

在体电生理与光遗传视角下探讨中医脾脏象理论与认知功能^{*}

王 钰^{1,2}, 战丽彬^{1,2*}

(1. 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室 沈阳 110847;

2. 辽宁省中医脾脏象现代研究重点实验室 沈阳 110847)

摘 要:在体电生理和光遗传学技术是神经科学研究中的重要方式。本文基于脾脏象理论核心思想,聚焦在体电生理及光遗传学两大关键技术,多层次探讨脾主运化功能与进食行为、脂肪-脑轴,脾主升清功能与脑葡萄糖代谢,脾主思藏意功能与肠-脑轴等相关的神经环路机制,重点阐释了脾脏象理论内涵与脑认知功能的密切关联。本文认为,创新性开展神经环路研究是现代化诠释中医脾脏象理论的重要策略之一,为中医从脾论治认知障碍提供神经科学理论依据。

关键词:脾脏象 认知功能 在体电生理 光遗传 理论探讨

doi: 10.11842/wst.20231216004 中图分类号: R256 文献标识码: A

脑科学作为本世纪最具挑战的一大前沿领域,旨在研究人与动物的认知、意识与智能的本质与规律^[1]。认知障碍,以获得性、持续性认知损害为特点,表现为认知功能受损,可造成日常或社会能力减退、行为发生改变等,主要分为轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)和痴呆。调查研究显示,我国60岁及以上老年人MCI、痴呆发生率分别为15.5%和6.0%^[2],并逐年攀升。认知障碍已成为日益重要的公共健康问题,但其确切的发病机制尚不清楚、有效的治愈方法尚未找到。越来越多的研究表明,运用现代科学技术深入探索认知障碍相关神经机制,有利于寻找其预防、延缓及治疗手段,这也是医药领域研究的热点。随着前沿技术的涌现,在体电生理实验使实时、动态地监测活体研究对象的神经活动成为可能。而光遗传学技术有利于探究神经环路如何指导认知功能,为神经环路的干预、神经系统的调控、相关疾病

的治疗提供新思路。

人类脑科学研究计划开展后,中医药以其独特的优势逐步与脑科学研究紧密结合。中医学认为,在脾主运化、主升清、主思藏意等功能特点的协同作用下,人的注意、感受、感知、记忆等认知功能的精神活动被转化为意识、定志、思维等固定想法、主见。目前研究发现,中医学脾生理功能的正常发挥是认知功能形成的基础,而脾病是导致认知障碍的重要病机之一。从脾论治可能是改善认知功能的关键疗法,但其具体的神经机制有待探索。为进一步挖掘“脾脑相关”理论的深层机制,拓宽中医药脑科学研究思路,本文聚焦在体电生理及光遗传学技术相关的脑科学研究前沿,深入探讨中医脾脏象理论在认知功能方面的重要作用以及可能涉及到的神经环路机制,一定程度上丰富脾脏象理论的现代生物学内涵,促进中医药脑科学研究的发展。

收稿日期:2023-12-16

修回日期:2024-01-30

^{*} 国家中医药管理局国家中医药领军人才岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2022]6号),负责人:战丽彬;国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(82405208):从“脾主思藏意”探究滋补脾阴方药调控PDHA1影响海马-内侧前额叶环路改善认知功能的机制,负责人:王钰;辽宁省教育厅高校基本科研项目(LJ222410162023):滋补脾阴方药通过CREB/BDNF/TrkB通路影响HPC-mPFC神经环路改善小鼠认知障碍的机制研究,负责人:王钰。

^{**} 通讯作者:战丽彬(ORCID:0000-0002-2146-7158),本刊编委,教授,博士研究生导师,主要研究方向:脾脏象理论及应用的基础与临床研究。

1 认知过程“意”的形成具有脾之“土”性

脑认知包括基本认知功能(感知觉、学习和记忆、情绪和情感等)以及高级认知功能(语言、社会认知、合作行为、意识等)^[3]。意为认知功能中将感受、感知转化为志的中间过程。汉·许慎《说文解字·卷十》中“意,志也。”中医学认为“意”是由后天习得产生的记忆、意识和思维等,是经过认知过程而表现于外的精神活动。“意”是承接心藏神、启发肾藏志的媒介,在整个人的认知、形成定志、产生智慧的过程皆发挥了“化”之用,而这种“化”,为土之承载、化生之象,故“意”具有“土”性。

