

多器官芯片:中医理论现代化阐释的创新方法

刘利坤¹ 陈浩¹ 兰海¹ 宦想¹ 刘成林¹ 付佳豪¹ 刘铎¹ 孙鹏飞¹ 闵文^{1△}

[摘要] 中医理论科学性的现代化阐释面临抽象性和科学系统量化体系匮乏等难题。器官芯片 (Organ-on-a-Chip, OC) 在器官功能具象化和功能串联或并联展现方面具有可视化、可量化的优势,近年来,随着多器官芯片 (Multi-Organ-on-a-Chip, MOC) 技术方法的发展,可模拟多器官功能及相互作用的“系统芯片”为中医理论科学性的现代化阐释带来新契机。详细阐述多器官芯片的构成与优势,深入剖析中医理论现代化面临的挑战,从中医生理(藏象学说、五行学说)、病理(病因理论、病理理论、疾病转归)及治疗(治疗原则、中药复方)等维度,全面探讨多器官芯片在中医领域的应用价值。尽管目前多器官芯片技术在脏器复杂功能的连接整合及临床转化方面仍存在很多挑战,但该技术无疑有望为中医理论现代化研究提供创新思路与方法,助力揭示中医理论科学内涵,加速推动中医现代化进程。

[关键词] 多器官芯片;中医理论现代化;藏象学说;疾病机理;中药复方

[中图分类号] R318 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2026)07-0076-08

DOI: 10. 20085/j. cnki. issn1005-0205. 260710

Multi-Organ-on-a-chip: An Innovative Approach to the Modern Interpretation of Traditional Chinese Medicine Theories

LIU Likun¹ CHEN Hao¹ LAN Hai¹ HUAN Xiang¹ LIU Chenglin¹

FU Jiahao¹ LIU Xin¹ SUN Pengfei¹ MIN Wen^{1△}

¹ Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China.

Abstract The modern interpretation of the scientific nature of traditional Chinese medicine (TCM) theory faces challenges such as its abstractness and the lack of a scientific and systematic quantification system. Organ-on-a-Chip (OC) technology has the advantages of visualization and quantifiability in terms of materializing organ functions and presenting series-parallel connections of functions. In recent years, with the development of Multi-Organ-on-a-Chip (MOC) technology, the “system-on-a-chip” that can simulate the functions and interactions of multiple organs has brought new opportunities for the modern interpretation of the scientific nature of TCM theory. This article elaborates in detail on the composition and advantages of MOC, deeply analyzes the challenges confronting the modernization of TCM theory, and comprehensively explores the application value of MOC in the field of TCM from the aspects of TCM physiology (the theory of visceral manifestations and the theory of five elements), pathology (the theory of etiology, the theory of pathogenesis, and disease prognosis), and treatment (TCM treatment principles and TCM compounds). Although MOC technology still faces many challenges in the connection and integration of complex organ functions and translating them into clinical transformation, this technology undoubtedly holds promise in providing innovative ideas and methods for the modern research of TCM theory, helping to reveal the scientific connotation of TCM theory, and accelerating the modernization process of TCM.

Keywords: multi-organ-on-a-chip; modernization of traditional Chinese medicine theory; theory of visceral manifestations; disease mechanism; traditional Chinese medicine compounds

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82474342)

中国青年人才托举工程(2024-QNRC2-B18)

全国名老中医药专家传承工作室建设项目

(国中医药人教函[2022]75号)

江苏省中医药科技发展计划重点项目(ZD202202)

江苏省中医院院级创新发展基金项目(Y2023CX25)

¹ 南京中医药大学附属医院(南京, 210029)

[△]通信作者 E-mail: wenge1977@126. com

中医药是中华民族的伟大创造,是中国古代科学

的瑰宝,凝聚着中国人民和中华民族的博大智慧。中医理论体系来源于朴素唯物主义,蕴含着深邃的哲学思想与独特的诊疗智慧,对人类的生命活动和疾病认知独树一帜,在诸多疾病的治疗中发挥着优异的临床疗效。然而,中医理论的科学性阐释仍缺乏一种能与现代医学并轨的实验论证方法,导致中医实践在被广泛认可的道路上,仍面临着诸多棘手挑战。中医理论中一些概念,如“气”“藏象关系”“阴阳五行生克”“药物归经”等核心概念高度抽象,导致在现代科学体系语境下难以被直观发现和阐释。同时,中西医思维模式大相径庭,目前基于中医理论指导的临床治疗相关药理实验,多通过使用现代医学实验方法进行设计,该类研究虽能部分阐释中医治疗的科学价值,但难以用于完善和验证中医理论。此外,由于中医诊疗量化体系标准化的缺失,证候分型和评分体系多依赖患者主观描述和医生经验判断,客观量化指标相对不足,严重阻碍了大规模临床研究与成果推广。在此背景下,探寻能直观具象化中医理论的创新的研究方法和技术手段迫在眉睫。多器官芯片(MOC)这一新兴前沿技术应运而生,它独特的优势为解决上述难题提供了新的思路与方法,其多器官串联或并联的设计可直接对应中医“脏腑互作”核心内涵,将抽象的中医理论转化为可视化、可量化的实验数据,有望为中医理论现代化阐释开辟全新路径。本文深入探究多器官芯片在中医领域的应用与潜力。

