

· 专题:双清论坛“用现代科学解读中医药学原理” ·

中医治未病领域中免疫组库(TCR/BCR)作为一种新型“全息”生物标志物的应用与展望^{*}

赵海洋^{1,2} 华 桦^{1**} 薛晓宇^{1,3} 杨 婷⁴ 郭姗姗¹
岳倩华¹ 杨思晔¹ 魏 平¹ 谭蕊蓉¹ 赵 耀⁵
王 超¹ 张翼冠^{1,2} 赵军宁^{6**}

1. 四川省中医药转化医学中心 中医药转化医学四川省重点实验室,成都 610041
2. 西南科技大学 生命科学与工程学院,绵阳 621010
3. 西南医科大学 药学院,泸州 646000
4. 四川省食品药品审查评价及安全监测中心,成都 610000
5. 重庆医科大学 附属儿童医院,重庆 400014
6. 国家药品监督管理局 药品监管科学全国重点实验室,北京 100038

[摘 要] 中医“治未病”理论构成了中医药健康管理的主要内容,“治未病”思想为中医药健康管理赋予科学内涵,中医药健康管理体系也是“治未病”思想的外在体现,该体系的建立与完善离不开中医“治未病”思想的深度解析。“治未病”思想的深度解析需要从科学意义上深度思考三个关键问题:一是如何客观描述“未病”的生物学基础并阐明“未病”发生机制;二是如何阐释中医“治未病”科学内涵及中药复方的特殊药理效应机制;三是如何构建以中医“治未病”为内核的中医药精准健康管理新模式。本文从监管科学角度出发,首次提出“全息”生物标志物免疫组库(TCR/BCR)可作为新型“全息”生物标志物,用以客观表征中医治未病生物学基础和干预效果的科学评价体系,进而作为新的科学证据解释上述三个关键科学问题。

[关键词] 中医治未病;监管科学;免疫组库;全息映射;大克隆;生物标志物

自国务院办公厅印发《“十四五”中医药发展规划》及《中医药振兴发展重大工程实施方案》以来^[1],中医药发展定位与目标也越来越清晰,即融合预防保健、疾病治疗和康复于一体的中医药健康管理服务体系,这也契合中医“治未病”的思想。中医“治未病”理论“未病先防、既病防变、瘥后防复”对应的“未病



赵军宁 研究员,国家药品监督管理局副局长,药品监管科学全国重点实验室管委会主任,第十二届国家药典委员会副主任委员。主要从事药品(中药)监督管理以及监管科学、中药药理学及转化医学研究。曾获国家科技进步奖二等奖 1 项,省部级科技进步奖一等奖 7 项。发表研究论文 300 余篇,国内国际发明专利授权 20 余项。



华桦 研究员,四川省中医药转化医学中心主任,天府青城计划人才,四川省道地药材系统开发工程技术研究中心副主任。主要从事中药药理与转化医学研究、道地药材与民族药系统研发。主持国家自然科学基金项目、科技部“重大新药创制”项目等 23 项。作为副主编撰写专著 3 部,发表论文 70 余篇,已授权药物发明专利 7 项、外观专利 1 项,获软件著作权 7 项。获省部级科技进步奖一等奖 3 项。



赵海洋 博士。主要研究方向为基于免疫正常化桥接依据中西医融合诊治模式,构建基于肿瘤超早期免疫信息放大指标 naCTL、TCR/BCR/HLA 与中医病证信息等疾病测知、评价模型。先后参与国家自然科学基金项目,科技部重大新药创制项目、外交部一带一路项目等,申请免疫组库相关发明专利 2 项。

收稿日期:2023-04-27;修回日期:2024-01-04

^{*} 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: zarmy@189.cn; hrhr2014@163.com

本文受到国家自然科学基金项目(82320108022,82322076)的资助。

(亚健康)态”“既病态”“瘥后态”构成了中医药务健康管理“预防—治疗—康复”的主要内容,而“治”则概括了中医治未病“治疗、治理、管理”的核心理念,其本质为个体生命全周期的健康管理^[2,3]。

“治未病”思想为中医药健康管理体系赋予科学内涵,中医药健康管理体系也是“治未病”思想的外在体现,该体系的建立与完善离不开中医“治未病”思想的深度解析。然而“未病”表面看似简单,却是生命组学与医学系统科学探索的深海与核心。国内目前关于治未病的研究论著比较多,但大多是对治未病思想的应用与拓展,缺少对“治未病”思想本源的深度解析(图1)。“治未病”思想的深度解析需要从科学意义上深度思考三个关键问题:一是如何客观描述“未病”的生物学基础并阐明“未病”发生机制;二是如何阐释中医“治未病”科学内涵及中药复方的特殊药理效应机制;三是如何构建以中医“治未病”为内核的中医药精准健康管理新模式。

然而这些关键问题的理解已经超出科学能够解释的界限——我们正在面临着对无法解释的新领域的认知渴望,而又必须在法定时限内依据不符合传统要求的新科学证据作出监管决策的挑战。这是一种与传统的研究科学(Research Science)不同的21世纪欧美发达国家食品药品监管部门重点推动的战略性前沿学科,即监管科学(Regulatory Science)。监管科学的研究范围包括制定医药创新产品的监管政策、监管法规构建方法、产品创新技术策略以及各类创新产品的标准等,注重研发新工具、新标准和新

方法,以评估受食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)监管的产品安全性、有效性、质量和综合性能^[4-6]。

中医“治未病”监管科学的研究领域迄今尚未得到科学上的证实,或者尚未达成科学上的一致,是有争议或者需要监管合理性判定的领域。此研究符合监管科学的跨学科(Interdisciplinary)和多学科(Multidisciplinary)的特征,属于演进科学(Evolving Science)和边缘科学(Bongderline Science)的范畴。其关键特征一是试图客观描述和科学解释研究科学难以解释的“治未病”复杂性作用规律和效应机制;二是与新兴生物技术发展同步的创新或者改良的新工具、新方法、新标准在“治未病”特定场景的转化应用。

本文从监管科学角度出发,首次提出新型“全息”生物标志物免疫组库(T Cell Receptor/ B Cell Receptor, TCR/BCR)客观表征新工具、新方法、新标准作为新的科学证据解释上述三个关键科学问题。基于 TCR/BCR 的“全息、映射”效应及“大克隆”效应客观描述“未病”的生物学基础;从共生—竞争—平衡的疾病本源角度解析“未病”发生机制。依托于广义免疫组学等多组学交叉分析,客观阐释中医“治未病”科学内涵;依据中医整体、间接思维创新性提出“台球传球模型”揭示中药复方的特殊药理效应机制。最后借助于 TCR/BCR 这一客观表征新工具、新方法、新标准构建表征“未病”状态共性规律的数学体系,明确可定量表征“未病”状态的数字免疫客观指标,完善中医药精准健康管理系统的理论框

