

基于干细胞的“脏腑之精”理论内涵研究

张 进¹ 徐志伟^{1*} 史亚飞¹ 丁富平²

(1. 广州中医药大学基础医学院, 广东省广州市番禺区大学城外环东路 232 号, 510006;

2. 广州中医药大学护理学院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30500645)

* 通讯作者: xuzw@gzhtcm.edu.cn

[摘 要] 根据前期提出的“干细胞具先天之精属性, 是先天之精在细胞层次的存在形式”, 认为脏腑之精不只是来自后天之精, 而是由先天之精与后天之精结合而成, 总由肾所藏。脏腑之精催动各脏腑自身发育成熟。正常脏腑之精的功能体现在干细胞不同发育阶段的后代参与自身的更新以维持稳定的状态; 损伤情况下, 作为脏腑之精的干细胞对自身有修复作用, 并可在各脏腑之间相互转输起全身性修复作用。

[关键词] 干细胞; 脏腑之精; 肾精; 脏腑学说

《素问·上古天真论》言:“肾者主水, 受五脏六腑之精而藏之。”首次出现“脏腑之精”的概念。具体可理解为: 精构成胚胎后则随着人的形体发育而藏于肾中(称为先天之精), 并受到后天获得的水谷之精(称为后天之精)的充养而不断充盛。水谷之精输送到各脏腑之中, 则为脏腑之精。如此确立了“脏腑藏精”的概念^[1]。

1 脏腑之精的内涵

1.1 脏腑之精的功能

主要的中医典籍和教材, 均与《黄帝内经》描述一致, 认为脏腑之精属水谷之精。脏腑之精由水谷化生, 可在脏腑之间流转输注, 主要由肾所受而藏之。《素问·五脏别论》云:“五脏者, 藏精气而不泻也。”《灵枢·本神》云:“五脏主藏精者也, 不可伤, 伤则失守而阴虚, 阴虚则无气, 无气则死矣。”故五脏主藏精。精藏于脏腑之中, 则为脏腑之精, 对脏腑起濡润作用。《素灵微蕴·藏象解》说:“津入于肺, 液入于心, 血入于肝, 精入于肾, 是为五脏之精。”脏腑之精所化之气, 则为脏腑之气, 简称“脏气”。心气由心精(血)所化, 肝气由肝精(血)所化, 肺气由肺精(津)

所化, 脾气由脾精(水谷之精)所化, 肾气由肾精所化。如《侣山堂类辨》说:“五脏主藏精者也, 是三阴之气(此指五脏之气)生于五脏之精。”脏气是脏腑之精的功能体现, 其运行不息推动和调控着脏腑的功能活动。因此, 脏腑之精与脏气是形态与功能的关系。

1.2 脏腑之精与肾精的功能联系

肾精与肝: 主要体现在肝肾精血同源。肝藏血, 肾藏精。《张氏医通·诸血门·诸见血证》说:“气不耗, 归精于肾而为精; 精不泄, 归精于肝化清血。即肾精化为肝血。”《素问·上古天真论》说:“肾受五脏六腑之精而藏之”。封藏于肾中的精气, 也需要依赖于肝血滋养而保持充足。肾精与肝血, 一荣俱荣, 一损俱损, 同盛同衰, 休戚相关, 二者相互滋生, 相互转化, 肾精养肝血, 肝血滋肾化精。故此“肝肾同源”亦即“精血同源”。

肾精与心: 主要体现在心肾相交, 精血互化, 精神互用。精和血都是维持人体生命活动的必要物质, 精血之间可以互生互化。心主血, 肾藏精, 心肾精血之间也存在着相互资生、相互转化的关系, 这为心肾相交奠定了物质基础。马培之说:“心主藏神,

经验基础的复杂美学, 强调以方证理论为核心进行中医的继承, 推进以方证理论为内涵, 引入实验检验方法的中医现代研究, 坚持“读经典, 做临床”的传统中医发展根本模式, 以使中医的经典特色和临床效益得到更好的巩固和发展。

参考文献

- [1] 邱仁宗. 科学方法和科学动力学[M]. 2 版. 北京: 高等教育出版社, 2006: 1-18.
- [2] 方韬译注. 山海经[M]. 北京: 中华书局, 2009: 25.

