

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.19.007

基于“肾藏精、生髓”理论辨治地中海贫血的思路探析

顾恪波¹, 程艳玲², 孙玉雯¹, 何立丽¹✉, 吴志奎¹

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053; 2. 中国中医科学院广安门医院南区

[摘要] 中医学“肾藏精、生髓”理论指导辨治地中海贫血已历30余年, 临床检验其疗效肯定。基于理论溯源及临床中医证候调查结果, 提出“肾生髓、髓生血”是中医药治疗地中海贫血的理论基础, 结合“肾藏精、生髓”理论指导辨治地中海贫血的临床实践及现代分子生物学研究, 认为该理论实际上分为“肾藏精”“精生髓”“髓化血”三个不同层次。通过一系列动物及临床研究从以上三个不同层次解析并验证“肾藏精、生髓”理论在指导地中海贫血治疗中的科学性, 揭示了三个层次之间的区别以及联系, 并使该理论的内涵在细胞、分子、信号途径、基因表达等不同层面得到总结和提炼。

[关键词] 地中海贫血; 肾藏精; 精生髓; 髓化血; 补肾益髓

地中海贫血又称海洋性贫血, 是一组由于珠蛋白基因突变或缺失导致一种或一种以上珠蛋白肽链合成不足而引起的遗传性溶血性贫血疾病, 广泛见于地中海流域、中东、东南亚和非洲等地, 我国南方包括广西、广东、云南、海南等省/自治区是该病的高发区域, 北方则相对少见^[1]。地中海贫血的最佳治疗方案目前仍没有定论, 唯一认为可能治愈的手段是造血干细胞移植, 但其价格高昂、并发症发生率较高, 对地处经济相对不发达区域的众多患者来说显然较难接受, 且其预处理方案仍在不断探索完善中, 影响了移植的预后^[1]。在此背景之下, 中医药理论和临床实践的现代发展为患者提供了新的治疗思路和可选择的治疗方式。

自1989年以来, 课题组依据“肾藏精、生髓”理论, 运用补肾益髓法治疗地中海贫血, 并在采用中医药理论系统辨治地中海贫血的同时开展多层次分子机制研究^[2-3]; 结合地中海贫血的临床治疗实践, 在“肾藏精、生髓”理论的传承与创新中积累了丰富的经验, 形成了针对地中海贫血的独特辨治

思路。本文试从基于“肾藏精、生髓”理论指导的地中海贫血的临床实践及现代分子生物学研究, 探析对“肾藏精、生髓”理论的传承与创新。

1 “肾藏精、生髓”指导辨治地中海贫血的理论基础

1.1 肾藏精

“肾藏精”的记载最早见于《黄帝内经》, 如《素问·六节脏象论篇》云: “肾者……精之处也”, 《素问·上古天真论篇》云: “肾者……受五脏六腑之精而藏之”。“精”主要具有四大功能, 即繁衍生殖、生长发育、生髓化血、濡养脏腑, 这构成了“肾藏精”指导中医临床实践的主要理论依据。

1.2 精生髓

“精生髓”见于《素问·阴阳应象大论篇》, 曰: “肾生骨髓……肾充则髓实”。唐容川在《医经精义》中指出“肾藏精, 精生髓, 髓养骨……髓者, 精之所生也, 精足则髓足”, 从生理方面阐明了肾精与骨髓的密切联系; 《素问·痿论篇》云: “肾气热……骨枯而髓减”, “水不胜火, 则骨枯而髓虚”, 从病理方面论证了肾精与骨髓的充养关系。

1.3 髓化血

现代医学认为, 血液中的主要成分生成于长骨之红骨髓^[4]。《素问·生气通天论篇》云: “骨髓坚

基金项目: 国家自然科学基金(81804072); 中国中医科学院广安门医院国家中医临床研究示范基地科研专项暨校级科研基金课题(2019S456)

✉ 通讯作者: glycosy@163.com, (010)88001439

固, 气血皆从。”明代张介宾《景岳全书·血证》云:“精足则血充。”清代张志聪《侣山堂类辨·辨血》云:“肾为水脏, 主藏精而化血。”由此可见, 肾精、骨髓可以化生血液, 故谓“精血同源”。