1 中医理论现代化研究中的挑战

1.1 中医理论的抽象性

中医理论中的诸多概念具有高度的抽象性,为其现代化阐释带来了极大的困难。如中医理论中的“气”,被认为是构成人体和维持人体生命活动的基本物质,具有推动、温煦、防御、固摄和气化等多种功能^[1]。但是,气既无法通过现代科学仪器直接观测,又难以用物质概念对其进行准确界定,使得“气”难以被广泛认可和应用。此外,中医“经络”作为联络脏腑、沟通内外的核心概念,其物质基础和传导机制在现代科学语境下尚未明确,也缺乏直观的实验验证手段。阴阳学说和五行学说作为藏象理论的根源,通过阴阳的对立统一、五行的相生相克来解释人体的生理病理现象以及事物之间的相互关系。然而,阴阳和五行概念本身较为抽象,其来源于自然界总体规律的朴素总结,并映射到人体生理病理,缺乏直观的人体解剖方面的实际物质基础。藏象学说是中医理论的重要组成部分,中医所讲的脏腑与现代医学的解剖学概念并非完全等同^[2]。例如,脏腑间的生克关系被认为是疾病发展和临床诊疗决策过程中的重要参考因素,现代医学中虽然近年来也十分强调脏器疾病的互相作用,提出

了诸如“心肾综合征”“脑心反馈”等生理和病理概念,但尚未广泛证实中医中的脏象关系。此外,中医的脏腑与现代医学的脏器区别甚大,如中医“脾”的功能包含运化水谷和运化水液,前者将食物转化为精微并输布全身,后者调节水液代谢,防止水湿内生,《灵枢·灵兰秘典论》中提到“脾胃者,仓廪之官,五味出焉”。这种对脾功能的界定,难以与现代医学中脾脏的储血、造血和免疫功能简单对应^[3]。最后,药物归经是中医临床选方用药的重要依据,然而现代中药药理学研究通过色谱质谱连用和多组学方法虽可部分论证临床用方的科学价值,但尚难以从药物归经等方面体现中医选方配伍的精妙科学内涵。因此,上述中医理论核心成分在现代科学语境下,难以用具体的实验数据和科学术语进行精准阐释。

1.2 中西医思维模式的差异

中医遵循整体论的思维模式,始终将人体视作一个有机的统一整体。在这一理念中,各个脏腑组织之间紧密相连、相互作用,共同维系着人体的生命活动。同时,人体与外部环境也存在着千丝万缕的联系,中医着重从宏观的视角观察生命现象以及疾病的内在本质^[4]。《黄帝内经》中提到“人与天地相参也,与日月相应也”,体现了中医的整体观念。而现代医学的研究大多以还原论为基石,致力于把人体拆解为各个独立的部分展开孤立的探究^[5],试图从微观的层面探究生命活动的本质和疾病的发生机制。以疾病研究为例,现代医学主张精准医疗,聚焦于探寻单一的致病因素以及特异性的治疗靶点^[6],而中医则会综合人体整体的阴阳平衡状态、气血的运行规律以及脏腑功能的协调情况等诸多方面的因素^[7]。正是由于这种思维模式的显著差异,致使中医理论在融入现代医学研究体系的进程中遭遇诸多阻碍,难以运用现代科学的语言进行精确且清晰的阐释。这一问题的直观结果为,中医目前的研究也基本聚焦“方-病”或“方-证”模式进行,十分不利于体现中医整体观念的核心理论基础,也难以体现中医治法的根本优势。

1.3 中医诊疗量化体系的标准化缺失

中医临床研究方面尽管可以运用智能算法以及各种数据库等,对临床病例进行分析,挖掘证候与疾病、症状、处方之间的内在联系,以推进中医证候标准化研究^[8-10],但目前的中医证候评分系统客观性仍有显著不足,中医证候的诊断和疗效评价主要依赖患者的自我描述和医生的主观经验^[11],缺乏客观量化指标^[12-13]。例如脾虚证的“食欲不振”“神疲乏力”等症状难以转化为可检测的生理参数,导致不同研究间的结果难以横向比较。再加上不同医生对同一中医证候的判断标准存在差异^[14],如一项中药治疗肠易激综合征

的试验^[15],在比较个体化诊断处方与指南推荐标准治疗效果时,发现辨证观察组和标准观察组整体症状改善无显著差异,深入分析时发现辨证观察组由3名中医师分别诊疗,难以对其证候诊断一致性作培训与考察,医师辨证结果的差异或为试验呈阴性的原因之一。因此,大规模的临床研究和数据统计分析难以开展,这也严重阻碍了中医药研究成果的推广应用,限制了中医理论现代化发展进程。

面对中医药理论现代化进程中的诸多挑战,寻求一种创新的研究方法和技术手段迫在眉睫。多器官芯片作为一种新兴的前沿技术,以其独特的优势为解决这些问题提供了新的思路和方法,有望为中医理论现代化阐释开辟一条新的道路。

2 多器官芯片

2.1 多器官芯片的组成

器官芯片是一种运用微流控技术构建的体外仿生模型,它将人体器官的关键细胞类型和微环境特征集成在微小的芯片平台上,通过精确控制流体流动、机械应力、细胞-细胞和细胞-基质相互作用等因素,模拟人体器官的部分生理功能和病理过程^[16-17]。其核心是细胞培养区域,用于培养特定器官的细胞,另外还有微流控通道、基质材料和传感器。微流控通道负责输送培养液、氧气和模拟体内的流体环境,通道的尺寸和形状可以根据模拟的器官的功能进行设计;基质材料则为细胞提供支撑和合适的生长环境,可以用来模拟细胞外基质,影响细胞的形态、增殖和分化;传感器则可以用于实时监测细胞的生理参数,如压力、流速、代谢物浓度等。而多器官芯片是在器官芯片的基础上,将多个不同类型的器官芯片通过特殊的连接与整合方式组合在一起,其可以模拟多个器官的功能,并能实现不同器官之间的物质交换、信号传导等相互作用,能够提供更符合生理的平台来研究多种类型的代谢,在疾病建模、药代动力学和药效学研究方面有重要作用^[18]。

