

中医经络系统中肿瘤干细胞及其干细胞巢的起源与进化

——脊椎动物干细胞巢模型的演变及其意义

张建新

江苏润华冷冻食品有限公司, 江苏 兴化

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月22日; 发布日期: 2022年7月1日

摘要

不同种类干细胞巢的有序分布构成中医经络系统, 干细胞巢君臣佐使理论认为, 君臣两类成体干细胞产生的分化性衍生细胞自组织形成“细胞组织单元”, 这是构成血管、神经纤维和疏松结缔组织等细胞组织结构功能形态的基本单位。《周易》等中外传统经典著作更加深刻地揭示了软件基因组及其八卦台离散分布在细胞质和细胞核中, 产生的两大类调控分子一方面调控持家基因的转录表达, 一方面与持家基因产物相互作用, 共同决定了染色体上其他种类基因的选择性表达; 软件基因组种类的多少及其差异表达, 决定了经络系统两条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 和 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ ($2 \leq n \leq 7$) 中的干细胞分化。只有四类持家基因ABCD以及两类持家基因MN在相对应软件基因组的严格调控下, 才能确保蛋白质合成系统、细胞通讯等长期稳定地发挥正常功能, 干细胞才能具有自我更新和持续分化能力, 这决定了干细胞巢(3+1)模型的普适性。本文认为, 生殖细胞分化链中, 精母细胞或者卵母细胞的减数分裂与干细胞巢模型有着直接联系, 因此能确定先天性干细胞巢(3+1)模型中的成员及其演变, 在此基础上, 初步阐述了肿瘤干细胞及其干细胞巢的产生形成机制。本文还指出, EG胚胎干细胞划分为七种, 孤雌生殖中能够繁殖后代的卵子主要来源于第7种EG胚胎干细胞。

关键词

干细胞分化, 软件基因, 干细胞巢, 君臣佐使, ES胚胎干细胞, EG胚胎干细胞, 板块碰撞, 肿瘤干细胞, 任脉, 孤雌生殖

Origin and Evolution of Tumor Stem Cells and Their Niches in the Meridian System of Traditional Chinese Medicine

—Evolution and Significance of a Vertebrate Stem Cell Niche Model

Jianxin Zhang

Jiangsu Runhua Frozen Food Co. Ltd., Xinghua Jiangsu

Received: May 13th, 2022; accepted: Jun. 22nd, 2022; published: Jul. 1st, 2022

Abstract

The orderly distribution of different types of stem cell niches constitutes the meridian system in traditional Chinese medicine (TCM). The “monarch, minister, assistant and envoy” theory of stem cell niches holds that the cells produced by differentiation of adult stem cells form “cell tissue units” through self-organization, which are the basic structural and functional units of vessels, nerve fibers, and loose connective tissue. The Book of Changes and other traditional classics have more profoundly revealed that software genomes and Bagua (the eight diagrams) platforms are dispersed in the cytoplasm and nucleus and produce two classes of regulatory molecules. On one hand, these two classes of regulatory molecules regulate the expression of housekeeping genes. On the other hand, they interact with housekeeping genes to jointly determine the selective expression of other genes on chromosomes. The number of software genome types and their differential expression co-determine the differentiation of stem cells from the stem cell differentiation chains in the meridian system: $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ ($2 \leq n \leq 7$) and

$C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$. Only under the strict regulation by the corresponding software genomes can four types of housekeeping genes ABCD and two types of housekeeping genes MN ensure the long-term and stable normal functions of protein synthesis system and normal cell communication, thus stem cells can have the capacity for self-renewal and sustainable differentiation, which determines the universality of stem cell niche models (3 + 1). In this paper, I reported that in the germ cell differentiation chain, the meiosis of spermatocytes or oocytes was directly related to the stem cell niche models, and therefore, the members of the congenital stem cell niche model (3 + 1) and their evolution can be determined. Based on these findings, I preliminarily clarify the mechanism underlying generation of tumor stem cells and their niches. I also pointed out that there are seven types of embryonic germ cells, and the eggs that can reproduce by parthenogenesis mainly come from type 7 embryonic germ cells.

Keywords

Stem Cell Differentiation, Software Gene, Stem Cell Niche, Monarch, Minister, Assistant, and Envoy Theory, Embryonic Stem Cells, Embryonic Germ Cells, Plate Collision, Tumor Stem Cells, Ren Meridian, Parthenogenesis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

如同《黄帝内经》、《难经》等中医经典著作揭示的人体经络系统，尚待人们重新验证发现一样，《周易》等中外传统经典著作更加深刻地揭示了软件基因组及其八卦台，离散分布在人体细胞的细胞质和细胞核中。圆形的八卦台是由八类蛋白质复合物等组合构成，八类蛋白质复合物不同的排列组合产生

$P_8^8 = 8 \times 7 \times 6 \times 5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1$ 种八卦台, 后者在 ES 胚胎干细胞(embryonic stem cell)进化史上不是平等地进化产生, 而是有着固定不变的先后出现顺序。由进化完备的五个单链 RNA 构成的软件基因组存在于八卦台中, 彼此都能通过产生不同的“调控分子”调控相对应的增强子元件、启动子元件等小片段 DNA 的功能活动, 以及调控相对应的 siRNA、miRNA 和 piRNA 等小片段 RNA 的功能活动[1] [2]。

软件基因组及其八卦台是不可分割的有机整体, 五个单链 RNA 只有在相对应的八卦台中, 才能具有上述功能, 才能称之为软件基因。八卦台中, 五个单链 RNA 软件基因的碱基序列一旦进化完备, 就不能发生任何变异即固定不变, 并且软件基因组的数量及其属性严格按照参考文献[1]中阐述的“斜坡”累积递增。同一物种的不同个体只是因为最外边斜坡上那些软件基因的末端碱基存在差异而不同, 之前所有已经进化完备的软件基因组都是完全相同的。

染色体 DNA 上的各种基因约定统称为硬件基因, 可以为有机体中全体细胞所共有, 而软件基因组种类的多少及其开启与关闭状态, 决定了动植物的细胞种类和细胞分化。人体成体干细胞有 $7 \times 4 \times 2 \times 8 \times 7$ 种即 3136 种: 第一个 7 是前文 P_8^8 中的 7, 表现为 7 个层次; 4 是 P_8^8 中的 4, 表现为 4 大基本组织; 2 为 P_8^8 中的 2, 表现为左右两侧对称; 8 为 8 类细胞; 最后一个 7 对应于 P_8^8 中的 8, 8 为存在先后进化产生顺序的 8 个进化等级(12345678), 给出能够直接观察的 7 个进化等级(人类的成体干细胞 C_{448n}^1 ($2 \leq n \leq 7$) 中的 $n = 7$, 即为 1~2、2~3、3~4、4~5、5~6、6~7 和 7~8 共 7 个进化等级), 参见参考文献[3]中的表格 1。

ES 胚胎干细胞中全体软件基因组都能长期不同程度地活动表达, 约定用 C_1^1 表示诸如此类的全能细胞。EG 胚胎干细胞(embryonic germ cell)中只有七分之一的软件基因组能够长期不同程度地活动表达, 其他的通常长期处于关闭静止状态, 并没有从细胞质和细胞核中删除, 因此 EG 胚胎干细胞划分为七种, 约定用 C_7^1 表示; EG 胚胎干细胞具有潜在的全能性, 同样能够通过不对称细胞分裂产生 ES 胚胎干细胞, 这里的不对称细胞分裂过程可以类比于电脑的重新开机启动, 使得那些原先长期处于关闭静止状态下的软件基因组及其八卦台重新活动表达, 表现为染色体 DNA 上发生基因重编程等。如果将对应于结缔组织和肌肉组织的两大类软件基因组及其八卦台标示为黑色, 将对应于神经组织和上皮组织的两大类软件基因组及其八卦台标示为白色, 那么四大基本组织的软件基因组及其八卦台在生殖细胞中的分布图, 就是至简至易的、充满自然哲理的、可以千变万化的中国围棋棋谱[2]。