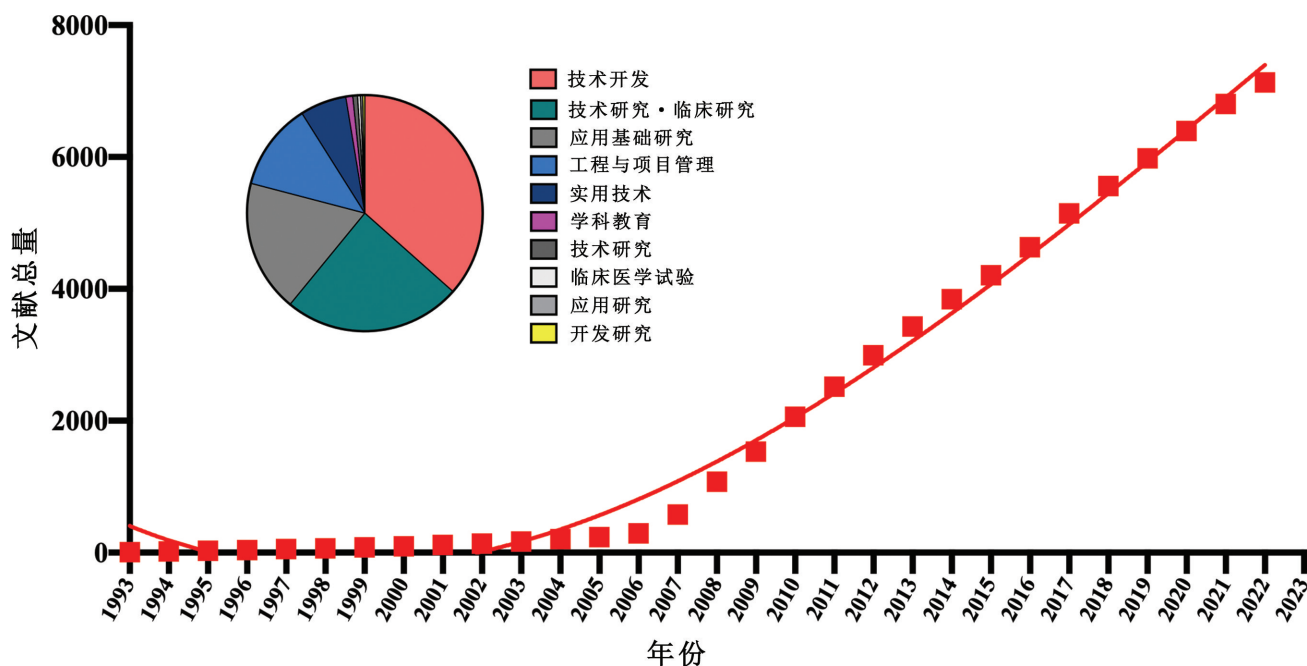


图1 “治未病”近30年发文量与研究方向分布统计(数据源于中国知网)

架、技术方法与临床应用体系,最终构建以中医“治未病”为内核的中医药精准健康管理新模式,也为中医“治未病”研究提供新的监管科学新范式。

1 如何客观描述“未病”的生物学基础以及阐明“未病”发生机制?

1.1 新型生物标志物(群)TCR/BCR 及其“全息、映射”效应

有很多反映疾病状态先兆、发展进程、转归的生物标志物(群),如肠道、口腔、呼吸道微生物组(代谢组)、体细胞突变负荷、免疫检查点(PD1 等)、遗传基因等^[7-10]。当这些先兆、发展进程、转归以共生、编织方式呈现时,需找到可最全面反映疾病信息的系统化标志物(群)。

免疫组库^[11]是指在任何指定时间,某个个体的循环系统中所有功能多样性 B 细胞和 T 细胞的总和,其中 TCR/BCR 因其 CDR3 区段的多样性特征而构成容量巨大的免疫组库。每个机体都拥有一个“个性化”适应性免疫组库,抵御各种内部和外部的异源物(抗原),发挥其免疫功能^[12]。依据上述免疫学理论,体内抗原会一一“映射”至 TCR/BCR。一一“映射”有两方面含义:其一,机体初始接触异己抗原时,会刺激增殖表达相应 TCR/BCR 的特异性 T 细胞或 B 细胞;其二,机体清除抗原后,仍会保留含有已被清除抗原的特异性 TCR/BCR 的记忆细胞。因此,如果说大脑是学习记忆信息量最大的器官,那么 TCR/BCR 则是疾病发生发展中记录与反映信息量最大的“总”系统化标志物(群)。

TCR/BCR 不仅拥有庞大的、固有的动态随机多样性,且像一部行走的记录仪及一面镜子,将众多生命组学系统化标志物(群)产生的抗原库信息尽可能记录并反映,最后像“漏斗”一样汇聚至免疫组库,尤其在未病阶段(免疫系统在疾病早期最活跃^[8]),这是 TCR/BCR 的“全息”或“映射”特征(图 2),也是 TCR/BCR 作为“全息”生物标志物(群)的独特之处,而记忆 T 细胞、B 细胞便是“全息”的物质基础。

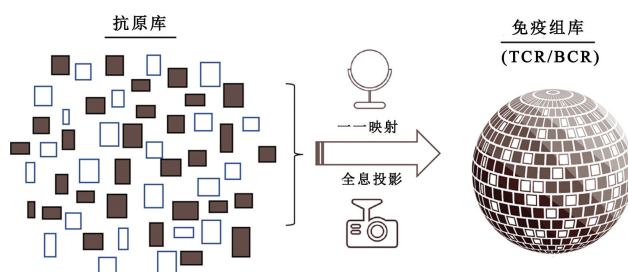


图 2 新型生物标志物(群)TCR/BCR 与抗原库的“全息、映射”效应

1.2 TCR/BCR“大克隆”效应与微观信息放大作用

几乎任何个体出生后体内异己抗原的出现,在免疫学理论上(经 T/B 细胞识别后)均会刺激表达对应的特异性识别受体的 T/B 细胞大量增殖克隆。尤其肿瘤突变细胞产生的新抗原会激活肿瘤新生抗原特异 T 细胞(Tumor Neoplastic Antigen-Specific T Cells, naCTL)并增殖至高数量级^[13](图 3)。因此体内抗原经免疫识别后会在 TCR/BCR 有所反映(映射)、记录,并在 TCR/BCR 水平上对微观信息进行级联放大,尤其对大量同种抗原,不仅记录,甚至“刻骨铭心”(该现象被称为“大克隆”或“寡克隆”效应)。