- [3] 王阶, 熊兴江. 方证对应特征探讨[J]. 中医杂志, 2010, 51(3): 200-203.
- [4] 王永炎. 读经典做临床是培养优秀中医临床人才的重要途径[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(5): 385-386.
- [5] Cartwright N. The Dappled World: A Study of the Boundaries of Science[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1999: 6-15.
- [6] 李醒民. 科学论: 科学的三维世界[M]. 北京: 中国人民大学出版社, 2010: 397-398, 464-485.

(收稿日期: 2011-09-28; 修回日期: 2011-12-16)

[编辑: 黄 健]

肾主藏精。精也者,神之依,如鱼得水。”因此,心肾精神互用,亦为心肾相交之义。

肾精与脾:主要表现为相互资助,相互促进,先后天之间相互依赖。脾与肾的关系是后天与先天的关系。脾为后天之本,肾为先天之本,两者相互资助,相互促进,缺一不可。《景岳全书·论脾胃》说:“人之始生,本乎精血之源;人之既生,由乎水谷之养。非精血,无以立形体之基;非水谷,无以成形体之壮。……是以水谷之海本赖先天为之主,而精血之海又必赖后天为之资。”故人体生命活动之根本,系于脾、肾两脏。脾运化水谷精微,化生气血,为后天之本;肾藏精,源于先天,主生殖繁衍,为先天之本。先天与后天又相互资生,脾的运化,必须借助肾阳的温煦蒸化,始能健运;肾中精气,又赖脾运化的水谷精微补充,才能不断充足。《血证论·阴阳水火论》所说:“人之初胎,以先天生后天;人之既生,以后天生先天。”亦是说明先后天之间的相互依赖关系。

肾精与肺:肾为原气之根,对肺进行激发、推动和摄纳而参与呼吸过程。从肾与呼吸的关系来看,肾为原气之根,原气由禀受于父母的先天之精所化,源于肾精,实为肾间动气,或肾气,是人体中最根本、最重要的一种气。肾通过潜藏于内的原气对肺进行激发、推动和摄纳而参与呼吸过程,以保证肺能有效地呼浊吸清。明代孙一奎指出:“呼吸者,根于原气,不可须臾离也。”

2 脏腑之精与肾精的主从隶属关系

五脏功能为藏而不泄,故五脏功能上均藏各自脏腑之精故脏腑之精应包含心、肝、脾、肺、肾五个脏器功能系统的各脏之精,此概念已包含肾精之意,主要是指前述所分析的肾藏生殖之精,因此,可以认为,肾精是脏腑之精的一部分。

可肾脏又能“受五脏六腑之精而藏之”,肾脏之精与其他各脏之间表现为肝肾精血同源或为心肾精血互化、精神互用,或为脾肾先后天之间相互资助、相互促进与相互依赖,或为肾精所化之肾气有对肺进行激发推动之功,这些内涵均说明,中医理论认为,五脏之精由肾所藏,总称为肾精。

因此,肾脏之精本属脏腑之精,而脏腑之精又由肾精所藏,这两个概念之间就存在着相互主从关系与互为隶属关系。综合分析中医理论中脏腑之精与肾精的概念与功能,脏腑之精由脏腑结合后天之精所生,而脏腑本身由先天之精所生所化,脏腑之精与先天之精的内涵之间有何联系,为何出生之后先天