染色体上最重要的硬件基因, 是在所有细胞中均要稳定表达的持家基因(house-keeping genes), 又称为管家基因, 例如核糖体蛋白基因、微管蛋白基因、组蛋白基因和热休克蛋白基因等, 其碱基序列一般在进化史上高度保守, 产物则是维持细胞基本生命活动所必需的, 并且表达水平受环境因素影响较小。八卦台中软件基因产生的两大类调控分子一方面调控上述管家基因的转录表达, 一方面与管家基因产物相互作用, 共同决定了染色体上其他种类基因的选择性表达, 决定了干细胞分化。

2. 脊椎动物的干细胞巢模型

高等动物(脊椎动物)的四大基本组织明显地划分为七个层次, 例如神经组织划分为五部脑(大脑、间脑、中脑、小脑和延脑)、脊髓和周围神经, 例如结缔组织中髓系细胞划分为巨核细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、单核吞噬细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞和红细胞, 而高等植物(维管植物)的四大基本组织(薄壁组织、输导组织、机械组织和保护组织)没有七个层次之分。作者认为, 细胞全能性的差异表明动植物并没有共同的祖先; 动物细胞存在七类管家基因与七个层次一一对应, 其产物包括 G 蛋白偶联受体等; 七个层次之间相互独立地协同进化, 即七类管家基因不是都必需表达的, 例如对第一层次内的细胞而言, 只有第一类管家基因才是真正的管家基因, 其他六类通常作为奢侈基因, 七种 EG 胚胎干细胞中, 只有七分之一的软件基因组能够长期活动表达。

第一条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 中, 母细胞通过不对称细胞分裂将一定比例的软

件基因组及其八卦台复制遗传给子细胞。第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ ($2 \leq n \leq 7$) 中[4], 母细胞能够将所有的软件基因组及其八卦台复制遗传给子细胞, 虽然也是只有一定比例的软件基因组能够长期地活动表达, 其余的通常长期处于关闭静止状态, 但是这些细胞具有潜在的全能性, 在一定的微环境条件下, 能够产生诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS cells)等[1]。

有四类管家基因 ABCD 与四大基本组织一一对应(即 A 结缔组织、B 肌肉组织、C 神经组织和 D 上皮组织), 例如在结缔组织细胞中, 只有调控 A 类管家基因的软件基因组及其八卦台才存在累积递增现象[1], 而调控其他三类管家基因的软件基因组及其八卦台始终与最外边“斜坡”上的软件基因组及其八卦台直接相关, 即在进化史上严格依序递变, 并不存在累积递增现象。四类管家基因 ABCD 的产物共同构成蛋白质合成系统(包括核糖体)等, 后者只有在相应的软件基因组及其八卦台的严格调控下, 才能在细胞中长期稳定地活动表达。同理, 有两类管家基因 MN 与对称的左右两侧一一对应, 其产物包括单次跨膜受体(single-transmembrane receptor)等, 其中一些特定的细胞因子通常作为干细胞标志物。

两条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 和 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ ($2 \leq n \leq 7$) 中, C_{448n}^1 成体干细胞最多能分化产生 I 级、II 级和 III 级共 3 个进化等级的定向干细胞, 这里的 3 对应于前文 P_8^8 中的 3, 约定用 C_3^1 表示定向干细胞, 约定用 C_3^3 表示能够分化产生 3 个进化等级的 C_{448n}^1 成体干细胞。作者认为, P_8^8 中的 8×3 表现为纵向上严格依序进化产生的 24 个进化等级, P_8^8 中的 $7 \times 4 \times 2$ 表现为横向上平行协同进化的 7 个层次、4 大基本组织和对称的左右两侧, 后者实质是一些不同种类管家基因差异表达的外在表现, 决定了脊椎动物“干细胞巢(3+1)组合模型”的普适性。

干细胞巢中, 不同种类成体干细胞之间复杂的相互作用可以简单划分为三种情形: ① 成体干细胞 X 和 Y 通过细胞融合通讯等信息交流方式, 彼此都能下载运行或者是激活重启对方的一些软件基因组及其八卦台, 并且后者一般是与最外边“斜坡”上的软件基因组上下等级紧密连锁协同表达的, 两种成体干细胞均因此变得更加“多功能”, 约定将其软件基因型分别表示为 Xy 和 Yx, 将其中的 y 和 x 称为寄生性软件基因组。② 成体干细胞 X 和 Y 相互作用后, 只有 X 方下载运行、或者是激活重启 Y 方的相应软件基因组及其八卦台, 而 Y 方并没有获取 X 方的相应软件基因组及其八卦台, 约定将其软件基因型分别表示为 Xy 和 Yo, 注意成体干细胞 Yo 与其前体细胞 Y 不能简单认为就是相同的, 特别是成体干细胞 Yo 有可能重启或者关闭其他的寄生性软件基因组。③ 成体干细胞 X 和 Y 相互作用后, 都没有获取对方的软件基因组及其八卦台, 约定将其软件基因型分别表示为 Xo 和 Yo。

寄生性软件基因组的表达, 可以是后天获得的, 也可以来源于母细胞的先天遗传, 后者通常是比较稳定的, 种类也是高度保守的, 因为大多数寄生性软件基因组就是在干细胞增殖分化过程中被删除或者被关闭。只有四类管家基因 ABCD 以及两类管家基因 MN 在相应的软件基因组调控下, 才能确保蛋白质合成系统、细胞通讯等长期稳定地发挥正常功能, 成体干细胞 X 才能具有自我更新和持续分化能力, 因此作者提出成体干细胞的干细胞巢(3+1)模型[5], 以下约定将其软件基因型表示为(3+1)+X。

根据角色功能的不同, 将干细胞巢中可以长期存在的成体干细胞划分为君、臣和佐使三类: ① 有 m 个不同种类的成体干细胞 Y_a ($m \geq a \geq 1$) 作为“臣”彼此平等地接受君主统辖, 因此“君”至少存在 m 个不同的软件基因型, 分别是(3+1)+Xy₁、(3+1)+Xy₂、……和(3+1)+Xy_m, 其中(3+1)+X 是相同的, 以下约定表示为(3+1)+Xy_a ($m \geq a \geq 1$)。这里, 成体干细胞 X 作为干细胞巢的“君主”, 不但具有唯一性, 而且最具复杂多样性——干细胞异质性, 一般表现为其细胞数量也是最多的。正常的君臣关系绝大多数为前文②中所述的情形, “君和臣”的软件基因型分别表示为(3+1)+Xy_a 和(3+1)+Y_ao ($m \geq a \geq 1$), 注意其中的(3+1)和(3+1)是完全不同的。

② 干细胞巢中, 细胞种类以及细胞数量最多的是佐使类成体干细胞 Z_b, “臣”与其直接统辖的“佐使”之间同样存在上述的君臣关系, 只是其复杂多样性一般远不及前者, 正常情况下, 即使权势较大的

“诸侯王”也必须接受君主统辖。这里，因为佐使类成体干细胞 Z_b 的软件基因型中不含有相对完整的(3 + 1)，蛋白质合成系统等不能长期稳定地维持正常的结构功能，所以其增殖分化能力有限，通常以处于 G0 期方式维持自身的干细胞特性，在干细胞巢中保持相对较少的细胞数量。

③ 有机体中，即使是最复杂的正常干细胞巢，也只能同时存在“君与臣”和“臣与佐使”两级君臣组织体系；那些由干细胞巢派生的最简单的阿是穴，通常是“臣与佐使”第二级君臣组织体系，即其中只有一种成体干细胞能够持续分化产生分化性衍生细胞，后者是构成组织器官的主体。