脾的性质和生理结构决定了脾的生理功能。汉·华佗《华氏中藏经·论脾脏虚实寒热生死逆顺脉证之法》载有“脾者,土也,谏议之官,主意与智……”。晋·王叔和《脉经·脾胃部第三》有云“脾者土也。敦而福,敦者,浓也,万物众色不同”,体现脾属土,具“中和”之德,司“谏议”之职,能为胃行其津液,以营养五脏六腑,四肢百骸,如同大地长养万物,并能主持与调节“思”“意”活动。“脾意”在认知过程中起着平衡调节作用,是信息加工的枢纽。认知过程中“意”的形成必然以土之营养为基石,依赖脾土之纳运而化生。认知障碍在祖国医学中以“忘”“呆”为主。“忘”乃健忘,表现为记忆力减退、遇事善忘等;“呆”为痴呆,表现为记忆、决策能力的衰退,精神、行为症状的异常等。脾气不足、脾失健运是导致“脾不藏意”的关键,一旦脾土之承载、化生的功能受损,维持认知过程所需的营养物质可能乏源,则导致神机失用、认知能力下降。而脾气健旺、脾土功能正常,“思”“意”活动才能得以保证。因此,重视脾土的思想应贯穿于防治认知障碍的各个环节。

2 脾脏象理论内涵与认知功能的联系

2.1 脾的功能特点是发挥和调控认知功能的基础

脾主运化是脾最重要的生理功能:一为脾主运化谷食,即食物的消化吸收以及精微物质的转枢均在脾的作用下正常运行;二为脾主运化水液,指津液的吸收、输布和水液代谢均需脾的调节。脾主运化功能正常,则气血生化有源。气血津液等精微物质是学习和记忆等精神意识思维活动正常的物质基础。金·李杲《脾胃论·省言箴》有言:“气者,精神之根蒂也……积气以成精,积精以全神”,说明气和精在神志活动中的

重要意义。水谷之气可化精成神,若气运行失常,可致神的失养。脾脏与脑经络相连,气血相通,脾虚则脑髓失养,脾失健运则痰浊内生,因虚致瘀,痰瘀阻窍,而致认知障碍。

脾主升清是脾脏布散精微、输布津液、升举清阳、托举内脏功能的基础,还可调控全身器官组织物质和能量代谢活动。脾主升清表现于“化”——即物质转化和物质转变为能量的过程。水谷精微物质通过脾升清之力转输至脑,营养清窍。《素问·玉机真脏论》曰“脾不及则令人九窍不通”,说明脾不升清,九窍失于濡养,失其所职。在九窍中,脑窍尤为重要,其受五脏精气所养,皆由于脾气而上注于脑,若脾虚则五脏精气不能输布于上,可见脾主升清对脑窍司职起到了至关重要的作用。脾主升清所布散的精微物质是大脑进行学习记忆活动的物质基础,脾虚发展为脾不升清则精微物质转输障碍,脑髓失养学习记忆下降。脾气虚弱、清阳不升能够引发认知障碍,表现为面色萎黄、纳差、精神不济、幻听、幻视等症状。精神症状以阴性症状为主,治疗以四君子汤、补中益气汤、益气聪明汤为代表方,予以健脾益气,清阳上升则九窍通利。

脾主思藏意,是“五脏藏神”的枢纽,是人体情志活动调控有序的生理基础。“脾藏营,营舍意”出自《素问·宣明五气》。脾意之记忆“记而不忘”;脾意之思维“心有所向而未定者”^[4]。“思”有认知和情感两个范畴。“意”包含记忆、思维、注意和意志等神志活动。“脾藏营”,营乃脾胃之阴气(血)也,为脾阴的存在提供了有力的证据。营气主转输运化,营阴化血主濡养,故脾阴兼具运化和濡养的功能,这是人体进行思维意识活动的物质基础^[5]。脾阴充足则思维敏捷,记忆力增强;脾阴虚弱,则营血生化乏源,不能濡养脑髓,神无所养,出现认知损伤。而脾失健运是导致“脾失藏意”的关键。脾藏意主思理论指导临床诊疗情志病的可行性已经过历代医家相关病案的检验^[6]。