2 “肾藏精、生髓”指导辨治地中海贫血的临床依据

对 112 例中间型地中海贫血患者进行的中医证候调查结果^[5]显示, 尽管年龄、性别、切脾与否、不同诊断类型等因素对地中海贫血中医证型的分布具有一定影响, 但总体而言“肾阴亏虚、精血不足”为患者的基本证型, 这就为地中海贫血的中医临床辨治提供了依据。同时, 对中间型 β -地中海贫血患者及其父母中医证候家系进行的调查结果显示^[6], 在两种不同类型家系中, 子代的中医证候以阴血亏虚为主, 而亲代的中医证候则偏重于肾虚, 子代与亲代在中医证候方面的差异在一定程度上可能与基因突变型及遗传修饰成分等有关。

结合上述发现, 提出“肾生髓、髓生血”是中医药治疗地中海贫血的理论基础, “先天禀赋不足, 肾虚髓损、精血化生无源”是地中海贫血的中医核心病机^[7-8], 据此确立了地中海贫血的基本治法为“补肾、填精、益髓”。

3 从不同层次验证“肾藏精、生髓”指导辨治地中海贫血的科学性

上述“肾藏精、生髓、化血”理论有着层层递进关系: “肾藏精”是第一层次, “精生髓”为第二层次, “髓化血”为第三层次, 而这三个层次上的递进关系在地中海贫血的临床治疗上均已得到科学验证。

3.1 补肾(填精)生血治疗地中海贫血的科学性

最初, 课题组以环磷酰胺致白细胞减少的小鼠模型^[9]以及阉割的公鸡模型^[2]作为实验对象, 分别证实以补肾填精为法的补肾生血 1 号和中国神方丙可以提高动物模型的白细胞绝对计数并改善外周血象, 且对停药后的外周血象具有维持作用, 从而初步证实了“补肾(填精)生血治疗地中海贫血”是可以通过实验重复验证的科学论断。随后, 运用补肾(填精)生血法治疗 β -地中海贫血的临床研究发现, 中国神方丙治疗的重型地中海贫血患儿外周血血红蛋白(Hb)和胎儿血红蛋白(HbF)均有不同程度的提高^[2]; 重型和中间型 β -地中海贫血患儿治疗后, Hb 平均升高 9.0 g/L, 显示出较好疗效^[10]。

在针对 β -地中海贫血的自身前后对照临床研究中, 经补肾(填精)生血法治疗后患者临床症状、精神面貌均得以改善, 食欲增加^[11-12], 而经改良后的补肾填精制剂治疗后, Hb 可平均增加 16.7 g/L, 且未见明显不良反应^[13-14]。在之后采用的随机、单盲、安慰剂平行对照临床研究中, 也取得了总有效率 93.3% 的疗效^[15]。在 β -地中海贫血研究的基础上, 课题组开展了针对 α -地中海贫血的相关研究, 观察益髓生血颗粒治疗血红蛋白 H 病^[16-17], 也取得了肯定疗效。对疗效维持时间的研究^[18]亦显示, 该法治疗地中海贫血不仅能够治疗期间产生较好的临床效果, 在停药后仍能继续维持疗效 4 个月左右。

3.2 “肾藏精”指导地中海贫血治疗的科学性

“肾藏精”中的“精”包含先天之精和后天之精。先天之精是传承于父母(祖辈)、与生俱来的, 应包括染色体、脱氧核糖核酸(DNA)、基因等遗传物质^[19]; 后天之精来源于饮食水谷和呼吸之精气。

3.2.1 对生殖、发育之精的影响 课题组最初观察了补肾生血 1 号对提高家蚕的产茧量, 以及提高鹌鹑产蛋率方面的药效作用^[9], 初步证实该方对“肾藏精”(主生殖)方面确具疗效。同时, 进行了中国神方丙对阉割公鸡的进一步研究^[2], 结果发现其可促进萎缩鸡冠的生长发育, 之后通过对比“滋肾阴”与“补肾阳”两种药物的疗效, 发现两种药物虽然对阉割公鸡的性征发育都具有良性作用, 但滋肾阴药对于外周血液指标的影响显示了更为持久的效果^[20]。这就进一步肯定了滋肾填精药物对“肾藏精”(主发育)以及对生血方面的综合效应。