2.2 多器官芯片的优势

现代医学构建的研究体系中,体外细胞实验和动物实验被广泛认可,然而其用于中医方面的研究实质上是存在一些缺陷的。现阶段体外实验多采用二维细胞培养或简单的三维细胞聚集体,无法模拟器官间的相互作用和体内复杂的生理环境^[19-20]。而动物模型虽然可以模拟多细胞、多器官的相互作用和生理病理过程,但是由于动物与人类在生理结构、基因表达、代谢途径等方面存在差异,导致动物实验结果外推到人体时存在不确定性^[21],甚至还会得出与人体相悖的结论,同时动物模型的实验周期长,且饲养、管理等成本高,还存在动物福利和伦理道德问题^[22-23]。随着器官芯片技术的不断发展,现代医学获得了能低成本高通

量进行疾病药物筛选的有力工具,近年来作为被科学界认为最有前景和价值的实验研究技术之一,多器官芯片在肿瘤、免疫等领域被广泛应用,并取得了高速发展。

多器官芯片近年来已从单一器官的类器官模型和高通量芯片逐步发展成器官串联或并联芯片,由于多器官芯片能构建出包含多种细胞类型的三维微环境,模拟器官的结构和功能,还可模拟器官间通过血液循环、神经调节等方式的相互作用,正逐渐被认识到其可从类器官发展为“类系统”研究,这在中医药现代化研究中,更凸显独特的意义和价值。多器官芯片可为中医核心抽象概念转化为可观测、可量化的实验数据。中医“气”的推动、温煦功能,可通过多器官芯片监测器官芯片间的物质运输效率来表现,如营养物质扩散速度、代谢产物排泄速率等。Sajin等^[24]研究表明,多器官芯片可通过器官特异性细胞与信号分子识别体系,实现物质定向运输与信号传导,模拟经络“感应传导”与“双向调节”核心特征,为“经络”的现代化阐释提供全新视角。而对于中医整体观念和现代医学的思维模式的差异,中医整体观强调“人体是有机整体”,核心是脏腑间物质交换及信号传导,而多器官芯片通过微流控通道实现器官芯片间的营养运输、代谢物传递,其多器官串联或并联的设计与中医“脏腑互作”的核心内涵直接对应,可将抽象的藏象关系转化为可视化的器官芯片交互数据。此外,针对中医诊疗量化体系缺失的问题,参照Huang等^[25]基于肝病治脾理论的研究,健脾类中药可通过上调肠道紧密连接蛋白ZO-1、Occludin的表达、修复肠绒毛形态来改善脾虚相关的肠道屏障损伤,这为脾虚证的客观量化提供了直接实验依据。因此,多器官芯片可据此构建证候专属量化指标体系,例如通过肠上皮细胞绒毛高度和紧密连接蛋白的表达程度表征脾运化功能,通过巨噬细胞活性表征脾主统摄功能,将“食欲不振”“神疲乏力”等主观症状转化为可精准观测的细胞功能数据。

由于多器官芯片可直接使用人体细胞构建,因此设计精良的多器官芯片系统有望直观模拟人体的生理和病理状态^[26],为药物研发和疾病研究提供更符合人体实际情况的客观数据,为推进中医药理论现代化提供新的客观平台。此外,多器官芯片还具有高通量、低消耗、可实时监测等优点^[27],有利于开展大规模的中医基础理论、治法治则和药物选方等方面的科学性研究。可以说,多器官芯片可能正是中医学界一直以来寻找的推动中医理论体系现代化阐释的重要技术平台。

3 多器官芯片在中医领域的应用阐释

3.1 对中医生理的研究

3.1.1 藏象学说 藏象学说是中医理论的核心内容

之一,其认为人体是一个有机的整体,各个脏腑之间相互协调、相互影响,共同维持着生命活动的正常运转。但随着现代医学对人体微观层面的机制研究的不断深入,传统的研究方法难以精准揭示脏腑间的交互细节及其运行机制,而多器官芯片的出现为深入探究中医藏象学说提供了全新的现代科学视角与研究手段。

多器官芯片能够对单个器官的生理功能进行模拟,这与中医藏象理论中对脏腑功能的认识存在一定契合点。以肝脏为例,中医认为肝主贮藏血液、调节血量,且主疏泄,促进气血津液的正常运行和输布,Banaeiyan 等^[28]培养人肝癌细胞系和诱导多能干细胞来源的肝细胞构建的肝小叶芯片,实现了肝脏血液循环的对流-扩散过程,体现了肝的贮藏血液、调节血量的功能。Du 等^[29]用肝窦内皮细胞、库普弗细胞、肝星状细胞和肝细胞整合形成的体外肝窦芯片,展现了肝脏在蛋白质分泌、细胞因子产生、代谢和免疫反应中的典型特异性功能。肝脏分泌的白蛋白等蛋白质对于维持人体血浆胶体渗透压和营养物质运输至关重要,这又类似于肝主疏泄中促进气血津液的正常运行和输布。又如胆,中医理论中胆主贮藏和排泄胆汁,Du 等^[30]将小鼠胆管细胞接种在胶原基质中建立了一种胆管芯片,该芯片模拟了胆管细胞对胆汁酸、胆红素等胆汁关键成分的转运过程,体现了胆的这一功能。

