃湿热为特征。系统生物学揭示,中焦证的病理本质是肠道菌群-宿主代谢轴的动态失衡。

#### 3.1.2.1 肠道菌群紊乱

宏基因组学研究表明在肠易激综合征<sup>[25]</sup>、慢性胃炎<sup>[26]</sup>、胃溃疡<sup>[27]</sup>等脾胃病与肠道微生物群的特定代谢活动有关。中焦出现问题,使得肠道菌群紊乱,直接损伤胃肠道黏膜屏障,使致病菌和毒素从肠道黏膜进入血液循环,刺激多器官组织释放炎症因子,影响机体免疫功能,促进急慢性炎症发生<sup>[28-29]</sup>。在一定程度上印证了“脾虚生湿,湿郁化热”的病机演变。

#### 3.1.2.2 脂质代谢异常

脂质组学分析显示,中焦痰湿患者在一定程度加剧胰岛素抵抗<sup>[30]</sup>,这与“脾主运化”理论相契合——脾失健运则水谷精微不得输布,脂质代谢紊乱成为“痰湿”的生化基础。清热化湿的治疗方法能够改善胰岛素抵抗<sup>[31]</sup>。

#### 3.1.2.3 胆汁酸调控

湿热证中,肠道法尼醇X受体(FXR)信号受抑,初级胆汁酸(如胆酸,CA)无法有效转化为次级胆汁酸(如脱氧胆酸,DCA),导致CA蓄积并激活TGR5受体,刺激肠道分泌氯离子,引发便秘<sup>[32]</sup>。此外,胆汁酸代谢紊乱通过FGF19信号抑制肝糖异生,进一步加重代谢失调。中医“通因通用”治法可能通过恢复FXR信号改善胆汁酸肠肝循环<sup>[33]</sup>。

### 3.1.3 下焦证候:能量表观遗传的级联衰退

中医学传统理论认为下焦证以“肝肾不足”为核心。系统生物学研究表明,其本质是线粒体能量代谢衰竭与表观遗传调控失序。

#### 3.1.3.1 线粒体功能障碍

下焦肝肾不足患者主要是以机能衰退表现为主,有研究表明肾阳虚能量代谢低下可能与酶的活性下降导致的氧化还原反应受限或磷酸化过程受阻相关<sup>[34]</sup>,线粒体DNA(mtDNA)拷贝数减少与中医“肾为先天之本”的理论相关——肾精亏虚则无法化生元气,细胞能量

代谢陷入恶性循环。有研究显示,当肝脏功能减退时,肝细胞线粒体可发生一系列继发性损伤,具体表现为线粒体结构异常、mtDNA 受损、呼吸代谢效率降低、解偶联呼吸作用增强、脂肪酸氧化过程紊乱、活性氧(ROS)大量产生、线粒体适应性下降及磷脂成分改变等,这些病理变化共同导致氧化磷酸化过程受阻<sup>[35]</sup>。

### 3.1.3.2 表观遗传重编程

有研究表明,补精益视片类似于SIRT1激活剂<sup>[36]</sup>,而补精益视片具有补养肝肾的作用,用于肝肾不足所致的眼目昏花、视神经视网膜功能减退及屈光不正等症<sup>[37]</sup>。因此,肝肾不足与SIRT1活性下降有一定关系。肝细胞线粒体的进一步损伤具体表现为结构异常、mtDNA 受损、呼吸代谢功能降低、解偶联呼吸作用增强、脂肪酸氧化紊乱、活性氧(ROS)过量产生、适应能力减弱及磷脂组成异常等<sup>[38]</sup>。有研究表明,激活后的SIRT1能够降低FoxO1的转录活性而发挥抗氧化作用<sup>[39]</sup>。中医“滋阴潜阳”“补益肝肾”等治法可以激活SIRT1,恢复其功能。

