

• 理论探讨 •

“肾藏精”的科学内涵

李 瀚 旻

(湖北中医学院附属医院,武汉市武昌区花园山 10 号,430061)

[摘 要] “肾藏精”是指肾主宰人体脏腑组织生长发育或再生修复的精微物质。肾所藏之精主要包括生殖之精、脑髓之精、骨髓之精、脏腑之精、生克之精。“补肾生精”防治相关病证可通过影响干细胞的功能而调控脏腑组织的生长发育或再生修复。
[关键词] 维护生机;肾藏精;补肾生精;干细胞;再生医学

以“肾藏精”为代表的“精气学说”是中医药学的重要基础理论。中医药从肾论治脑病、骨病、肝病、肾病和生殖障碍等病证,虽然有大量的临床实践,其中“补肾生精健脑”、“补肾生精壮骨”、“补肾生髓成肝”、“补肾生精强肾”和“补肾生精促孕”被证明是疗效肯定的治疗法则,但这些治疗法则的作用机制研究尚未取得突破性进展,其根本原因是作用机制极其复杂多变,完全是系统动态整体调控,给研究带来难以克服的困难。有鉴于此,总结“肾藏精”的前期研究基础,探讨其科学内涵和进一步研究的发展趋势,有利于全面系统深入地研究“肾藏精”的生物学基础。

1 维护生机的科学理念

生机主要包括人体自身存在的生长发育和再生修复机制,对于维持人体的健康最为关键。维护生机是中医药防治疾病的根本理念,即中医药承认、尊重、基于和利用人体的生机而防治疾病^[1]。中医药具有整体调控的优势,几千年来的临床实践证明,中医药在整体水平上能对人体的生长发育和再生修复机制具有一定的调控作用,从而能防治许多因生长发育和再生修复机制障碍引起的病证,但由于缺乏现代语言的科学阐释,限制了其发展。“卫生事业发展十一五纲要”提倡自主创新,维护生机和“肾藏精”的理论基于几千年的临床实践,无疑是中医药重要的自主创新源泉。

2 “肾藏精”的理论基础

“生之来,谓之精”(《灵枢·本神》),“夫精者,生之本也”(《素问·金匱真言论》),认为精是人体生长发育、再生修复和维持生命的根本。“两神相搏,合而成

形,常先身生,是谓精”(《灵枢·阴阳脉解》),此为“先天之精”。“先天之精”在人体出生以后转化为“生殖之精”、“骨髓之精”、“脑髓之精”、“脏腑之精”、“生克之精”等“后天之精”,供机体生长发育和再生修复之用。“气归精,精归化”(《素问·阴阳应象大论》),脏腑组织的功能(气)源于精的转归化生。“五脏之阴气非此不能滋,五脏之阳气非此不能发”,肾所藏先后天之精是维持人体繁衍生殖、生长发育、再生修复和衰老等重要生理功能的物质基础,出生以后随年龄增长而盛,中年以后随年龄增加而衰,“年四十而阴气自半”,肾精渐趋耗竭,则生命走向终结。

“肾藏精”是中医“精气”学说的重要理论基础。肾是具有藏精、主水、作强等生物学效应的组织结构和功能系统的组合体。广义的“精”泛指人体内具有重要生物学效应的精微物质;狭义的“精”特指具有生长发育或再生修复效应的基本物质。“先天之精”与“后天之精”的划分大致以人体出生为界限,人体胎孕期间胎体所藏之精为“先天之精”(包含胚胎及成体干细胞),人体出生后体内所藏之精即为“后天之精”(包含成体干细胞),故“后天之精”由“先天之精”转化而来,无法截然划分。自然条件下“先天之精”主宰人体脏腑组织的生长发育,“后天之精”主宰人体脏腑组织的再生修复。男女生殖之精结合形成先天之精(包含胚胎干细胞);尚未结合的男女生殖之精即“天癸”本属“后天之精”,但又是形成“先天之精”的物质基础,故“后天之精”在一定条件下又转化为“先天之精”。“后天之精”具有贮藏、归巢、激活、化生、动用等生命状态或生理过程。“贮藏”的目的是为了“动用”,在“贮藏”与“动用”之间必须经历“归巢”、“激活”和“化生”等过程,故“藏精”主要指人体内调控精的贮藏、归巢、激活、化生、动用等一系列“肾”的生理功能。肾精藏于人体五脏六腑、奇恒之腑等各种脏腑组织之中。“生克之精”主要指能影响“先天之

