

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.24.003

基于 Klotho 基因的生物学效应 探讨“肾藏精”的科学内涵

王长江^{1,2}, 王平^{*}, 王小琴³, 邹新蓉³

(1. 湖北中医药大学老年医学研究所, 湖北省武汉市洪山区黄家湖西路 1 号, 430065; 2. 湖北省荣军医院; 3. 湖北省中医院)

摘要 Klotho 基因是一种与抗衰老有关的基因, 该基因对人体衰老、生长发育、生殖、骨及脂类代谢等均具有重要作用。Klotho 基因的生物学效应与中医学“肾藏精”理论有着众多相近之处, 如主生长发育、主生殖、主水液代谢、主骨代谢等。从该基因的生物学效应探讨 Klotho 基因与肾精的关系, 认为 Klotho 基因是肾精的重要成分。

关键词 Klotho 基因; 肾藏精; 肾精; 生物学效应

沈自尹院士对“肾”本质进行了深入的研究, 阐述了肾阳虚的科学内涵为气、血、阴、阳的物质基础提供了研究方向和方法^[1], 但是关于“肾精”的科学研究目前仍存在一定的难题。有学者从端粒酶、干细胞等多方面进行了探讨^[2-3], 丰富了“肾精”的科学内涵, 但是均无法全面地阐述“肾精”的作用。自从 1997 年抗衰老的 Klotho 基因^[4]被发现, 便成为了学术界的一个研究热点, 涉及到衰老、干细胞、肾脏、心血管、神经、呼吸、消化、内分泌和骨、矿物质代谢等多个领域。我们前期研究使用黄芪、淫羊藿^[5], 其他学者使用冬虫夏草、黄精^[6-7]等补肾药物均可以上调 Klotho 基因表达, 改善病情。因此, Klotho 基因的发现对理解“肾精”理论提供了进一步的线索。本文拟从 Klotho 基因的生物学效应探讨“肾精”的科学内涵。

1 Klotho 基因的结构及效应

小鼠的 Klotho 基因全长约 50kb, 有 5 个外显子和 4 个内含子, 人和小鼠均定位于染色体的 13q12, 大鼠基因定位于染色体 12q12。大鼠和小鼠有 93% 的同源性, 人和大鼠有 83% 的同源性, 人和小鼠有 80% 的同源性^[8]。转录产物约 5.2kb, 生成 2 种转录产物, 分别是跨膜型和分泌型 Klotho 基因蛋白。跨膜型 Klotho 基因蛋白由 1014 个氨基酸组成, 分泌型 Klotho 基因蛋白由 550 个氨基酸组

成^[9]。跨膜型 Klotho 基因位于细胞质膜, 编码 1 型单跨膜糖蛋白, 分为 α 、 β 和 γ 三种。 α -Klotho 基因主要在肾脏远曲小管和脑脉络膜表达, 还在近端小管、甲状旁腺、卵巢、睾丸和胎盘、主动脉外膜表达。 β -Klotho 基因主要在肝、脾、肾、消化道、脂肪表达, 而 γ -Klotho 基因则主要在肾、皮肤、眼表达。这三种基因均能与成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 形成受体复合物^[10]。 α -Klotho 基因调节钙、磷和维生素 D 代谢; β -Klotho 基因调节胆汁酸、糖和胆固醇的代谢^[11]; γ -Klotho 基因具体作用不明确, 但有研究表明其下降可以引起 α -Klotho 基因的下降, 代偿性的诱导 β -Klotho 基因表达的增加, 通过人端粒酶逆转录酶 (hTERT) 使人结肠上皮细胞永生^[12]。分泌型 Klotho 基因则通过多种效应产生抗衰老的作用^[13]。

2 肾精的病理、生理作用与 Klotho 基因生物学效应的关系

2.1 肾藏精, 主生长发育

精是构成人体和维持人体生命活动的最基本物质, 是生命之源。《素问·金匱真言论》曰“夫精者, 身之本也。”《灵枢·本神》曰“是故五脏者, 主藏精。”《素问·六节藏象论》曰“肾者, 主蛰, 封藏之本, 精之处也。”五脏均可以藏精, 但是肾所藏之精最为重要, 因为肾的其他生理功能, 如主生长发育, 主骨生髓、纳气等均依靠肾精的作用方能正常发挥其效应。老年人肾精不足, 则肾阴肾阳亦虚, 无以化生肾气, 肾气虚衰则五脏六