2.2 脾病是导致认知障碍的重要病机

“脾”受病可影响“意”之健康,如气血津液不足,出现神志恍惚等情况;而“意”的失常,也会影响到“脾”的健康,如思虑过度则伤脾。宋·陈言《三因极一病证方论·健忘证治》中载“今脾受病,则意舍不清,心神不宁,使人健忘”,说明脾气的盛衰可直接影响“意”之活动。宋·严用和《严氏济生方·健忘证治》中指出健忘的缘由是“脾主意与思,心亦主思,思虑过度,意

舍不精,神宫不职,使人健忘”。可见,脾气不足、脾失健运皆可使人产生健忘、认知能力下降等不良表现,故脾失健运是导致“脾不藏意”的关键。明·张介宾在《类经·卷二十八》中诠释了脾之所以成为“谏议之官”,在于脾藏意,可虑周万事,而思伤脾会造成“脾神散失”。

现代研究从多角度体现出“脾脑相关”的重要思想。实验研究方面,益气健脾方四君子汤可明显改善脾虚大鼠脑肠学习记忆及消化吸收功能^[7]。健脾利湿方苓桂术甘汤加味联合饮食限制可增强脾虚痰湿糖尿病脑病大鼠的学习记忆能力^[8]。滋补脾阴方药对脾阴虚痴呆大鼠学习记忆障碍的改善可能与维持不同脑区树突棘密度相关^[9]。温脾通络开窍方能抑制痴呆大鼠神经细胞凋亡率,改善其学习记忆能力^[10]。临床研究发现,脾虚患者的记忆功能和注意力明显下降^[11]。而从脾论治对认知功能的改善已见诸多报道,如运用苓桂术甘汤加味联合盐酸多奈哌齐相较于单药治疗可提高血管性痴呆患者的认知功能^[12]。健脾益智针法相较于常规针刺法可显著提升MCI患者的记忆力^[13]。相关研究均证实了脾病与认知障碍关联紧密,为临床从脾论治认知神经疾病提供了重要依据。

3 在体电生理与光遗传学技术在认知功能研究中的关键地位

在体电生理研究是神经科学领域研究中的重要版块,其以高效、高时间(ms)和空间(μm)分辨率以及高通量的记录性配合神经元调控技术(如光遗传)在各类模型动物、临床医学的神经疾病治疗中皆有应用^[14]。在体电生理实验可记录到不同脑区的场电位和单个神经元的电信号,可获取多个脑区神经元的同步放电情况,探讨神经元电信号在时间和空间上的相关性和差异性等,并可通过剖析和比较在不同调控手段下的神经元放电模式,进而深度解析大脑对不同外界刺激的反应机理,探索不同神经环路的功能及其和疾病的联系。而传统的电生理记录(如膜片钳),很难与在体的行为学数据相关联。本文结合中医脾脏象理论主要关注在体电生理与光遗传学技术应用于小动物模型的研究并对未来发展趋势加以展望。

神经信号调控传统采用药物或电刺激方式,更前沿的神经调控方式为光遗传。光遗传学技术结合了遗传学手段选择性在某类细胞上表达光敏感通道,通

过活体组织内光传送技术,在高细胞特异性和时间特异性的程度上操纵细胞的活动及功能,为精确定位与剖析不同类型神经元在神经环路及神经系统疾病、精神疾病中的作用提供了有力的研究手段。光遗传学工具提供了一种建立大脑活动与健康、疾病行为之间因果关系的新方法。该技术广泛用于研究神经网络功能,特别适用于在体、甚至清醒动物行为学实验。当前,光遗传学结合在体电生理研究方法已经为开展神经精神疾病的研究提供了重要技术支撑^[15]。如何创新运用新技术丰富中医脑科学的研究疆域是研究人员持续关注的问题。

4 神经环路研究是揭示中医脾-脑交流的重要环节

如果将神经元比喻为字母,大脑比喻为整篇文章,而微环路就是字母组成的单词,神经环路则是单词组成的句子^[16]。不同脑区使用的不同单词就是环路模体,而环路模体又进一步组成了复杂的神经环路架构^[16]。识别和探究不同功能的神经环路有利于揭开神经系统控制下动物认知能力的神秘面纱^[17]。在此,笔者初步探讨如何利用光遗传学靶向策略以及在体电生理技术研究“脾脑相关”的神经环路机制,有利于阐述中医脾-脑交流的内在神经生物学机理,为丰富中医脾脏象理论的现代诠释提供部分研究思路。