基金项目:国家自然科学基金资助项目(90709041,30672590,30271562,30371787);国家科技重大基础研究项目(2002CCC00600)和国家科技支撑计划资助项目(2006BAF01B01)和“国家十一五”重大专项(2008ZX10005-007)
联系方式:lihanmin69@126.com,(027)88929180

Copyright © 2009 Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

精"生长发育和调控"后天之精"贮藏、归巢、激活、化生、动用等病理生理过程的精微物质。换言之,对"藏精"发挥"生克制化"调控作用的精微物质统称"生克之精",故"肾藏精"主要包括肾藏生殖之精、骨髓之精、脑髓之精、脏腑之精、生克之精等生理功能。

尽管"精"有广义与狭义之分、先天与后天之别,随所藏脏腑组织的不同和功能的差异又有生殖之精、骨髓之精、脑髓之精、脏腑之精、生克之精的区别,但它们均由"肾"所主宰,故"肾藏精"是指肾主宰人体脏腑组织生长发育或再生修复的精微物质。补肾生精防治相关病证的关键机制是调控脏腑组织的生长发育或再生修复。

虚证的本质是人体生长发育或再生修复能力不足,精虚是人体生长发育或再生修复能力不足的根本之所在,形体衰败是精虚的外在表现,补虚的根本在于恢复、促进、维持人体生长发育或再生修复能力,补肾生精是其基本治疗法则。肾精能转化生成、修复衰败形体,形体得以恢复是精虚得以填补的"金指标"。

2.1 肾藏生殖之精

"人始生,先成精,精成而脑髓生,骨为干,脉为营,筋为刚,肉为墙,皮肤坚而毛发长,谷入于胃,脉道以通,血气乃行"。(《灵枢·经脉》)。父母所藏生殖之精在胎孕期间主宰人体生长发育,故称"先天之精";人体出生后所藏的生殖之精随人体发育而生长盈满,在人体发育至一定的年龄阶段,产生出"天癸",促使女子"任脉通,太冲脉盛,月事以时下",男子"精气溢泻",使人体具有了生育能力,为繁衍下一代生命个体提供物质基础。命门为生殖之精的藏所,即精室,内涵命火,是精与火的聚集体,为水火之宅,居于两肾之间,"其体非脂非肉,白膜裹之,在上七节之旁",且"命门有门户,为一身巩固之关也",男子为精关,女子为产门^[2]。主闭藏而不妄开,因其"藏精气而不泄"。生殖之精涵养化生命火,命门之火温养全身各脏腑组织,维持人体的生命活动,且为脏腑经络化生的原动力,正所谓"阳在外阴之使也,阴在内阳之守也"。因此,精室藏精而为阴,内寓命火,性专温煦而为阳,故命门体阴而用阳,正如张景岳所说"两肾属水有阴阳之分,命门属火在二阴之中"。根据"肾藏精"的理论,生殖之精皆为肾所主藏,有关生殖之精的病证从肾论治有肯定疗效,其中"补肾生精促孕"治疗男性或女性不孕有独特疗效。

干细胞是一类具有自我更新与增殖分化能力的细胞,能产生和自己完全相同的表现型与基因型子细胞。来自父母的精子与卵子结合而成的受精卵,由此获得具有分化成所有脏腑组织的全能干细胞(胚胎干细胞)。故先天之精内涵包括全能干细胞内的全部遗传物

质及其蕴藏的种属特异的发育信息。从功能角度,精的繁衍生殖功能由生殖干细胞完成(包括胚胎干细胞的功能);生长发育功能,与基因控制为主的成体干细胞的增殖分化机制相关,故肾在藏先天之精的基础上,又藏后天之精(包括成体干细胞的功能)。

2.2 肾藏骨髓之精

肾藏精,主骨生髓,髓藏于骨腔内,滋养骨骼,骨的生长发育依赖肾精的滋养。《素问·阴阳应象大论》曰:"肾主骨髓","在体为骨"。《素问·上古天真论》指出:"女子七岁,肾气盛,齿更发长;……四七,筋骨坚,发长极,身体盛壮;……丈夫八岁,肾气实,发长齿更;……四八,筋骨隆盛,肌肉壮满……;七八,肝气衰;筋不能动,天癸绝,精少,肾脏衰,形体皆极"。可见从七童时期开始,随着肾中精气的逐渐充盛,人体出现"齿更"等生长发育的现象。在青壮年阶段,肾中精气充盛,则骨坚且隆盛,肌肉壮满,身体盛壮。中年之后,随着肾中精气的逐渐衰少,形体也衰败而步入老年阶段。由于肾中精气的盛衰能够影响骨的代谢,故骨骼的生长强弱能反映肾中精气的盛衰。肾精充实,则骨髓化生有源,骨骼坚固,强健有力;肾精虚弱,则骨髓乏源,骨骼失养,脆弱无力。《素问·痿论》曰:"肾气热则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿"。由肾藏骨髓之精的理论观点出发,骨质疏松等骨病的病因病机主要是由于各种病因及年老而致的肾精不足,不能充骨养髓,骨骼失养所致。