基金项目: 国家自然科学基金 (81130064)

* 通讯作者: pwang54@aliyun.com, (027) 68890008

腑生化功能减退, 出现一系列衰老的表现^[13]。有研究发现, 胚胎期小鼠没有 Klotho 基因表达, 其表达始于出生后第一天并贯穿小鼠整个生命周期^[14]。而新近有研究发现, Klotho 基因在胎肝也有表达^[15]。正常的小鼠寿命大约在 30 个月左右, 而纯合子 Klotho 基因突变鼠 (kl/Kl)、杂合子子代鼠 (Kl/+) 和同窝的野生型鼠在最初的生长状况相同, 但是 4 周后 kl/Kl 鼠开始出现生长发育缓慢、动作缓慢、消瘦和驼背, 8~9 周开始死亡。但是将外源性 Klotho cDNA 导入 kl/Kl 或者 Kl 的高表达鼠, 则异常表型都得到改善, 寿命可以延长 20%~30%^[16]。由此可见, Klotho 基因决定了小鼠的寿命, 与肾精不足引起的衰老颇有相似之处。应用一些补肾中药均可以达到延寿抗衰的作用^[13], 以补肾精方 (龟甲、鹿角胶、阿胶)、补肾气方 (金匱肾气丸) 的作用最为显著, 且补肾精方优于补肾气方^[17], 因此, 我们推断补肾中药延缓衰老与 Klotho 基因有关。

再者, 肾精化生的肾气、天癸直接影响到人体的生长发育。人体的肾精随着生、长、壮、老、已, 呈现由少增多, 再逐渐减少的过程。《素问·上古天真论》记载 “女子七岁, 肾气盛, 齿更发长, ……七七, 任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也。……丈夫八岁, 肾气实, 发长齿更, ……七八, 肝气衰, 筋不能动, 天癸竭, 精少, 肾脏衰, 形体皆极。八八, 则齿发去。” Xiao 等^[18]通过对 112 名健康人的血清进行调查, 发现 Klotho 基因水平在 10 岁前很低, 在 30~40 岁间达高峰, 其后随着年龄的增加而降低。这也从肾精的盛衰规律印证了 Klotho 基因与肾精的密切关系, Klotho 基因至少是肾精的物质基础之一。

2.2 主生殖

人体生殖器官的发育、性机能的成熟与维持以及生殖能力等, 都与肾精及肾气盛衰密切相关。《灵枢·决气》曰 “两神相搏, 合而成形, 常先身生, 是谓精。” 雄性、雌性 kl/Kl 小鼠外生殖器、睾丸、卵巢和子宫均萎缩; 组织学分析还表明, 生精管严重萎缩, 精母细胞停止生长, 卵泡均呈幼稚型, 没有成熟卵泡、囊状卵泡和黄体^[19]。Klotho 基因缺陷雌性小鼠则无发情周期, 卵泡停止生长, 卵泡闭锁, 黄体生成素及卵泡刺激素均降低, 黄体生成素受体在卵巢不表达, Klotho 基因缺乏导致的生殖器官萎缩与下丘脑-垂体轴有关^[19]。

2.3 肾主水

《素问·逆调论》曰 “肾者水脏, 主津液。”

尿液的生成和排泄依赖于肾气的作用, 只有肾气的蒸化功能正常发挥, 尿液才能正常地生成和排泄。通过免疫定位在光镜下观察发现, 成年鼠 Klotho 基因在肾脏皮质密度高, 髓质密度低, 免疫标记内髓没有发现 Klotho 基因。使用免疫印迹方法检测结果相同, 且 Klotho 基因蛋白的免疫反应性与水通道蛋白-2 (AQP2) 表达阳性的集合管、NaCl 转运蛋白表达阳性的远曲小管细胞有关, 提示 Klotho 基因蛋白对水的重吸收和维持酸碱内环境稳态有一定作用^[20]。

2.4 肾主骨

《素问·阴阳应象大论》曰 “肾生骨髓”, 《素问·痿论》曰 “肾主身之骨髓”, 均提示肾精的盛衰直接影响骨骼的发育。 α -Klotho 基因通过甲状旁腺激素 (PTH)、成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 和 1, 25-二羟维生素 D₃ [1, 25 (OH)₂D₃] 来调节 Ca²⁺ 和 Pi 的代谢, 从而调节骨的形成。Klotho 基因突变鼠的衰老与 1, 25 (OH)₂D₃ 增多有关, 而 Klotho 基因对 Pi 和维生素 D 的调节又与 FGF23 有关^[21]。FGF23 是成纤维细胞生长因子家族成员之一, 来源于成骨细胞和骨细胞, 其氨基末端有 FGFR 结合位点, 羧基末端有 Klotho 基因蛋白结合位点, 与 α -Klotho 基因的作用类似, 靶器官是肾脏^[22-23]。