之精就从其他四脏消失而独由肾脏所藏?因此,我们认为,中医学中关于脏腑之精的理论,还没有明确分清其与先天之精及肾精这两个概念之间的内涵及其相互关系。

3 从先天之精与干细胞相关看脏腑之精的内涵

本研究从干细胞角度,来理解先天之精、脏腑之精与肾精的关系。

3.1 先天之精与干细胞相关理论

干细胞是一类具有自我更新与增殖分化能力的细胞,能产生表现型与基因型和自己完全相同的子细胞。干细胞还具有可塑性,能跨胚层转分化。干细胞在组织工程、治疗组织坏死性疾病及作为基因治疗的载体等方面有巨大的应用价值。我们前期将干细胞的特性与中医理论中的精气学说进行比较分析,探讨与干细胞相关的中医学基础理论。根据干细胞的研究进展,发现从精的先天与后天两大来源,以及精的繁衍生殖、生长发育、生髓化血、濡养脏腑四大功能角度看,精与干细胞都有较大的相关性,尤其是先天之精,与干细胞直接相关。从精的来源角度,先天之精,即禀受于父母的生殖之精,来自父母的精子与卵子结合而成的受精卵,此即全能干细胞,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。从功能角度看,精的繁衍生殖功能由生殖干细胞完成;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理相关;生髓功能,与骨髓腔内骨髓干细胞及脑髓中神经干细胞相关;主骨功能,与骨髓间充质干细胞相关;化血功能,完全由造血干细胞执行。故我们认为,干细胞与先天之精密切相关,并提出干细胞具先天之精属性,是先天之精在细胞层次的存在形式^[2-3]。

3.2 从生长发育过程看脏腑之精必然含有先天之精

禀受于父母的先天之精逐渐发育,形成人体各脏腑系统。从干细胞角度看,受精卵作为全能干细胞,早期发育形成胚胎干细胞,它具有分化发育成三个胚层所有种类细胞的能力。胚胎在母体中依赖母体的营养而成长,胚胎干细胞分化成人体各个部位的干细胞,再分化成前体细胞或祖细胞,最终分化为各器官组织的终末细胞。从整体过程上看,一个全能干细胞,最终发育成独立的个体,此即先天之精形成的过程,其内涵已蕴藏于人体的五个脏腑功能系统。

干细胞在生后以成体干细胞形式作为先天之精

继续存在,在生、长、壮、老、已过程及损伤修复过程中起很重要的作用。各脏腑之中必然存在着干细胞,即先天之精。随着 10 年来干细胞生物学的发展,人体各脏腑中分别都发现了存在成体干细胞的证据。最早发现在终身具有造血机能的骨髓中存在骨髓干细胞,其主要成分造血干细胞已在临床广泛运用,用于治疗血液系统疾病及自身免疫性疾病等^[4-5]。肝脏中有肝干细胞^[6],心脏也有心肌干细胞存在的证据^[7-9],尽管其数量很少。脑中齿状回与室管膜下区存在神经干细胞^[10-11]。人体表皮的新陈代谢速率很快,是因为其中存在着表皮干细胞^[12-13],肠道也存在着肠道上皮干细胞,位于小肠上皮的隐窝内^[14-15],胰腺也有胰腺干细胞^[16]。

越来越多的证据表明,在人体各部分都存在着相对静息状态的成体干细胞,根据精气学说与干细胞,及先天之精相关理论,出生后人体的各脏腑系统中必然存在着先天之精,这是脏腑之精必不可少的组成部分。

3.3 从干细胞在各脏腑中的功能分析脏腑之精含有先天之精的内涵

生理情况下先天之精维持脏腑功能的稳定。人体各脏腑内的干细胞与其调控体系形成很稳定的平衡状态,干细胞及其不同发育阶段的前体细胞保持着整体稳定的维持与更新功能,保证身体的正常细胞更新。如成体内存在干细胞的最明显证据是正常组织动力学的维持,以血液细胞最为典型。中性白细胞寿命一般为数小时,血小板的寿命为几天,红细胞的寿命为几个月,许多淋巴细胞可以生存几年时间。在长达数十年的生命中,不断有大量的血细胞产生,从生理角度讲,在出生或成熟时血中祖细胞一成不变是不可能的,这是造血干细胞存在的证据。生理情况下,不同组织的干细胞以不同的速度产生多种类型的细胞以实现整体状态的稳定。脏腑之精离不开先天之精。

