

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2024. 06. 001

学术探讨

中医药跨学科交叉研究模式探讨 ——以痰湿体质血脂异常未病状态的客观表征为例

王怀玉¹, 赵彤², 王济¹, 李玲孺¹, 李英帅¹, 高随祥^{2△}, 王琦^{1✉△}

1. 北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院, 北京市朝阳区北三环中路 11 号, 100029; 2. 中国科学院大学数学科学学院

[摘要] 当前中医药跨学科研究多来自于中医药应用需求和成熟理工技术的简单对合。通过学科交叉的方式, 提升中医药原创思维模式在当前时代的创新发展, 同时以医学任务激发跨学科专业的创新与发展, 可实现中医现代发展的更高目标。以痰湿体质血脂异常未病状态的客观表征研究为例, 从科学问题定位、关键医学任务聚焦、跨学科理念与技术探索方面探讨跨学科交叉中医药研究的研究方法。总结中医药跨学科交叉研究的通用研究设计与思路, 包括定位科学问题、明确医学任务、建立跨学科基础及以医学目的引导跨学科专业创新。

[关键词] 中医原创思维模式; 学科交叉; 痰湿体质; 血脂异常; 未病状态; 客观表征

中医原创思维模式是中医理论与实践不断融合, 基于中国传统文化与哲学对生命、健康和疾病的概括性表达, 通过“取象运数”“形神一体”“气为一元”思维模式抽象化解释中医临床实践的系统^[1]。中医药现代化发展要以中医原创思维模式的传承与创新为基本原则。客观阐释中医原创思维模式在具体临床任务上的科学内涵, 扩展其应对健康和疾病问题的理论范畴和技术维度, 是中医药现代化发展的核心内容之一。在高度信息化、逐步智能化的社会大环境下, 为实现中医学契合时代特征的创新, 医工交叉等跨学科理念与方法在中医药发展与创新方面已经深入人心。然而, 纵观当前跨学科交叉的中医药研究, 学科交叉的直接推力来自明确的中医药研究应用需求和与需求对口的、相对成熟的理工科技术, 而事实上, 这种简单的需求-技术对合难以造就理论和思维层面的重大发展。若要通过学科交叉实现中医原创思维模式的创新发展, 其更高追求是要吸纳其他先进学科的思想、理念和思维方式^[2], 将非中医药甚至非医学的先进理论融入中医理论主体中, 形成相融互促程度更高的

中医药学科交叉研究新架构, 进一步增加中医药现代语汇, 形成体现时代特色、发挥时代优势的中医药原创思维模式, 以进一步提升中医药诊疗能力。理念的交叉融合远比技术的优势互补困难得多。结合中医学的先进理念, 以亟待解决的临床和科学问题为驱动, 适当摆脱本学科思维定势的束缚, 吸纳并运用其他学科对类似问题的思维与认识, 充分挖掘现有的多维度资源, 这是探索中医药学科交叉新研究架构的基本思路, 也是跨学科理念交叉的契机。因此, 本文以痰湿体质血脂异常的未病状态客观表征研究为例, 就此类研究设计的关键要素展开探讨, 以期对中医药跨学科交叉研究的设计思路提供借鉴。

1 定位关键科学问题

2023 年 2 月, 国务院办公厅印发《中医药振兴发展重大工程实施方案》^[3], 将中医治未病能力建设纳入了中医药健康服务高质量发展工程。基于中医体质学治未病是中医药健康管理的核心之一。从体质学角度来看, 在禀赋遗传、环境影响、生命周期等多种因素的共同影响下^[4], 偏颇体质逐步形成。不同的偏颇体质对不同疾病致病因子呈现易感性和倾向性, 由此形成了某些疾病发生的背景和基础, 而未病状态逐步出现, 标志着疾病滋生的趋

基金项目: 国家自然科学基金(T2341006)

✉ 通讯作者: wangqi710@126.com

△同等贡献

向,同时也指明了阻止疾病滋长、向已病状态进展的干预窗口。因此,如何准确识别并表征未病状态,是提升中医治未病能力的关键任务之一。

目前未病状态的辨识主要依靠偏颇体质的判定^[5-6]。而事实上,从偏颇体质形成到未病状态滋长,最终达到疾病临床诊断的已病状态是一个长期过程。从理论上推测,至少存在从“健康平和”到“未病偏颇”再到“已病偏颇”三个相对独立的状态。然而,由于未病相关的中医药理论尚不能客观量化这三种状态演变的过程,健康平和、未病偏颇、已病偏颇之间的界限尚不明确,这也进一步限制了治未病时间窗的精准把握和治未病措施的精确选择。