在多器官芯片的综合研究中,还能体现中医脏腑一体观。中医认为肺与大肠相表里,Wang 等^[31]构建的肺和肠芯片,既通过微流体循环实现营养物质跨器官传递,契合中医“肺与大肠相表里”的生理关联;又在 SARS-CoV-2 感染的病理状态下,两种芯片均呈现屏障损伤、免疫激活及炎症因子上调的协同病理特征,为表里同病提供了体外实验佐证。中医理论中肝肾精血同源、相互资生,Huang 等^[32]构建的肝-肾芯片,该芯片能在营养物质、化合物和代谢产物上面发生相互交换,7 d 后发现葡萄糖浓度和细胞代谢趋于稳定,且在给予环孢素 A 3 d 后,发现了肝毒性和肾毒性,这既体现了肝肾的生理关系,又反映出在病理上相互关联、易相互累及。再看肠-肝芯片,藏象理论中肝主疏泄,调畅气机,且脾胃运化所产生的水谷精微是化生气血的重要原料,滋养肝脏以维持其正常生理功能。Kurniawan 等^[33]通过培养嵌合小鼠中获取的原代人肝细胞和诱导多能干细胞衍生的肠细胞进行共培养,研制了肠-肝芯片,结果发现与传统的无灌注和直接氧合的细胞培养方式相比,其增强了原代人肝细胞的白蛋白分泌和细胞色素 P450 酶活性,同时也维持了多能干细胞衍生的肠细胞的屏障完整性,体现出肝肠共培养时,肠细胞为肝脏提供物质基础,保证肝脏药物代谢功能正常发挥的特点。

3.1.2 五行学说 中医五行学说认为人体的五脏与五行相对应,即肝属木、心属火、脾属土、肺属金、肾属水,且存在木生火、火生土、土生金、金生水、水生木的相生关系,以及木克土、土克水、水克火、火克金、金克木的相克关系。多器官芯片可以通过连接不同的器官芯片,模拟五脏之间的这种五行关系。以 Ronaldson-Bouchard 等^[34]设计的 Interorgan 芯片为例,该芯片分别诱导多能干细胞和骨髓来源的间充质细胞形成成熟的人类心脏、肝脏、骨骼组织,再将该芯片暴露在 30 $\mu\text{mol/L}$ 的多柔比星下,发现肝脏组织显示白蛋白产量下降,心脏兴奋性降低,心肌肌钙蛋白 I 释放增加,骨唾液蛋白水平降低和细胞减少。从中医五行学说的视角分析,肝细胞承担代谢功能、心肌细胞负责维持节律以及肾小管细胞调控代谢,反映出肝属木、心属火和肾属水的功能,而骨与肾水的濡润和脾土的充养密切相关,芯片中由肝损伤引发心功能异常,继发骨代谢下降的连锁反应,与五行理论中木不生火、火不生土、土不制水的异常传变规律相吻合。因肝木不能正常生心火,导致心火不足,表现为心脏兴奋性降低,心肌肌钙蛋白 I 释放增加。心火不足则无以温煦脾土,脾土运化失健则精微生化乏源,骨组织失其充养;而脾土虚弱则无以制约肾水,肾水失制则寒凝内生,加之肾主骨生髓之职受损,骨组织既无精微充养,又失肾阳温煦,最终导致骨唾液蛋白水平下降、细胞数量减少。多器官芯片可通过量化各器官功能指标,将抽象的五行生克关系转化为可量化的生理参数变化,为五行学说的科学验证提供了微观层面的实验支撑。

3.2 对中医病理的探究

3.2.1 病因理论 在中医学的病因理论中,疾病的发生常归因于外感六淫(风、寒、暑、湿、燥、火)、内伤七情(喜、怒、忧、思、悲、恐、惊)、饮食失宜、劳逸失度、戾气、病理产物以及其他病因七大类。多器官芯片技术可通过精准调控芯片微环境,模拟中医病因导致的特异性病理状态,使抽象的“外邪侵袭”“情志失调”等概念转化为可观测的细胞与组织功能变化,为从现代微观视角探究这些病因与人体生理病理的关系提供了新的途径。

对于中医典型病因,多器官芯片可构建具有明确病理关联的造模体系,例如模拟湿邪致病时,可在肺-肠芯片的培养液中添加高渗透压介质,来模拟湿邪困遏气机的病理状态,通过传感器检测肺泡上皮细胞屏障的通透性、肠上皮细胞吸收功能的变化,对应中医湿邪犯肺进而导致脾失健运的病理传变过程;模拟情志失调中的怒伤肝时,可通过体外诱导肝细胞氧化应激,构建肝-心串联芯片,监测肝细胞代谢酶活性、心肌细胞动作电位频率,以此验证由于怒伤肝致肝气机逆乱,

继而扰动心神导致心功能失常的病理关联,提升病理研究的可操作性。

上述造模体系的科学性已在多项研究中得到验证。中医理论认为外邪入侵人体,可由浅入深,传变无穷,引发各种病变。以 Wang 等^[35]研究的整合了肺泡和血脑屏障的组织芯片为例,将血脑屏障芯片直接暴露于严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 下,血脑屏障发生轻微变化,此可视为外邪直接侵犯脑部,正气与邪气交争,因是单纯局部邪气侵袭,正气尚可一定程度抵御,故仅出现轻微变化。而将受感染肺泡芯片的培养液注入血脑屏障芯片,从中医角度理解为病邪从肺脏传变至脑部。肺主气、朝百脉,在人体气血津液输布中起关键作用。肺泡受感染后,邪气积聚,随气血运行至脑部,此时不仅有外邪直接侵犯,还伴有从肺脏传来的邪气及气血津液运行紊乱产生的病理产物,导致脑部正邪力量对比变化更大,出现更严重损伤,包括内皮功能障碍、周细胞脱离以及神经炎症等病变。又如 Wang 等^[31]设计的肺-肠芯片,中医认为邪气致病后会导致人体正气奋起抗邪,引发气血津液代谢紊乱。在该芯片实验中,病原体感染肺芯片后,能通过微流体通道传递炎症介质,间接影响肠芯片细胞状态,使肠芯片细胞出现基因表达改变、细胞间连接变化等应激反应,这与中医对邪气致病后人体反应的认识相契合。