干细胞巢是一个个复杂开放的微系统。作者根据中医方剂君臣佐使配伍理论和药物归经理论[6]，提出干细胞巢君臣佐使理论，同一干细胞巢中，“君和臣”两类成体干细胞产生的分化性衍生细胞自组织形成“细胞组织单元”，后者是构成大中小血管、神经纤维、疏松结缔组织和致密结缔组织等细胞组织结构功能形态的基本单位，反过来说，通过解剖观察大中小血管和神经等中存在的主要构成细胞，就能得知相应干细胞巢中的干细胞组成及其基本功能[5]。

君臣的软件基因型中，(3 + 1)大多数是来源于先天遗传，不是后天获得的，即干细胞巢(3 + 1)模型中所需的 4 种——君臣最多需要 $(1 + m) \times (3 + 1)$ 种——成体干细胞不能在干细胞巢中长期存在，因为太多种类成体干细胞之间复杂的相互作用，将使“君与臣”和“臣与佐使”两级君臣组织体系难以自组织产生以及具备正常功能。第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 能够直接提供干细胞巢(3 + 1)模型中的 4 种成体干细胞[5]，后者在完成修复目标成体干细胞软件基因型中的(3 + 1)后，一般会在干细胞巢中消失，主要表现为和少量“佐使”类一起出现在以“臣或者君主”为核心的阿是穴中。

脊椎动物胚胎发育存在一个统一的种系特征性发育阶段，表明经络系统(不同种类干细胞巢的有序分布)和诸干细胞巢君臣佐使组织体系(决定血管、神经纤维等细胞组织的基本结构功能形态)以及干细胞巢(3 + 1)模型在物种进化史上是高度保守的。作者认为，可重复性和可操作性是生物重演律的基本要求，脊椎动物的生殖细胞分化链和第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 决定了经络板块中干细胞巢(3 + 1)模型的演变，卵母细胞或者精母细胞 C_{4m}^1 最大限度地限制了其所统辖 C_{448n}^1 成体干细胞先天性干细胞巢(3 + 1)模型可能出现的组合数。

① 哺乳动物的生殖细胞分化链为

$C_1^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_{14}^1 \rightarrow C_{28}^1 \rightarrow C_{56}^1 \rightarrow C_{56}^1 \times W \rightarrow C_{112}^1 \times C_4^1 = C_{448}^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_1^1$ ，第二条干细胞分化链为 $C_7^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ ($6 \leq n \leq 7$)，经络板块中的第 6 板块以及第 7 板块是哺乳类所特有的[1][3]，其中 C_{448n}^1 成体干细胞先天性干细胞巢(3 + 1)模型能够唯一地确定。这里， C_{14}^1 、 C_{28}^1 和 C_{56}^1 对应于“八类细胞”功能的三次对分 C_2^1 ， W 表示左右对称者的分离 C_2^1 ， C_{112}^1 表示卵母细胞或者精母细胞等，减数分裂产物 C_{448}^1 (与被子植物中的大、小孢子一样)首先恢复成为全能态细胞 C_7^1 ，反之表明 EG 胚胎干细胞在经络系统中直接分化产生与减数分裂产物相对应的 C_{448}^1 多能干细胞[4]，即自然给出第二条干细胞分化链。例如人体手足三阴经第七板块中干细胞巢的君主即纤维细胞(结缔组织第 6 类细胞)的(3 + 1)巢模型中，3 为同一侧的三大基本组织(肌肉组织、神经组织和上皮组织)第 6 类细胞，1 为另一侧的对称者，上述 4 种成体干细胞均为第七进化等级。

② 爬行类和鸟类的生殖细胞分化链为 $C_1^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_{14}^1 \rightarrow C_{28}^1 \rightarrow C_{56}^1 \rightarrow C_{56}^1 \times C_4^1 = C_{224}^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_1^1$ ，第二条干细胞分化链为 $C_7^1 \rightarrow C_{224}^1 \rightarrow C_{224}^1 \times W = C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ ($4 \leq n \leq 5$)， C_{56}^1 表示爬行类和鸟类的卵母细胞或者精母细胞等，与哺乳类的 C_{112}^1 相对比，就是左右对称者没有分离 C_2^1 。爬行类和鸟类的第 4 经络板块和第 5 经络板块内，干细胞巢(3 + 1)模型中的 3 都可以选择左侧或者右侧，而 1 为另一侧的对称者，所以干细胞巢(3 + 1)模型的组合数为 $W^3 = C_2^1 \times C_2^1 \times C_2^1 = 8$ 。

③ 鱼类和两栖类的生殖细胞分化链为 $C_1^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_{14}^1 \rightarrow C_{28}^1 \rightarrow C_{28}^1 \times C_4^1 = C_{112}^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_1^1$ ，第二条干细胞分化链为 $C_7^1 \rightarrow C_{112}^1 \rightarrow C_{112}^1 \times C_2^1 \times W = C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ ($2 \leq n \leq 3$)， C_{28}^1 表示鱼类和两栖类的卵母细胞或

者精母细胞等, 其中除左右对称者没有分离 C_2^2 外, 还有两类细胞功能(第 8 与第 7、第 6 与第 5、第 4 与第 3 和第 2 与第 1)也没有分离 C_2^2 。鱼类和两栖类的第 2 经络板块和第 3 经络板块内, 干细胞巢(3 + 1)模型中的 1 仍然为另一侧的对称者, 而 3 都有 4 种选择, 所以干细胞巢(3 + 1)模型的组合数为 $2^3 \times W^3 = 64$ 。

④ 软体动物和节肢动物等的生殖细胞分化链为 $C_1^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_{14}^1 \rightarrow C_{28}^1 \rightarrow C_{28}^1 \times C_4^1 = C_{112}^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_1^1$, 第二条干细胞分化链为 $C_7^1 \rightarrow C_{112}^1 \rightarrow C_{112}^1 \times W = C_{224}^1$, 这里更正了参考文献[4]中的错误, 软体动物和节肢动物等与鱼类的生殖细胞分化链是完全相同的, 因为成体干细胞存在本质的区别, 分别为 C_{224}^1 和 C_{996}^1 (节肢动物的“两类细胞”功能尚未分离 C_2^2 , 鱼类成体干细胞 C_{448n}^1 中的 $n = 2$, 即 C_{996}^1 存在第 1 等级和第 2 等级的划分, 经络系统中相应地出现第 1 板块和第 2 板块), 所以软体动物和节肢动物等的干细胞巢(3 + 1)模型的组合数为 $W^3 = 8$ 。同理, 环节动物等的生殖细胞分化链为

$C_1^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_{14}^1 \rightarrow C_{14}^1 \times C_4^1 = C_{56}^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_1^1$, 第二条干细胞分化链为 $C_7^1 \rightarrow C_{56}^1 \rightarrow C_{56}^1 \times W = C_{112}^1$, 所以干细胞巢(3 + 1)模型的组合数同样为 $W^3 = 8$ 。

⑤ 如同被子植物花的进化产生(花蕊为 ABW, 花瓣为 AWB, 花萼为 WAB) [4], 生物重演律决定了脊椎动物经络系统中, 两栖类、爬行类、鸟类和哺乳类的第 1 板块、第 2 板块与第 3 板块内干细胞巢(3 + 1)模型的组合数均为 $2^3 \times W^3 = 64$, 鸟类和哺乳类的第 4 板块、第 5 板块内干细胞巢(3 + 1)模型的组合数均为 $W^3 = 8$, 有胎盘哺乳类的第 6 板块、第 7 板块内干细胞巢(3 + 1)模型的组合数为 1。必须强调, 上述先天性干细胞巢(3 + 1)模型的组合规律是对特定的经络板块而言的, 不是仅仅针对特定进化等级的 C_{448n}^1 成体干细胞而言的, 是同一经络板块内不同进化等级的 C_{448n}^1 成体干细胞共同遵循的。