整体而言,“未病状态的客观表征”这一问题具备展开跨学科交叉研究的三大关键要素,这些要素在其他跨学科交叉研究的选择上也具备通用性,具体体现在:1)研究问题本身具备确切的重要性;2)中医药单领域的知识不能支撑其深入探索;3)中医药外的知识领域可能有类似任务的解决办法。

2 聚焦关键医学任务

血脂异常是治未病临床实践中常见的慢病。血脂异常的未病和已病状态分界依赖总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白这些血脂指标来判定。在具体防治策略上,血脂指标出现上升趋势、接近但未达到诊断标准时,即为未病状态,嘱患者随访复查和/或生活方式改善,血脂水平达到临床诊断阈值时则为已病状态,启动他汀等降脂药物治疗。然而,对于血脂异常这样由生活方式、遗传背景、共病互作等多维度因素协同作用的复杂慢性疾病,当前的未病、已病状态划分方式仍有较大提升空间,由此形成的防治思路也有待改进。本团队前期大量研究发现,痰湿体质与血脂异常的发生发展密切相关^[4,6-7]。痰湿体质是滋生血脂异常和肥胖、冠心病等其他相关疾病的土壤,有研究显示,痰湿体质人群中血脂异常者超过50%^[8]。从中医理论来看,津液运化失司、精微物质转化失调,痰湿凝聚互蕴,则形成痰湿体质,易发血脂异常。因此,识别痰湿体质有助于及早筛选出血脂异常未病和已病状态的人群,由此发现“未病偏颇”与“已病偏颇”这两种状态。

本团队前期多项组学研究发现,痰湿体质的核心生物学改变聚焦在脂代谢紊乱相关的分子与通路上^[6-7,9-10]。未出现代谢病临床诊断的痰湿体质人群

已经存在着微小核糖核酸(miRNA)层面的异常改变,且差异miRNA的靶基因富集在脂代谢相关的分子通路上。由此可见,痰湿体质时能够观察到血脂异常未病和已病状态的核心病生理机制,这为客观化表征未病和已病状态的生物学特征提供了基础。此外,痰湿体质具有独特的躯体宏观表现。主观感受上,痰湿体质常有胸闷或腹部胀满感、身体沉重不轻松或不爽快感、腹部肥满松软、口腔黏腻感、痰多咽部拥堵感以及舌苔厚腻等表现,可以通过量表形式的九种体质分类辨识法^[6]进行评估。面部特征上,痰湿体质人群常常脸型肥胖,面部油脂分泌多、多以额部为主,上眼睑浮肿、有下眼袋。在中医热结构特征上,痰湿体质躯干凉,手足头面热,督脉低温,中焦下焦凉偏离^[6]。综上,痰湿体质的躯体宏观特征也可以得到客观定量的检测。

梳理现有知识基础可见,血脂异常从无到有的全过程中均有痰湿体质表现,且痰湿体质具备可以量化的宏观躯体特征和微观生物学特征。从血脂异常未病状态识别的具体问题入手,聚焦待研究的关键医学任务:1)探索可处理上述特征表征相关多模态高维数据的分析方法;2)划定时间序列上未病与已病的转换界限。

3 针对医学问题,跨学科寻找应对方案

3.1 针对多模态高维医学数据分析问题

审视前述医学任务,即痰湿体质血脂异常未病与已病状态谱系层面的特征刻画,以及微宏观映射的数据特点与定义结构,发现这一医疗任务涉及的定义(节点)、关系(边)在数理逻辑中属于多种节点与多种边构成的异质信息网络(heterogeneous information network)^[11]。相较于只有一种类型节点和边的同质图,异质图是将不同属性的数据合到一起,加入更多的语义信息数据。采用图神经网络中的异质图嵌入方法,可以分别构建表征痰湿体质血脂异常未病、已病状态的网络化模型。

为此,构建痰湿体质血脂异常未病和已病的人群队列,严格设计人群分组并设立不同的结局终点,获取痰湿体质血脂异常未病和已病状态的多种微观生物特征和宏观躯体特征数据,以此训练异质图网络,则可能发现痰湿体质血脂异常未病和已病状态下宏观体征与微观机制间的映射关系,刻画痰湿体质血脂异常未病和已病两个阶段的特征谱,从而找到谱系层面的未病和已病客观量化分界特征^[12]。