TCR/BCR 的“全息”性与“大克隆”效应为“未病”早期发现提供非常便捷的路径。在早期限于病变细胞数量,难以从病变器官或组织获得有关预警信息,但可通过病变器官或组织早期产生的 TCR/BCR 抗原“映射”进行微观信息放大,进而间接判断病变器官或组织状况。当然,疾病的发生、发展是一个系统性的渐进过程,不能过于依赖 TCR/BCR 的检测结果,当机体出现免疫识别障碍时,如免疫检查点(如 PD1)水平增加或抗原免疫原性弱、抗原隐匿于神经细胞等^[14, 15],或是一些神经性疾病、外伤等,TCR/BCR 也会忽略或无法被“映射”和“记录”。近期也有越来越多的证据显示神经性疾病与肠道微生物组有更多联系,这也提示这类疾病也直接或间接存在“映射”“记录”。

此外,机体的 TCR 在对相应抗原发挥效应功能时,除了需要抗原识别带来的第一信号之外,还需要免疫受体共刺激分子(B7-H3 等)提供的第二激活信号。研究表明,只有在共受体参与的情况下,才能实现较低亲和力的 pMHC 刺激 T 细胞分泌 IFN- γ 和 CD107a 在细胞表面的表达^[16],而且 CD8 共受体分子可以调节 TCR 对抗原识别的敏感性或触发阈值^[17]。因此,在对 TCR 检测的同时,也要关注共受体分子表达情况,才能更全面评估基于 TCR/BCR 有效识别的免疫水平。

尽管如此,TCR/BCR 作为“未病”阶段生物标志物(群)依然具有“难以替代”的角色。同时,依据 TCR/BCR“全息、映射”效应与“大克隆”效应可以实现超早期疾病预警与监测,并用现代科学语言客观准确表征“未病”的生物学基础。

1.3 进化实现微生物与人体共生,也带来基于有限资源竞争的疾病本源发生机制

微生物作为人体系统的一个单元,其适应能力在

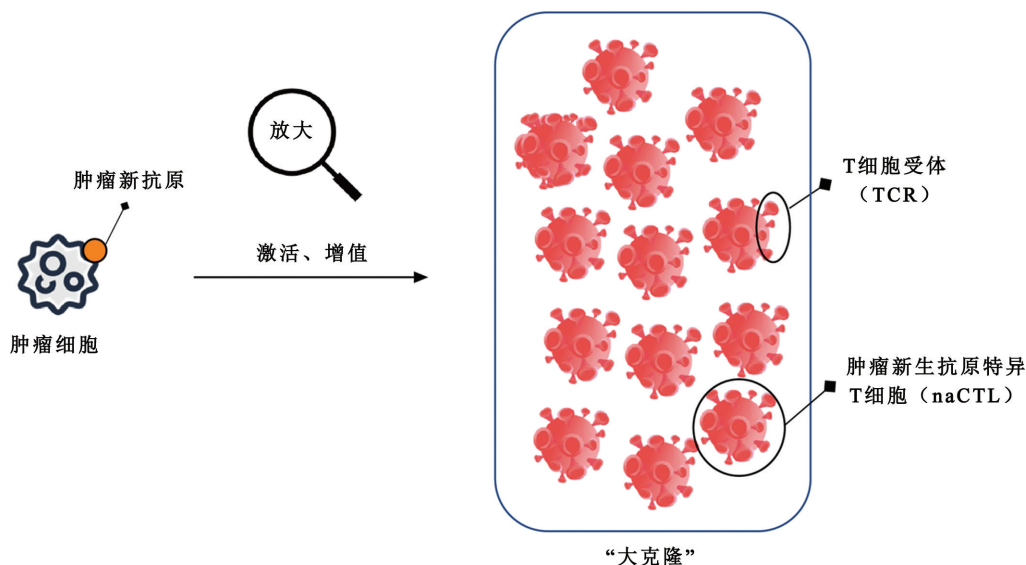


图3 肿瘤新生抗原激活特异 T 细胞增殖进而引发“大克隆”效应

进化过程中实现了与人类机体的共生。微生物宿主与环境中微生物的持续接触使小部分微生物分布于宿主细胞的胞内,其余大多分布于宿主组织的表面。这些栖息于宿主的微生物在找到合适的生态位后,可以克服免疫系统的排斥或消杀,并自身大量扩增繁殖,从而成为内共生体或外共生体。共生微生物引起疾病的能力取决于微生物因素及宿主因素,尤其是先天和适应性免疫系统。微生物与宿主之间微妙的相互作用不仅影响了共生病原体引起疾病的可能性,而且影响了疾病类型和疾病的严重程度^[18]。

人类的适应能力是经数千万年进化形成的,进化过程中对一个系统的有益适应往往会以牺牲其他相关系统为代价,而这些被牺牲的系统与疾病发生紧密相关。由于人体系统相互联系,一种疾病风险减少可能暗含另一种疾病风险增加^[19]。

当人体内存在对有限资源的竞争时,这种现象最明显,如微生物的种类、数量与分布。机体内部的共生微生物彼此竞争生存资源,当微生物之间的竞争处于平衡态,机体处于稳态健康水平;而当一个(些)微生物种群发生了有益适应成为优势菌群,势必会挤压其它微生物群落的生存资源,此时这种竞争的平衡态被打破,机体就已经进入“未病”的初始状态;随着竞争失衡越来越严重,机体的“未病”程度也愈加严重,最终转变为“已病”态。

上述猜想描述了共生微生物之间的竞争导致微生态系统失衡,进而引发“未病”态,但是也引入了一个新的问题:是共生微生物的系统失衡又是通过何种途径引发机体整体失衡?

大量研究表明,肠道微生物种类与分布会直接/

间接影响免疫系统^[20-23]。因此,我们提出一个新的假说:“共生微生物引起的微生态失衡改变了以肠道微生物为代表的菌群种类、数量及空间分布,进而改变了肠道代谢组的物质组成与分布,继而产生或改变了大量机体抗原,而这些抗原会直接影响肠道或外周血的免疫组库。同种微生物产生的大量同种代谢物质(抗原)可刺激免疫组库的定向产生,引发“大克隆”效应。“大克隆”作为 TCR/BCR 克隆型中的优势克隆,具有两面性:其一,针对体内出现的大量同类菌群代谢抗原,“大克隆”可有效对抗清除大量同类抗原,避免“此消彼长”的结果,维系机体稳态平衡;其二,该现象占据了大量免疫空间,影响 TCR/BCR 整体多样性的产生,尤其影响初始 T 细胞的数量,导致面对新型抗原时免疫系统反应迟钝,显得力不从心,不能及时有效地清除体内异己抗原,这是其对整个免疫生态系统的负面影响,也继而导致很多疾病的发生。因此,共生微生物局部微生态失衡会导致免疫组库失衡,免疫紊乱进而引发机体整体失衡。

综上所述,通过追溯共生机制可以认识到对有限资源的竞争作为进化动力驱使,让“未病”的解析脉络更清晰化。本文基于上述疾病最本源与高度归纳认知,在人体复杂系统科学背景下总结出“共生—竞争—平衡”为“未病”发生的最本源机制(图4)。