4.1 脾主运化功能与进食行为相关神经环路

脾主运化功能与进食调节关联紧密,饮食与大脑功能和认知能力之间存在着密切的联系。进食行为由身体的自我平衡需要和食物的享乐价值共同调节,可分为食物获取、摄入和终止,由相应脑区和神经环路相协调不同相位^[18]。在体多通道电极对调控食欲的神经元做实时记录,可以显示在热量剥夺和面对能量富集的食物时的响应特征,亦可在不同时段追踪记录相同神经元的活动。研究者通过在体记录实验表明,长期暴露于高脂饮食会降低弓状核中刺豚鼠相关肽(AGRP)表达神经元的基础活动^[19];体内光遗传学终末刺激来确定PVH^{PDYN}/PB回路是否足以抑制食物摄入以及对饱腹感是否必要^[20]。研究发现外侧隔核神经紧张素阳性的神经元(LS Nts)→结节核(TU)是调节愉悦性进食的关键途径,光遗传操作揭示了LS Nts在进食过程中被激活和抑制,有助于食物的寻求和消耗^[21]。另一项研究观察小鼠在摄食行为进行期间中脑尾部腹侧被盖区(cVTA)多巴胺能神经元亚群随着时间推

移产生缓慢且持续的放电增强,继而在即将终止摄食的一段特定时间窗口内产生瞬时剧烈活动,随后伴随摄食行为的结束而被快速抑制到静态水平。相反,研究人员通过抑制这群多巴胺能神经元在饱食感时间窗内的瞬时放电过程可显著延长其进食时间和进食量,从而证明该神经环路对饱食反应引起的摄食终止行为产生有效的动态双向调节作用^[22]。此外,胰高血糖素样肽1受体(GLP-1R)迷走神经传入神经能够将厌食信号传递到控制进餐终止的臂旁核神经元^[23]。目前,国内外对认知障碍人群的饮食研究进行了有益的探索,证实饮食及营养状况是维持认知健康的重要因素^[24]。因此,研究进食行为相关的神经生物学基础为阐明脾主运化相关内涵拓宽了思路,而饮食调节如何通过神经环路影响认知功能可能是值得探索的方向之一。

4.2 脾主运化功能与脂肪-脑轴相关神经环路

中医学认为,膏脂源于水谷精微,依赖脾主运化功能。脾运失常,膏脂失衡,痰浊阻滞,蕴积肌腠,躯脂满溢,肥胖始成。目前认为肥胖也是一种中枢神经系统障碍,可能表现为某些神经元的异常震荡活动,干预肥胖是早期防治认知障碍的重要途径。在脂肪-脑轴相关的神经环路方面,新近研究证实背外侧海马体在预期高热量、甜味脂肪溶液时表现出了特定的场电位响应。肥胖患者的外侧下丘脑-背外侧海马体环路受到涉及饮食模式失调的干扰^[25]。另有研究使用在体多通道电生理技术检测肥胖易感大鼠伏隔核局部场电位(LFPs)及神经元活动,发现有氧运动降低了该核团中等棘状神经元峰电位-LFPs的异常同步活动,降低肥胖易感风险^[26]。最新研究证实了脂肪对认知功能的直接调控作用,与认知相关的脂肪组织基因可影响神经系统及突触形成^[27]。因此,从脾论治可能调节脂肪-脑轴相关的神经环路机制,从而改善肥胖及其相关的认知障碍。

4.3 脾主升清功能与脑葡萄糖代谢相关神经环路

脾主升清能将体内的“精微物质”转输至全身;脾虚可致升清乏力,引起机体葡萄糖代谢障碍。目前认为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者大脑葡萄糖代谢低下^[28],暗含脾不升清所致脑窍失养的病机。研究发现下丘脑背内侧核DMH中存在一组葡萄糖敏感的GLP-1受体神经元,通过脑干的迷走神经系统投射至胰腺,激活该神经环路可降低血糖水平,为

GLP-1类似药物调控血糖的中枢神经机制提供了生理证据^[29]。该研究利用输出特异性单突触病毒追踪和光遗传学技术,确认了NTS→DMH^{GLP-1R}→DMV神经环路参与葡萄糖代谢。另有研究表明,习惯性的生命早期低热量甜味剂消耗对大鼠的血糖调节、糖驱动行为和海马依赖记忆具有长期的影响,可能部分基于营养转运体、甜味受体和中央基因通路表达的变化^[30]。因此,以脾为切入点,从调控大脑葡萄糖代谢的变化及靶向脑能量探讨学习记忆的改善机制是重要研究方向,并提出脾虚时脑葡萄糖代谢相关神经环路功能异常,中医药或可通过改变神经元葡萄糖代谢及神经元放电特征、增强神经元功能从而改善认知障碍的假说,未来有待进一步探索。

