

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.14.004

“肾-髓-脑”生物轴理论初探

贺文彬^{1,2,*}, 张俊龙^{1,2}, 陈乃宏^{1,2,3}

(1. 山西中医学院, 山西省高校园区大学街 121 号, 030619; 2. 中医脑病学山西省重点实验室; 3. 中国医学科学院药物研究所)

摘要 《黄帝内经》中关于“肾生髓”理论的论述充分说明了肾、髓、脑之间的生理和病理联系, 脑与肾通过精髓的联系, 勾划出“肾-髓-脑”的统一关系。基于前期研究对“肾-髓-脑”关系进行理论梳理, 并结合肾本质研究成果, 对“肾-髓-脑”生物轴理论的提出进行了初步探讨, 进而提出补肾中药的作用靶点应该在“肾”, 确认通过“肾生髓”对“脑”发生作用这一研究思路。

关键词 肾-髓-脑相关理论; 生物轴; 肾生髓; 肾本质

“肾生髓”是中医学重要观点之一, 肾主藏精生髓, 髓又上通于脑, 脑为髓海, 府精神明, 才可作用强力, 多能精巧。虽然脑与五脏均有联系, 但与肾的关系最为密切。中医临床以补肾填精法作为防治小儿脑发育不良或老年退行性脑病的基本原则, 在此基础上结合痰浊瘀血等“毒损脑络”病机进行辨证治疗^[1], 这种理论认识和临床实践对于说明脑与肾之间的密切联系更具有实际意义。本研究基于前期研究^[2-4]对“肾-髓-脑”关系进行理论梳理, 并结合中西医结合肾本质研究成果, 对“肾-髓-脑”生物轴理论进行初步探讨。

1 “肾-髓-脑”相关的理论联系

基于“肾生髓”理论的“肾-髓-脑”相关理论可以追溯到中医学的经典著作《黄帝内经》, 如《素问·逆调论》曰“肾不生髓则髓不能满”; 《素问·五脏生成》曰“诸髓者, 皆属于脑”; 《灵枢·海论》曰“脑为髓之海”。此外, 《素问·灵兰秘典论》曰“肾者, 作强之官, 伎巧出焉”, 从本质上讲, 作强之功赖于髓充骨及脑, 髓充足而伎巧之所由出, 实为脑中元神之用。故脑与肾通过精髓的联系, 以成“作强”“伎巧”之功^[5], 并由此勾划出“肾-髓-脑”的统一关系。

《素问·宣明五气论》提出“肾藏志”。志,

记忆也。历代医家对此多有论述, 如唐容川在《医经精义》中说“盖髓者, 肾精所生, 精足则髓作。髓在骨内, 髓作则骨强, 所以能作强, 而才力过人也。精以生神, 精足神强, 自多伎巧。髓不足者力不强, 精不足者智不多”, 并认为事物之所以“不忘, 赖此记性, 记在何处, 则在肾精, 盖肾生精, 化为髓, 而藏之于脑中”; 在《中国医药汇海》中又提出, “人力才力均出于脑, 而脑髓实由肾主之, ……脑髓生于肾精, ……精足则髓足, 髓足则脑充, 伎巧之所以出, 故肾为作强之本也”。这些论述明确提出了“人之记忆、智慧与由其产生的伎巧皆源于肾精, 而由脑发出”的观点。

2 从形态学和行为学证据看“肾-髓-脑”相关

肾为先天之本, 肾精充盈是脑的形成、发育、功能发挥及维持人体精神活动与行为活动的物质基础。有学者用形态学实验探讨了肾与脑之间的密切关系, 证明恐伤母鼠肾精, 可以导致子代鼠脑超微结构的变化, 这为“肾-髓-脑”的认识提供了现代形态学依据^[7-8]。研究表明, 受惊吓伤肾大鼠可导致脑部神经细胞核内、核外许多空泡形成, 而且有大空泡出现, 坏死溶解形成裸核; 肾亏脑失充盈, 可以导致行为异常、行为活动力低下等一系列病理改变^[9]。脑与肾的这种密切关系正反映了中医脑主导下的五脏为中心的整体生理观, 提示肾精的盛衰不仅影响肾的发育, 也影响到髓的充盈和脑的功能, 而“肾生髓”理论不但可指导中医临床补肾生髓健脑的治疗, 也是现代中医学延缓衰老、预防

基金项目: 国家自然科学基金(81273629); 山西省回国留学人员科研资助项目(2013-134)