2 阐释中医“治未病”科学内涵及中药复方的特殊药理效应机制

2.1 基于广义免疫组学动态、整体医学模式与中医整体、平衡观的桥接基础

在数千年的发展过程中,中医药不断吸收和融

合各个时期先进的科学、技术和人文思想,不断创新
发展,理论体系日趋完善,形成了自身鲜明的特
点^[24]。然而中医药诊疗,尤其“治未病”思维过于超
前,缺乏与现代医学桥接的纽带,难以解释其科学内
涵。如何用现代科学语言阐释中医“治未病”超前理
论以及中药复方特殊药效机制,确立中西医学桥接
或高级别对话机制是阐释该理论科学的基础。

长期以来,西方医学一直遵循着带有时代特色
的“病因学”法则进行诊治,这些法则有力地推动了
人类疾病的痊愈与转归,如通过抗生素、抗病毒药物
治疗感染性疾病。随着免疫学研究在多方面的积累
与突破,越来越多的证据表明^[23, 25-27],机体是一个
平衡体,疾病发生的重要源头是免疫系统,几乎所有
疾病均与免疫有关,免疫失衡是百病之源,也是新时
代的“病因学”。

中医理论与免疫也有着深厚的渊源,主要体现
在体质学说与免疫^[28]、阴阳学说与免疫^[29]、藏象学
说与免疫^[30]、六腑与免疫^[31]、气血津液学说与免
疫^[32]、邪正学说与免疫^[33]。中医诊治疾病的思维方
式为调和阴阳,也就是“平衡”,认为生病是因为人体

“偏性”,即“阴阳、表里、寒热、虚实”等不平衡所致。
这与现代免疫学观点不谋而合。

整合医学(Holistic Integrative Medicine, HIM)
催生了广义免疫组学,免疫功能(免疫平衡)系统评
价已是整合医学诊疗模式的重要依据,而平衡也是
中医整体观核心思想。由此,可以预见,广义免疫
组学整体或局部组织平衡原理为中医整体观与现
代整合医学桥接理论基础之一,也是现代医学及中
医学的核心基础与汇聚点(图 5)。而中医“治未
病”本质^[24]就是对机体整体及局部进行免疫正常
化的过程,这也与中医诊疗思维的整体观、平衡观
相契合。

本文对中药复方基于未病整体、平衡观的特殊
药理效应赋予了新的内涵。如何保持健康,避免“未
病”向已病过渡,甚至逆转“未病”,需维持广义免疫
组学整体与局部动态平衡,更需重视“寡克隆”或“大
克隆”现象。在中医理论指导下,中药复方辨证削减
“寡克隆”或“大克隆”的“影响力”,实现“一鲸落,万
物生”的目的。维持整个免疫生态系统平衡是解析
中药复方特殊药理效应的新思路。

2.2 基于广义免疫组学等多组学交叉导向的高层 级中医证候解析

中医证候是揭示中医“治未病”科学内涵的核
心要素,而中医证候客观化一直是中医中药基础研
究难以突破的关键环节。中医药的整体观、平衡观、动
态观、个体观已越来越成为引领中医药科学研究发
展的重要思想。但鉴于中医证候模糊性、隐匿性、多
变性、复杂性等特征,使中医证候解析成为一门极其
复杂的交叉系统科学^[34-38]。

对于以系统科学为始动的中医证候解析,当引
入系统化研究手段,而涉及高级别对话的组学技术

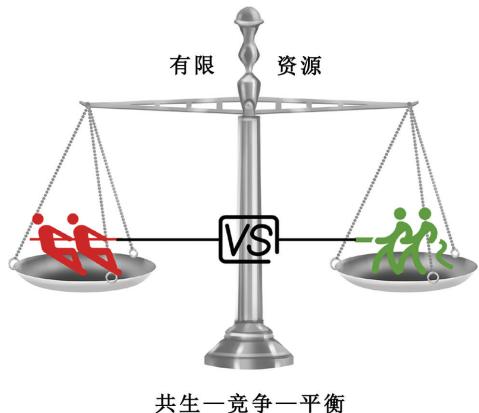


图 4 基于有限资源的“共生—竞争—平衡”疾病本源机制



图 5 广义免疫组数据库免疫平衡/阴阳属性元素对比(正性调控与阴性调控)

是系统科学若干分支。广义免疫组学为中医整体观与现代整合医学桥接理论基础之一,以广义免疫组学为切入点,寻找机体多组学系统与免疫组学的对话现象。利用分子生物学和分子免疫学等技术手段,在肠道微生物及代谢组学,获得性免疫组学等多组学研究基础上进行高层次的交联生物信息学分析,从而在交叉组学层面对“未病”相关证候进行全景研究,去发现其内在对话机制,继而尽可能去解析“未病”相关证候。如依据中医辨证施治,中药如何影响肠道菌群,或引起肠道代谢组学变化,或这些变化又如何影响中药本身,又如何影响肠道免疫组、血液免疫组等;反之免疫组学又如何影响肠道菌群或肠道代谢组等?上述因素又如何在动态交互影响过程中实现机体局部与整体系统平衡?

基于上述思路,在系统科学理论引导下,同时遵循中医理论、人类疾病的发生、发展综合生态系统特征,引入不同局部生态系统共生与交叉组学对话分析导向的中医证候科学内涵解析新思路,探究人体局部生态系统失调引发另一局部失调,甚至整体失调的机制,以及在中医辨证施治下局部与整体系统恢复的可能。

中医中药作为一个整体发现工具,对同一个体辨证施治过程中,聚焦于中药作用或中药被影响(修饰)的主要场所或组织器官(肠道和免疫系统),在个体纵向不同节点进行肠道菌群、肠道代谢组、广义免疫组学等多组学检测,并对疾病发展、证候变化、中药作用或中药被影响(修饰)启动促发因素(菌群本身或药物代谢及菌群代谢变化具象指标,如多肽或其他等)、TCR/BCR免疫组库的特征(多样性,会聚等宏观指标,以及克隆,VJ组合等微观指标)等进行整合和交叉分析^[34, 35, 38]。通过发现系列特定生物标志物,绘制证候关联泛生物标志物图谱,引入广义免疫组平衡指数对应关联证候,从系统科学角度多维、更高层次解析中医证候,以便揭开中医“治未病”

科学内涵的神秘面纱。

2.3 基于间接思维提出“台球传球模型”解析中药特殊药理药效作用途径

细菌对中医中药为什么难以发生耐药性?中医异病同治、同病异治科学内涵是什么?中医辨证施治下,体内究竟发生什么反应,让机体更好清除突变细胞、避免发生肿瘤?如何更好地清除或抑制变异血管内皮细胞或消化道内皮细胞、呼吸道上皮细胞等累积,避免形成粥样斑块、息肉、结节等。