⑥ 干细胞巢进化史上, 高度保守的君臣佐使组织体系是显而易见的, 但君臣拥有的先天性干细胞巢(3 + 1)模型不能直接观察确定(哺乳类的第 6 板块和第 7 板块除外), 海量的组合数决定了不能通过试错方式将潜在的正确组合选择出来。干细胞巢中, 第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 内的 C_7^1 、 C_{4m}^1 和 C_{448}^1 多能干细胞通过开启或关闭相应的软件基因组及其八卦台等方式进行复杂的计算推理, 快速高效地分化产生先天性干细胞巢(3 + 1)模型所需的 C_{448n}^1 成体干细胞, 继而与第一条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 中高效产生的目标成体干细胞相互作用, 使得后者恢复拥有正常稳定的软件基因型等。这里, 64 种(或者 8 种)先天性干细胞巢模型之间是平等的, 表现在不同的经络板块之间、物种个体之间以及个体不同的发育阶段存在差异, 特别是在数种之间更替转换可能是完全等价的。作者认为, 先天性干细胞巢模型的可塑性, 使得君臣佐使组织体系变得更加稳定和可持续进化。

⑦ 根据成体干细胞分化产生的各级分化细胞是否像血细胞、脂肪细胞一样具有流动性特征, 将成体干细胞划分为 A 和 B 两类, A 类对应的经络板块为 1~ n , B 类对应的经络板块为 1·1~ n · n [4]。作者认为, A 类的诸软件基因组及其八卦台在 n 个进化等级($2 \leq n \leq 7$)之间具有上下连锁表达的基本特征, B 类的在 n 个进化等级($2 \leq n \leq 7$)之间则具有相对独立表达的基本特征, 其所直接调控的染色体上诸硬件基因的活动表达呈现出相同的特征, 所以有机体中 B 类成体干细胞产生的分化性衍生细胞通常呈现出独立流动性等活动特征, A 类的分化性衍生细胞往往聚集成团并且固定不变地分布在特定区域内。

⑧ 第 n 板块内第 m 等级($1 \leq m \leq n$)成体干细胞 X 的先天性干细胞巢(3 + 1)模型中: 成体干细胞 X 和 1 是第 m 等级的左右两侧对称者, 无论两者是属于 A 类或者 B 类; 成体干细胞 X 属于 B 类时, 3 也是第 m 等级; 成体干细胞 X 属于 A 类时, 3 则是第 n 等级, 其中 $m = n$ 为特殊情形。只有确定成体干细胞 C_{448n}^1 是 A 和 B 中的哪一类、是第 m 等级以及所在干细胞巢为第 n 板块, 才能推断出其先天性干细胞巢模型属于上述“64 种 \rightarrow 8 种 \rightarrow 1 种”中的哪一种。干细胞巢内, “臣”的细胞种类是多种多样的, 为陈述方便, 一般约定以“君主”来命名其隶属的经络板块(1~ n 或者 1·1~ n · n)。以 A 类细胞为干细胞巢君主的经脉和络脉, 一般是经络系统的主干, 例如十二经脉、督脉、十二经筋和十五络脉等, 这是因为“上下连锁表达”一般要比“相对独立表达”表现出更加“多能”。换个角度来看, 高等级软件基因组及其八卦台因

为某些原因被关闭或者被删除时，可以视同其尚未进化产生，低等级软件基因组及其八卦台能够取而代之，乃至能够再次出现与 B 类细胞相同的干细胞巢(3 + 1)模型。

第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ ($2 \leq n \leq 7$) 决定了先天性干细胞巢(3 + 1)模型具有普适性，同理，第一条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 决定了先天性干细胞巢 C_7^2 模型具有一定的普适性， C_7^2 表示 7 个层次(P_8^8 中的 7)中选取 2 个层次的组合，其中显而易见的是第 7 层次(⑦)与前 6 个层次之一(C_6^1)的组合，例如十二经脉、十二经筋和十五络脉中干细胞巢的君主 C_6^1 是具有高度异质性的细胞群，其中有一小部分就具有先天性干细胞巢(3 + 1 + ⑦)模型，奇经八脉中干细胞巢的君主 7 同样是具有高度异质性的细胞群，有的具有先天性干细胞巢(3 + 1 + C_6^1)模型，这里， C_7^2 中 2 个层次的成体干细胞都位于左右中的同一侧，并且为相同进化等级，是由同一种多能干细胞 C_{64}^1 分化产生的。

3. 多能干细胞巢及其群落

脊椎动物不同种类 C_{448n}^1 成体干细胞之间能够自组织形成干细胞巢君臣佐使组织体系，不同种类 C_{448}^1 多能干细胞之间是否同理也能自组织形成 C_{448}^1 多能干细胞巢？作者逐渐认识到，第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 产生的 C_{448}^1 是修复再现先天性干细胞巢(3 + 1)模型所必需的，而 C_{448}^1 多能干细胞之间复杂的相互作用必将干扰乃至阻止这一进程。 C_{448}^1 多能干细胞之间相互作用后，并不能确保从最外边“整个斜坡”上有规律性截取产生“寄生性软件基因组及其八卦台”，不能准确预测双方软件基因型的改变，不符合可操作性原则和可重复性原则，因此不可能自组织产生能够长期稳定存在的干细胞巢。来源于第一条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 的 C_{448n}^1 成体干细胞是君臣角色的理想载体，而第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 产生的 C_{448n}^1 成体干细胞等具有潜在的全能性，其软件基因型在不同环境条件下具有明显的可塑性，不是作为君臣角色的理想载体，因此两者之间在干细胞巢中常常传递彼此的软件基因型等以适应环境的变化。

C_{448}^1 多能干细胞没有自身特有的干细胞巢，一般寄居于其子细胞 C_{448n}^1 为君主的干细胞巢中，因此两者具有相同的先天性干细胞巢(3 + 1)模型， C_{448}^1 多能干细胞的增殖分化行为受到严格的限制，主要分化产生君主 X，并且其软件基因型一般含有(3 + 1)，其次分化产生其他进化等级的 C_{448n}^1 成体干细胞，后者的软件基因型中不含有(3 + 1)。作者认为，当君主 X 主要通过 $C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 方式来维持自身细胞数量以及多样性时，其先天性干细胞巢(3 + 1)模型中 4 种成体干细胞就能够在巢中长期生存，它们与君主 X 一起将 C_{448}^1 多能干细胞包裹其中，构建形成巢中之巢即 C_{448}^1 多能干细胞巢。

人体十二经脉的主干中，干细胞巢的“君主” C_6^1 (为结缔组织或者肌肉组织第六类细胞，隶属于前 6 个层次之一)具有先天性干细胞巢(3 + 1 + ⑦)模型，仅次于君主的“重臣”隶属于第 7 层次，相应地具有先天性干细胞巢(3 + 1 + C_6^1)模型，即是前文所述成体干细胞之间相互作用的第一种情形(两者软件基因型中，Xy 和 Yx 存在直接联系)。干细胞巢中，具有类似于上述特征的一对君臣，能够来源于同一个多能干细胞 C_{64}^1 ，也就是说，两个既相对独立又紧密联系的 C_{448}^1 多能干细胞巢能够进一步融合形成 C_{64}^1 多能干细胞巢， C_{64}^1 多能干细胞具有先天性干细胞巢(3 + 1) + (3 + 1)模型，因此其分化行为受到更加严格的限制，主要通过两条干细胞分化链 $C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 快速扩增存在紧密联系的一对君臣。