3.2 针对未病-已病转换的时序分界问题

疾病的发生发展在本质上是高维度生命物质的动态演变系统,其分界转变涉及临界问题(tipping point)。事实上,临界问题是物理、气象、生态、经济等多个科学领域共同的课题,截至目前已经形成了一些具有普适意义的重大理论成果,例如,临界慢化理论(critical slowing down)^[13-17]。无论是海洋、气候还是金融市场,这些复杂系统在从一种动态向另一种动态倾覆转变前,在接近临界点时往往出现动力减缓的现象,这一现象即为临界慢化。人体作为复杂系统,健康平和、已病偏颇等阶段均是其不同的动力状态。既往通过对哺乳动物皮层神经元静息状态和发放动作电位状态转变的研究^[13]发现,神经元系统在临近状态转换点时出现扰动恢复的减缓,由此在真实世界的生物实验系统中发现了量化的临界慢化标度律(quantitative scaling law for critical slowing down)。另有研究^[14-15]发现情绪转变的临界慢化现象可以作为抑郁症的早期预警信号;通过系统回顾既往研究发现临界慢化规律可以作为慢性疾病急性发作的通用风险指标^[16];通过对局灶性癫痫患者进行长程颅内电极脑电图监测,证明临界慢化现象是可用于癫痫患者惊厥发作风险预测的可靠生物学标志物^[17]。

在痰湿体质血脂异常的未病-已病状态转换问题上,可以从系统论的角度建立未病和已病的两个稳定态数学描述模型,给出系统状态转移程度的定量度量方法。该度量可以综合采用传统的特征降维方法及最新的图神经网络方法描述人体状态的高维生理指标,采用特征嵌入策略“再表达”成低维度,甚至是一维度的新指标(特征),进而形成系统状态转移的指示变量。观察和发现这些指示变量随身体状态及时间的变化特性,拟合出指示变量的变化曲线,就可以准确地预测未病-已病转变的临界慢化规律,进而判断是否到达临界点,由此回答未病-已病转换的时序分界问题。

4 中医药跨学科交叉研究的设计与思路

4.1 痰湿体质血脂异常未病状态客观表征的研究设计

为客观量化血脂异常未病状态、实现未病状态生物学和数字表征,在具体研究方案上,在构建痰湿体质血脂异常未病和已病状态特征谱并明确其状态分界特征后,可分别构建痰湿体质血脂异常未病和已病状态的静态图神经网络模型。在此基础上,采用队列研究的纵向设计,序贯采集受访人群的标

志性特征数据,形成时序数据集。在前述未病-已病的数学描述及状态转移的度量方法的基础上,针对多模态时序特征进行特征筛选及特征关联,进而构建图神经网络,得到“图嵌入”特征。通过小样本学习方法,学习得到图分类方法对未病/已病的分类概率计算策略,进而利用概率分布描述痰湿体质血脂异常未病-已病临界点处临界慢化规律。最终,达到痰湿体质血脂异常未病状态客观表征的研究目的。

4.2 中医药跨学科交叉研究的通用模式总结

如前文所述,在开展中医药跨学科交叉研究时,应首先定位科学问题,优先从当前最困扰人民健康且团队具有研究优势的问题入手;其次,应梳理明确的医学任务,选择中医药单领域知识不能完全支撑的具体问题,搜寻跨学科领域中可能支撑该问题的理论和/或技术;再次,应依据跨领域理论和/或技术得以开展的具体需求,采用经典医学方法建立跨学科分析所需的物质基础;最后,应以医学目的牵引跨学科专业创新,如适配医学问题的方法技术创新、既有模型在医学任务上的创新应用等,以医学先验知识甄别和解读跨学科研究结果,最终达到医学专业和跨学科专业双赢的目的。

5 小结

中医药振兴发展已成为国家战略,这为深度探索学科交叉、促进中医药发展和推动新范式的应用提供了广阔的前景。中医原创思维模式和先进理念的创新发展要充分吸纳各类医学学科的知识与技术,并博采众多非医学科学领域的成熟理论、知识与技术,集百家所长,促进中医药的创新传承,深化中医药科学内涵,实现中医原创思维模式在当今数字信息时代的理论创新与发展。