除了 α -Klotho 基因通过 FGF23/FGFR 信号通路对 Ca²⁺、Pi 调节外, 还可以通过 Na⁺-K⁺-ATP 酶对 Ca²⁺ 进行调节。用低 Ca²⁺ 培养基孵育脉络丛细胞, 增加了 Na⁺-K⁺-ATP 酶在细胞表面的数量, 活性迅速增加, 反之亦然。而在 α -Klotho 基因敲除鼠, Ca²⁺ 的浓度对 Na⁺-K⁺-ATP 酶无任何影响。野生型小鼠 Na⁺-K⁺-ATP 酶在细胞表面的数量和活性明显高于 Klotho 基因敲除鼠, 在 α -Klotho 基因的作用下, Na⁺-K⁺-ATP 酶招募至细胞表面, 对细胞外的 Ca²⁺ 进行调节^[24]。

总体来说, 当 Klotho 基因下调时, 成骨细胞数量下降, 骨量减少, 骨矿化异常, 异位钙化, 反之亦然。因此, 我们推测 “肾精主骨” 的途径之一就是肾所藏之 “ α -Klotho 基因”, 再与骨骼分泌的 FGF23 结合, 最终影响活性维生素 D、Ca²⁺、Pi 及 PTH 代谢平衡, 最后作用于成骨细胞, 来调节骨的代谢。 “肾主骨” 的功能是通过 Klotho 基因与 FGF23 共同完成的。

2.5 精生髓

肾精的盛衰还影响脊髓及脑髓的充盈。脊髓上通于脑, 故《灵枢·海论》曰 “脑为髓之海”,

《素问·五脏生成》曰“诸髓者，皆属于脑”。肾精充足，髓海得养，脑发育健全，则思维敏捷，精力充沛；反之肾精不足，髓海空虚，脑失所养。除了肾脏，脑脉络丛是 Klotho 基因表达的另外一个重要部位。有研究发现，Klotho 基因与认知功能密切相关，高 Klotho 基因水平个体有着较高的认知能力。有意大利学者观察了 833 名年龄 55 岁以上的参与者，使用简易精神状态检测表 (MMSE)，通过 3~6 年的观察发现，参与者 Klotho 基因水平与 MMSE 积分呈明显相关性^[23]。还有学者通过人淀粉样前蛋白转基因鼠研究发现，高 Klotho 基因水平能够阻止海马 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体亚基的消耗，提高空间学习和记忆能力^[24]。

2.6 精生血，肝肾同源

《素问·阴阳应象大论》曰“肾生骨髓，髓生肝”，后世医家提出了“肝肾同源”理论。精与髓、血的关系密不可分，如《诸病源候论·虚劳精血出候》曰“肾藏精，精者，血之所成也”，而血的生成来源于水谷精微，《灵枢·决气》曰：“中焦受气取汁，变化而赤，是谓血”。因此，“肝肾同源”其源头主要在“精”，血与肾、肝、脾、胃的作用密切相关。

在 Klotho 基因缺陷鼠的骨髓中造血干细胞减少，因为促红细胞生成素 (EPO) 和 Klotho 基因蛋白均能够减轻肾脏的损伤，所以在阿霉素肾病模型鼠 Klotho 基因蛋白表达下降，使用 EPO 后，Klotho 基因蛋白表达下降的速度减慢，从而保护肾脏^[25]。转基因高表达 Klotho 基因蛋白，能够增加肾小管上皮细胞 EPO 受体蛋白的表达^[26]。胚胎造血始于卵黄囊，然后转至胚胎主动脉-性腺-中肾区和胎肝。Klotho 基因主要在肾脏表达，还在骨髓、脾脏、胎肝少量表达，调节造血干细胞的分化。在野生型鼠，Klotho 基因直接在胎肝表达，而在 Klotho 基因敲除鼠，出现了造血干细胞的损伤、减少，胎肝细胞造血减少^[13]。