目前已知中医中药多数情况下并非直接影响(清除)病菌或病变(衰老、肿瘤)细胞,更多地是间接影响。基于间接思维,可联想到台球传球(母球击打第一目标球,利用第一目标球击打第二目标球,让第二目标球入袋,图7)思考中医药间接系统诊疗路径。即局部(微)生态会相互影响,继而影响整个生态。

由非洲草原生态系统中的物种多样化、共生关系、食物链中各环节物种数量依赖以及对抗性平衡,可以联想至人体生态系统共生与免疫系统的多样性识别(克隆型、大克隆)。几乎所有未能及时清除的疾病抗原或多或少均与免疫识别有关。免疫识别即多样性的T、B细胞表面受体(TCR/BCR)与多样性的HLA-抗原复合物相互识别作用。TCR/BCR多样性越好,其识别、清除抗原的能力也越强,在大部分肿瘤治疗研究中,高多样性和更好的预后相关,较低多样性水平与较差的预后相关,但也有例外^[39]。因此,发挥正向免疫效用的多样性必须是有效的多样性,如果多样性缺乏效力,依然无法实现目的。TCR/BCR有效多样性^[13]是机体局部与整体生态平衡的核心,TCR有效多样性定义为“能成功识别特定抗原、引起正免疫应答的特异性TCR的多样性”。该定义表达了TCR的多样性、特异性和有效性的关系^[40]。有效多样性的科学意义需要综合分析TCR的多样性、特异性和有效性,结合充分的实

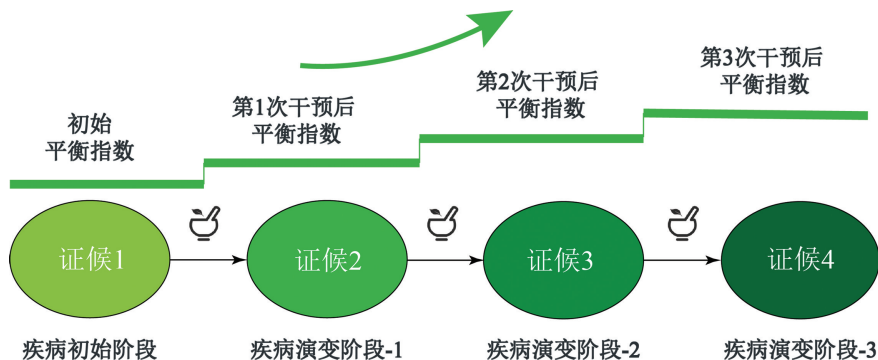


图6 基于中医治未病多维模型中医证候解析路线

验来进行建模和量化表征。中医药会通过调整某个(些)局部微生态系统(如肠道菌群、肠道代谢组),继而影响肠道或血液免疫组库(克隆型、大克隆)等,这些局部微生态形成一个复杂但有序的对话机制(共生),让机体处于健康与疾病的动态轮回(图 7)。TCR 多样性已被用来评估中药的作用,如含何首乌制剂对 TCR 多样性的影响^[41];经过中药恢复治疗的新冠康复者多样性指数高于未经过恢复治疗的康复者^[42]。含有 12 种中草药的金复康口服液可以上调外周血 CD4⁺T、CD8⁺T 和 NKT 细胞的比例,通过调节 TCR 基因的表达,提高 T 细胞对肿瘤抗原的识别^[43]。实验数据显示金复康对 TCR 多样性没有显著影响,推测特异性 TCR 的变化引起了有效多样性的增加。癌症患者可以从中药的免疫调节作用中受益,中药辅助治疗可以提高癌症患者的总体生存率,但最好在癌症早期阶段进行干预,以发挥中药的最大效力。

基于此,我们提出中药复方主要通过调整局部微生态系统平衡(如肠道菌群、肠道代谢组)进而维持广义免疫组学整体与局部动态平衡,恢复机体健康,从而实现中药复方特殊的药效机制。而此过程中,中医正是总设计师、中药正是总工程师,在系统、有序调整下,使机体趋于稳态。

3 如何构建以中医“治未病”为内核的中医药精准健康管理新模式

3.1 构建表征“未病”状态共性规律的数学模型

基于 TCR/BCR 这一客观表征新工具、新方法、新标准,我们理解了“未病”的生物学基础与发生机制。在此基础上,我们需要构建出表征“未病”状态共性规律的数学模型从而帮助我们科学准

确判断“未病”的发生与否以及病程进展,最终实现以中医“治未病”为内核的中医药精准健康管理新模式。

TCR/BCR 作为基于抗原出现的疾病发生发展规律的实时“记录”“镜面映射”系统,可最大程度减少“未病”过渡“已病”涉及多维参数影响因素,将核心与主干参数聚集在“总新型抗原”库对应的免疫组库“全息”生物标志物(群),有利于制定未病状态转移的数学模型和临界状态识别模型。

通过引入 TCR/BCR 克隆型指数、多样性指数、基础指数、平衡指数等评价指标,并利用 TCR-MHC-Ag、BCR-Ag 结构预测模型,有效区分“普通”抗原及“病理”抗原痕迹,尤其“大克隆”抗原痕迹,进而综合优化、修正上述评价指标^[44,45]。综合上述信息,构建表征“未病”状态的动态网络化模型,刻画系统失稳前的“未病”临界状态;构建“未病”状态的智能诊断和预警模型并进行临床验证,最终实现预测“未病”向“已病”进展趋势、真正实现早期疾病本源检测、预测,为中医药精准健康管理新模式赋能。

3.2 建立基于免疫正常化的“漏斗式”疾病诊疗评价体系

当前,免疫组学概念已超越免疫系统本身,已扩展至广义上的所有直接或间接影响免疫系统功能的其他多类因素,即广义免疫组学。其中广义免疫组学又以免疫受体基因组(TCR/BCR)最具代表性。尽管 TCR 的多样性不够精确^[46],但已经作为一个重要的生物标志物用于预测患者的疗效和预后,且在肿瘤筛查中体现出了潜在价值^[40]。在对出院 6 个月以上的 COVID-19^[42] 恢复期患者进行免疫组库检测分析,发现这些患者与健康对照相比 TCR/BCR 免疫库多样性降低。TCR/BCR 作为“全息”生