近些年来的实验研究表明,骨髓间质干细胞(MSCs)是存在于骨髓中的一类多能干细胞,在一定诱导条件下具有向成骨细胞、成软骨细胞、肌细胞、脂肪细胞、神经细胞等多个胚层细胞转化尤其是骨向分化的能力,其作为骨组织工程的种子细胞治疗骨相关疾病及作为载体用于基因治疗显示出良好前景。临床实践中经常会遇到大范围的骨缺损,重建大范围的骨缺损仍是临床治疗面临的一个难题,目前尚无有效的治疗手段,骨髓来源干细胞及其他来源干细胞都可以分化得到成骨细胞,通过将细胞与支架材料结合后移植于受损部位,用于修复骨骼缺损的实验研究首先在小动物体内实现,随后在大动物体内亦得到证实,证明了成体干细胞应用于修复骨缺损的可行性,随后的临床试验研究证明,此方法是治疗骨骼疾病的一种有效方法^[3]。有研究表明,补肾生精法能诱导骨髓间质干细胞定向成骨分化,这是用现代科学技术更完善地阐释补肾生精法的理论依据^[4]。"补肾生精壮骨"对防治骨质疏松症、骨坏死、骨缺损等病证有重大价值。

2.3 肾藏脑髓之精

《内经》虽无骨髓、脊髓与脑髓之明确区分,但已肯定髓上通于脑,脑为髓聚而成,髓为肾中精气化生,故

《灵枢·经脉》曰：“精成而脑髓生”，《灵枢·海论》曰：“脑为髓之海”，《素问·五藏生成》篇曰：“诸髓者皆属于脑”。肾精所生，精足则髓足，所以能作强。精以生神，精足则神强，自多伎巧。病理情况下，髓不足者力不强，精不足者智不多，故《灵枢·海论》曰：“髓海有余，则轻劲多力，自过其度，髓海不足，则脑转耳鸣，胫酸眩冒，目无所见，懈怠安卧。”凡脑髓之病，无不与肾相关。

成体干细胞及其子代细胞移植或动员脑组织内的干细胞被认为是将来治疗神经退行性疾病的有效方法。考虑到人脑结构和功能的复杂性，通过替代疾病中丢失的细胞来恢复损伤的功能听起来是不现实的，然而动物模型研究已证实，神经元替代修复损坏的神经通路是可行的，临床试验研究也证实，在人脑中细胞替代治疗同样能达到症状缓解。人们已对成体干细胞用于治疗帕金森病、中风、肌萎缩性侧索硬化症、亨廷顿舞蹈病，甚至精神分裂症等神经系统疾病及精神疾病进行了大量的研究^[5]。“补肾生精健脑”疗法在大量临床实践的基础上已得到实验研究的证实^[6]。

2.4 肾藏脏腑之精

肾藏于奇恒之腑以外的脏腑组织具有生长发育或再生修复的基本物质统称“脏腑之精”。故《素问·上古天真论》曰：“肾者主水，受五脏六腑之精而藏之”。脏腑组织的生长发育或再生修复和功能维持均有赖于肾所藏“脏腑之精”的滋养，“五脏之阴气，非此不能滋，五脏之阳气，非此不能发”，“肾精耗则诸脏之精亦耗，肾精竭则诸脏之精亦竭”（《杂病源流犀烛·卷十八》）。肾藏脏腑之精是维持脏腑组织健全的根本之所在，“精神内伤，身必败亡。”（《素问·疏五过论》）“百岁五脏皆虚，神气皆去，形骸独居而终矣”（《灵枢·天年》）。故明代著名医家张介宾非常强调脏腑之精与脏腑之形的相互依赖关系，“形者神之体，神者形之用；无神则形不可活，无形则神无以生”（《类经·十九卷·针刺类》）。