3.2.2 对先天之精的影响 内在的遗传物质例如染色体、DNA、基因序列决定了人的绝大多数表型特征与祖辈的传承接继关系, 而遗传物质相对稳定, 地中海贫血基因的突变和缺失很难被改变, 因此探讨中医补肾(填精)疗法对先天遗传物质如 DNA 或基因序列的影响就很有必要。

20 世纪 90 年代初, 发现补肾(填精)生血药物对放射线致死量照射的小鼠骨髓具有保护作用, 实验小鼠骨髓原红细胞结构完整, DNA 荧光物质密集、无断裂, 荧光强度分布与未照射的空白对照组比较无显著性差异^[21], 体现了补肾(填精)生血药物对“先天之精”的滋养效应。20 世纪 90 年代中期, 以肾虚老龄化大鼠为研究对象, 结果发现经补肾(填精)治疗可明显提高大鼠细胞内 DNA

甲基化水平, 增强基因稳定性, 维持正常基因表达, 延缓衰老基因的启动^[22], 体现了补肾(填精)药物对“先天之精”的维稳作用。此外, 对 β -地中海贫血患者进行补肾(填精)治疗前后基因突变型的动态检测显示, 中药治疗并不改变基因突变型, 且对不同基因突变型的疗效显示出一定差异^[23], 体现了补肾(填精)治疗地中海贫血的本质仍是“以后天养先天”, 而非对先天的遗传物质进行本质上的改变。

3.3 “精生髓”指导地中海贫血治疗的科学性

验证“精生髓”指导治疗地中海贫血的科学性本质上是探讨补肾(填精)药物对骨髓的滋养作用。课题组观察了具有补肾填精之效的益髓生血灵对小鼠骨髓造血祖细胞增殖的影响, 结果发现其能提高小鼠骨髓红系早期造血祖细胞(BFU-E)和晚期造血祖细胞(CFU-E)增殖的活性^[24]。进一步研究显示, 益髓生血颗粒能促进辐射损伤骨髓小鼠的骨髓造血干/祖细胞的增殖分化^[25], 且可通过促进骨髓细胞由G0/G1期进入S期而明显促进细胞增殖^[26]。以上研究结果提示, 补肾填精药物对动物模型中虚损的骨髓确有补益滋养作用。

对地中海贫血患者的临床研究显示, 补肾填精治疗可激活患者内源性造血干细胞, 促进其增殖^[27]。由此, 无论是动物实验还是临床研究中, 结果均证实了补肾填精治疗对骨髓及其造血细胞有滋养作用, 验证了“补肾(填精)生髓”应用于地中海贫血治疗的科学性。

3.4 “髓化血”指导地中海贫血治疗的科学性

“髓化血”是“肾藏精”“精生髓”理论的延续, 也是“精血同源”的具体体现。对辐射损伤骨髓小鼠进行的研究发现, 益髓生血颗粒能促进骨髓造血祖细胞增殖^[25], 亦能促进外周血红细胞数量与血红蛋白水平的提升, 并促进血小板数升高^[28], 提示益髓生血颗粒通过修复骨髓损伤、促进造血细胞增殖, 可取得造血亦即“髓化血”的效应。通过观察益髓生血灵对不同发育阶段小鼠血红蛋白珠蛋白表达的影响^[29], 发现该药可能在不改变基因突变型的情况下, 通过开启在出生前本应关闭的 γ -珠蛋白基因, 增加HbF的合成而获得治疗效果。这一结果同时也将“肾藏精、生髓、化血(精血同源)”的物质基础之一聚焦于珠蛋白DNA的程序表达及促进HbF合成方面。