根据上述 C_{64}^1 多能干细胞巢的形成机理，推断在进化史上联系更加紧密的一对君臣，将决定 C_{32}^1 多能干细胞巢的产生，其中最为人熟知的是造血干细胞巢。观察软件动物和节肢动物等的第一条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{32}^1 \times C_7^1 = C_{224}^1$ 和第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{112}^1 \rightarrow C_{224}^1$ ，根据生物重演律，作者认为，倘若一对君臣的 C_{448}^1 多能干细胞，既能来源于同一个 C_{32}^1 多能干细胞，又来源于同一个 EG 胚胎干细胞 C_7^1 ，则在此君臣所在的成体干细胞巢内就可能进一步产生形成 C_{32}^1 多能干细胞巢。

无脊椎动物中的软件动物就已经进化产生造血干细胞，存在左右对称的 2 种造血干细胞，都是 32 种

C_{32}^1 多能干细胞中的成员, 造血干细胞巢中, 造血干细胞存在长期的和短期的两种之分, 长期造血干细胞能够分化产生短期造血干细胞。作者认为, 长期造血干细胞(C_2^2)具有先天性干细胞巢(3 + 1) + (3 + 1)模型, 约定(3 + 1)隶属于髓系祖细胞(结缔组织第8类细胞), (3 + 1)隶属于淋巴系祖细胞(结缔组织第7类细胞), 两种短期造血干细胞(C_2^1)分别具有髓系先天性干细胞巢(3 + 1)模型和淋巴系先天性干细胞巢(3 + 1)模型, 其分化行为受到最为严格的限制, 髓系先天性干细胞巢(3 + 1)模型只能直接快速地依序遗传给三级髓系干细胞 C_{64}^1 、 C_{448}^1 和 C_{448n}^1 , 淋巴系先天性干细胞巢(3 + 1)模型只能直接快速地依序遗传给三级淋巴系干细胞 C_{64}^1 、 C_{448}^1 和 C_{448n}^1 , 其中两种 C_{448}^1 多能干细胞隶属于同一种 EG 胚胎干细胞 C_7^1 。造血干细胞巢中, 当髓系干细胞处于快速分化的活跃状态时, 淋巴系干细胞的活动则明显地受到抑制, 反之亦然, 即两者存在一动一静相反相成的关系。

不论是最简单最基本的 C_{448}^1 多能干细胞巢, 还是较复杂的 C_{64}^1 多能干细胞巢和 C_{32}^1 多能干细胞巢, 主要功能都是快速扩增具有先天性干细胞巢(3 + 1)模型的君臣, 后者高度同质化, 但是具有持续分化的潜能, 其迁移至外巢后, 通常在同类 C_{448n}^1 成体干细胞教化培育下发生异质性变化, 快速成为君臣佐使组织体系中的正常成员。换个角度来理解, 外巢中, 君臣具有较为复杂的软件基因型, 以及受周围环境的严格制约, 出现具有较长的细胞分裂周期、产生的子细胞软件基因型容易发生变化等情形, 不再能单纯地通过自我更新和分化方式来维持细胞数量以及细胞多样性; 在自然选择的压力下, 内巢主要生产高度同质化的半成品, 外巢进一步将其加工包装为复杂多样的成品, 通过两步走的方式, 快速高效地维持外巢君臣佐使组织体系的稳定性。血细胞的新陈代谢是最快最明显的, 因此最早发现的就是造血干细胞。

经络板块内, 诸干细胞巢中能否进一步产生形成 C_{448}^1 (乃至 C_{64}^1 或者 C_{32}^1) 多能干细胞巢具有一定的随机性, 完全可以类比阿是穴的产生和消失。经络板块外, 镶嵌在经络板块交汇处的干细胞巢及其群落, 其成员绝大多数是长期具有“巢中巢”结构的 C_{448}^1 多能干细胞巢。这里, 一种 C_{448}^1 多能干细胞在内巢中能够长期分化产生 n 个不同进化等级的 C_{448n}^1 成体干细胞, 后者一起参与外巢中君臣佐使组织体系的构建, 并且在干细胞巢进化史上依序循环更替, 轮流作为外巢君臣佐使组织体系中的君主, 约定将此类干细胞巢统一称为 C_{448}^1 多能干细胞巢。人体经络系统中存在数以百计的多能干细胞巢群落, 总共有 448 种 C_{448n}^1 成体干细胞巢包裹着其母细胞 C_{448}^1 的干细胞巢, 只有在一个足够长的胚胎生长发育阶段, 才能观察到同一种 C_{448}^1 多能干细胞巢的外巢出现七个进化等级 C_{448n}^1 成体干细胞巢的先后更替[7]。

C_{448}^1 多能干细胞巢·外巢的君臣佐使中, 唯有君主及其 C_{448}^1 多能干细胞具有先天性干细胞巢(3 + 1)模型(哺乳类存在君主与储君共享此特权的进化阶段), 臣与佐使一样不再具有先天性干细胞巢(3 + 1)模型, 没有了后者强有力的约束限制, 极大地增加了干细胞巢中臣、佐使的细胞多样性以及细胞数量, 后者通过经络隧道或者间质网络的迁移活动[7], 深刻地影响和改变了一些关联干细胞巢中君臣佐使的成员构成以及功能活动。换句话说, 经络板块内, C_{448}^1 、 C_{64}^1 或者 C_{32}^1 多能干细胞巢主要扩增对象是具有先天性干细胞巢(3 + 1)模型的“君主”类 C_{448n}^1 成体干细胞(半成品); 经络板块外, C_{448}^1 多能干细胞巢主要扩增对象是不具有先天性干细胞巢(3 + 1)模型的“臣”类 C_{448n}^1 成体干细胞(半成品); 后者的调控范围远远大于前者的调控范围, 因此按摩和针灸的穴位主要是 C_{448}^1 多能干细胞巢及其群落。

可以将 C_{448}^1 多能干细胞巢理解为, 是由 n 个不同进化等级的 C_{448n}^1 成体干细胞巢压缩融合后变化形成; C_{448}^1 多能干细胞巢内, 唯有君主能够分化产生分化性衍生细胞, 主要弥散分布在一些关联的细胞组织中, 这与经络板块内“成体干细胞巢”与“细胞组织单元”(主要由君臣两类成体干细胞分化产生的分化性衍生细胞自组织形成)一一对应有本质差异。 C_{448}^1 多能干细胞巢与经络板块 1~ n 或者 1·1~ n · n 一样, 是经脉、络脉的高级组成单位[7]。 C_{448}^1 多能干细胞巢的存在并不违反经络板块学说[1], 当 C_{448}^1 多能干细胞巢·外巢中君主是第一等级 C_{448n}^1 成体干细胞时, C_{448}^1 多能干细胞巢主要类似于第 1 板块, 当 C_{448}^1 多能干细胞

巢·外巢中君主是第 n 等级 C_{448n}^1 成体干细胞时, 则 C_{448}^1 多能干细胞巢主要类似于第 n 板块, 据此确定其先天性干细胞巢(3 + 1)模型属于前述“64种→8种→1种”中的哪一种。

4. 奇经八脉

十二经脉和奇经八脉是经络系统的主干, 大多数 C_{448}^1 多能干细胞巢群落镶嵌在其上, 并且其干细胞巢君臣佐使中的一些成员具有先天性干细胞巢 C_7^2 模型, 表明至少有两种 EG 胚胎干细胞分布运行在相应的经脉片段中, 而第 7 种 EG 胚胎干细胞是共同的。多数 C_{448}^1 多能干细胞以及 C_{64}^1 、 C_{32}^1 多能干细胞来源于第一条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$, 少数 C_{448}^1 多能干细胞来源于第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$, 因此十二经脉和奇经八脉是真气(ES 胚胎干细胞 C_1^1)和元气(EG 胚胎干细胞 C_7^1)生成分布运行的主要场所, 是 C_{448}^1 、 C_{64}^1 和 C_{32}^1 多能干细胞的生产存储中心和集散中心。