参考文献

- [1]王琦.中医原创思维研究十讲[M].北京:科学出版社,2015:12-15.
- [2]尚丽丽,陈明.中医药学科交叉建设路径探讨[J].中医杂志,2021,62(13):1105-1108.
- [3]国务院办公厅.中医药振兴发展重大工程实施方案[EB/OL].(2023-02-28)[2023-03-13].https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/28/content_5743680.htm.
- [4]许亚辉,严志祎,李杰,等.浅谈表观遗传现象与中医“治未病”思想[J].中医杂志,2018,59(19):1652-1655,1670.
- [5]龚海英,陈涤平.中医“治未病”与“未病状态”辨析[J].

- 中医杂志, 2020, 61(10): 913-916.
- [6] 王琦. 中医体质学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [7] 王琦, 朱燕波. 中国一般人群中中医体质流行病学调查: 基于全国 9 省市 21 948 例流行病学调查数据[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(1): 7-12.
- [8] 李玲. 痰湿体质与肥胖亚型的相关性及其易发代谢综合征的氧化应激机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [9] LI LR, FENG J, YAO HQ, et al. Gene expression signatures for phlegm-dampness constitution of Chinese medicine [J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(1): 105-107.
- [10] WANG J, WANG Q, LI LL, et al. Phlegm-dampness constitution: genomics, susceptibility, adjustment and treatment with traditional Chinese medicine[J]. *Am J Chi Med*, 2013, 41(2): 253-262.
- [11] DING P, OUYANG W, LUO J, et al. Heterogeneous information network and its application to human health and disease [J]. *Brief Bioinform*, 2020, 21 (4) : 1327-1346.
- [12] 赵国桢, 郭诗琪, 庞华鑫, 等. 基于中医临床诊疗数据的真实世界及人工智能研究思路与挑战[J]. 中医杂志, 2023, 64(21): 2170-2175.
- [13] MEISEL C, KLAUS A, KUEHN C, et al. Critical slowing down governs the transition to neuron spiking [J]. *PLoS Comput Biol*, 2015, 11 (2) : e1004097. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004097.
- [14] VAN DE LEEMPUT IA, WICHERS M, CRAMER AO, et al. Critical slowing down as early warning for the onset and termination of depression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(1): 87-92.
- [15] WICHERS M, GROOT PC. Critical slowing down as a personalized early warning signal for depression [J]. *Psychother Psychosom*, 2016, 85(2): 114-116.
- [16] OLDE RIKKERT MG, DAKOS V, BUCHMAN TG, et al. Slowing down of recovery as generic risk marker for acute severity transitions in chronic diseases [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(3): 601-606.
- [17] MATURANA MI, MEISEL C, DELL K, et al. Critical slowing down as a biomarker for seizure susceptibility [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2172. doi: 10.1038/s41467-020-15908-3.

Mode of Interdisciplinary Research of Traditional Chinese Medicine: Learn from the Study of Biological Characteristics and Mathematical Representation of the Transformation from Phlegm-Dampness Constitution to Dyslipidemia

WANG Huaiyu¹, ZHAO Tong², WANG Ji¹, LI Lingru¹, LI Yingshuai¹, GAO Suixiang², WANG Qi¹

1. National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. School of Mathematical Sciences, University of Chinese Academy of Sciences

ABSTRACT The current interdisciplinary research on traditional Chinese medicine (TCM) often comes from the simple combination of TCM application needs and mature engineering technology. Actually, higher goal of cross-disciplinary research should be the win-win development of TCM and interdisciplinary majors. In detail, to enhance the innovative development of original thinking mode of TCM, meanwhile, to stimulate the innovation of interdisciplinary majors with medical tasks. Previously, we successfully performed the research on the objective representation of pre-disease and disease state of dyslipidemia in population with phlegm-dampness constitution. Taking this project as an example, this paper discusses the methodology on scientific issue positioning, key medical tasks selection, interdisciplinary theory, and technology exploration, to expounds the research design and ideas which could be generalized in other cross-disciplinary research of TCM.

Keywords original thinking mode of traditional Chinese medicine; interdisciplinary collaboration; phlegm-dampness constitution; dyslipidemia; pre-disease; objective characteristics

(收稿日期: 2023-04-15; 修回日期: 2023-11-09)

[编辑: 焦 爽]