

· 专题:双清论坛“用现代科学解读中医学原理” ·

利用现代技术解析中医药防治脑病的 机制及转化研究思考^{*}

陈忠^{**} 徐层林

浙江中医药大学药学院/浙江省神经药理学与转化研究重点实验室,杭州 310053

[摘要] 脑病是严重危害人类身心健康的重大疾病,具有发病率高、致死致残率高、负担率高的特点。目前西医治疗脑病主要使用药物控制其症状,但存在副作用明显且易耐受等缺陷。中医药对于脑病的防治优势明显,基于“未病先防”“异病同治”等辨治理念已经形成了体现中医药优势的诊疗方案。虽然中医药对于一些优势病种具有较好的疗效,但由于相对匮乏的现代化机制阐释,使得中医药防治脑病的传承、创新和国际化仍面临着较大的挑战。本文结合现代科学研究的视角,分别从中医脑病理论的现代化机制阐释、“经典名方”的物质基础及效应机制解析、针灸治脑病的机制探索以及中药新药新疗法的转化开发几个维度,对中医药防治脑病现代化研究的潜在路径进行了思考和论述。

[关键词] 中医药;脑病;现代化机制解析;转化研究

脑病(又称中枢神经系统疾病),是指一类由遗传、外伤、感染等因素引起大脑神经组织功能损伤导致的疾病。脑病患者率高、致残率高、致死率高、且社会负担率大,在我国疾病总负担中列居首位。尤其关键的是,根据2024年全球疾病负担数据库(Global Burden of Disease, GBD)发布的权威调查研究,脑病是目前疾病负担率、致残率和致死率最高的一类疾病,且近三十年来,脑病致残/致死的患者数量呈现逐年上升的趋势^[1]。目前临床治疗脑病首选西药来进行对症治疗。但几乎所有的脑病治疗药物在临床应用过程中均存在以下共性问题:(1)药物疗效有限,大多只能控制症状,不能预防或者根治脑病;(2)药物治疗指数小,副作用较大,部分药物治病又致病;(3)药物长期使用还会产生耐药性,甚至还会加重疾病^[2-4]。因此,探究脑病防治的有效策略已经成为基础和临床研究者共同关注的重大难题。

中医对脑的认识始于先秦,早在《灵枢》中就记载“人始生,先成精,精成而脑髓生”。脑居人身之高巅,人神之所居,十二经脉的手、足三阳经脉以及督



陈忠 浙江中医药大学校长,教育部“长江学者”特聘教授,国家杰出青年科学基金获得者。主要从事慢性脑病的发病机制及中西医药物治疗新靶点研究。主持国家自然科学基金重点项目4项及区域创新发展联合基金项目等。在*Nature*、*Neuron*等期刊发表论文300余篇。曾获国家科技进步奖二等奖、国家教学成果奖二等奖、高等学校科学研究优秀成果奖(自然科学一等奖)等奖项。

脉、阳维脉、阳跷脉等均起止或行经头部,是为“诸阳之会”。脑亦为清窍所在之处,人体清阳之气皆上出清窍,因此“脑者人身之大主,又曰元神之府”。基于中医对脑的独到认知,中医药疗法针对脑病具有宏观动态,未病先防,异病同治等特色优势^[5,6]。中西医结合防治脑病可以增效减毒,扬长避短,优势互补^[7-9]。然而,中医药治脑病虽然具有深厚的历史依据和传统,且对于优势病种如不寐、郁病等具有较好的临床疗效,病患需求巨大,但其相对滞后的现代机制和转化研究严重制约了中医药防治脑病的开拓和创新。因此,本文基于现代科学的研究视角,从中医

收稿日期:2024-01-05;修回日期:2024-04-12

^{*} 本文根据国家自然科学基金委员会第331期“双清论坛”讨论的内容整理。

^{**} 通信作者, Email: chenzhong@zju.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(82374064)的资助。