奇经八脉的成体干细胞巢中, 都是以隶属于第 7 层次的成体干细胞为君主[1], 第 7 层次所有种类的成体干细胞在 AB 细胞分类中均为 B 类, 产生的分化性衍生细胞一般具有独立流动性等活动特征。作者认为, 督脉除外, 在任脉、冲脉和带脉等七脉中, 成体干细胞巢不是与“细胞组织单元”存在一一对应关系, 而是与 C_{448}^1 多能干细胞巢一样, 唯有干细胞巢君主具有先天性干细胞巢(3 + 1)模型, 能够分化产生分化性衍生细胞, 后者弥散分布在相关联的细胞组织中, 特别是红细胞、促性腺激素细胞、网状细胞和脂肪细胞等几乎遍布于有机体全身。

虽然奇经八脉成体干细胞巢中成体干细胞的细胞种类及其数量一般远不及 C_{448}^1 多能干细胞巢, 但是奇经八脉中成体干细胞巢的数量远远超过十二经脉中 C_{448}^1 多能干细胞巢的数量, 因此《难经·二十七难》将奇经八脉比喻为深湖, 将十二经脉比喻为沟渠, 沟渠满溢, 流于深湖, 奇经八脉对十二经脉气血有蓄积、渗灌等调节作用。必须指出, 那些不具有先天性干细胞巢(3 + 1)模型的“臣”类成体干细胞, 通过经络隧道或者间质网络迁移后成功归巢, 进一步获得了后天性干细胞巢(3 + 1)模型, 同样能够产生分化性衍生细胞, 后者的周围除了通常存在其新巢君主产生的分化性衍生细胞外, 同理, 还有可能少量伴生其老巢君主产生的分化性衍生细胞。

任脉(为阴)循行于腹腔面正中线上, 与督脉(为阳)相对应, 其上同样镶嵌着众多的 C_{448}^1 多能干细胞巢群落。作者认为, 任脉是成体干细胞左右对称者汇聚在一起的重要场所, 任脉成体干细胞巢君主(促性腺激素细胞)作为最重要的召集者和组织者, 能够促成左右对称者通过相互作用各自获得干细胞巢(3 + 1)模型中的“1”, 因此任脉在经络系统中具有独一无二的重要地位。

任脉同样划分为左右两条经脉主干, 两者的间隔距离在物种进化过程中逐渐缩小, 因为真气和元气没有左右两种之分, 真气和元气的流注运行使得左右两条经脉有接合为一的趋势。在动植物进化树上, 哺乳动物与被子植物相对应, 被子植物的心皮是适应生殖的变态叶, 雌蕊是由左右两侧对称的心皮卷曲接合形成[4], 而中医认为任主胞胎, 任脉同样与女子的生殖功能相关[8], 在胚胎发育过程中, 左右两侧的生肌节和生皮节等正是在任脉循行分布的腹中线处接合, 表明只有进化至哺乳动物和被子植物时, 左右两侧对称者才能真正地接合为一。这里, 不是两条经脉中诸干细胞巢在空间分布上一定存在左右对称关系, 而是其君臣佐使中的成员在细胞分类上存在一左一右的关系, 因为彼此都能产生没有固定位置的阿是穴, 所以观察后者中是否存在合二为一的情形, 可以检验左右两侧在腹中线是不是正确地接合。

众所周知, 胎儿神经管畸形主要表现为脊柱裂/隐性脊柱裂、脑脊髓膜膨出、脑膨出、腭裂及唇裂等, 而妊娠早期绒毛膜促性腺激素产生减少或者胚胎受体细胞对该激素不敏感, 都可以造成胎儿神经管畸形[9]。作者认为, 任脉的先天不足, 会引发唇裂、腭裂和脊柱裂等遗传疾病的发生。任脉的分支循行分布于脊柱之内, 其先天不足将引发脊柱裂等的发生, 同理, 环绕口唇以及通过鼻翼两旁的任脉主干片段决定了唇裂和腭裂的发生, 特别是双侧唇裂清楚地表明左右两侧对称者不能正确地接合。

这里，任脉中诸成体干细胞巢君主及其分化性衍生细胞产生的促性腺激素无疑是重要的，但诸干细胞巢君臣佐使组织体系的复杂多样性更加重要。任脉的先天不足和后天失养，表现为诸成体干细胞巢君臣佐使组织体系因为缺乏细胞多样性等，不能正常地输出足够数量的、具有特定功能特征的“臣类”成体干细胞(例如滋养层干细胞决定了绒毛膜促性腺激素产生)，特别是后者中有的与君主之间的相互作用属于前文所述的第一种情形。例如，在口唇部位任脉的诸成体干细胞巢中，一些表皮细胞、骨骼肌细胞的成体干细胞分别与君主互作，获得了相应的结构功能特征，再分别迁移进入其他经脉或者络脉的一些干细胞巢中进一步获得了后天性干细胞巢(3 + 1)模型，其产生的分化性衍生细胞参与了口唇的构建形成，如果缺乏这些细胞就会导致唇裂的发生。与唇裂相比，常见的疝气比较简单，同样涉及骨骼肌细胞以及表皮细胞的多样性，而腭裂和脊柱裂等通常比较复杂，同理涉及骨细胞和软骨细胞等的多样性。

5. 肿瘤干细胞及其干细胞巢

众所周知，肿瘤组织划分为肿瘤实质和肿瘤间质两部分，肿瘤实质是肿瘤细胞的总称，具有组织来源特异性，而肿瘤间质不具特异性，一般是由结缔组织和血管等组成，起着支持和营养肿瘤实质的作用，两者相互作用共同决定了肿瘤的生物行为(生长、浸润和转移等)。作者根据干细胞巢君臣佐使理论提出，肿瘤实质同样对应着众多的肿瘤干细胞巢，不论肿瘤干细胞是如何起源的和如何演变的，肿瘤的产生和转移都是由肿瘤干细胞巢构成的经络板块决定的，都可以视为是由正常的经络板块在碰撞过程中而自然产生的[5]。

在本文第二章节中，作者提出成体干细胞 X 作为干细胞巢中的君主，不但具有唯一性，而且具有一定的细胞多样性，君主 X 的软件基因型表示为(3 + 1) + Xy_a (m ≥ a ≥ 1)，其中(3 + 1) + X 是相同的，有 m 个不同种类的成体干细胞 Y_a 作为“臣”彼此平等地接受君主直接统辖，所以由“君主”至少存在 m 个不同的软件基因型，而“臣”与其直接统辖的“佐使”之间同样存在“君臣”关系，只是其细胞多样性一般远不及前者。这里，“一分为二的细胞分裂”最大限度地约束了干细胞分化链中软件基因型的遗传传递，同理最大限度地约束了寄生性软件基因组在两个成体干细胞之间的交流传递，成体干细胞中不同来源的寄生性软件基因组能否长期协同进化表达，决定了它们的种类及其数量受到严格的限制，不会出现累积递增等遗传现象。正常干细胞巢中，君臣干细胞巢(3 + 1)模型所对应的各种成体干细胞和君臣佐使两者之间是独立平行的，交汇之处依据其软件基因型的不同通常也是泾渭分明的，彼此一明一暗地长期协同进化表达，表现为君臣的软件基因型能够稳定不变地遗传传递给其分化性衍生细胞。