### 3.1.3.3 细胞自噬抑制

有研究表明,“肾精亏虚”证与老年性疾病之间存在多种共性基因<sup>[40]</sup>。AMPK与mTOR是调节细胞自噬的重要因子<sup>[41]</sup>。通过磷酸化介导自噬蛋白的失活,从而抑制细胞自噬以及多种细胞功能,可抑制mTOR,进而上调细胞自噬进程<sup>[42]</sup>。因此自噬的增强可维持蛋白稳定性并调节代谢,减少衰老特征的发生,延缓细胞衰老进程,伴随人体的衰老,细胞自噬功能逐渐减弱<sup>[43-44]</sup>。“肾精亏虚”证患者出现自噬障碍,加速肾脏细胞衰老,肾脏功能进一步减弱。自噬障碍与“肾主蛰藏”功能衰退相关——肾阴不足则封藏失职,细胞清除机制失灵。研究显示,补肾类中药可通过AMPK-mTOR通路,激活自噬流,延缓肾小管上皮细胞凋亡。

## 3.2 三焦传变诠释

吴鞠通在《温病条辨·中焦篇》提出三焦病的传变规律:“上焦病不治,则传中焦,中焦病不治,即传下焦,肝与肾也。始上焦,终下焦。”疾病在人体有“上焦→中焦→下焦”的传变规律,不仅是中医对温病发展的经验总结,更蕴含了复杂生物系统的层级调控逻辑。

前文中提到,在外感病的初期,人体经过一系列的促进IFN- $\gamma$ 分泌,激发人体的免疫,活化的免疫细胞通过释放炎症介质和吞噬作用来破坏病毒。从中医角度看,此时疾病位于上焦。然而,过度的免疫反应导

致肺部出现许多免疫细胞和分泌物,形成IFN- $\gamma$ 细胞因子风暴。

研究显示,IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等促炎因子可通过独立或协同作用破坏肠上皮屏障完整性。其机制涉及肌球蛋白轻链激酶(MLCK)表达上调,促使肌球蛋白轻链(MLC)磷酸化水平升高,进而改变紧密连接(TJ)关键蛋白(如ZO-1、occludin、claudin-1)的表达与分布,最终导致肠道屏障功能障碍<sup>[45-47]</sup>。肠道屏障功能障碍主要涉及的脏腑为脾胃,脾胃的御邪功能包含了现代医学肠道屏障功能<sup>[48]</sup>。至此,疾病已由上焦传变至中焦。

肠道屏障功能异常通常由多种因素引发,具体表现为肠黏膜受损萎缩、通透性升高、菌群失衡,以及肠道淋巴组织生成的免疫球蛋白水平下降。这些病理改变会促使细菌及(或)内毒素发生易位,进而诱发甚至加剧全身性炎症反应与多器官功能障碍<sup>[49]</sup>。肠道菌群失衡可通过诱发肥胖、加剧胰岛素抵抗(Insulin resistance, IS)、促使细菌移位、引发内毒素血症及炎症反应等途径,推动非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的发生与进展。由于门静脉作为连接肝脏与肠道的重要通道,承担了肝脏70%~75%的血液供应,因此肠道菌群及其代谢产物(如TMAO、TMA、短链脂肪酸等)可能经此途径回流至肝脏<sup>[50]</sup>。肾脏疾病与肠道菌群(即肠-肾轴)存在双向调控关系:肠道菌群可生成具有潜在毒性的代谢产物,而慢性肾脏病(CKD)则可能改变菌群结构、破坏肠上皮屏障完整性,进而促使内毒素及活菌从肠腔移位进入血液循环<sup>[51]</sup>。因此,肠道屏障功能障碍导致肠道菌群失调,从而影响脂代谢,出现脂代谢紊乱,进一步影响肝肾。其中脂代谢异常导致的非酒精性脂肪肝引起肝线粒体分裂/融合的动态平衡失调、肝线粒体自噬受抑以及生物合成下降<sup>[36]</sup>,使肝的功能进一步衰退,即中医学中认为的肝肾阴虚的情况,疾病由中焦转入下焦。如图1所示。

因此,中医学中认为的疾病的传变系统生物学通过多组学整合与网络建模,揭示了三焦各阶段的分子网络特征,为传统理论的科学化提供了全新范式。

## 4 小结

三焦辨证不仅是中医温病学的理论核心,更是一个蕴含现代系统生物学规律的动态调控网络。上焦证候的本质是宿主抗病毒免疫与能量代谢的快速动员,体现“肺主气”的生理功能;中焦证候的核心为肠道菌