4.4 脾主思藏意功能与肠-脑轴相关神经环路

肠-脑之间存在着复杂的交流机制,其中菌-肠-脑轴的神经环路研究已成为热点。肠道菌群可通过微生物-肠-脑轴对人的神经精神活动产生重要影响,可认为肠道菌群对于人体神经精神系统的影响是脾主思藏意的重要体现。多项研究表明肠道微生物可通过作用于肠-脑轴影响AD的发生和发展进程。循环代谢物的变化介导肠道生态失调对海马可塑性和行为结果的影响^[31]。最新研究证实,节食经历联合压力应激导致肠道中益生菌及代谢物犬尿酸的减少,伴随肠迷走神经-孤束核-丘脑室旁核环路的过度兴奋,最终模型小鼠表现为对可口食物的过度偏好和暴饮暴食行为^[32]。肠道微生物对海马体依赖的学习记忆产生重大影响,未来通过在体多通道技术观察肠道微生物如何调节与AD相关的神经活动,实现活体状态下对学习和记忆的核心机制LTP/LDP的记录,有助于探索肠道微生物-脑网络神经机制,靶向肠道微生物群的药物可能具有潜在改善认知的功能。

脑干中的局部GABA信号是迷走神经介导胃活动的重要决定因素。研究发现使用光遗传学刺激生长抑素阳性GABA能神经元(表达ChR2的运动背核迷走神经)后大脑切片显示光刺激抑制了投射到胃窦的运动前神经元。ChR2可以靶向支配胃肠道的迷走神经传出纤维^[33]。通过使用Kit、Ano1或Pdgfra调控元件来驱动视蛋白表达,特定间质细胞类型的光遗传学激活或抑制有助于区分这些细胞网络如何影响胃肠道不同区域和层次的平滑肌功能。此外,小鼠的神经元记录和成像显示,由迷走神经介导的从肠至脑的神

经通路参与传递肠内的渗透压变化信息,并介导口渴的感受^[34]。这可能与阴虚之口干、大便干燥、尿少等症状具有潜在关联。而迷走神经是腹部脏器和大脑之间传递代谢信号的关键中枢^[35],介导着肠道与大脑之间的大量代谢交流。肠道信号、迷走神经以及海马体记忆活动之间存在明确的联系:当这条肠道-大脑通路断开时,大鼠会出现情节记忆和空间工作记忆受损的现象^[36]。以上研究从肠-脑轴相关神经环路角度,提示靶向肠道微生物群、靶向支配胃肠道的迷走神经可能影响认知水平,为理解“脾脑相关”内在机理提供思路。

5 小结及展望

本文立足于中医脾脏象理论,重点探讨认知过程“意”的形成具有脾之“土”性,阐释脾的功能特点是发挥和调控认知功能的基础,脾病是导致认知障碍的重要病机,从而证实脾脏象理论内涵与认知功能的密切关联。进一步引入前沿领域中在体电生理及光遗传学技术,从神经科学角度探讨脾主运化功能与进食行为、脾主运化功能与脂肪-脑轴、脾主升清功能与脑葡萄糖代谢、脾主思藏意功能与肠-脑轴等方面相关神经环路,提出未来神经环路机制研究可能是挖掘中医脾-脑交流的关键途径之一。本文探讨的部分神经环

路机制可能与中医脾功能具有一定关联度,但其充分性和必要性仍需在实践中进一步考量。认知功能相关的神经环路能否真正意义上诠释脾脏象理论内涵可能需要结合药物反证、证候动物模型评价等方式深入探究。目前“脾脑相关”神经机制研究尚处于萌芽阶段,脾失健运导致“脾失藏意”对神经环路的影响、从脾论治如何调节神经环路从而改善认知功能等科学问题有待系统阐明。