临床研究方面, 地中海贫血患者经益髓生血颗粒治疗后, 骨髓有核细胞的 α -血红蛋白稳定蛋

白(AHSP)mRNA表达量明显提高^[30], 转录因子GATA模序结合蛋白GATA-1和GATA-2、红细胞核因子(NF-E2)基因表达均明显升高^[31], 与患者临床症状改善、治疗转归、血液指标参数提高效果相一致。

以上研究表明, “补肾(填精)→生髓→化血”可能是上述补肾生血药物治疗地中海贫血的微观过程, 且补肾生髓治疗地中海贫血确有可能从上述三个不同层面展示出其客观疗效。此外需要注意的是补肾生血药物合理配伍的重要性, 即在于使用少量温阳药以“少火生气”, 既兼顾了填精生髓中“阴中求阳”需要滋补骨髓以促进骨髓造血细胞的增殖, 提高其数量和质量, 同时还通过提升骨髓造血细胞的功能如改变细胞周期, 使得髓中阳气得以振奋, 继而启动珠蛋白基因表达等机制, 将肾精转化为血液成分; 而“阳中求阴”即通过髓中阳气的振奋和气化作用, 将滋补的厚味继续蛰藏填入骨髓, 以促进骨髓造血细胞增殖、分化、生成血液成分, 从细胞、分子生物学等层面体现了阴阳互根以及肾阴和肾阳、精和血的微观互化过程。

4 结语

综上所述, 课题组通过借鉴西医学现代研究成果, 将中医学“肾藏精、生髓”理论与30余年的地中海贫血诊疗、科研成果相结合, 对该理论进行深入研究和提炼, 指出其具有“肾藏精、精生髓、髓化血”三个层次的科学内涵, 并通过动物实验和临床研究加以分层解析和验证, 揭示了三个层次之间的区别以及密切联系、相互转化, 为中医学“肾藏精、生髓”理论及其内涵实质的深入认识提供了新的思路。同时通过疗效机制的多层面研究, 提出中药治疗地中海贫血不是改变患者的基因突变型, 而是修饰、调控有关功能基因的表达, 改善珠蛋白链比, 降低红细胞包涵体, 促进骨髓有效造血和有效红细胞生成等, 进而获得改善临床症状、提高整体效应的显著效果。这些研究使得中医药治疗地中海贫血的整体水平提高, 并形成了中医药与现代分子生物学相结合的研究模式, 进一步丰富了对中医学“肾藏精、生髓”理论内涵的认识。

参考文献

- [1] 黄楚雯, 江华. 地中海贫血治疗的研究进展[J]. 广东医学, 2020, 41(23): 2478-2481.
- [2] 吴志奎, 陈双厚, 姜葆华, 等. 中国神方丙治疗 β -地中海贫血症的临床与机理研究[J]. 中药药理与临床,