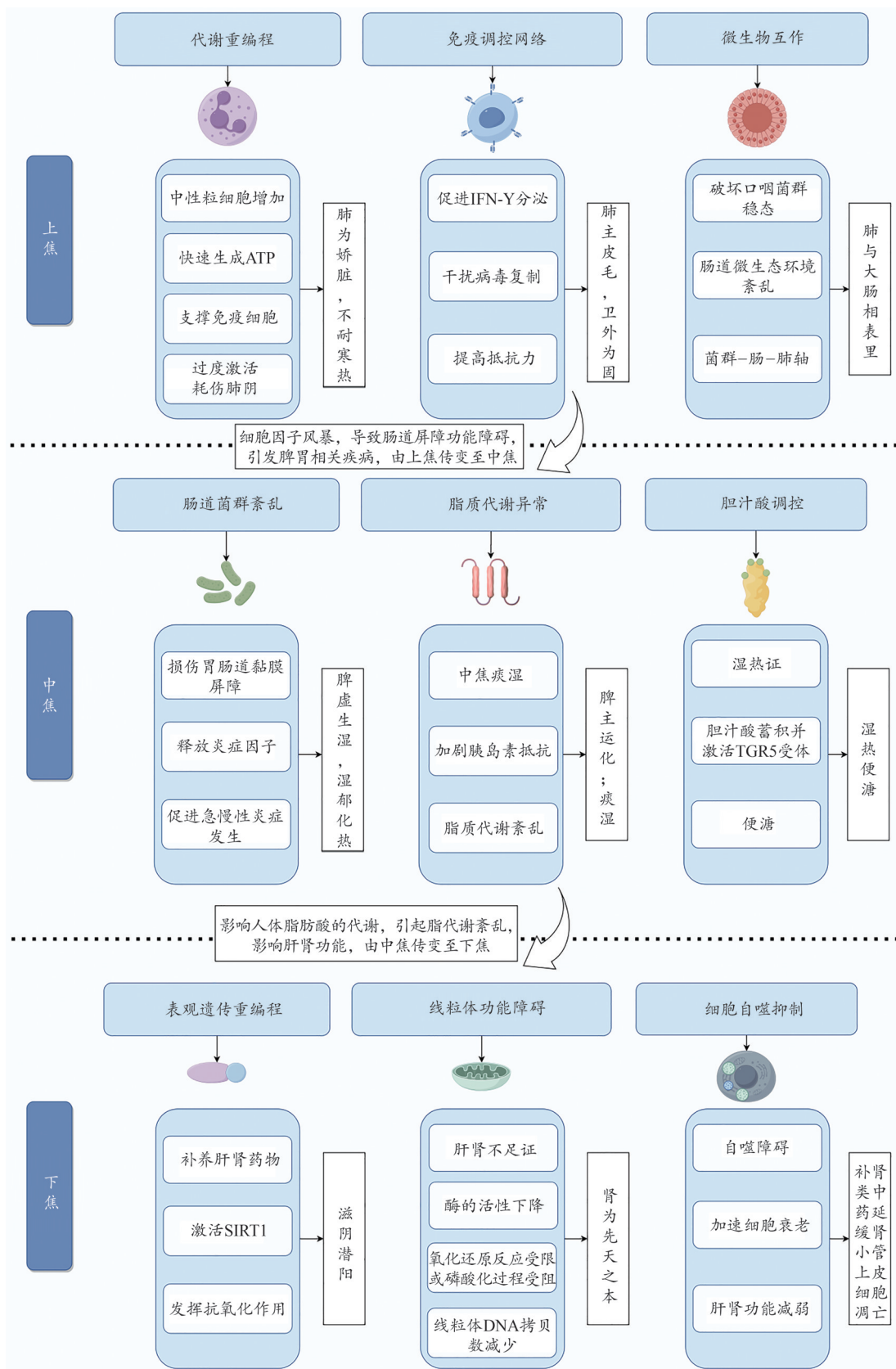


图1 三焦辨证的系统生物学流程图

Fig. 1 Flowchart of systems biology for triple energizer syndrome differentiation