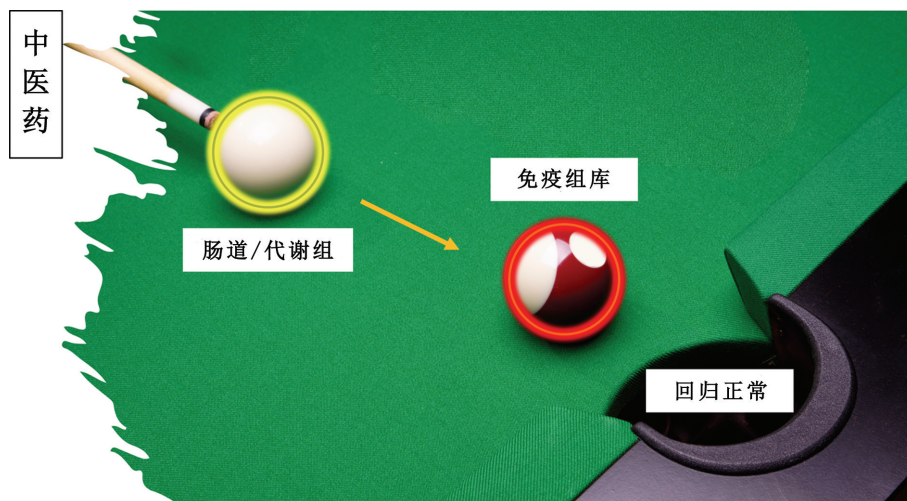


图 7 中医药作用途径猜想——台球传球模型

物标志物(群)的“漏斗式”评价方式核心指标,其最终汇集点——是否实现核心与主干“全息”生物标志物(群)正常化,这样外围的多组学生物标志物(群)通过“映射”集中至以 TCR/BCR 为核心的广义免疫组学生物标志物(群)。这样的“漏斗式”新评价方式“化繁为简”,易建立统一标准,易构建系列模型,这一思路使得疾病发生发展机制探寻回归本源,符合现代医学“新病因”观(图 8)。

该评价体系借助于 TCR-HLA-Ag/BCR-Ag 有效多样性等免疫信息学多维指标,同时,深度融合中医整体观、平衡观思想与扶正祛邪基本治则,为机体免疫正常化及中医治未病提供量化测知、评价新方法,也为以中医“治未病”为内核的中医药精准健康管理新模式提供新的思路与方法。TCR-HLA-Ag/BCR-Ag 的对应关系比较复杂,传统实验方法如四聚体测定和抗原肽刺激实验可用于定量或定性的结合测定,但耗时长、成本高且无法进行大规模的多对多结合试验。人工智能技术的发展为基于免疫正常化的有效多样性研究提供了新的可能性,利用结构相似性的聚类算法^[47]和深度学习的亲和力预测算法^[48]都已经取得重要进展。关于免疫正常化的有效多样性研究还不够成熟,后续研究需要结合多样性指标、特异性预测工具,通过数学建模和实验验证来分析 TCR/BCR 的有效多样性,逐步建立基于免疫正常化的“漏斗式”疾病诊疗评价体系。

3.3 建立中医“治未病”的监管科学新范式

长久以来,对“未病”的认知多是通过临床体检

及传统中医的“望闻问切”综合评定,但该方式因其未能对“未病”生物学基础进行基于疾病发生发展本源的认知与界定,使“未病”的认知在一定程度上成为临床范畴的一部分,这与“未病”固有含义相去甚远,也使得“治未病”的目的变得模糊并难以实现,更为“未病”及“治未病”相关产业监管造成很大阻力。

中医“治未病”监管科学聚焦可用于支持“治未病”客观评价和管理决策的新工具、新方法和新标准,可用于“治未病”特定的临床需求和干预产品研发领域。近年来颇受关注的生物标志物是一类可供客观测定和评价的某种特征化生化指标,通常是特殊小分子、蛋白、核酸序列,测定生物标志物可以获知机体当前所处的生物学状态和进程。根据 2015 年 FDA-NIH 联合指导委员会开发的 BEST 术语表资源分类,生物标志物分为易感性/风险性生物标志物、监测性生物标志物、诊断性生物标志物、预后性生物标志物、药效学/反应性生物标志物、安全性生物标志物等。

本文首次提出并聚焦中医药治未病关键生物学基础——新型“全息”生物标志物 TCR/BCR 客观表征新工具、新方法、新标准,为中医“治未病”从检测、干预及循环闭环提供客观、科学评价指标及逐步标准化直接依据。做到无论检测、还是治疗(干预),均有据可依,为建立中医科学研究提供新的监管科学新范式,为 TCR/BCR“全息”生物标志物(群)导向的“未病”生物基础创新产品研发产业链,提供必要的核心理论支持及监管科学依据。