药防治脑病的现代生物学机制及转化研究几个潜在方向入手,提供一些切实可行的研究思路和方案,希望能够为中医药防治脑病的现代化起到积极推动作用。

1 脑病中医病因—病机—证候理论的现代机制阐释

对脑病患者的病因—病机—证候进行精准辨识是中医施治的关键。脑病常见病因主要有六淫、疫气、情志失调、先天禀赋、饮食不洁、劳逸、中毒、痰饮等。在多种病因影响下,脑病病机多为正虚邪实、正盛邪实、他病及脑、营卫气血失调等^[5]。在中医病因病机理论的指导下,针对不同脑病进行辨证论治,是中医药防治脑病的核心内涵。然而,中医所述病因的分子基础是什么?病机导致疾病发生发展的生物学机制又如何解释?辨证论治如何利用现代医学知识体系进行解释?这些关键问题的阐释可能有助于中医理论的现代化。因此,解释脑病病因—病机—证候理论的机制内涵是中医药防治脑病现代化机制研究的首要任务。由于中医药的诊治对象是真实世界的临床患者,而机制研究又需要借助于先进的实验手段和可靠的动物模型。因此笔者认为,开展临床结合基础的多维度研究是中医理论现代化机制解析的关键。

1.1 开展基于经典中医理论的多维度临床研究

中医病因—病机—证候理论是基于真实世界经验的归纳总结,因此,阐释中医理论内涵的首要任务是开展多维度的临床研究。首先应当传承精华,从中医经典理论出发,针对脑病发生发展的关键阶段,对不同脑病患者进行中医辨识,辨析脑病的不同病机和证型,并解析其证候的演变规律,建立各类脑病证候的大队列。进一步,利用多种现代化手段检测不同证型患者的多维度病理指标(生化、组织、神经影像、神经电生理、遗传信息等)并收集保存多类型的临床样本,建立涵盖不同证型的标准临床信息数据库和样本库。其次,基于大数据的标准临床信息数据库和临床样本库开展深入的证候演变规律研究及其现代生物学机制研究,并对以下几个关键问题进行重点剖析:(1)归纳总结不同证型患者的临床证候信息,明晰其证候演变规律,解析中医脑病的病证关联性及其生物学内涵;(2)重点比较不同证型患者多维度病理指标的差异性,分析证型与指标间的相关性程度;(3)关注并比较中医辨证论治后对疾病关键病理指标的影响。最后,在回顾性研究的

基础上,针对不同的证型,设计临床多中心大样本研究方案,开展不同证型的病理变化规律及辨证论治疗效的前瞻性临床研究。比如因七情内伤导致肝气郁结引起的肝郁化火证患者,往往伴头晕目眩、失眠、心烦易怒的症状。而有不同的临床研究通过总结分析临床病理指标发现肝郁化火证患者表现为外周血白细胞数和中性粒细胞比例的增加,同时还伴有红细胞腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)含量降低,腺嘌呤核糖核苷酸(AMP)含量增高。这表明该证型与炎症反应激活、能量代谢紊乱密切相关,为深入研究肝郁化火证的发病机制提供了重要的线索。

通过以上研究,将有助于明确中医病机导致相关脑病证型形成的病理指标规律,并以某些特殊的病理指标变化为线索,可以进一步与基础研究结合,探究中医脑病的发病机制。

1.2 利用先进科学技术深入探究中医脑病发病机制

基于临床研究中发现的关键线索,可进一步将临床与基础有机结合,深入开展脑病发病机制研究。中医脑病机制的基础研究可以从两个层面同步展开。

第一个层面,对于病理变化明确的脑病证型,基于临床发现的关键病理变化(如关键致病因子、相关基因突变、相关脑区功能异常等),在基础研究中构建可以模拟这些病理变化的动物模型,并进一步结合多组学的生物信息学技术、条件性基因干预、光/药物遗传学、高精度成像及电生理等神经科学领域的先进实验技术,深入探究从病理改变到脑病发病整个阶段的相关机制。与此同时,基于中医辨证论治,在这些病理机制明确的动物模型中进一步验证临床有效的经方验方对脑病表型和相关病理指标的影响,实现以方验证(根据方剂对应中医治则治法来验证脑病证型)。

第二个层面,针对某些在临床研究中尚未发现明确病理变化的脑病证型;或者相关病理指标过多,无法确定哪些是关键病理改变的脑病证型,我们也可以开展相关基础研究。首先建立国际上公认利用不同病理刺激诱导的脑病动物模型,之后基于辨证论治理论,选择临床对相关脑病证型的有效中医治疗方案,并系统性考察该方案对不同病理刺激诱导的脑病模型的疗效,从以药测证(根据中药对应的中医治则治法来反推脑病的中医证型)角度,分析该动物模型的证候属性,从而为探寻针对该证型的中医药研究提供病证结合的动物模型。进一步结合先

进技术开展深入的发病机制研究,从而解析脑病不同证型的可能机制。

总之,脑病中医病因—病机—证候理论的现代机制研究首先一定要传承经典,源于临床,同时又要将临床与基础紧密结合,采用先进的现代生物学技术,通过中医学与工程学/中医学与信息学等多学科交叉,共同开展有组织的多维度深入研究。