群宿主代谢轴的稳态失衡,诠释“脾胃为后天之本”的理论基础;下焦证候的病理基础涉及线粒体能量衰竭与表观遗传重编程,对应“肝肾同源”的藏象学说。同时对三焦传变的科学内涵进行诠释:外感初期,促进IFN- $\gamma$ 分泌,主要影响肺脏;久而不愈出现细胞因子风暴,导致肠道屏障功能障碍,引发脾胃相关疾病,由上焦传变至中焦;中焦病久而不愈,肠道屏障功能障碍影响人体脂肪酸的代谢,引起脂代谢紊乱,影响肝肾功能,由中焦传变至下焦。通过揭示“上焦免疫代谢”“中焦菌群互作”“下焦能量表观”的分子关联,本研究为中医理论的科学化与国际化提供了关键证据。未来可进

一步整合多组学数据与临床大数据,推动三焦辨证从经验医学向精准医学的跨越。具体可以从以下几个方面展开:第一,三焦传变的动态网络建模:利用人工智能模拟“上焦→中焦→下焦”的级联效应;第二,跨物种保守性研究:比较人类与模式生物(如斑马鱼)的三焦调控机制;第三,临床转化路径优化:开发三焦辨证指导的个体化诊疗指南(WHO传统医学分类框架)。借助人工智能与复杂网络建模,构建“三焦-组学-表型”关联图谱,推动中医理论从“黑箱模型”向“可量化网络”的范式转型。

[利益冲突]本文不存在任何利益冲突。

## 参考文献

- 胡国臣,宋乃光,主编.唐宋金元名医全书大成 刘完素医学全书[M].北京:中国中医药出版社,2006:143.
- 胡国臣,陈熠.明清名医全书大成 喻嘉言医学全书[M].北京:中国中医药出版社,1999:17.
- 杨帆,尹聪.浅析温病三焦辨证的形成及临床运用[J].中国民间疗法,2025,33(2):12-14.
- 胡国臣,黄英志.明清名医全书大成 叶天士医学全书[M].北京:中国中医药出版社,1999:341.
- 方药中,许家松.现代著名老中医名著重刊丛书 方药中论医集 温病条辨讲解.北京:人民卫生出版社,2007:250.
- 张登本,孙理军,朱钰叶,等.一个月学中医辨证[M].北京:人民军医出版社,2010:174.
- 韩金荣.三焦理论梳理[D].济南:山东中医药大学,2011.
- 林小利,黄淑妍,柯敏辉.基于“三焦气化失司”理论论治气滞型便秘[J].亚太传统医药,2024,20(10):99-102.
- Lin X L, Huang S Y, Ke M H. Identifying and treating Qi stagnation constipation based on the theory of “Triple Energizer Qi Deficiency” [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2024, 20(10):99-102.
- 黄建平,匡调元,祝世讷,等.中西医比较研究[M].长沙:湖南科学技术出版社,1993:12.
- 周鸿云,赵琼,和媛媛,等.“五味化合”理论的现代研究思路探析[J].中医杂志,2018,59(21):1888-1890.
- Zhou H Y, Zhao Q, He Y Y, et al. Analysis of modern research thoughts of “Five Flavors Combination and Transformation” theory[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 59(21):1888-1890.
- 张彦琼,李梢.网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):883-892.
- Zhang Y Q, Li S. Several Progresses in network pharmacology and modern research of traditional Chinese medicine[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2015, 29(06):883-892.
- 徐常玮,张涓,申亮亮,等. Sirtuins家族和线粒体未折叠蛋白反应在疾病中的研究进展[J].安徽医科大学学报,2024,59(3):559-562.
- 邓铁涛,吴锡漫.中医基本理论[M].北京:科学出版社,2012:01.
- Wagner A, Wright J. Alternative routes and mutational robustness in complex regulatory networks[J]. Biosystems, 2007, 88(1-2):163-172.
- 王旭.脓毒症时细菌内毒素通过自分泌ATP/P2X1/Ca<sup>2+</sup>通路对中性粒细胞趋化的抑制作用及机制[D].镇江:江苏大学,2017.
- Wang X. Inhibition and mechanism of bacterial lpsinduced autocrine ATP/P2X1/Ca<sup>2+</sup> pathway on neutrophil chemotaxis in sepsis[D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2017.
- 张思宇.基于网络药理学和代谢组学探究疏清颗粒对H1N1流感病毒感染小鼠的保护作用及机制[D].长春:吉林大学,2023.
- Zhang S Y. The protective effect and mechanism of Shuqing Granules on mice infected with H1N1 influenza virus were investigated based on network pharmacology and metabolomics[D]. Changchun: Jilin University, 2023.
- 马一川,明雨,姚睿祺,等.基于TLR7-MyD88-IRAK4信号通路的解表清里方体内抗甲型流感病毒的实验研究[J].中国药学报,2024,52(6):18-23.
- Ma Y C, Ming Y, Yao R Q, et al. Experimental study on the *in vivo* anti-influenza A virus of Jiebiao Qingli formula based on the TLR7-MyD88-IRAK4 signaling pathway[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2024, 52(6):18-23.
- 田园,丁壮,岳玉环.干扰素 $\gamma$ 生物学功能及其应用的研究进展[J].中国生物制品学杂志,2010,23(10):1147-1150.
- Tian Y, Ding Z, Yue Y H. Progress in research on biological function and application of interferon  $\gamma$ [J]. Chinese Journal of Biologicals, 2010, 23(10):1147-1150.
- 任亮,宋素花,姜璐,等.清营解表剂对流感病毒感染小鼠外周血Th1, Th2型细胞因子动态表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(11):255-260.
- Ren L, Song S H, Jiang L, et al. Influence of Qingying Jiebiao mixture on dynamic expression of peripheral blood cytokines Th1, Th2 in mice infected by influenza virus[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19(11):255-260.
- Wang Y T, Li J, Yan W, et al. An active component containing