* 通讯作者: hewenbin@139.com

和治疗神经退行性疾病的主要理论依据。

3 基于肾本质研究成果的“肾-髓-脑”生物轴理论

在中医藏象理论的现代研究中,肾本质研究一直都是比较活跃和颇有建树的领域之一。目前较为成熟的研究表明,肾本质可能位于神经-内分泌-免疫(NEI)网络的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,并由此推断出补肾中药的作用靶点可能在 NEI 网络的调控中枢——下丘脑^[1]。肾本质的研究成果将补肾中药的调控点定位于下丘脑,这是由于下丘脑对垂体和各靶腺轴具有负反馈抑制作用,以此维持神经内分泌系统的平衡和机体内环境的稳态。这种负反馈机制是通过肾上腺分泌的糖皮质激素反作用于下丘脑的糖皮质激素受体而得以实现。在 HPA 轴所分泌的多种激素中,糖皮质激素是最为重要的激素之一,其通过分布于脑的糖皮质激素受体和盐皮质激素受体来发挥中枢作用。糖皮质激素受体分布于脑的各个部位,既往研究认为,糖皮质激素受体和盐皮质激素受体在下丘脑的促肾上腺皮质激素释放激素神经元和垂体的促皮质激素细胞分布密度最高,这可能是 1997 年提出的肾本质研究将补肾中药作用靶点定位于下丘脑的最直接的生物学依据^[1]。但时隔仅仅 1 年,荷兰莱顿大学的 De Kloet 等人在著名的神经内分泌杂志 *Endocrine Reviews* 上撰文指出,脑中糖皮质/盐皮质激素受体分布密度最高的部位并非下丘脑,而是在对学习和记忆过程具有重要作用的海马结构,并且海马是调控 HPA 轴的更高级中枢^[2]。

HPA 轴是神经内分泌系统的高级整合中枢,对于实现内环境的恒定十分重要。内环境恒定是指机体的功能波动不超过一定的范围,而并非一成不变。内环境恒定学说认为,内环境的恒定是有机体得以自由和独立存在的前提。事实上,机体内部的各种生理活动总是处于不断地波动中,机体又会对这种波动进行有效地调控,允许其在正常的范围内变化,一旦这种波动超出正常范围,或者机体失去对某种波动的有效控制,破坏了内环境的恒定,机体的稳态失调,就会发生疾病^[3]。这与中医学对健康与疾病的认识是一致的。中医理论认为,机体阴阳双方在彼此消长的动态过程中保持相对的平衡,人体才能保持正常的运动规律;平衡是维持生命的手段,“阴平阳秘”是健康的标志;阴阳双方在机体所允许范围内的消长变化体现了人体动态平衡的生理活动过程,如果这种消长关系超过了生理

限度,便会出现阴阳某一方面的偏盛或偏衰,于是人体生理动态平衡失调,疾病就由此而生。NEI 网络系统通过其分泌的各种神经递质、神经调质或者细胞因子等,以多途径、多靶点、全方位的调控方式维持着机体内环境的恒定。而“肾”在中医理论中被誉为“先天之本”,肾阴、肾阳为一身阴阳之根本,二者相互制约、相互依存、相互为用,保持着肾中阴阳的平衡,同时也维护着机体各脏阴阳的相对平衡,使机体处于“阴平阳秘”的健康状态。

综上所述,我们是否可以提出这样的假设:补肾中药对脑的作用可能是通过作用于海马-下丘脑,进而调控 NEI 网络,调动机体内源性生物活性物质来实现的;而“髓”的物质基础可能就是某种或者某一系列由 NEI 网络分泌的生物活性物质。这也恰好与指导补肾健脑的中医理论“肾生髓,髓上充于脑,脑为髓海”暗合。同时我们也有理由推论,“肾-髓-脑”可能做为一条生物轴,在机体内承担着与现代科学所谓的神经内分泌系统相类似或者相一致的功能调控作用。