2 经典名方防治脑病的药理学效应机制及物质基础解析

在阐释中医理论现代化机制的同时,还需要对经典名方防治脑病的机制开展深入研究。相比于作用于单一分子靶点的西药^[3, 4, 10],中药方剂往往成分多样且复杂,具有多靶点起效的特征。这也使得中药名方在防治脑病时,具有宏观干预、动态调控、治病防病的优势。但也正是中药方剂多成分、多靶点起效的特征,使得其物质基础和效应机制的解析研究较为困难,且无法生搬硬套小分子化学药物的研究范式。近十年来,分析化学技术、蛋白质/基因组学以及大数据人工智能等技术的快速发展,为中药名方药效机制研究提供了全新的视角和研究策略。在此基础上,笔者认为经典名方的药效机制研究应当遵循中药的本质特点,结合多组学技术和网络药理学知识,宏观解析名方起效的不同靶点及不同有效成分;之后针对不同的有效成分,进一步结合先进研究方法,深入阐明关键成分的作用机制。

2.1 多组学结合构建经典名方的多维药理学研究体系

首先,针对经典名方的药理学作用,应当遵循中医经典理论构建经典名方的多维药理学指标(药理学、药动学和安全性相关指标)表征体系并系统评价其药理作用,尤其关注名方防治结合、多靶起效、异病同治等特殊的作用优势。其次,在明确其药效特征基础上,一方面利用高精度化学成分分析技术(如液相—质谱联用、核磁共振解析等)和药物代谢组学方法解析名方的物质基础及其体内代谢成分^[11];另一方面根据名方所含的各味中药及其有效成分,利用蛋白质网络组学等方法,探究名方对脑病起效的不同靶点^[12],同时将网络组学发现的多靶点开展离体以及整体水平的名方药理学作用验证。此外,中医药防治脑病往往还具有整体调节、标本兼治的作用,提示其可能还会调节机体的自身功能起到治病防病的作用。针对这一点的效应机制研究,可以进一步采用基因转录组学测序的方法,观察给药前后

体内代谢转录组学水平的变化差异,从而系统性探究中药名方调节体质,治病防病的蛋白分子机制^[13]。

2.2 多技术协同开展关键有效成分—精准靶标—效应机制系列研究

针对组学研究中发现的名方关键有效成分,还可以进一步开展深入的药理学机制研究。这部分研究可以借鉴当前小分子药物作用机制的药理学研究范式,分别从结构药理学水平系统探究名方有效成分与效应靶标蛋白之间结合的微观机制,并在离体细胞和整体动物模型水平利用条件性基因干预、电生理、高精度成像等实验手段,系统阐明有效成分如何通过作用于相关靶点产生药理学效应的相关机制。

笔者所在团队前期针对癫痫由“风、火、痰、瘀蒙蔽清窍,扰乱神明”所致的关键中医病机^[14],对具有“清热泻火,开窍醒脑”功效的醒脑静注射液(经典名方安宫牛黄丸的减方)抗癫痫作用及其机制进行了深入研究^[15]。发现醒脑静注射液对于多种急慢性癫痫发作模型均有较好的抗癫痫效果^[16]。且醒脑静注射液中具有“开窍”功效的冰片可以通过调节谷氨酸能突触传递控制癫痫急性发作^[17],而具有清热泻火功效的栀子可以抑制神经炎症激活逆转耐药性癫痫形成。

3 针灸防治脑病的现代化机制研究

中医经络理论认为,经络是运行气血、联系脏腑和体表及全身各部的通道,是人体功能的调控系统。针灸疗法可通过刺激人体体表穴位,调控经络系统失衡进而发挥治疗效果。目前已经有大量的临床研究证实了针灸在改善睡眠障碍、抑郁、中风等重大脑病中的有效性^[18-20]。然而,针灸起效的生物学机制仍未完全阐明。如何将针灸与现代化技术相结合,对其防治脑病的机制开展深入研究仍面临着挑战。目前啮齿类动物是开展基础研究的主要模式动物,国内外研究者结合了中兽医学、针灸学、动物解剖学及现代实验技术方法,已经在大小鼠中对主要经络和穴位进行定位^[21]。并且已经有众多实验性研究表明针灸啮齿类动物的穴位可以获得和人体中一致的治疗效果^[22-25]。因此,基于穴位和经络系统在针灸治疗中的重要性,需要在啮齿类模式动物中着重开展两个层面的针灸防治脑病现代化机制研究。由于啮齿类动物与人仍存在一定的穴位和经络分布和功能的差异,在进行基础研究中,可能需要先从动物