- pterodonic acid and pterodondiol isolated from *Laggetta pterodonta* inhibits influenza A virus infection through the TLR7/MyD88/IRAF6/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1):523-531.
- 21 Lu W W, Fang Z F, Liu X Y, et al. The potential role of probiotics in protection against influenza a virus infection in mice[J]. *Foods*, 2021, 10(4):902.
  - 22 Winkler E S, Shrihari S, Hykes B L, et al. The intestinal microbiome restricts alphavirus infection and dissemination through a bile acid-type I IFN signaling axis[J]. *Cell*, 2020, 182(4):901-918.e18.
  - 23 Paine S K, Rout U K, Bhattacharyya C, et al. Temporal dynamics of oropharyngeal microbiome among SARS-CoV-2 patients reveals continued dysbiosis even after Viral Clearance[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2022, 8:67.
  - 24 王凯, 史广超, 海河. 不同急性加重风险水平的COPD患者的肠道及口咽菌群分布情况及其与FEV1等指标的相关性[J]. *临床医学*, 2023, 43(9):41-43.
  - 25 吴美英, 宋希暖, 王晓娟, 等. 温针灸法治疗脾胃虚弱证便秘型肠易激综合征后肠道菌群宏基因组学研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2025, 33(2):149-155+162.
  - Wu M Y, Song X N, Wang X J, et al. Metagenomic study of intestinal flora after warm acupuncture treatment of constipated irritable bowel syndrome with spleen and stomach weakness[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion*, 2025, 33(2): 149-155+162.
  - 26 熊焱, 林雪娟, 张梦婷, 等. 慢性萎缩性胃炎气滞证病位证素分布特点及肠道菌群特征研究[J]. *福建中医药*, 2025, 56(3):1-5.
  - Xiong Y, Lin X J, Zhang M T, et al. Study on distribution characteristics of disease location syndrome elements and intestinal flora features of chronic atrophic gastritis with Qi stagnation syndrome [J]. *Fujian Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 56(3):1-5.
  - 27 曹萌, 张波, 杨清, 等. 黄连水提物对脾胃湿热型胃溃疡大鼠的治疗作用机制[J]. *天津中医药大学学报*, 2025, 44(1):21-30.
  - Cao M, Zhang B, Yang Q, et al. Mechanism of Rhizoma coptidis water extract in the treatment of the rats of gastric ulcer of spleen-stomach damp-heat type[J]. *Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 44(1):21-30.
  - 28 Bauer P V, Hamr S C, Duca F A. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(4):737-755.
  - 29 谢虹亭, 段可欣, 龙思丹, 等. 基于“补虚泻实”法探讨中西医结合治疗肿瘤营养不良[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(23):152-155.
  - Xie H T, Duan K X, Long S D, et al. Discussion on the integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of cancer related malnutrition based on the principle of “reinforce insufficiency and reduce excessiveness” [J]. *China Medical Herald*, 2023, 20(23): 152-155.
  - 30 崔黎, 崔鹏. 基于《傅青主女科》探讨肥胖型多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的中医证治[J]. *中外医学研究*, 2025, 23(3):164-167.
  - Cui C, Cui P. Discussion on TCM syndrome differentiation and treatment of obese polycystic ovary syndrome with insulin resistance based on “Fu Qingzhu’s Gynecology”[J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2025, 23(3):164-167.
  - 31 周源才. 清热化湿方联合二甲双胍治疗代谢综合征胰岛素抵抗临床疗效观察[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
  - Zhou Y C. Clinical Observation of Removing Heat and Dampness Decoction Recipe Combined with Metformin in the Treatment of Insulin Resistance in Metabolic Syndrome[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
  - 32 洗锐, 董昌昊, 王广祥, 等. 法尼醇X受体在肠道疾病中的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2024, 33(10):1362-1367.
  - Xian R, Dong C H, Wang G X, et al. Research progress of farnesoid X receptor in intestinal diseases[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2024, 33(10):1362-1367.
  - 33 刘甜恬. 解毒化瘀通腑方治疗肝胆湿热型肝内胆汁淤积性肝病的疗效观察及对FXR、BSEP、NTCP的影响[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
  - Liu T T. Observation on the efficacy of jiedu Huayu Tongfu recipe in the treatment of hepatobiliary damp-heat intrahepatic cholestatic liver disease and its effect on FXR, BSEP and NTCP[D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2023.
  - 34 张巍岚. 基于线粒体氧化磷酸化途径研究肾虚证能量代谢低下及右归丸的作用机制[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2021.
  - Zhang W L. Based on the pathway of mitochondrial oxidative phosphorylation to study the hypoenergy metabolism of kidney-yang deficiency syndrome and the mechanism of action of Yougui[D]. Xianyang: Shaanxi University of Chinese Medicine, 2021.
  - 35 杨冰清, 尹静亚, 王琦. 肝线粒体功能障碍在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(1):147-150.
  - Yang B Q, Yin J Y, Wang Q. The mechanism of action of mitochondrial dysfunction in the development of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2024, 40(1):147-150.
  - 36 杨凤姣. 基于SIRT1/p53通路探究补精益视片保护C57BL/6J小鼠慢性高血压模型视网膜及RGCs的作用及机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
  - Yang F J. The effect and mechanism of Bujingyishi tablet on protecting retina and RGCs in C57BL/6J mice with chronic high ocular pressure model based on SIRT1/p53 pathway[D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
  - 37 袁铭悦, 李翔, 刘红估, 等. 补精益视片组方分析及研究进展[J]. *中医眼耳鼻喉杂志*, 2019, 9(2):102-104.
  - Yuan M Y, Li X, Liu H J, et al. Progress in the analysis and research of BuJingYiShi tablets[J]. *Journal of Chinese Ophthalmology and Otorhinolaryngology*, 2019, 9(2):102-104.
  - 38 Xing Y Q, Li A, Yang Y, et al. The regulation of FOXO1 and its role in disease progression[J]. *Life Sci*, 2018, 193:124-131.
  - 39 Ren B C, Zhang Y F, Liu S S, et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways[J]. *J Cell Mol Med*, 2020,