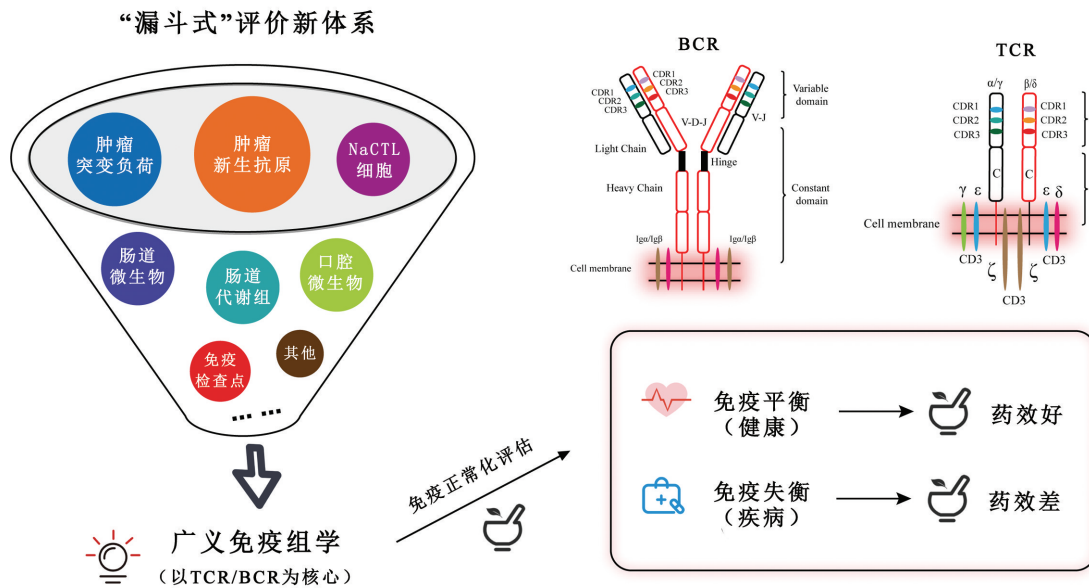


图 8 基于 TCR/BCR 为核心的广义免疫组学的免疫正常化“漏斗式”疾病诊疗评价体系

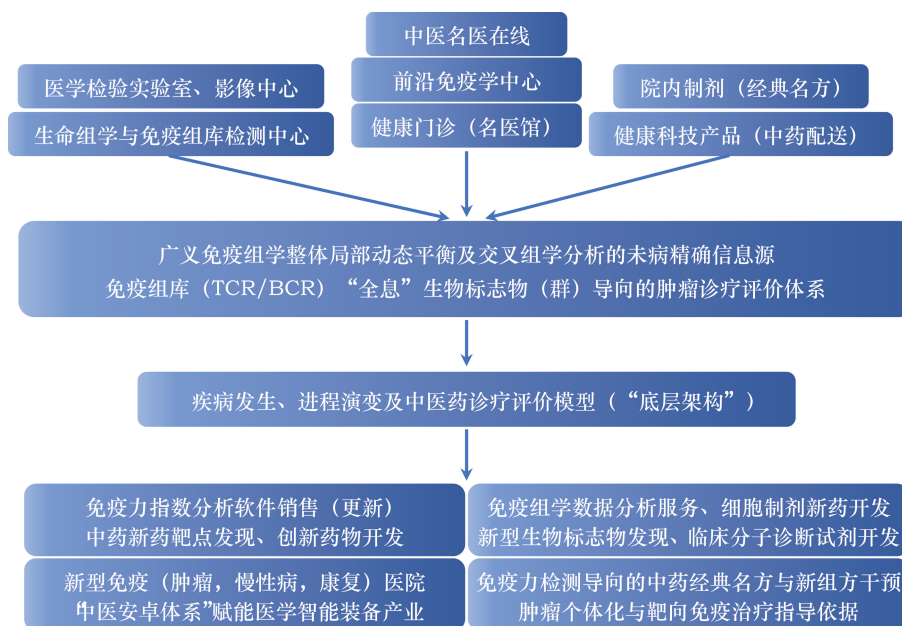


图 9 基于中西医学桥接及免疫组整体与局部平衡导向的中医药精准健康管理上下游产业链

3.4 打造中医药健康管理产业链

中医“治未病”科学内涵解析、中医药精准健康管理建设作为一项复杂的系统工程,建设能够有效支撑生命组学与新中医融合医疗信息化平台必不可缺。建立以免疫组学、肠道微生物组检验、监测导向的中医(肿瘤)免疫组学中心,力求立体推动中医本源世界揭示、推动新中医引领发展。

顺应系统科学思维,遵循中医守正创新原则。持续推动肠道微生物组、肠道代谢组、免疫转录组(免疫组库)等交叉组学研究项目。依托医学检验实验室,在国内多家中医院启动证候组学检测与交叉对话分析项目,同时通过整合 naCTL、免疫受体共刺激分子、TCR-HLA-Ag/BCR-Ag 有效多样性信息与中医证候、中药复方多样性信息相融合。陆续揭示交叉组学分析导向的证候科学内涵,有效推动基于广义免疫组学、免疫信息学的新一代中医本源的中药精准免疫学诊疗产品开发(图 9)。

同时,借助于微流控系统对 TCR/BCR 及共刺激分子信号进行多重 PCR 扩增,可有效消除实验室常见的污染问题并大大缩减实验周期,可对大批量样本同时进行全自动化信号提取检测。微流控系统可助力打造全系自动化无污染的快速文库制备系统,该系统可有效植入并加速多种中医智能装备,尤其是中医(肿瘤)诊疗智能装备开发进程。

综上,通过整合肠道微生物组、代谢组、TCR/BCR/HLA 有效多样性等广义免疫组学信息,与中医证候、中药复方多样性信息,借助于多种智能化装

备,在生命组学检测与交叉组学分析高级别层面上揭示中医“治未病”科学内涵与中药复方原理,可对中医药走向基于中西医学桥接及免疫正常化整体与局部平衡导向的精准健康管理、新医学时代提供重要理论体系支撑,对中医药产业(链)纵深衍生具有多项突破意义。

参 考 文 献

- [1] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发“十四五”中医药发展规划的通知. (2022-03-03)/[2023-04-24]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2022/content_5686029.htm.
- [2] 赵军宁, 张翼冠, 胡镜清, 等. 分子版治未病——基于中医药理学与新一代技术装备的精准中医学发展前瞻. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 2—9.
- [3] 赵军宁, 华桦, 杨安东, 等. 广义中医学概论——从中医“治未病”到中药大健康产业. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4177—4181.
- [4] 刘昌孝. 国际药品监管科学发展概况. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1029—1043.
- [5] U. S. Food and Drug Administration. Advancing Regulatory Science. (2014-03-12)/[2023-04-24]. <https://www.fda.gov/science-research/specialtopics/regulatory-science/default.htm>.
- [6] 赵军宁, 王军志, 李波, 等. 中国药品监管的科学化进程与监管科学发展. 中国科学: 生命科学, 2024, 54(3): 507—524.
- [7] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science, 2015, 348(6230): 69—74.
- [8] Mascaux C, Angelova M, Vasaturo A, et al. Immune evasion before tumour invasion in early lung squamous carcinogenesis. Nature, 2019, 571(7766): 570—575.