4 “肾-髓-脑”生物轴理论研究思路

在“肾-髓-脑”生物轴理论中,肾和脑之间通过“髓”相联系,因此补肾中药的作用靶点应该在“肾”,通过“肾生髓”对“脑”发生作用。《黄帝内经》就已提出“脑居于颅内”,虽然历代中医学家对于脑的认识仅停留在文字描述上,对脑的功能仅有模糊的理解,但是“脑居于颅内”这一论点说明中医学的脑与现代医学的脑并无区别。基于以上假设,我们在前期研究中采用中药血清药理学方法,结合现代生物技术,分别从促进神经细胞增殖和拮抗脑内含量最为丰富的兴奋性氨基酸——谷氨酸神经毒作用的角度,对经典的补肾复方进行了体外筛选,并成功筛选出了具有神经保护作用的有效组分^[2-4]。根据现代药物代谢动力学,任何药物的作用都是经过肠道代谢进入血液循环而发挥药理作用的。中药也不例外。事实上在我们的研究中真正起作用的也是补肾中药作用机体后分离所得的血清。那么根据“肾-髓-脑”生物轴理论并结合血清药理学和血清化学思想,我们有理由认为,“髓”的物质基础很有可能就是补肾中药作用于机体后,血清中的某一种或者某一组具有生物活性的内源性物质,这个思路或可为中医学精华理论的现代科学诠释提供可行性路径。

参考文献

- [1] 苏芮, 韩振蕴, 范吉平, 等. “毒损脑络”理论在阿尔茨海默病中医研究领域中的意义 [J]. 中医杂志, 2011, 52(16): 1370-1371.
- [2] 贺文彬, 张俊龙, 陈乃宏, 等. 补肾方含药血清拮抗谷氨酸兴奋性神经毒作用及其机制的初步研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(4): 28-32.
- [3] 贺文彬, 张俊龙, 陈乃宏, 等. 补肾方含药血清促进 PC12 细胞增殖及其拮抗谷氨酸神经毒作用的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(3): 184-188.
- [4] 贺文彬, 张俊龙, 陈乃宏, 等. 补肾方含药血清对谷氨酸诱导凋亡的 PC12 细胞胞浆内游离钙浓度及钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II 磷酸化的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(10): 755-758.
- [5] 贺文彬, 郭蕾, 张俊龙. 阿尔茨海默病与帕金森病共性证候要素研究的可行性探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(12): 1473-1476.
- [6] 贺文彬, 郭蕾, 张俊龙. 基于阴阳和系统论研究脑退行性疾病异病同证机制的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 873-876.
- [7] 王米渠, 曾祥国, 马向东, 等. 恐伤肾造模对子代鼠脑超微结构观察 [J]. 成都中医药大学学报, 1996, 19(12): 37-39.
- [8] 王米渠. 试论“肾通于脑”的信息神经观 [J]. 长春中医学院学报, 1997, 13(6): 1-2.
- [9] 胡聪, 曾祥国, 王米渠. 试论“肾通于脑”的物质基础 [J]. 长春中医学院学报, 1997, 13(3): 1-3.
- [10] 沈自尹. 从肾本质研究到证本质研究的思考与实践 [J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(4): 4-7.
- [11] 沈自尹. 肾阳虚证的定位研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 50-52.
- [12] DeKloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease [J]. Endocrine Reviews, 1998, 19(3): 269-301.
- [13] 韩济生. 神经科学纲要 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993: 1278.

Preliminary Exploration on Kidney-Marrow-Brain Biological Axis Theory

HE Wenbin^{1,2,3}, ZHANG Junlong^{1,2}, CHEN Naihong^{1,2,3}

(1. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shanxi Province, 030619; 2. Shanxi Province Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Encephalopathy; 3. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences)

ABSTRACT Discussion on theory that kidney produces marrow in Huangdi Neijing fully illustrates the physiological and pathological relationship among the kidney, marrow and brain, as well as brain related with kidney through quintessential marrow, and traces out the unitive relationship of kidney-marrow-brain. This paper proposes a theory carding to the relationship of kidney-marrow-brain based on the previous studies and makes a preliminary discussion about it combined with the research results of kidney essence. It puts forward kidney-marrow-brain biological axis theory, and thinks that the targets of Chinese medicines which invigorate the kidney should be at the kidney. This paper also confirms since “kidney produces marrow”, kidney has effects on “brain”.

Keywords kidney-marrow-brain related theory; biological axis; kidney produces marrow; kidney essence

(收稿日期: 2015-03-17; 修回日期: 2015-04-13)

编辑: 崔京艳

欢迎邮购《中医杂志》

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 (缺 5、6 期) - 2013 年每册 9.80 元, 2011 - 2013 年合订本 (每年 4 本), 每年 280 元, 2014 年合订本 (共 4 本) 400 元。《中医杂志》2006-2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700, 电话: (010) 64014411-3036

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951-1986 年 (4 张光盘) 480 元; 1987-1994 年 (1 张光盘) 260 元; 1995-2004 年 (1 张光盘) 280 元; 2005-2013 年 (1 张光盘) 300 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632; 网址: <http://www.jtcm.net.cn>