除了外感、情志、饮食等核心病因,多器官芯片还可拓展至环境毒素等“外邪”的研究,进一步丰富中医病因学的客观验证手段。例如 Eckstrum 等^[36]用原代人类干细胞和肝窦内皮细胞建立的双细胞肝芯片模型,通过已知的肝毒性化合物刺激来观察白蛋白的分泌和尿素的释放,体现了中医上肝主疏泄、调畅气机、促进气血津液的运行和代谢,当肝毒性化合物刺激时,肝脏对其进行代谢解毒,白蛋白分泌和尿素释放情况可看作是肝脏在应对外来有害物质时,对体内物质代谢和排泄的一种调节体现。正常情况下,肝脏能维持白蛋白等物质的稳定分泌以及尿素的正常合成与释放,若肝脏功能受损,这些指标会发生变化。Pires 等^[37]设计的用于测试经皮给药相关的药物毒性的皮肤-心脏-肝脏器官芯片,用于测试经皮给药相关药物毒性,从中医角度,皮肤司卫外,正常时可抵御药物不良影响,心主血脉,肝主藏血。实验表明双氯芬酸、酮康唑、氢化可的松、对乙酰氨基酚在局部应用无显著影响,高浓度局部或全身应用时会影响心脏和肝脏功能,表现为心的自发搏动频率和传导速度降低,肝的白蛋白产量降低,这体现了外邪高浓度进入人体时,干扰血液运行和调节,影响心脏推动血液运行及肝脏藏血和疏泄功能。通过这些多器官芯片研究,既加深对现代医学疾病病因的理解,又为中医病因学理论提供新科

学证据和解释,促进中西医病因学融合发展。

3.2.2 病机理论 中医发病机理强调人体阴阳失衡、脏腑功能失调等。多器官芯片可以实时监测芯片内各器官在疾病发生发展过程中的生理参数变化、细胞代谢产物的改变以及细胞间信号传导的异常等,从分子、细胞和组织层面深入研究疾病的发病机理。

以心血管疾病为例,中医胸痹存在热毒血瘀^[38-39]、气血运行紊乱的发病机理。Zhao 等^[40]构建的巨噬细胞与心肌细胞实时共培养的器官芯片以研究巨噬细胞介导的炎症在心血管疾病发病机制中的作用。当心肌细胞受损,巨噬细胞被坏死心肌细胞释放的相关因子激活,激活后的巨噬细胞释放大量炎症介质,如细胞因子和生长因子等。其中花生四烯酸代谢通路起关键作用,经环氧化酶、脂氧合酶和细胞色素 P450 酶代谢生成 5-HETE、12-HETE 和 20-HETE 等代谢产物,这些产物进一步增强 NF- κ B 炎症通路激活,使 NO、TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平升高,引发炎症反应,加剧心肌细胞损伤。同时,该过程还伴随溶血磷脂酰胆碱和游离脂肪酸水平增加,活性氧合成通路活性提高,活性氧产生增多,而抗氧化分子谷氨酰胺和蛋氨酸表达下降,线粒体中超氧化物歧化酶 2 表达受抑制,抗氧化防御系统受损,活性氧进一步积累,引起线粒体去极化和异常能量代谢,最终加剧心肌细胞损伤。针对这一“热毒血瘀”病机,多器官芯片还可构建更精准的验证体系:通过在血管-巨噬细胞共培养芯片中添加脂多糖来模拟热毒,通过检测炎症因子(如 TNF- α 、IL-6 等)的释放水平以及血管内皮细胞黏附分子(如 VCAM-1、ICAM-1 等)的表达量,从而动态追踪热毒向血瘀的转化过程及量化关系。再看帕金森病,中医认为其发病与肝肾阴虚兼痰瘀阻络,经络阻滞导致气血运行不畅,筋脉失于濡养,而引发震颤、肢体拘挛^[41-42]。Trapezar 等^[43]构建的肠-肝脏-大脑轴研究帕金森状态下的肠-肝-脑相互作用,研究发现短链脂肪酸在肠道产生后,由结肠黏膜屏障吸收,经门脉循环到达肝脏,肝细胞进一步代谢后进入体循环到达大脑。短链脂肪酸可调节大脑内免疫细胞,如影响调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞 17 功能,还可改变神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞功能。从中医上来讲,痰湿流窜于体内,停滞于经络,阻碍气血流通,上蒙于清窍,则加剧了帕金森病的病理进程,影响大脑的正常功能。类似地,对于“痰瘀阻络”这一病机,可在脑-血管串联芯片中添加淀粉样蛋白,以模拟痰浊这一病理产物,通过监测血脑屏障通透性变化与血管阻塞程度,以完成瘀阻程度的量化评估,实现痰浊内生引发瘀阻脑络的可视化验证。