- 24(21):12355–12367.
- 40 辛华, 郑洪新, 谢晚晴, 等. “异病”(原发性骨质疏松症和老年性痴呆“同证”(肾精亏虚证)患者差异表达基因的同源性分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9):80–86.
  - Xin H, Zheng H X, Xie W Q, et al. The Homological Analysis of Differently Expressed Genes in Patients of “Different Disease” (Senile Dementia and Primary Osteoporosis) and “The Same Syndrome” (Kidney Essence Deficiency Syndrome) [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 21(9):80–86.
  - 41 Ke Y, Zhan L H, Lu T T, et al. Polysaccharides of *Dendrobium officinale* kimura & migo leaves protect against ethanol-induced gastric mucosal injury via the AMPK/mTOR signaling pathway *in vitro* and *vivo*[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:526349.
  - 42 Ge Y C, Zhou M, Chen C, et al. Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging[J]. Biochimie, 2022, 195:100–113.
  - 43 Cao W Y, Li J H, Yang K P, et al. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress[J]. Bulletin Du Cancer, 2021, 108(3):304–322.
  - 44 Fu G Q, Dai J, Li Z, et al. The role of STAT3/p53 and PI3K–Akt–mTOR signaling pathway on DEHP-induced reproductive toxicity in pubertal male rat[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2020, 404:115151.
  - 45 Scharte M, Han X N, Bertges D J, et al. Cytokines induce HIF-1 DNA binding and the expression of HIF-1-dependent genes in cultured rat enterocytes[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 284(3): G373–G384.
  - 46 Regueira T, Lepper P M, Brandt S, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha induction by tumour necrosis factor-alpha, but not by toll-like receptor agonists, modulates cellular respiration in cultured human hepatocytes[J]. Liver Int, 2009, 29(10):1582–1592.
  - 47 Haddad J J, Harb H L. Cytokines and the regulation of hypoxia-inducible factor (HIF) -1alpha[J]. International Immunopharmacol, 2005, 5(3):461–483.
  - 48 陆若琳, 孙美娟. 中医药治疗肠道屏障功能障碍研究进展[J]. 光明中医, 2022, 37(12):2271–2274.
  - 49 王兴鹏. 肠屏障功能障碍临床诊治建议[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(9):620.
  - 50 张佳修, 马坤岭. 肠道菌群失调在脂代谢紊乱介导的靶器官损害中的作用研究进展[J]. 现代医学, 2018, 46(7):831–835.
  - 51 Sabatino A, Regolisti G, Brusasco I, et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(6):924–933.