肿瘤干细胞大多是由正常“君臣类”成体干细胞转化而来，举例简要说明如下：A 干细胞巢君主成体干细胞(3 + 1) + A 迁移进入 X 干细胞巢中，与君主成体干细胞(3 + 1) + X 之间的相互作用属于前文所述的第一种情形，因此增加了一个君主版本成体干细胞(3 + 1) + Xa，后者与成体干细胞(3 + 1) + Ax 之间不是最常见的君臣关系，并且与君主其他版本生存竞争时也不一定能够产生分化性衍生细胞。这里，成体干细胞(3 + 1) + Xa 与成体干细胞(3 + 1) + Ax 一般都不会在 X 干细胞巢中长期驻留活动，成体干细胞(3 + 1) + Ax 有较大的概率迁移回归其所隶属的干细胞巢，因此 X 干细胞巢及其统辖的细胞组织单元只能在一定时期内具有相应的可塑性，例如成体干细胞(3 + 1) + Xa 产生少量的分化性衍生细胞参与细胞组织单元的构建。继发的小概率事件中，成体干细胞(3 + 1) + Xa 中寄生性软件基因组 a 替代了先天性干细胞巢(3 + 1)模型中某成员的功能角色，后者被删除或者被关闭，以下约定将此类干细胞巢模型表示为 a • (3 + 1)，通过长期自然选择，X 干细胞巢君主的软件基因型逐一转化为 a • (3 + 1) + Xy_a + @n，其中 @n 表示新增的寄生性软件基因组，同样主要来源于 A 干细胞巢迁移过来的一些臣类成体干细胞。至此，正常成体干细胞转变为肿瘤干细胞，正常干细胞巢相应地演变成为肿瘤干细胞巢。

X 肿瘤干细胞巢君臣佐使组织体系的形成，主要表现为 A 成体干细胞巢君臣佐使中的成员长期侵入

X 成体干细胞巢中, 逐渐取代第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 的功能, 替换 X 成体干细胞巢内君臣先天性干细胞巢(3 + 1)模型中的成员角色, 乃至反客为主, 寄生性软件基因组 a 和 @ 能够同样存在君臣关系, 导致诸肿瘤干细胞及其产生的分化性衍生细胞(癌细胞)不具备正常细胞的生理功能。只有君与君之间、臣与臣之间以及君与臣之间长期存在相互作用, 才有可能将正常干细胞巢君臣佐使组织体系转化为肿瘤干细胞巢君臣佐使组织体系, 根据前文所述干细胞巢模型理论, A 干细胞巢和 X 干细胞巢存在严格的对应关系, 例如 A 干细胞巢为 A 经脉或者络脉中第 n 经络板块中的成员, 则 X 干细胞巢在 X 经脉或者络脉中一定同样是第 n 经络板块中的成员, 并且其君臣类成体干细胞同为第 n 等级。

X 肿瘤干细胞巢中, 诸肿瘤干细胞的软件基因型是高度不稳定的, 特别是君臣之间相互作用时, 彼此寄生性软件基因组会出现累积递增或者删除递减等剧烈变化, 产生的分化性衍生细胞即癌细胞具有高度异质性[10] [11], 失去接触抑制。正常干细胞巢需要第二条干细胞分化链 $C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 及时修复君臣先天性干细胞巢(3 + 1)模型, 君臣佐使组织体系才能长期稳定地行使其正常功能。同理, X 肿瘤干细胞巢也需要来自 A 干细胞巢的侵入者适度参与, 这样高度不稳定的君臣佐使组织体系才能不至于经常性崩溃瓦解, 后者将引发局部肿瘤坏死现象。早期切除恶性肿瘤原发病灶, 侵入者失去可以入侵的目标, 无疑是有好处的; 晚期切除恶性肿瘤原发病灶, 相应的侵入者会转移到其他可以入侵的目标即转移病灶, 对患者而言未必有益[12]。

经络板块中, C_{448n}^1 肿瘤干细胞巢内一样能够存在 C_{448}^1 、 C_{64}^1 或者 C_{32}^1 肿瘤干细胞巢, 同理主要是将先天性干细胞巢(3 + 1)模型替换为肿瘤干细胞巢 $a \cdot (3 + 1)$ 模型。作者认为, C_{448}^1 、 C_{64}^1 或者 C_{32}^1 肿瘤干细胞与正常细胞相比, 除同样能够扩增外巢君主即 C_{448n}^1 肿瘤干细胞(半成品)外, 不再能分化产生某些种类的正常干细胞(即其分化功能明显受限), 这是因为后者中的一些软件基因组被不正常关闭甚至被删除。 C_{448}^1 、 C_{64}^1 或者 C_{32}^1 肿瘤干细胞巢的出现, 往往表明第 n 经络板块中的干细胞巢都已经转化为肿瘤干细胞巢, 有的 C_{448n}^1 肿瘤干细胞优先向近距离的乃至远距离的第 n 经络板块扩散转移, 有的 C_{448}^1 、 C_{64}^1 或者 C_{32}^1 肿瘤干细胞优先向邻近的第 n 经络板块、第 n-1 经络板块以及第 n+1 经络板块扩散迁移[13]。

上述 A 干细胞巢的侵入者使得 X 干细胞巢最终转化为肿瘤干细胞巢, 反过来, X 干细胞巢的侵入者能否使得 A 干细胞巢同样转化为肿瘤干细胞巢? 少数经络板块干细胞巢之间存在如此对等关系, 但经络板块外的 C_{448}^1 多能干细胞巢及其群落如同重要的关隘一样, 能够高效地干预和调控经络板块之间的干细胞迁移活动, 最大限度地降低了有机体罹患肿瘤的可能性。这里, C_{448}^1 多能干细胞巢及其群落是针灸的主要对象, 能够反复地通过解体重组方式恢复至正常结构功能状态, 而 C_{448}^1 多能干细胞巢中唯有君主能够分化产生分化性衍生细胞, 从来没有观察到有某种癌细胞几乎无差别地在有机体细胞组织中迁移扩散, 因此 C_{448}^1 多能干细胞巢不会原地转化为肿瘤干细胞巢, 但是其所处部位可以被肿瘤干细胞巢侵占。

A 干细胞巢中, 来自 X 干细胞巢的侵入者只是常见的“臣佐使”功能角色, 一时导致君臣类成体干细胞多样性增加, 并且引发细胞异常增生, 换句话说, 上述经络板块碰撞会产生良性肿瘤, 其中有的良性肿瘤能够转化为恶性肿瘤[13]。作者认为, 经络隧道是干细胞巢之间干细胞(包括肿瘤干细胞在内)交流活动的第一条通道, Neil D. Theise 等发现的间质(interstitium)网络则是第二条通道, 对于大多数成体干细胞而言, 后者是主要的交流活动通道[7]。干细胞交流不是随机的, 经络板块碰撞更是双向选择的结果; 正常干细胞巢之间的干细胞交流, 大多数情况下不会导致相应的细胞组织出现明显变化。

6. 孤雌生殖与七种 EG 胚胎干细胞

EG 胚胎干细胞(embryonic germ cell)划分为七种, 约定用 C_7^1 表示。动物生殖腺内的精原细胞和卵原细胞直接来源于 C_7^1 的增殖分化, 精母细胞和卵母细胞的减数分裂对应于“四大基本组织”功能的分离, 受精过程则对应于“四大基本组织”功能的恢复, 调控者与被调控者之间的融合能够高效地实现受精[1]。