现代生物学研究表明，生长发育过程通常是新基因的首次表达，是一种有性过程，而再生修复是一种无性过程，已分化的细胞或未分化的细胞（如干细胞）均起始在已分化的环境中。在再生的过程中，细胞是在已建立的环境中发育，而发育的过程细胞通过分裂来建立细胞环境。再生过程新结构的形成是新细胞分裂、重排和已有细胞重新分化的结果^[7]。到目前为止，大量的研究结果揭示，干细胞不仅存在于骨髓之中，也存在于机体的各种组织和器官中。利用存在于组织和器官中的干细胞治疗临床上的各种疾病的研究，已经广泛展开。一些研究已经表明，发育调控基因在再生过程中也有表达^[8-9]。这是中医学“先天之精”促进“后天之精”的重要科学依据。

成体干细胞是存在于胎儿和成体不同组织内的多潜能干细胞，这些细胞具有自我复制能力，并能产生不同种类的具有特定表型和功能的成熟细胞的能力，能够维持机体功能的稳定，发挥生理性的细胞更新和修复组织损伤作用^[10]。随着成体干细胞研究的深入，研究者观察到成体干细胞可以突破其“发育限制性”，跨系、甚至跨胚层分化为其他类型组织细胞。例如，骨髓来源的干细胞在特定环境中可向肝脏、胰腺、肌肉及神经细胞分化；肌肉、神经干细胞也可向造血细胞分化。

人体组织器官的再生能力以肝再生最为惊人、复杂和奇特。在急、慢性肝病的发生、发展过程中，肝再生与肝损伤在体内多种因素的作用下保持动态平衡，是维持肝功能正常和影响预后的关键机制。实验研究表明，“补肾生髓成肝”至少可通过影响神经-内分泌-免疫网络、骨髓干细胞转化为肝脏细胞和肝内环境（包括调控肝再生的细胞因子、肝内干/祖细胞）等多个途径或机制调控肝再生。临床采用“补肾生髓成肝”治疗急、慢性肝病，提高了临床疗效^[1]。

2.5 肾藏生克之精

中医“生克制化”的调控机制源于《内经》的“阴阳互根”与“阴阳平衡”思想，“阴在内，阳之守也；阳在外，阴之使也”、“阴平阳秘，精神乃治，阴阳离决，精气乃绝”。肾所藏生殖之精、骨髓之精、脑髓之精及脏腑之精均只是人体脏腑组织生长发育和再生修复的“种子”，而决定“种子”发芽、生根、开花、结果则有赖于“阴平阳秘”的“土壤环境”^[1]。我们可以将促进这一过程（生）的阳性精微物质称为“生之精”，而抑制这一过程（克）的阴性精微物质称为“克之精”。肾藏生殖之精、骨髓之精、脑髓之精及脏腑之精要完成人体脏腑组织生长发育或再生修复的生理过程，必须依赖“生克之精”行使“生克制化”的调控机制。“生克之精”影响肾藏精的功能；反之，肾藏精功能异常亦导致阴阳失去平衡，影响“生克之精”行使“生克制化”的调控机制。

多细胞生物的发育需要无数次复杂的高度有序的细胞增殖和分化的过程。建立和维持正确的身体模式的先决条件是细胞间相互作用的协调：包括高度保守的多信号转导系统，接受细胞外信号，其传导入细胞，引发次级信使扩增信号，调整基因表达等一系列复杂过程。在再生的过程中也是如此，激活细胞复制和分化的信号受体和传导分子与其他激活系统没有差别，再生过程受到信号系统的精密调控（包括促进与抑制因素的协同作用），各类分化细胞不仅必须维持正确的相对量，还必须维持正确的相对位置和次序^[7]。

3 既病防变的特色治疗

人体内虽然存在再生修复机制，但在病理情况下，

其再生修复过程常常受到干扰以致不能正常完成。同样存在干细胞(狭义的精),但却有组织再生、纤维化或/和癌变等截然不同的转归。中医再生医学在“既病防变”、“治未病”思想的指导下,研究重点不仅在于如何利用中医药维持或促进机体的正常再生修复,而且更关注如何利用中医药调控再生修复机制以减少或防止机体的异常再生病变^[1]。基于“肾藏精”的脏腑组织再生修复机制,在病理状态下,“形质毁坏”不仅是精亏不足所致,也可由于肾精在贮藏、归巢、激活、化生、动用等一系列过程中任何一个环节发生障碍或紊乱所致。研究维护生机和既病防变的疗效机制有助于揭示“肾藏精”的科学内涵,可以实现中医基础理论的若干突破与创新。