甚至许多脏腑的终末分化细胞也保持了先天之精的部分能力,即具有干细胞的分裂能力,维持器官的正常稳定体系。这是脏腑之精具有先天之精内涵的最直接的证据。一个较有意义的发现就是肝脏的再生。正常的肝脏更新其实是由成体肝细胞本身来完成的,而不是由肝内干细胞完成。Ponder 等^[17]证明,成年动物正常的肝脏更新主要是由肝细胞自身,而非干细胞的原位细胞分裂来介导的。将 60% 以上的肝脏部分切除后,残余的肝脏依然能再生出整

个肝脏。肝脏的部分切除就是将特定肝小叶完整切除,而不伤及剩余小叶。尽管切掉的小叶永远不会再长出来,但是剩余小叶将生长,来代偿切除小叶的体积,这个过程会在 1 周内完成。以胸苷标记研究显示,剩余肝脏内几乎所有的干细胞将分裂 1 或 2 次,使细胞数目在 3~4 天内恢复如初。据此我们认为,脏腑之精是由各脏自身先天之精结合后天之精而生,先天之精是脏腑之精的基本组成与不可缺少的一部分。

病理情况下,先天之精功能激活,维持脏腑的自我修复。在机体损伤情况下,干细胞的组织修复潜能被激活,实践先天之精的功能,维持脏腑的自我修复,保证人体各脏腑整体功能的维持。干细胞生物学最大的发现就是各组织内的干细胞在损伤情况下可以被激活而起到修复作用。故体外培养各组织内的成体干细胞用于组织修复是再生医学最重要的研究方向。特别是对那些终末分化细胞分裂与更新能力较弱的重要器官如心、脑,以干细胞移植来修复、替代、新生组织细胞,意义尤其重大。

激活干细胞的信号来自损伤局部组织特异的微环境,它们能诱导干细胞分化为成体细胞,如肌肉损伤后肌肉干细胞的激活与修复,皮肤损伤后,表皮干细胞与真皮多能干细胞的激活与分裂。如前述,肝细胞本身具有分裂能力,但在肝脏修复过程中,特别是肝实质细胞发生严重损伤而大部分坏死和(或)摄入大量肝毒性物质时,肝细胞无法有效再生,此时肝干细胞依赖性再生就发挥着重要作用。许多研究证实,位于小叶间胆管及 Hering 管的卵圆细胞就是肝干细胞^[18],它既可向肝细胞分化又可向胆管细胞分化^[19-20],在小鼠肝脏移植中可转化为肝细胞^[6]。因此,肝干细胞和成体肝细胞分别具有不同层次的修复潜力,这是肝本脏先天之精的表现形式,是脏腑之精的重要内涵。

从干细胞的转分化理解脏腑之精的转输。肾“受五脏六腑之精而藏之,故五脏盛,乃能泻”。先天之精与后天之精共同转化成五脏六腑之精,各脏腑之精在维持脏腑各自活动的前提下,富余之精由经脉的转运而藏之于肾,此即肾“受五脏六腑之精”而藏之意。另外还提示,肾精和五脏六腑之精在贮藏、转输、相互调节方面是动态的、多向性的。“泻”即输送,输送的物质既包括后天水谷之精,也包括先天之精。干细胞的转分化能力,即是脏腑之精转输的直接体现。

干细胞具有转分化能力,可在各脏腑之间相互运输与转化,起自我更新及损伤后修复作用。近10年来,这方面的研究进展很快,新发现层出不穷。前已阐述,骨髓干细胞是肾精生髓的直接代表,研究发现,骨髓干细胞可参与到人体肝、心、脑、肠、肌肉等部位损伤的修复过程当中。

越来越多的超出人们想象的转分化现象说明人体的许多成体干细胞都具有类似胚胎干细胞的全能性,它们可以跨胚层转分化为相应的终末细胞。我们认为,作为先天之精的干细胞在人体内有着精的共同属性,具有构成人体和维持生命活动的基本物质属性,因此,当然能在各组织器官间相互转化。干细胞转分化的中医学理论基础即在于脏腑之精的动态转输与调节。转分化现象为干细胞的“先天之精”理论提供了更充分的依据,也直接证明了脏腑之精不可能独为后天之精,先天之精是脏腑之精的形成基础。