FGF19 和 FGF15 主要在肠道表达，经过肠道上皮细胞分泌后，随血液循环进入肝脏，在肝细胞结合并活化 β -Klotho 基因和 FGFR4，抑制胆汁酸的合成^[29]。FGF21 主要在肝脏分泌，调节脂质和糖的代谢^[30-31]。在禁食和生酮、高碳水化合物饮食情况下，肝脏可以诱导 FGF21 的产生，对小鼠予以 FGF21 处理，可以明显减少对糖和酒精的偏好，FGF21 可以通过肝细胞脂肪酸氧化、生成酮体、昼夜节律行为等来调节能量的平衡^[32]。FGF21 转基因鼠可以抵抗饮食诱导的肥胖，提高糖

的代谢和胰岛素的敏感性。FGF21 基因敲除鼠则表现为糖耐量受损，体重增加和脂肪肝。FGFR 根据组织的不同，从而有着不同的分布。FGF19 可以活化 FGFR1c/ β -Klotho 基因、FGFR2c/ β -Klotho 基因、FGFR3c/ β -Klotho 基因、FGFR4/ β -Klotho 基因，FGF21 可以活化 FGFR1c/ β -Klotho 基因、FGFR2c/ β -Klotho 基因、FGFR3c/ β -Klotho 基因^[33]。因此，无论从 Klotho 基因参与血的生成，还是参与能量的代谢，均为“肝肾同源”理论提供了科学依据。

2.7 肾为气之根，肾主纳气

肾主纳气主要是指肾气有摄纳肺所吸入的自然界清气，保持吸气的深度，防止呼吸表浅的作用。精足则气旺，摄纳有权，以权为衡；精虚则气衰，肾不纳气，呼吸喘促。《类证治裁·喘证》曰：“肺为气之主，肾为气之根。肺主出气，肾主纳气。阴阳相交，呼吸乃和。若出纳升降失常，斯喘作焉。”通过对 kl/Kl 和野生型鼠比较发现，在 2 周龄前，两者肺组织学形态和功能均为正常，但是在第 4 周后，Klotho 基因突变鼠出现了肺泡壁的损伤；在 8~10 周龄时，出现呼吸时间明显延长，1 型胶原纤维有钙沉积，2 型呼吸细胞出现病变，与肺气肿的病理变化基本相同，而野生型鼠在组织学和功能上没有明显异常改变^[34-35]。Klotho 基因在慢性阻塞性肺疾病和吸烟人群中均明显下降^[36-37]。正如《难经》所言“呼出心与肺，吸入肾与肝”。

2.8 肾开窍于耳

耳是听觉器官，耳的听觉功能灵敏与否与肾精、肾气的盛衰密切相关，故《灵枢·脉度》曰：“肾气通于耳，肾和则耳能闻五音矣”。Klotho 基因缺陷可以导致听力的受损，其表达的下降会导致 TRPV5 和 TRPV6 的下调，导致内耳的感觉细胞功能丧失，引起听力下降和前庭功能障碍^[38-39]。在 FGF23 缺陷鼠，出现听觉丧失和中耳畸形，FGF23 活性的下降引起的听觉障碍与 Klotho 基因有关^[40]。Klotho 基因蛋白在顺铂损伤后听觉细胞表达减少，Klotho 基因蛋白能够减少顺铂诱导的活性氧，增加听觉细胞的生存能力^[41]。

2.9 肾其华在发

头发生长赖血以养，故有“发为血之余”之说。毛囊含有丰富的毛囊干细胞，毛发的周期性自我更新以及生长依赖于毛囊干细胞周期性增殖和分化，随着年龄的增大，其干细胞的数量也随之减少。在表皮创伤过程中，毛囊干细胞参与了创伤的急性修复过程，通过产生短暂扩充细胞，对表皮创伤进行快速的回应。有研究发现，在皮肤急性损伤

时毛囊干细胞是短暂扩充细胞的主要来源之一。在 Klotho 基因缺陷鼠，表皮损伤导致短暂扩充细胞减少，伤口愈合能力下降^[42]。

3 讨论

“肾藏精”理论是中医学重要理论之一，鉴于“肾”的重要性，提出了“肾为先天之本”，而且在历代医家多有阐述及发挥，并在临床取得了良好效果。本文通过对 Klotho 基因的生物学特性进行阐述，其生物学效应与“肾精”的作用特点有着高度吻合，肾精及肾精衍化的生理功能均可以从 Klotho 基因的生物学效应得到解释，并且在病理上的表现也有相通之处。故有学者将 Klotho 基因、FGF、FGFR 三者之间的关系比喻成阴阳的状态^[43]，维持着此消彼长、此长彼消的动态平衡，从而维持人体“阴平阳秘”的状态。因此，可以把 Klotho 基因作为肾精的主要成分之一，并在肾精、肾阳研究的基础上，进一步探寻肾气、肾阴和其他脏腑的气、血、阴、阳的物质基础。