中较为公认的穴位入手,同时也要特别注意与临床针灸效应进行比对。

3.1 穴位的现代化研究

人体分布有三百多个腧穴(不含经外奇穴),对于针灸来说,不同穴位的选择,会导致其防治脑病的效果不一,针对不同的脑病往往需要选择针灸不同的穴位。这表明穴位与脑病之间存在着关键的联系。解析穴位存在基础和其效应机制,将有助于进一步阐明中医脑病的发病机制,并为其精准干预提供潜在的靶点。针对这些棘手问题,可能需要展开几个方面的研究。

3.1.1 穴位的构成基础是什么?

回答这一问题,可以对穴位区域采用高精度显微成像、生化测定(如神经递质特异性探针)等手段进行分析,重点观察不同腧穴(同经异节段、异经同节段)下不同层面神经末梢、血管以及淋巴管等分布与神经功能变化相关性。并可进一步结合跨突触染料,或顺向或逆向环路等病毒示踪方法,解析支配穴位的主要神经基础。还可以结合特异性神经递质探针监控穴位受刺激前后神经递质实时动态变化,也可以考虑利用代谢组学测定穴位局部组织的物质动态代谢特征。

3.1.2 穴位起效的关键神经机制是什么?

腧穴特异性及其配伍是影响针灸疗效的关键因素之一。腧穴治疗疾病的特异性及其配伍规律目前仍未全面阐释。解析其针刺不同穴位对不同脑病的起效机制,首先需要结合生化指标测定、代谢组学、蛋白质组学、病毒示踪、电生理及免疫成像等方法,考察针刺不同穴位对相应外周/中枢神经功能的作用。在此基础上,利用光/药理遗传学等特异性手段选择性调控支配穴位功能的神经环路,明确刺激穴位起效的神经环路/分子机制。以上研究手段都可能有助于解析穴位起效的生物学机制。

3.1.3 针灸手法对穴位的影响及其疗效相关性是什么?

除了腧穴特异性外,腧穴刺激方式(针刺、电针、艾灸等)、腧穴刺激手法操作(捻转补泻、提插补泻;不同电针刺刺激强度等)也是影响针灸疗效的关键影响因素。为什么选择不同腧穴刺激方式和不同刺激手法会发挥不同的作用目前仍不清楚。针对这一问题,需在明确穴位结构基础和起效机制前提下,进一步利用不同的穴位(组合)、不同的刺激参数干预穴位,并观察产生的不同变化,解析最佳的刺激参数和手法(研究方法同3.1.2)。

3.1.4 能否实现穴位的“可视化”?

目前针灸的穴位定位等主要依赖于骨度分寸法予以定位,其准确性依赖于医师的经验和判断。将来是否可以考虑在明确穴位的物质基础上,进一步开发智能靶向的纳米材料,实现穴位的显像和定位,以及针灸刺激效果的即时反馈等(如可利用在体双光子技术结合病毒示踪技术以及光学的一些新技术),实现找穴、刺穴可视化、智能化、精准化。

3.2 经络的神经机制现代化研究

位于人体体表的腧穴主要是通过经络系统与脏腑发生关联,那么经络到底是什么?如何定义经络呢?经脉和络脉在其中承担的角色差异如何?尤其是针灸经络与现代医学解剖学的神经末梢(如传出传入神经,胆碱能神经,去甲肾上腺素神经、谷氨酸神经等)有什么联系,其共性的神经网络基础是什么呢?

3.2.1 经络存在的神经环路基础

中医认为人体内有十二经脉和十五络脉,遍布全身。这些经络与现代医学所说的神经—血管—内分泌等各个系统之间的区别和联系是什么?能否有一些可视化的直接证据?尤其是针对与脑疾病相关的经络,首先可以在同一条经络的不同穴位点注射神经环路示踪病毒,探究同一经络中不同穴位的共性神经环路基础;在此基础上,可进一步利用在体钙荧光/电生理手段考察针灸干预同一经络的不同穴位对外周—中枢相关神经环路功能的变化;同时可基于功能变化,结合光/药理遗传学等手段,选择性调控影响经络的神经环路功能,探究对相关脑病及针灸效应的影响。或许基于这些系统的发现,可以绘制出更加精准的经络神经环路图谱。