机体损伤和疾病康复过程中受损组织和器官的修复与重建,仍然是生物学和临床医学面临的重大难题。再生医学为解决这些难题应运而生,它是借助于现代科学技术的发展,研究如何使受损的组织器官获得完全再生,或在体外复制出所需要的组织或器官,进行替代性治疗,已成为现代生物学、基础医学和临床医学关注的焦点^[11]。现代再生医学的内涵不断扩大,包括组织工程、细胞和细胞因子治疗、基因治疗、微生态治疗,等。干细胞是近年来再生医学研究及其临床应用中进展最为迅速的领域之一,干细胞在细胞治疗、组织器官修复、发育生物学、药理学等方面都显示出了巨大的发展潜力。

4 “肾藏精”研究的发展趋势

“补肾生精”调控脏腑组织生长发育或再生修复具有多靶点、多途径、多层次、多环节、多时限整体调控的作用机制,具有不可替代的潜在优势,但给研究又带来难以克服的困难。方法学创新是解决这一难题的关键所在,纵观以往有关“肾藏精”和“补肾生精”的研究虽取得了若干进展和积累了大量的资料,但资料系统、结论公认的成果较少,不少研究结果甚至还受到中医学界的质疑和非议。今天只有系统生物学的成熟和飞速发展才给我们提供了将“整体论”与“还原论”完美结合的创新性方法,采用系统生物学方法研究“肾藏精”和“补肾生精”的科学内涵将是主要发展趋势。系统生物学可以将孤立基因水平、蛋白质水平、代谢水平的各种信息的相互作用,各种代谢途径、调控途径、基因、蛋白质和代谢网络,所有的功能模块和系统都偶联整合起来,用以说明生物整体。

采用系统生物学研究思路和方法,致力于探索“信息整合→计算建模→产生假设→观测验证”的“肾藏精”及“补肾生精”调控脏腑组织生长发育或再生修复

的新研究模式,在方法上强调理论与临床、计算与实验的互动与结合。首先,在大规模数据整合基础上建立计算系统模型,突出计算模型对于“肾藏精”及“补肾生精”治疗法则研究的指导作用。其次,在实验方面,则强调基于计算系统模型的预测与假设,从而形成深入“肾藏精”及“补肾生精”治疗法则内涵的、计算与实验的交融。如此有望突破既往研究中“直觉假设→实验→数据分析”研究模式的局限。在海量数据基础上,针对“肾藏精”及“补肾生精”治疗法则的系统内涵,通过“计算”产生假设,通过“实验”验证假设,则一方面能够弥补单纯实验观测方法的不足,降低单纯实验研究的消耗;另一方面,又能够促使系统科学、复杂性科学的理念与方法论深入到“肾藏精”及“补肾生精”治疗法则研究的具体实践中去,最终可以获得“肾藏精”及“补肾生精”治疗法则的相关病理生理过程的基因表达调控图、全局信号网络图和标志性代谢图的总体规划等系统生物学结果。

参考文献

[1]李瀚旻. 中医再生医学概论[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(11): 2309-2312.
[2]葛建立. 命门独为一脏论[J]. 河北医学, 1996, 2(4): 376-378.
[3]Muraglia A, Cancedda R, Quarto R. Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiate in vitro according to a hierarchical model[J]. J Cell Sci, 2000, 113(Pt7): 1161-1166.
[4]李显澎, 范海蛟, 樊粤光, 等. 补肾法诱导骨髓间充质干细胞定向成骨分化的研究进展[J]. 中医药导报, 2007, 13(12): 81-84.
[5]刁佳飞, 王韞芳, 裴雪涛. 成体干细胞及其在再生医学中的应用[J]. 生命科学, 2006, 18(4): 328-332.
[6]李瀚旻. “肝肾同源于脑”与肝肾本质研究[J]. 中医杂志, 2000, 41(2): 69.
[7]齐莉萍, 戈峰. 再生研究与再生医学[J]. 生命的化学, 2003, 23(3): 201-203.
[8]Davies SJ, Fitch MT, Memberg SP, et al. Regeneration of adult axons in white matter tracts of the central nervous system[J]. Nature, 1997, 390(6661): 680-683.
[9]Gardiner DM, Carlson MR, Roy S. Towards a functional analysis of limb regeneration[J]. Semin Cell Dev Biol, 1999, 10(4): 385-393.
[10]Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution[J]. Cell, 2000, 100(1): 157-168.
[11]王正国. 再生医学路还长. 医学研究杂志, 2007, 36(11): 1-2.