3.2.3 疾病转归 中医注重疾病的动态变化,认为疾

病在发展过程中会因正气的盛衰、邪气的进退以及治疗等因素而发生变化。多器官芯片可以通过监视器持续监测疾病模型在干预措施下的动态情况,助力展现疾病转归的全过程。中医认为疾病向愈是正气渐复、邪气渐退、正邪力量逆转的结果。Nguyen 等^[44]构建了肾小管和肝脏器官芯片,该芯片用过氧化氢造模,模拟活性氧诱导的肾小管细胞损伤,再加入 1 000 个由间充质基质细胞(Mesenchymal Stromal Cells, MSC)衍生的小细胞外囊泡(Small Extracellular Vesicles, sEVs),结果显示 MSC-sEVs 可促进肾小管屏障完整性和功能运输的恢复,缓解肾小管氧化损伤。从中医角度看,这是药物扶助人体正气,增强机体抗邪能力,从而促进疾病向愈转归的体现。

3.3 对中医治疗的研究

3.3.1 中医治则 中医基于整体观念和辨证论治的原则,注重人体自身的调节和脏腑之间的相互关系,旨在恢复人体的阴阳平衡。多器官芯片可以为中医治疗原则的研究提供实验平台。通过在芯片上构建不同证型的疾病模型,研究相应治疗原则的作用机制。中医治疗原则中有“坚者削之”,即消除病理产物、减轻疾病症状。Shi 等^[45]构建了血脑屏障-胶质瘤模型来评估中药潜在抗胶质瘤成分的渗透性和药效,结果发现汉黄芩素、槲皮素和白藜芦醇能诱导血脑屏障-胶质瘤芯片模型中的 U251 细胞发生明显凋亡,对胶质瘤的治疗具有积极意义,这与“坚者削之”的理念相契合。此外中医治疗还有扶助正气、抵御邪气的理念。如 Fan 等^[46]为研究红景天苷对小胶质细胞缺氧损伤的作用构建微流控芯片,结果显示红景天苷能通过降低乳酸脱氢酶、缺氧诱导因子-1 α 、活性氧水平及细胞凋亡率,抑制炎症细胞因子分泌和 NF- κ B 表达等途径,减轻小胶质细胞在缺氧炎症状态下受到的损伤,类似于在人体中扶助正气、抵御邪气的作用。

3.3.2 中药复方 中药复方是中医临床治疗的主要用药形式,其精妙之处在于各味中药之间的配伍方法,如君臣佐使配伍^[47]、七情配伍^[48]、气味配伍^[49]、升降浮沉配伍^[50]等。但是中药及中药复方具有成分复杂、多靶点及多层次的特点^[51]。芯片技术可用于模拟体内相互作用,有助于澄清中药复方理论中的多种因素,如化合物共溶和抑制、药物吸收中的相互作用、复杂代谢关系以及协同拮抗药理作用等,提供高通量分析和微观监测的能力,有助于深入了解中药复方作用的组织水平机制^[52]。以经典复方“逍遥散”的疏肝健脾之效为例,可以参考 Milani 等^[53]的芯片设计,构建适配中药复方研究的肝-肠芯片,其中肝芯片采用原代肝细胞构建以精准反映肝主疏泄功能,肠芯片通过 Caco-2 细胞与 HT29 细胞共培养构建,该共培养体系可模拟

小肠吸收上皮与黏液分泌细胞的生理特性,既通过 Caco-2 细胞的营养物质转运功能体现肠道吸收作用,又依托肠道的吸收功能与脾主运化的紧密关联,间接反映脾主运化且将水谷精微输布全身的核心功能,芯片的互连通道流速、基底外侧流速及肝区流速可分别设置为 150, 30, 60 μ L/min,以符合体外模拟人体生理微环境的流速标准。通过在芯片中分别添加逍遥散全方、君药柴胡、臣药当归和白芍、佐使药白术和茯苓,检测肝细胞 CYP3A4 代谢酶活性、 α -SMA 及 TGF- β 1 蛋白表达量,同时监测肠上皮细胞屏障完整性、营养物质跨膜转运效率及紧密连接蛋白 Occludin 表达水平,来反映肝主疏泄功能、肝郁相关病理状态及脾主运化能力,进而系统分析逍遥散君臣佐使配伍的协同调节作用。Chen 等^[54]研究表明,逍遥散可以降低炎症因子水平并改善肠屏障功能,但遗憾的是,目前中药复方通过多器官芯片技术进行研究尚处于实验设计阶段,这意味着在理解中药复方在复杂生理环境下的作用机制,以及利用多器官芯片技术优化中药复方研发方面,目前的认知还存在一定的空白。未来的研究应积极探索多器官芯片与中药复方的联合应用,填补这一空白,揭示中药复方的科学内涵。

4 总结与展望

目前多器官芯片技术的研究多聚焦于现代医学领域,但多器官芯片作为一种能够模拟人体多器官交互环境的新兴技术,其契合中医理论的整体观念,从藏象的脏腑关联、五行的生克传变,到病因病机的动态演化,多器官芯片都可将这些抽象的中医理论,转化为器官芯片间可量化的物质交换、信号传导数据,还有望解决证候的主观性和中药复方配伍的协同机制难量化等问题,为中医理论的现代化阐释提供可行性支撑。

但是也应认识到,多器官芯片技术在中医研究中的应用仍面临诸多挑战:一是目前多器官芯片技术仍处于发展阶段,不同器官芯片之间的连接和整合存在许多困难;二是中医体质差异、情志因素等核心范畴的模拟技术尚未成熟,难以实现个性化病理状态的精准复刻;三是技术成本较高,大规模实验的开展受限。未来研究中应不断优化多器官芯片的器官功能模拟,开发中医特色病因的模拟方法以及技术成本的控制路径,推进中医药理论的现代化阐释。