参考文献

- [1] 沈自尹. 从肾本质研究到证本质研究的思考与实践: 中西医结合研究推动了更高层次的中医与西医互补 [J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(4): 4-7.
- [2] 刘欣, 郭春雨, 王景尚, 等. 肾精、端粒酶与血管老化 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43(12): 148-151.
- [3] 沈自尹, 黄建华. 从淫羊藿激活内源性干细胞探讨“肾藏精”的科学涵义 [J]. 中医杂志, 2010, 51(1): 8-10.
- [4] KUROO M, MATSUMURA Y, AIZAWA H, et al. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing [J]. Nature, 1997, 390(6655): 45-51.
- [5] 邹新蓉, 王小琴, 王长江. Klotho 基因在残余肾模型大鼠肾脏的表达及淫羊藿、黄芪、大黄复方的干预作用研究 [J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(3): 196-200.
- [6] 唐荣, 周巧玲, POURANAN V, 等. 冬虫夏草对自发性高血压大鼠 Klotho 表达及氧化应激的影响 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(4): 338-343.
- [7] ZHOU X, YANG Q, XIE Y, et al. Tetrahydroxystilbene glucoside extends mouse life span via upregulating neural Klotho and downregulating neural insulin or insulin-like growth factor 1 [J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(3): 1462-1470.
- [8] MATSUMURA Y, AIZAWA H, SHIRAKI-HIDA T, et al. Identification of the human Klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted Klotho protein [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 242(3): 626-630.
- [9] SHIRAKI-HIDA T, AIZAWA H, MATSUMURA Y, et al. Structure of the mouse Klotho gene and its two transcripts

- encoding membrane and secreted protein [J]. FEBS Lett, 1998, 424(1-2): 6-10.
- [10] KIM JH, HWANG KH, PARK KS, et al. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho [J]. J Lifestyle Med, 2015, 5(1): 1-6.
- [11] TOMIYAMA K, MAEDA R, URAKAWA I, et al. Relevant use of Klotho in FGF19 subfamily signaling system in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(4): 1666-1671.
- [12] KIM J, ESKIOCAK U, STADLER G, et al. Short hairpin RNA screen indicates that Klotho beta/FGF19 protein overcomes stasis in human colonic epithelial cells [J]. J Biol Chem, 2011, 286(50): 43294-43300.
- [13] 王平. 中医药抗衰老的理论及应用 [J]. 实用老年医学, 2002, 16(2): 79-81.
- [14] SAITO Y, KUROO M, NABESHIMA Y, et al. The protective role of Klotho gene on vascular endothelium [J]. Nihon Rinsho, 1999, 57(7): 1514-1518.
- [15] VADAKKE MADATHIL S, COE LM, CASU C, et al. Klotho deficiency disrupts hematopoietic stem cell development and erythropoiesis [J]. Am J Pathol, 2014, 184(3): 827-841.
- [16] KUROSU H, YAMAMOTO M, CLARK JD, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho [J]. Science, 2005, 309(5742): 1829-1833.
- [17] 徐品初, 林水淼. 各补肾中药方对果蝇寿命影响的比较研究 [J]. 中国老年学杂志, 2000, 20(2): 107.
- [18] XIAO NM, ZHANG YM, ZHENG Q, et al. Klotho is a serum factor related to human aging [J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117(5): 742-747.
- [19] TOYAMA R, FUJIMORI T, NABESHIMA Y, et al. Impaired regulation of gonadotropins leads to the atrophy of the female reproductive system in Klotho-deficient mice [J]. Endocrinology, 2006, 147(1): 120-129.
- [20] SONG JH, LEE MY, KIM YJ, et al. Developmental immunolocalization of the Klotho protein in mouse kidney epithelial cells [J]. Eur J Histochem, 2014, 58(1): 2256.
- [21] STREWLER GJ. Untangling Klotho's role in calcium homeostasis [J]. Cell Metab, 2007, 6(2): 93-95.
- [22] URAKAWA I, YAMAZAKI Y, SHIMADA T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 [J]. Nature, 2006, 444(7120): 770-774.
- [23] FARROW EG, WHITE KE. Recent advances in renal phosphate handling [J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(4): 207-217.
- [24] IMURA A, TSUJI Y, MURATA M, et al. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis [J]. Science, 2007, 316(5831): 1615-1618.
- [25] SHARDELL M, SEMBA RD, ROSANO C, et al. Plasma