以哺乳动物为例, 初级卵母细胞 C_{112}^I 第一次减数分裂产生次级卵母细胞 C_{224}^I 和第一极体 C_{224}^I , 后者中黑色(结缔组织和肌肉组织)与白色(神经组织和上皮组织)两大类软件基因组及其八卦台只有一类活动表达, 另一类则被自然关闭, 例如次级卵母细胞 C_{224}^I 为黑色, 则第一极体 C_{224}^I 为白色; 继而一般主要是白色精子 C_{448}^I ——如对应于神经组织——与黑色次级卵母细胞融合, 第二次减数分裂产生第二极体 C_{448}^I 一般对应于结缔组织, 而黑色卵子 C_{448}^I (肌肉组织) 则与白色精子 C_{448}^I (神经组织) 高效融合产生受精卵, 所有被关闭的软件基因组及其八卦台重新开启表达, 于是受精卵转化为全能细胞 C_1^I 。

动物性成熟时, 通常来源于第一种 EG 胚胎干细胞的精母细胞或者卵母细胞率先减数分裂产生精子或者卵子, 随后来源于第二种、第三种乃至第七种 EG 胚胎干细胞的精母细胞或者卵母细胞依先后进化顺序减数分裂产生精子或者卵子, 动物性成熟后期, 同样依先后进化顺序失去产生生殖配子的能力。这里, 精子和卵子隶属于同一种 EG 胚胎干细胞的优先结合产生受精卵, 精子和卵子有着调控者(白色)与被调控者(黑色)内在关系的优先结合产生受精卵; 与经络中存在 C_{64}^I 多能干细胞巢和 C_{32}^I 多能干细胞巢相对应, 精子和卵子分别隶属于两种 EG 胚胎干细胞的同样能结合产生正常的受精卵; 与经络中存在各种各样的肿瘤干细胞巢 $a \cdot (3+1)$ 模型等相对应, 有的精子和卵子结合产生的受精卵是不正常的, 有些能够生长发育为具有先天性遗传缺陷的胎儿, 特别是有些表明某些肿瘤具有一定的遗传性[14]。

生殖隔离(reproductive isolation)划分为受精前的生殖隔离和受精后的生殖隔离, 后者指亲缘关系接近的两个类群个体之间即使能交配也不能产生后代或者不能产生可育性后代。作者认为, 从“正常的两性繁殖→孤雌生殖和孤雄生殖(植物)→生殖隔离”的角度来理解孤雌生殖的杂交起源[15][16], 远缘杂交后代甚至有可能只剩下来源于第七种 EG 胚胎干细胞的卵子或者精子还具有正常的繁殖功能。动植物的性别起源与左右两侧对称体制存在内在联系, 孤雌生殖中, 雌雄个体隔离诱发雌性生殖腺内发生一系列变化, 有的未受精卵内左右对称的软件基因组及其八卦台(一阴一阳)的协同表达, 也能让所有被关闭的软件基因组及其八卦台重新开启表达, 同样转化为能够繁殖后代的全能细胞 C_1^I 。

本文第四章节提出, 任脉是成体干细胞左右对称者汇聚在一起的重要场所, 能够促成左右对称者通过相互作用各自获得干细胞巢(3+1)模型中的 1。任脉成体干细胞巢君主是促性腺激素细胞, 其产生的分化性衍生细胞散布于全身, 参与调控第二性征的产生和维持等。中医认为, 任脉与女子的生殖功能相关[8]。注意到, 十二经脉和奇经八脉是经络系统的主干, 至少有两种 EG 胚胎干细胞分布运行在相应的经脉片段中, 而第 7 种 EG 胚胎干细胞是共同的。作者认为, 孤雌生殖中能够繁殖后代的卵子主要来源于第 7 种 EG 胚胎干细胞, 而来源于第 4 种和第 1 种 EG 胚胎干细胞的占比很小, 其他四种 EG 胚胎干细胞可能没有孤雌生殖方式, 例如蜜蜂中工蜂和蜂王产下的未受精卵主要来源于第 7 种 EG 胚胎干细胞。

致 谢

二十多年来, 根据中医五行藏象理论, 我一直认为孤雌生殖中能繁殖后代的卵子来源于第 4 种 EG 胚胎干细胞(五行分类中为土), 注意到哺乳类大脑新皮层出现“新五行”, 推断哺乳类孤雌生殖中卵子也能来源于第 1 种 EG 胚胎干细胞(五行分类中为土)[1]。2022 年 1 月 18 日, 与忻州职业技术学院郝宇卉教授讨论如何鉴别第 7 种 EG 胚胎干细胞等内容, 我联想起孤雌生殖时意识到, 在同一逻辑下, 来源于第 7 种 EG 胚胎干细胞的卵子在孤雌生殖中才是最重要的, 谨在此对郝宇卉教授表示感谢。

参考文献

- [1] 张建新. 从进化论角度探讨干细胞分化及其干细胞巢分布规律[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(50): 7571-7578. <http://www.cjter.com/CN/10.3969/j.issn.2095-4344.2016.50.018>
- [2] 张建新. X 进化简史[M]. 武汉: 汉斯出版社, 2019: 29-30+47-48. <https://www.hanspub.org/Books/BookManage.aspx?BookID=39>

- [3] 张明娟, 张建新. 不同种类干细胞巢的有序分布构成中医经络系统[J]. 中医学, 2021, 10(1): 67-79. <https://doi.org/10.12677/TCM.2021.101008>
- [4] 张建新. 胚胎干细胞的分化和多能干细胞巢模型——动物经络系统中胚胎干细胞的分化[J]. 中医学, 2019, 8(2): 98-105. <https://doi.org/10.12677/TCM.2019.82019>
- [5] 张建新. 从中医角度探讨干细胞巢内的干细胞组成及其基本功能——干细胞巢及其群落就是经络系统的腧穴[J]. 中医学, 2021, 10(3): 291-303. <https://doi.org/10.12677/TCM.2021.103040>
- [6] 王熙, 张莹雯. 中医药干预肿瘤微环境的研究进展与思考[J]. 环球中医药, 2022, 15(2): 357-362. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-1749.2022.02.040>
- [7] 张建新. 多能干细胞巢群落的起源进化及其在经络系统中的功能——浅析中医十二经脉的五输穴和任脉的膻中穴[J]. 中医学, 2021, 10(5): 707-715. <https://doi.org/10.12677/TCM.2021.105098>
- [8] 刘小菲. 冲任督带在女性生殖调节中的作用探析[J]. 江苏中医药, 2019, 51(1): 16-19. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-397X.2019.01.005>
- [9] 陈益明, 卢莎, 张闻, 王姗, 顾琳媛, 窦琳琳, 李慧, 何海雅. 胎儿神经管畸形中孕期母血清 AFP 和游离 β -HCG 筛查结果分析[J]. 中国公共卫生, 2018, 34(6): 854-857. <https://doi.org/10.11847/zgggws1116096>
- [10] 曹勇, 于大海. 肿瘤进化异质性研究现状及进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(2): 329-332. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2022.02.033>
- [11] 魏金旺, 盛媛媛, 钦伦秀. 肿瘤的进化与异质性及其在转移中的意义[J]. 复旦学报(医学版), 2016, 43(1): 122-126. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8467.2016.01.022>
- [12] 胡成广, 王晋芬. 原发肿瘤治疗促进转移灶生长机制的研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2007, 19(5): 358-360. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2007.05.032>
- [13] 张伟浩, 杨丹丹, 姜浩, 杨建明, 郁雷, 高峰. 肿瘤预转移微环境形成的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(3): 224-228. <https://doi.org/10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B012>
- [14] 何明燕, 高怡瑾. 儿童遗传性肿瘤综合征的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(5): 477-480. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3606.2013.05.023>
- [15] 王成业. 昆虫孤雌生殖起源的遗传机制和进化意义[J]. 动物学研究, 2011, 32(6): 689-695.
- [16] 汪玉芹, 李军, 石琼, 王梦, 刘谏君, 聂刘旺. 脊椎动物孤雌生殖杂交起源的研究进展[J]. 动物学杂志, 2018, 53(1): 143-150. <https://doi.org/10.13859/j.cjz.201801019>