参考文献

- [1] 刘争强,章文春.气本质研究之“四辩”[J].中华中医药杂志,2024,39(4):1618-1622.
- [2] 梁茂新.论现代概念语境下的中医学异化[J].中华中医药杂志,2024,39(4):1683-1691.
- [3] WANG K, LI G Z, YANG Z, et al. Compound Chinese medicine (F1) improves spleen deficiency diarrhea by

- protecting the intestinal mucosa and regulating the intestinal flora[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2024, 14: 1292082.
- [4] YAN S Y. Thoughts on the construction of flagship hospitals of integrated traditional Chinese and Western medicine in China[J]. *Journal of Integrative Medicine*, 2025, 23(1): 12-14.
 - [5] DOS SANTOS FERREIRA R R, ORTEGA F. Sobre o reducionismo na pesquisa do trauma [On reductionism in trauma research][J]. *Cadernos de Saúde Pública*, 2025, 41: e00226524.
 - [6] MÉNDEZ-VIDAL C, BRAVO-GIL N, PÉREZ-FLORIDO J, et al. A genomic strategy for precision medicine in rare diseases; integrating customized algorithms into clinical practice[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2025, 23(1): 86.
 - [7] PUN J, CHOR W. Use of questioning between traditional Chinese medicine practitioners and patients to realize TCM philosophy; holism, five elements and Yin-Yang in the context of doctor-patient communication[J]. *Health Communication*, 2022, 37(2): 163-176.
 - [8] WANG Y Y, LIU M X, JAFARI M, et al. A critical assessment of traditional Chinese medicine databases as a source for drug discovery[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1303693.
 - [9] JIASHUO W U, ZHANG F Q, ZHUANGZHUANG L I, et al. Integration strategy of network pharmacology in traditional Chinese medicine; a narrative review[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 42(3): 479-486.
 - [10] WANG Y L, SHI X M, LI L, et al. The impact of artificial intelligence on traditional Chinese medicine [J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2021, 49(6): 1297-1314.
 - [11] GUO R, ZENG D, ZHAO Q, et al. How are different traditional Chinese medicine modalities deployed by clinical practitioners in China? Findings from a national survey[J]. *Journal of Integrative Medicine*, 2025, 23(1): 36-45.
 - [12] 世界中医药学会联合会, 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南中医药大学, 等. 中医证候诊断标准研制指南[J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(9): 993-998.
 - [13] 李建生, 冯贞贞, 谢洋, 等. 病证结合模式下中医证候疗效评价量表研制的实践与策略[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(20): 2513-2519.
 - [14] 田夏, 柴倩云, 张丽娟, 等. 不同医生辨证与针刺处方差异的临床研究[J]. *中医杂志*, 2017, 58(6): 498-501.
 - [15] BENSOUSSAN A, TALLEY N J, HING M, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine; a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 1998, 280(18): 1585-1589.
 - [16] INGBER D E. Human organs-on-chips for disease modeling, drug development and personalized medicine [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2022, 23(8): 467-491.
 - [17] VUNJAK-NOVAKOVIC G, RONALDSON-BOUCHARD K, RADISIC M. Organs-on-a-chip models for biological research[J]. *Cell*, 2021, 184(18): 4597-4611.
 - [18] SHROFF T, AINA K, MAASS C, et al. Studying metabolism with multi-organ chips; new tools for disease modeling, pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Open Biology*, 2022, 12(3): 210333.
 - [19] HABANJAR O, DIAB-ASSAF M, CALDEFIE-CHEZET F, et al. 3D cell culture systems; tumor application, advantages, and disadvantages [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(22): 12200.
 - [20] LIU X X, SU Q P, ZHANG X Y, et al. Recent advances of organ-on-a-chip in cancer modeling research[J]. *Biosensors*, 2022, 12(11): 1045.
 - [21] PULLEN K M, FINETHY R, KO S B, et al. Cross-species transcriptomics translation reveals a role for the unfolded protein response in *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *NPJ Systems Biology and Applications*, 2025, 11(1): 19.
 - [22] ÖZTÜRK A, ERSAN Ö. Are the lives of animals well-spent in laboratory science research? A study of orthopaedic animal studies in Turkey[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2020, 478(9): 1965-1970.
 - [23] FRÜHWEIN H, PAUL N W. "Lost in translation?" Animal research in the era of precision medicine[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2025, 23(1): 152.
 - [24] SAJIN D, MOONSHI S S, CHA H T, et al. Multi-organ-on-a-chip; the gut and inflammatory diseases [J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2025, 11(9): 5330-5342.
 - [25] HUANG S Y, HUANG F Y, YANG L W, et al. Shentao Ruangan granule ameliorates cholestatic liver disease via a microbiota-dependent gut-liver axis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2026, 359: 121069.
 - [26] PALMA-FLOREZ S, LAGUNAS A, MIR M. Neurovascular unit on a chip; the relevance and maturity as an advanced in vitro model[J]. *Neural Regeneration Research*, 2024, 19(6): 1165-1166.
 - [27] CECEN B, KARAVASIL C, NAZIR M, et al. Multi-organs-on-chips for testing small-molecule drugs; challenges and perspectives[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10): 1657.
 - [28] BANAEIYAN A A, THEOBALD J, PAUKŠTYTE J, et al. Design and fabrication of a scalable liver-lobule-on-a-chip microphysiological platform[J]. *Biofabrication*, 2017, 9(1): 015014.
 - [29] DU Y, LI N, YANG H, et al. Mimicking liver sinusoidal structures and functions using a 3D-configured microfluidic chip[J]. *Lab on a Chip*, 2017, 17(5): 782-794.
 - [30] DU Y, KHANDEKAR G, LLEWELLYN J, et al. A bile