- 1991, 7(5): 37-40.
- [3] 吴志奎, 张新华, 方素萍, 等. 基于“肾生髓、髓生血”理论治疗地中海贫血[J]. 世界中医药, 2014, 9(6): 717-721.
- [4] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 12.
- [5] 王文娟, 刘文军, 吴志奎, 等. 中间型地中海贫血患者中医证候分布规律研究[J]. 中医杂志, 2007, 48(8): 726-729.
- [6] 王文娟, 吴志奎, 张新华, 等. 中间型 β -珠蛋白生成障碍性贫血患者及其父母中医证候家系调查[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(2): 116-120.
- [7] 吴志奎. 地中海贫血的中医病机与治则治法[J]. 中医杂志, 2009, 50(1): 73-75.
- [8] 王文娟, 吴志奎, 张新华, 等. 益髓生血颗粒治疗中间型 α -地中海贫血及 β -地中海贫血的临床观察[J]. 中医药导报, 2018, 24(4): 83-86.
- [9] 陈双厚, 姜葆华, 刘风云, 等. “补肾生血1号”实验研究初步总结[J]. 天津中医, 1990, 7(3): 36-37.
- [10] 黄有文, 王荣新, 查丹玉, 等. 补肾生血药治疗 β -地中海贫血的临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 1995, 3(1): 90-91.
- [11] 黄有文, 王荣新, 查丹玉, 等. 中药治疗儿童 β 地中海贫血16例[J]. 实用儿科临床杂志, 1995, 10(4): 239.
- [12] 王荣新, 黄有文, 蔡利琴, 等. 中西医结合“益髓生血灵”治疗 β -地中海贫血进一步的临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 1998, 6(2): 28-29.
- [13] 黄有文, 张新华, 王荣新, 等. 补肾生血治疗 β 珠蛋白生成障碍性贫血进一步临床研究和免疫功能测定[J]. 临床血液病杂志, 2000, 13(2): 54-56.
- [14] 吴志奎, 张新华, 刘咏梅, 等. 益髓生血颗粒治疗 β -地中海贫血患者自身对照比较研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(3): 9-11.
- [15] 吴志奎, 刘咏梅, 张新华, 等. 补肾益髓法治疗 β 地中海贫血的平行对照临床研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(2): 137-140.
- [16] 王文娟, 吴志奎, 张新华, 等. 益髓生血颗粒治疗血红蛋白H病25例临床观察[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2): 153-156.
- [17] WANG WJ, WU ZK, ZHANG XH, et al. Effect of Yisui Shengxue Granule on the oxidative damage of erythrocytes from patients with hemoglobin h disease [J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(9): 670-675.
- [18] 王文娟, 吴志奎, 张新华, 等. 补肾益髓法治疗地中海贫血患者58例停药后疗效维持时间观察[J]. 中医杂志, 2008, 49(7): 608-610.
- [19] 郑敏麟, 阮诗玮. 中医藏象实质细胞生物学假说之二: “肾与染色体”[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(11): 60-63.
- [20] 吴志奎, 李承军, 陈双厚, 等. 滋阴与补阳中药对阉割公鸡影响的比较[J]. 中医杂志, 1992, 33(7): 46-48.
- [21] 吴志奎, 姜葆华, 陈双厚, 等. 采用细胞CT分析技术研究补肾生血药保护骨髓作用的分子基础[J]. 中药药理与临床, 1995, 11(3): 21-23.
- [22] 吴志奎, 危巍, 何忠效, 等. 肾生髓理论分子基础的研究[J]. 中医杂志, 1996, 37(2): 109-110.
- [23] 吴志奎, 蔡辉国, 陈佩贞, 等. 补肾生血药对 β -地中海贫血基因水平的影响[J]. 中医杂志, 1997, 38(2): 91-93.
- [24] 张新华, 黄有文, 王荣新, 等. 益髓生血灵对小鼠骨髓造血干/祖细胞的影响[J]. 浙江中医杂志, 2002, 37(10): 448-449.
- [25] 邹阳, 孙玉雯, 方素萍, 等. 益髓生血颗粒对辐射损伤小鼠造血祖细胞增殖功能的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(19): 1677-1680.
- [26] 王文娟, 刘莉, 邹阳, 等. 益髓生血颗粒对辐射损伤小鼠骨髓细胞周期的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 179-182.
- [27] CHEN YL, ZHANG XH, SUN YW, et al. Clinical effect and mechanism of yisui shengxue granules in thalassemia patients with mild, moderate, or severe anemia [J]. Evid-Based Compl Alt Med, 2016, 2016: 1713897. doi: 10.1155/2016/1713897.
- [28] 刘莉, 邹阳, 李俊丽, 等. 补肾益髓对辐射损伤小鼠造血功能的影响: 对辐射小鼠外周血相影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 217-221.
- [29] 刘咏梅, 柴立民, 吴志奎, 等. “益髓生血灵”对不同发育阶段小鼠血红蛋白珠蛋白表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(8): 589-591.
- [30] 刘咏梅, 吴志奎, 柴立民, 等. 中药益髓生血颗粒对 β 地中海贫血患者骨髓 α -血红蛋白稳定蛋白及红系转录因子GATA-1基因表达的影响[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(3): 247-250.
- [31] 柴立民, 陈惠民, 吴志奎. 益髓生血方对珠蛋白生成障碍性贫血患者红系特异反式作用因子基因表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(3): 197-200.

(下转第1701页)