- [9] Strønen E, Toebes M, Kelderman S, et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires. *Science*, 2016, 352(6291): 1337—1341.
- [10] Ilyas S, Yang JC. Landscape of tumor antigens in T cell immunotherapy. *Journal of Immunology*, 2015, 195(11): 5117—5122.
- [11] Wang CL, Sanders CM, Yang QY, et al. High throughput sequencing reveals a complex pattern of dynamic interrelationships among human T cell subsets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(4): 1518—1523.
- [12] 任思冲, 张翼冠, 戴瑛, 等. 免疫组库研究及其在中医药领域应用前景展望. *中药药理与临床*, 2018, 34(1): 178—183.
- [13] 张翼冠, 赵军宁. 基于肿瘤超早期免疫应答信息放大指标 naCTL, TCR/BCR/HLA 有效多样性等免疫信息学多维指标的中医(肿瘤)治未病测知、评价模型(体系)构建. *中国中药杂志*, 2019, 44(15): 3129—3134.
- [14] Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nature Reviews Immunology*, 2018, 18(3): 153—167.
- [15] Schulze J, Gellrich J, Kirsch M, et al. Central nervous system-infiltrating T lymphocytes in stroke are activated via their TCR (T-cell receptor) but lack CD25 expression. *Stroke*, 2021, 52(9): 2939—2947.
- [16] Laugel B, van den Berg HA, Gostick E, et al. Different T cell receptor affinity thresholds and CD8 coreceptor dependence govern cytotoxic T lymphocyte activation and tetramer binding properties. *The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(33): 23799—23810.
- [17] van den Berg HA, Wooldridge L, Laugel B, et al. Coreceptor CD8-driven modulation of T cell antigen receptor specificity. *Journal of Theoretical Biology*, 2007, 249(2): 395—408.
- [18] E. 罗森伯格, I. 齐尔博—罗森伯格著, 孟和译. 共生总基因组: 人类, 动物, 植物及其微生物区系. 北京: 科学出版社, 2019.
- [19] Benton ML, Abraham A, LaBella AL, et al. The influence of evolutionary history on human health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 2021, 22(5): 269—283.
- [20] Kalaora S, Nagler A, Nejman D, et al. Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma. *Nature*, 2021, 592(7852): 138—143.
- [21] Khan MAW, Ologun G, Arora R, et al. Gut microbiome modulates response to cancer immunotherapy. *Digestive Diseases and Sciences*, 2020, 65(3): 885—896.
- [22] Wesemann DR, Portuguese AJ, Meyers RM, et al. Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria. *Nature*, 2013, 501(7465): 112—115.
- [23] Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, 535(7610): 75—84.
- [24] 创转化中医学应用新领域 促道地中药材产业大发展——访四川省中医药科学院院长赵军宁研究员. *世界中医药*, 2020, 15(2): 181—184.
- [25] Yang J, Yang X, Zou HJ, et al. Recovery of the immune balance between Th17 and regulatory T cells as a treatment for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2011, 50(8): 1366—1372.
- [26] Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 2014, 14(3): 141—153.
- [27] Snelgrove RJ, Goulding J, Didierlaurent AM, et al. A critical function for CD200 in lung immune homeostasis and the severity of influenza infection. *Nature Immunology*, 2008, 9(9): 1074—1083.
- [28] 田存爱, 迟华基. 中医体质学说与现代免疫理论. *山东中医学院学报*, 1984, 8(1): 7—10.
- [29] 吴艳梅, 关洪全, 陈殿学, 等. 试论中医阴阳学说与免疫的相关性. *中医药导报*, 2014, 20(11): 4—5, 9.
- [30] 吴晓康, 贺新怀. 浅析情志致病的藏象学基础及其与免疫的相关性. *现代中医药*, 2005, 25(4): 5—6.
- [31] 韩晓伟, 谭健, 关洪全. 浅析中医六腑学说与现代免疫的关系. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(7): 1388—1390.
- [32] 韩晓伟, 马贤德, 关洪全. 中医“气血津液”学说与现代免疫学思想. *中华中医药学刊*, 2009, 27(7): 1380—1381.
- [33] 袁嘉丽, 李庆生, 王焕校, 等. 中医邪正发病学说与免疫及微生态平衡相关性的研究思路与方法. *中医药学刊*, 2003, 21(1): 60—76.
- [34] 林海, 杨婷, 张雨曦, 等. 肠道微生物组、免疫组等共生微生态系统与中医药干预肿瘤进展. *中药药理与临床*, 2021, 37(4): 228—234.
- [35] 张翼冠, 谭蕊蓉, 任思冲, 等. 基于中药复方适度调节原理与广义免疫组平衡监测的中医证候研究与中药复方药效评价新思路、新方法. *中国中药杂志*, 2018, 43(16): 3229—3234.
- [36] 李兰娟. 10000 个科学难题. 医学卷. 北京: 科学出版社, 2011.
- [37] 林丽珠, 肖志伟, 张少聪. 中医治肿瘤理论及验案. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [38] 戴瑛, 张翼冠, 曾瑾, 等. 伊尹汤液之谜——中药复方非典型药疗效规律发现与评价策略. *中国中药杂志*, 2022, 47(16): 4261—4268.
- [39] Wang X, Zhang BT, Yang YK, et al. Characterization of distinct T cell receptor repertoires in tumor and distant non-tumor tissues from lung cancer patients. *Genomics & Bioinformatics*, 2019, 17(3): 287—296.
- [40] 张小敏, 赵海洋, 李杰威, 等. 肿瘤免疫中 TCR 的有效多样性研究. *生命科学*, 2023, 35(11): 1450—1461.
- [41] 刘福梅, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 含何首乌制剂致药物性肝损伤患者 TCR 免疫组库特征研究. *中国中药杂志*, 2019, 44(20): 4397—4404.
- [42] Feng B, Zheng DW, Yang LJ, et al. Post-hospitalization rehabilitation alleviates long-term immune repertoire alteration in COVID-19 convalescent patients. *Cell Proliferation*, 2023, 56(10): e13450.

- [43] Luo B, Wang PP, Tian JH, et al. Jinfukang inhibits lung cancer metastasis by regulating T cell receptors. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 318: 116885.
- [44] Hao Q, Wei P, Shu Y, et al. Improvement of neoantigen identification through convolution neural network. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 682103.
- [45] Lu TS, Zhang Z, Zhu J, et al. Deep learning-based prediction of the T cell receptor-antigen binding specificity. *Nature Machine Intelligence*, 2021, 3(10): 864—875.
- [46] Zhuo Y, Yang X, Shuai P, et al. Evaluation and comparison of adaptive immunity through analyzing the diversities and clonalities of T-cell receptor repertoires in the peripheral blood. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 916430.
- [47] Sidhom JW, Larman HB, Pardoll DM, et al. DeepTCR is a deep learning framework for revealing sequence concepts within T-cell repertoires. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 1605.
- [48] Gao YC, Gao YL, Fan YX, et al. Pan-Peptide Meta Learning for T-cell receptor-antigen binding recognition. *Nature Machine Intelligence*, 2023, 5: 236—249.

Application and Prospects of the Immune Repertoire(TCR/BCR) as a Novel “Holographic” Biomarker in the TCM Preventive Treatment

Haiyang Zhao^{1,2} Hua Hua^{1*} Xiaoyu Xue^{1,3} Ting Yang⁴ Shanshan Guo¹
 Qianhua Yue¹ Siye Yang¹ Ping Wei¹ Ruirong Tan¹ Yao Zhao⁵
 Chao Wang¹ Yiguan Zhang^{1,2} Junning Zhao^{6*}

1. *Translational Chinese Medicine Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan Institute for Translational Chinese Medicine, Chengdu 610041*
2. *School of Life Sciences and Engineering, Southwest University of Science and Technology, Mianyang 621010*
3. *School of pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000*
4. *Sichuan Food and Drug Review Evaluation and Safety Monitoring Center, Chengdu 610000*
5. *Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014*
6. *National Key Laboratory of Drug Regulatory Science, National Medical Products Administration (NMPA), Beijing 100038*

Abstract The theory of “preventive treatment of diseases” in Traditional Chinese Medicine (TCM) constitutes the main content of health management of TCM. The concept of “preventive treatment of diseases” gives scientific connotation to the health management system of TCM. The establishment and improvement of the health management system is in turn inseparable from the in-depth analysis of the “preventive treatment of diseases” in TCM. The in-depth analysis of the idea of “preventive treatment of diseases” requires deep consideration of three key scientific questions; 1) how to objectively describe the biological basis of status of “pre-diseases” and clarify the mechanism; 2) how to interpret the scientific concept of “preventive treatment of diseases” and the specific pharmacological effect mechanism of TCM compound; 3) how to build a new model of precise health management of TCM with “preventive treatment of diseases” as the core. This paper proposes, from the perspective of regulatory science and for the first-time, new tools, methods and standards for the objective characterization of the new “holographic” immune repertoire (TCR/BCR) biomarker as new scientific evidence to address the above three key scientific questions.

Keywords TCM preventive treatment; regulatory science; immune repertoire; holographic mapping; large clone; biomarker

(责任编辑 陈磊 张强)

* Corresponding Authors, Email: zarmy@189.cn; hrhr2014@163.com