科学技术的高度发展推动着医学的快速前进,必将为中医脑科学研究带来千载难逢的发展机遇。本文主要关注在体电生理技术及其记录过程中运用光遗传学激活或抑制神经元,研究清醒自由活动动物的神经元电活动、环路的电生理变化和行为学的相关性。此外,研究者还可通过整合互补其他方法从多层次解析神经机制,比如将在体钙信号记录与光遗传学技术相结合,对神经元进行时间空间精度的调控,利用钙离子浓度的变化表征神经元活性等。未来研究者将在脑区、神经环路、神经微环路、神经元等不同尺度观测与解析神经信息编码的基本机制,揭示脑认知功能发挥的机制,并在相应尺度基于中医理论进一步探索中医药对神经的干预机制,通过多学科的交叉融合为中医脑科学研究提供崭新的视角,凸显中医药事业在全球脑科学研究中的特色与优势。

参考文献

- 张学博,袁天蔚,张丽雯,等. 2022年脑科学与类脑智能发展态势. 生命科学, 2023, 35(1):9-17.
- Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12):e661-e671.
- 蒲慕明. 脑科学研究的三大发展方向. 中国科学院院刊, 2019, 34(7):807-813.
- 于迎,宁艳哲,贾竑晓.“脾藏意主思”的现代心理学内涵. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(7):890-893.
- 杨九天,刘喜明. 脾阴虚内涵及方证当议. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(12):1849-1850, 1874.
- 黄珍,门奕年,刘玥芸,等. 基于情绪心理和免疫因子的脾藏意主思探析. 北京中医药大学学报, 2022, 45(8):795-799.
- 白敏,段永强,李能莲,等. 基于脑肠肽四君子汤对脾气虚证大鼠运化功能以及学习记忆功能的影响. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(13):1696-1699.
- 师林,柯斌,杨玉彬,等. 加味苓桂术甘汤联合限食对脾虚痰湿型糖尿病脑病大鼠海马组织 PI3K/Akt/mTOR 通路的影响. 中药材, 2018, 41(5):1186-1190.
- 隋华,战彬彬,嵇征鸿,等. 滋补脾阴方药对脾阴虚痴呆大鼠脑内树突棘变化影响的研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(10):2029-2033.
- 陈炜,王清碧,杨惠丹,等. 温脾通络开窍方对老年性痴呆模型大鼠记忆能力、 β -分泌酶的影响. 中医学报, 2018, 33(6):1045-1050.
- 吴凤芝,宁艳哲,贾竑晓. 脾虚证患者认知功能的临床特征. 首都医科大学学报, 2020, 41(1):55-58.
- 蒋颖,韩景波,麦丽莎,等. 加味苓桂术甘汤联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的临床效果观察. 临床合理用药杂志, 2018, 11(23):5-6.
- 刘金盛. 健脾益智针法治疗轻度认知功能障碍的临床疗效观察. 哈尔滨:黑龙江中医药大学硕士学位论文, 2021.
- 卞跃峰,曹敏,王德恒. 多通道在体记录技术发展现状及在中医药研究中的应用展望. 上海中医药大学学报, 2018, 32(1):92-97.
- 王帅帅,韩峰. 光遗传学结合在体电生理在神经精神疾病研究中的实施策略及意义. 神经药理学报, 2020, 10(2):46-54.
- Luo L. Architectures of neuronal circuits. *Science*, 2021, 373(6559):2834