4 脏腑之精内涵的新见解

基于上述阐述,我们认为,脏腑之精是在先天之精基础上由各脏腑中先天之精与后天之精相结合而形成,由肾所藏所主,总属肾精。肾本脏之精为生殖之精,属脏腑之精之一。脏腑之精催动各脏腑自身发育成熟。正常脏腑之精的功能体现在通过干细胞不同发育阶段的后代参与自身的更新以维持稳定的状态;损伤情况下,作为脏腑之精的干细胞对自身有修复作用,并可在各脏腑之间相互传输中起全身性修复作用。

参考文献

- [1]王新华. 中医基础理论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:211.
- [2]张进,徐志伟,陈群,等. 干细胞与中医基础理论中的先天之精学说[J]. 中国临床康复, 2006, 10(7):189—192.
- [3]张进,徐志伟. 补肾法诱导间充质干细胞向神经方向分化研究[J]. 现代医院, 2004, 4(9):15—17.
- [4]To LB, Haylock DN, Simmons PJ, et al. The biology and clinical uses of blood stem cells[J]. Blood, 1997, 89(7):2233—2258.
- [5]Ho AD, Young D, Maruyama M, et al. Pluripotent and lineage-committed CD34⁺ subsets in leukapheresis products mobilized by G2CSF, GM2CSF vs. a combination of both [J]. Exp Hematol, 1996, 24(13):1460—1468.
- [6]Matsusaka S, Toyosaka A, Nakasho K, et al. The role of oval cells in rats hepatocyte transplantation[J]. Transplantation, 2000, 70(3):441—446.
- [7]Linke A, Muller P, Nurzynska D, et al. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(25):8966—8971.
- [8]Urbanek K, Rota M, Cascapera S, et al. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium improving ventricular function and long-term survival[J]. Circ Res, 2005, 97(7):663—673.
- [9]Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration[J]. Cell, 2003, 114(6):763—776.
- [10]McKay R. Stem cells in the central nervous system[J]. Science, 1997, 276(5309):66—71.
- [11]Shen Q, Goderie SK, Jin L, et al. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells [J]. Science, 2004, 304 (5675): 1338—1340.
- [12]Brouard M, Barrandon Y. Controlling skin morphogenesis: hope and despair[J]. Curr Opin Biotechnol, 2003, 14(5):520—525.
- [13]Watt F M. The stem cell compartment in human interfollicular epidermis[J]. J Dermatol Sci, 2002, 28(3):173—180.
- [14]Potten C S, Booth C, Pritchard D M. The intestinal epithelial stem cell: the mucosal governor[J]. Int J Exp Pathol, 1997, 78(4):219—243.
- [15]Bjerknes M, Cheng H. The stem-cell zone of the small intestinal epithelium. II Evidence from paneth cells in the newborn mouse[J]. Am J Anat, 1981, 160(1):65—75.
- [16]Lechner A, Habener JF. Stem/progenitor cells derived from adult tissues: potential for the treatment of diabetes mellitus[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003, 284(2):259—266.
- [17]Ponder KP. Analysis of liver development, regeneration, and carcinogenesis by genetic marking studies[J]. FASEB J, 1996, 10(7):673—682.
- [18]Fausto N, Lemire JM, Shiojiri N. Cell lineages in hepatic development and the identification of progenitor cells in normal and injured liver[J]. Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 1993, 204(3):237—241.
- [19]Sirica AE, Mathis GA, Sano N, et al. Isolation, culture, and transplantation of intrahepatic biliary epithelial cells and oval cells[J]. Pathobiology, 1990, 58(1):44—46.
- [20]Sirica AE. Ductular hepatocytes. Histol [J]. Histopathol, 1995, 10(2):433—456.

(收稿日期:2010-12-09;修回日期:2011-08-11)

[编辑:李 巍]