## Analysis of Scientific Connotation of Triple Energizer Syndrome Differentiation Based on Systems Biology

YAO Yuan<sup>1</sup>, LI Nan<sup>2</sup>

(1. Chinese Medicine Data Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**Abstract:** This paper analyzes the scientific connotation of triple energizer syndrome differentiation theory in *Treatise on Epidemic Febrile Diseases* from the perspective of systems biology, so as to solve the modern scientific challenges of traditional Chinese medicine theory in anatomical entity disputes and fuzzy functional positioning. Based on the method of multi-omics integration, a dynamic network model of “triple energizer system biology” was constructed to reveal the molecular mechanism and transmission law of syndromes of upper energizer, middle energizer and lower energizer. The results the literature show that the syndrome of upper energizer is centered on the rapid mobilization of immune metabolic network; The syndrome of middle energizer is characterized by disorder of intestinal flora, which proves the pathogenesis of “damp heat accumulating spleen”; The syndrome of lower energizer involves mitochondrial dysfunction, which corresponds to the pathological essence of “Yin deficiency of liver and kidney”. The transmission of triple energizer presents a cascade effect of “upper energizer→middle energizer→lower energizer”. For example, IFN- $\gamma$  storm destroys intestinal barrier function, causing damp heat in middle energizer, and lipid metabolism disorder aggravates energy failure of lower energizer through intestinal–hepatic axis. This article interprets the integrity and dynamics of triple energizer syndrome differentiation through the multi-dimensional network of metabolism–immunity–microorganism, and proves that it is highly consistent with the laws of modern system biology, which provides a theoretical basis for the diagnosis and treatment of integrated traditional Chinese and western medicine, and promotes

the paradigm transformation of Chinese medicine theory from empirical medicine to precision medicine.

**Keywords:** Syndrome differentiation of triple energizer, Systems biology, Metabolic network, Microbial group, *Treatise on Epidemic Febrile Diseases*

(责任编辑: 李青)