- eabg7285.
- 17 Guo C, Pan Y F, Gong Z F. Recent advances in the genetic dissection of neural circuits in *Drosophila*. *Neurosci Bull*, 2019, 35(6):1058–1072.
 - 18 Alcantara I C, Tapia A P M, Aponte Y, *et al*. Acts of appetite: neural circuits governing the appetitive, consummatory, and terminating phases of feeding. *Nat Metab*, 2022, 4(7):836–847.
 - 19 Mazzone C M, Liang-Guallpa J, Li C, *et al*. High-fat food biases hypothalamic and mesolimbic expression of consummatory drives. *Nat Neurosci*, 2020, 23(10):1253–1266.
 - 20 Li M M, Madara J C, Steger J S, *et al*. The paraventricular hypothalamus regulates satiety and prevents obesity via two genetically distinct circuits. *Neuron*, 2019, 102(3):653–667.e6.
 - 21 Chen Z, Chen G, Zhong J, *et al*. A circuit from lateral septum neurotensin neurons to tuberal nucleus controls hedonic feeding. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(12):4843–4860.
 - 22 Han Y, Xia G, He Y, *et al*. A hindbrain dopaminergic neural circuit prevents weight gain by reinforcing food satiation. *Sci Adv*, 2021, 7(22): eabf8719.
 - 23 Azevedo E P, Tan B, Pomeranz LE, *et al*. A limbic circuit selectively links active escape to food suppression. *eLife*, 2020, 9:e58894.
 - 24 Muth A K, Park S Q. The impact of dietary macronutrient intake on cognitive function and the brain. *Clin Nutr*, 2021, 40(6):3999–4010.
 - 25 Barbosa D A N, Gattas S, Salgado JS, *et al*. An orexigenic subnetwork within the human hippocampus. *Nature*, 2023, 621(7978):381–388.
 - 26 魏龙威, 牛亚凯, 王振民, 等. 有氧运动改善肥胖易感大鼠食物奖赏: 伏隔核 CP-AMPA 介导的调控机制研究. *体育科学*, 2022, 42(3):48–61.
 - 27 Oliveras-Cañellas N, Castells-Nobau A, de la Vega-Correa L, *et al*. Adipose tissue coregulates cognitive function. *Sci Adv*, 2023, 9(32): eadg4017.
 - 28 Huang C W, Rust N C, Wu H F, *et al*. Low glucose induced Alzheimer's disease-like biochemical changes in human induced pluripotent stem cell-derived neurons is due to dysregulated O-GlcNAcylation. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(11):4872–4885.
 - 29 Huang Z, Liu L, Zhang J, *et al*. Glucose-sensing glucagon-like peptide-1 receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate glucose metabolism. *Sci Adv*, 2022, 8(23):eabn5345.
 - 30 Tsan L, Chometton S, Hayes A M, *et al*. Early-life low-calorie sweetener consumption disrupts glucose regulation, sugar-motivated behavior, and memory function in rats. *JCI Insight*, 2022, 7(24): e167266.
 - 31 Liu G, Yu Q, Tan B, *et al*. Gut dysbiosis impairs hippocampal plasticity and behaviors by remodeling serum metabolome. *Gut Microbes*, 2022, 14(1):2104089.
 - 32 Fan S, Guo W, Xiao D, *et al*. Microbiota-gut-brain axis drives overeating disorders. *Cell Metab*, 2023, 35(11):2011–2027.e7.
 - 33 Lewin A E, Vicini S, Richardson J, *et al*. Optogenetic and pharmacological evidence that somatostatin-GABA neurons are important regulators of parasympathetic outflow to the stomach. *J Physiol*, 2016, 594(10):2661–2679.
 - 34 Hao M M, Stamp LA. The many means of conversation between the brain and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(2):73–74.
 - 35 Décarie-Spain L, Hayes A M R, Lauer L T, *et al*. The gut-brain axis and cognitive control: a role for the vagus nerve. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 156:201–209.
 - 36 Suarez A N, Hsu T M, Liu C M, *et al*. Gut vagal sensory signaling regulates hippocampus function through multi-order pathways. *Nat Commun*, 2018, 9:2181.

Discussion on the Theory of TCM Spleen-Viscera-State and Cognitive Function from the Perspective of *Vivo* Electrophysiology and Optogenetics

WANG Yu^{1,2}, ZHAN Libin^{1,2}

(1. Key Laboratory of Ministry of Education for TCM Viscera-State Theory and Applications, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. Key Laboratory of Liaoning Province for TCM Spleen-Viscera-State Modern Research, Shenyang 110847, China)

Abstract: *In vivo* electrophysiology and optogenetics techniques are important modalities in neuroscience research. Based on the core idea of Spleen-Viscera-State theory, this paper focuses on two key technologies: *in vivo* electrophysiology and optogenetics to explore the neural circuit mechanisms, which related to the spleen governing transportation and transformation and eating behavior, fat-brain axis, the spleen sending the nutrient upward and cerebral glucose metabolism, the spleen ruling thinking function and gut-brain axis, and focuses on the close relationship between the connotation of spleen elephant theory and brain cognitive function from multiple levels and

perspectives. The article concludes that innovative neural loop research is one of the important strategies for modernizing the interpretation of the spleen elephant theory of traditional Chinese medicine, and provides a neuroscientific theoretical basis for the treatment of cognitive disorders from the spleen theory in traditional Chinese medicine.

Keywords: Spleen-Viscera-State, Cognitive function, *In vivo* electrophysiology, Optogenetics, Theoretical discussion

(责任编辑: 李青)