3.2.2 经络与穴位的物质联系是什么

穴位往往分布于经络的不同位置,是调控经络系统的关键节点。如何解析经穴与脏腑之间的联系(经穴—脏腑相关)?为此,需利用在体离体成像、电生理、光遗传、代谢组学、蛋白组学等多手段,选取并干预同一经脉或络脉上的不同穴位,解析经穴与脏腑的内在关联,以及为何干预同一经脉或络脉不同穴位效果的差异性。西湖大学马秋富教授团队前期研究利用多种技术组合系统性解析了刺激足三里穴位通过脊髓L4节段的PROKR2⁺神经元—下丘脑—垂体—肾上腺轴的神经环路发挥抗炎作用^[22],该研究思路为解析针灸中穴位—经络—神经效应提供了有效的参考范式。

3.2.3 经络不通致脑病的病理机制解析

中医认为经络不通,则气血不和,百病丛生。那

么是由什么病理变化引起的经络不通?与内分泌异常、炎症反应、血管功能是否相关?针对这些问题,可参考借鉴本文1.2部分提出的中医脑病发病机制研究范式。可构建基于脑病症状的动物模型,并利用针灸干预的方式,探究对动物模型的作用,基于针灸的中医理论来反推动物模型的证型。并进一步利用多种现代实验手段解析脑病的发病机制及针灸对相关机制的调控作用。

4 防治脑病的中药新药及新疗法转化开发

利用现代技术深入解析中医药防治脑病的机制内涵,将有助于中医药防治脑病新疗法和新策略的转化研究。对于防治脑病的中药新药转化研究来说,主要可以从三个方面开展。首先,可以与计算生物学、结构生物学、药物化学等多学科技术交叉,对从经典名方中发现的关键有效成分进行结构优化和改造,获得系列中药来源的优选化合物后,开展系统的防治脑病的化学新药研发。其次,还可以在对经方药效机制解析的基础上,基于中医理论合理增方减方,优化提取工艺,研发有效新方,并且还可以进一步开展临床前药效学研究,拓宽中药方剂的脑病适应症。此外,近年来材料学领域的快速发展,为药物脑靶向和精准控释提供了可能^[26]。因此,我们还可以将中药经方与纳米材料、仿生材料等新技术进行结合,针对脑病发病时的关键信号分子,进一步开发脑靶向(甚至关键脑区靶向)且精准响应性控释的中药新制剂。

除中药新药转化研究之外,针灸也可以进一步参考临床“神经调控”治疗脑病的方式,与多学科技术结合,开展转化研究。一是可以针对某些常用治疗指数较小的治疗脑病药物,开展针药合用的转化研究,以实现增效减毒的治疗目的。二是可以与生物医学工程等学科结合,设计研发便携式可穿戴针灸治疗设备;并结合人工智能大数据分析等先进手段,针对脑病症状出现时(如癫痫或慢性神经痛剧烈发作时)特殊的生理信号,利用信号采集设备及人工智能芯片进行实时记录并分析,对脑病状态进行实时监测并给以“反馈式”的闭环针灸刺激,从而精准防治脑病。

5 结 语

中医药防治脑病现代化的研究即要“因循守正,源于中医”;又要“解放思想,跳出中医看中医,跳出中医发展中医”。在开展研究时,要擅于整合先进的

多学科技术手段,多措并举,临床和基础交叉融通,开展有组织的科研,从而发现中医药防治脑病的新机制和转化研究新内涵。

参 考 文 献

- [1] GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurology*, 2024, 23(4):344-381.
- [2] Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacological Reviews*, 2020, 72(3): 606-638.
- [3] Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*, 2014, 311(16): 1670-1683.
- [4] Hale MW, Raison CL, Lowry CA. Integrative physiology of depression and antidepressant drug action: implications for serotonergic mechanisms of action and novel therapeutic strategies for treatment of depression. *Pharmacology & Therapeutics*, 2013, 137(1): 108-118.
- [5] 林亚明, 陈维, 胡璘媛. 中医脑病学. 北京: 科学出版社, 2018.
- [6] 黄燕, 王睿弘, 乔利军, 等. 中医脑病发展思考与“脑为血海”学说构想. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 9(1): 11-16.
- [7] 倪小佳, 陈耀龙, 蔡业峰. 中西医结合脑卒中循证实践指南(2019). *中国循证医学杂志*, 2020, 20(8): 901-912.
- [8] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国偏头痛中西医结合防治指南(2022年). *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(5): 517-526.
- [9] 朱冬雨, 陆征宇, 陆玲丹, 等. 中西医治疗癫痫的研究进展. *神经病学与神经康复学杂志*, 2017, 13(4): 221-226.
- [10] Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, et al. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2013, 12: 757-776.
- [11] Han Y, Sun H, Zhang A, et al. Chinmedomics, a new strategy for evaluating the therapeutic efficacy of herbal medicines. *Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 216:107680.
- [12] Gan X, Shu ZX, Wang XY, et al. Network medicine framework reveals generic herb-symptom effectiveness of traditional Chinese medicine. *Science Advances*, 2023, 9(43): eadh0215.
- [13] Tian SS, Li YN, Xu J, et al. COIMMR: A computational framework to reveal the contribution of herbal ingredients against human cancer via immune microenvironment and metabolic reprogramming. *Briefings in Bioinformatics*, 2023, 24(6): bbad346.
- [14] 杨德富, 仓志兰. 符为民教授从风引伏邪和窍闭神匿论治癫痫. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 6(24): 38-40.