- duct-on-a-chip with organ-level functions[J]. *Hepatology*, 2020, 71(4):1350-1363.
- [31] WANG Y Q, WANG P, QIN J H. Microfluidic organs-on-a-chip for modeling human infectious diseases[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2021, 54(18): 3550-3562.
- [32] HUANG Q H, YANG T H, SONG Y P, et al. A three-dimensional (3D) liver-kidney on a chip with a biomimicking circulating system for drug safety evaluation[J]. *Lab on a Chip*, 2024, 24(6): 1715-1726.
- [33] KURNIAWAN D A, LEO S, INAMATSU M, et al. Gut-liver microphysiological systems revealed potential crosstalk mechanism modulating drug metabolism[J]. *PNAS Nexus*, 2024, 3(2): pgae070.
- [34] RONALDSON-BOUCHARD K, TELES D, YEAGER K, et al. A multi-organ chip with matured tissue niches linked by vascular flow[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2022, 6(4): 351-371.
- [35] WANG P, JIN L, ZHANG M, et al. Blood-brain barrier injury and neuroinflammation induced by SARS-CoV-2 in a lung-brain microphysiological system[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2024, 8(8): 1053-1068.
- [36] ECKSTRUM K, STRIZ A, FERGUSON M, et al. Evaluation of the utility of the Beta Human Liver Emulation System (BHLES) for CFSAN's regulatory toxicology program[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2022, 161: 112828.
- [37] PIRES DE MELLO C P, CARMONA-MORAN C, MCALEER C W, et al. Microphysiological heart-liver body-on-a-chip system with a skin mimic for evaluating topical drug delivery[J]. *Lab on a Chip*, 2020, 20(4): 749-759.
- [38] 李兆钰, 丁书文, 马度芳, 等. 基于心系疾病热毒学说探讨中医药抗炎治疗动脉粥样硬化[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(7): 3916-3920.
- [39] 王栋, 于雪, 黄凯, 等. 清热解毒中药调节炎症反应对心血管病异病同治的意义[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(20): 5418-5423.
- [40] GAO Z, DU Z Y, HOU Y, et al. A microfluidic coculture model for mapping signaling perturbations and precise drug screening against macrophage-mediated dynamic myocardial injury[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2024, 14(12): 5393-5406.
- [41] CHEN P, ZHANG J, WANG C, et al. The pathogenesis and treatment mechanism of Parkinson's disease from the perspective of traditional Chinese medicine[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154044.
- [42] 孙雪, 何建成, 杨帅. 何建成教授分期治疗帕金森病痴呆的经验[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(5): 127-130.
- [43] TRAPCAR M, WOGGRAM E, SVOBODA D, et al. Human physiometric model integrating microphysiological systems of the gut, liver, and brain for studies of neurodegenerative diseases[J]. *Science Advances*, 2021, 7(5): eabd1707.
- [44] NGUYEN V V T, YE S C, GKOUZIOTI V, et al. A human kidney and liver organoid-based multi-organ-on-a-chip model to study the therapeutic effects and biodistribution of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2022, 11(11): 12280.
- [45] SHI Y W, HE X L, WANG H, et al. Construction of a novel blood brain barrier-glioma microfluidic chip model: applications in the evaluation of permeability and anti-glioma activity of traditional Chinese medicine components[J]. *Talanta*, 2023, 253: 123971.
- [46] FAN F F, XU N, SUN Y C, et al. Uncovering the metabolic mechanism of salidroside alleviating microglial hypoxia inflammation based on microfluidic chip-mass spectrometry[J]. *Journal of Proteome Research*, 2022, 21(4): 921-929.
- [47] ZHANG H Y, HUANG H M, SONG H, et al. Serum metabolomics reveals the intervention mechanism and compatible regularity of Chaihu Shu Gan San on chronic unpredictable mild stress-induced depression rat model[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2020, 72(8): 1133-1143.
- [48] 马骏, 曼琼, 邓毅, 等. 代谢组学在中药七情配伍中的应用研究进展[J]. *中草药*, 2020, 51(1): 276-280.
- [49] 张凯, 任献青, 霍桢毅, 等. 基于气味配伍理论辨治儿童血尿[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(7): 884-886.
- [50] 王一婷, 冯全生, 刘文平, 等. 《脾胃论》“苦甘”配伍思想发微[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(8): 4610-4613.
- [51] LV S, WANG Q, ZHANG X L, et al. Mechanisms of multi-omics and network pharmacology to explain traditional Chinese medicine for vascular cognitive impairment: a narrative review[J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155231.
- [52] LU Z H, YUAN Y, HAN Q, et al. Lab-on-a-chip: an advanced technology for the modernization of traditional Chinese medicine[J]. *Chinese Medicine*, 2024, 19(1): 80.
- [53] MILANI N, PARROTT N, ORTIZ FRANYUTI D, et al. Application of a gut-liver-on-a-chip device and mechanistic modelling to the quantitative in vitro pharmacokinetic study of mycophenolate mofetil[J]. *Lab on a Chip*, 2022, 22(15): 2853-2868.
- [54] CHEN Y Y, LU Y T, WANG Y D, et al. Xiaoyaosan improves depression-like behaviours in mice with post-stroke depression by modulating gut microbiota and microbial metabolism and regulating P2X7R/NLRP3 inflammasome[J]. *Phytomedicine*, 2025, 145: 157078.

(收稿日期: 2025-11-18)