- [15] 陈玉清, 张艳娟. 醒脑静注射液的作用机制、临床应用和不良反应的研究. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(10): 1764—1767.
- [16] Sun MJ, Qiu XY, Yuan ZJ, et al. Anticonvulsant effect of Xingnaojing injection on acute seizure models in mice. *Clinical Complementary Medicine and Pharmacology*, 2023, 3(3): 100091.
- [17] Wang Y, Qiu XY, Liu JY, et al. (+)-Borneol enantiomer ameliorates epileptic seizure via decreasing the excitability of glutamatergic transmission. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2023, 44(8): 1600—1611.
- [18] Zhao L, Chen J, Li Y, et al. The long-term effect of acupuncture for migraine prophylaxis. *JAMA Internal Medicine*, 2017, 177(4): 508.
- [19] Yin X, Gou MH, Xu J, et al. Efficacy and safety of acupuncture treatment on primary insomnia: arandomized controlled trial. *Sleep Medicine*, 2017, 37: 193—200.
- [20] Allen JJB, Schnyer RN, Chambers AS, et al. Acupuncture for depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67(11): 1665—1673.
- [21] 程觅, 张雪, 史阳琳, 等. 实验大鼠和小鼠穴位定位的研究概况. 上海针灸杂志, 2021, 40(5): 640—646.
- [22] Liu SB, Wang ZF, Su YS, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis. *Nature*, 2021, 598(7882): 641—645.
- [23] Liu SB, Wang ZF, Su YS, et al. Somatotopic organization and intensity dependence in driving distinct NPY-expressing sympathetic pathways by electroacupuncture. *Neuron*, 2020, 108(3): 436—450. e7.
- [24] Yao L, Ye Q, Liu Y, et al. Electroacupuncture improves swallowing function in a post-stroke dysphagia mouse model by activating the motor cortex inputs to the nucleus tractus solitarii through the parabrachial nuclei. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 810.
- [25] Chang SC, Kim DH, Jang EY, et al. Acupuncture attenuates alcohol dependence through activation of endorphinergic input to the nucleus accumbens from the arcuate nucleus. *Science Advances*, 2019, 5(9): eaax1342.
- [26] Wu D, Chen Q, Chen XJ, et al. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8: 217.

Considerations On Mechanistic and Translational Investigations of Traditional Chinese Medicine for Brain Disorders by Advanced Techniques

Zhong Chen* Cenglin Xu

Key Laboratory of Neuropharmacology and Translational Medicine of Zhejiang Province, School of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053

Abstract Brain disorders emerge as the most severe disorders with characteristics such as high morbidity, lethality/disability rates and burden rate. Now chemical drugs are usually chosen for symptom alleviations in patients with brain disorders. However, current medications face challenges such as side effects and tolerance. Traditional Chinese Medicine (TCM) exhibit unique advantages for both treating and preventing brain disorders. Despite the effectiveness of TCM for brain disorders, however, the lack of in-depth mechanism explanations restricts the inheritance, innovation, and internationalization of TCM. Here, with the perspective of modern scientific research, this article provides considerations and discussions on modernization investigations of TCM for brain disorders through several aspects, including elucidating the mechanisms of TCM theories, the compositional basis and acting mechanisms of classic TCM prescriptions, the mechanisms of acupuncture for brain disorders, as well as the further translational development of new therapies derived from TCM for brain disorders.

Keywords Traditional Chinese Medicine; brain disorders; mechanistic modernizing investigations; translational investigation

(责任编辑 陈磊 张强)

* Corresponding Author, Email: chenzhong@zju.edu.cn