- Klotho and Cognitive Decline in Older Adults: Findings From the INCHIANTI Study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(5): 677-682.
- [6] DUBAL DB, ZHU L, SANCHEZ PE, et al. Life extension factor Klotho prevents mortality and enhances cognition in hAPP transgenic mice [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(6): 2358-2371.
- [7] SUGIURA H, YOSHIDA T, MITOBE M, et al. Recombinant human erythropoietin mitigates reductions in renal Klotho expression [J]. *Am J Nephrol*, 2010, 32(2): 137-144.
- [8] HU MC, SHI M, CHO HJ, et al. The erythropoietin receptor is a downstream effector of Klotho-induced cytoprotection [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 468-481.
- [9] KATAFUCHI T, ESTERHÁZY D, LEMOFF A, et al. Detection of FGF15 in plasma by stable isotope standards and capture by anti-peptide antibodies and targeted mass spectrometry [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(6): 898-904.
- [10] MOORE DD. Physiology. Sister act [J]. *Science*, 2007, 316(5830): 1436-1438.
- [11] DONATE-CORREA J, MARTÍN-NUÑEZ E, DELGADO NP, et al. Implications of Fibroblast growth factor/Klotho system in glucose metabolism and diabetes [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 28: 71-77. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.12.003.
- [12] TALUKDAR S, OWEN BM, SONG P, et al. FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 344-349.
- [13] FOLTZ IN, HU S, KING C, et al. Treating diabetes and obesity with an FGF21-mimetic antibody activating the β Klotho/FGFR1c receptor complex [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(162): 162ra153. doi: 10.1126/scitranslmed.3004690.
- [14] SUGA T, KURABAYASHI M, SANDO Y, et al. Disruption of the Klotho gene causes pulmonary emphysema in mice. Defect in maintenance of pulmonary integrity during postnatal life [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22(1): 26-33.
- [15] RAVIKUMAR P, YE J, ZHANG J, et al. α -Klotho protects against oxidative damage in pulmonary epithelia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(7): L566-575.
- [16] RUTTEN EP, GOPAL P, WOUTERS EF, et al. Various mechanistic pathways representing the aging process are altered in COPD [J]. *Chest*, 2016, 149(1): 53-61.
- [17] PAPAIOANNOU AI, ROSSIOS C, KOSTIKAS K, et al. Can we delay the accelerated lung aging in COPD? Anti-aging molecules and interventions [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(2): 149-157.
- [18] TAKUMIDA M, ISHIBASHI T, HAMAMOTO T, et al. Age-dependent changes in the expression of Klotho protein, TRPV5 and TRPV6 in mouse inner ear [J]. *Acta Otolaryngol*, 2009, 129(12): 1340-1350.
- [19] KAMEMORI M, OHYAMA Y, KURABAYASHI M, et al. Expression of Klotho protein in the inner ear [J]. *Hear Res*, 2002, 171(1-2): 103-110.
- [20] LYSAGHT AC, YUAN Q, FAN Y, et al. FGF23 deficiency leads to mixed hearing loss and middle ear malformation in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107681. doi: 10.1371/journal.pone.0107681. eCollection 2014.
- [21] PARK SJ, PARK SH, CHANG JW, et al. Protective effect of Klotho protein against cisplatin ototoxicity in an auditory cell line [J]. *J Laryngol Otol*, 2012, 126(10): 1003-1009.
- [22] LIU H, FERGUSSON MM, CASTILHO RM, et al. Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging [J]. *Science*, 2007, 317(5839): 803-806.
- [23] DRÜEKE TB. Klotho, FGF23, and FGF receptors in chronic kidney disease: a yin-yang situation [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(11): 1057-1060.

Discussion on Scientific Connotation of “Kidney Storing Essence” Based on Biological Effects of Klotho Gene

WANG Changjiang^{1,2}, WANG Ping¹, WANG Xiaoqin³, ZOU Xinrong³

(1. Institute of Gerontology, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, 430065; 2. Hubei Rongjun Hospital; 3. Hubei Province Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Klotho gene is a gene related to anti-aging, which is important to senescence, growth, development, reproduction, and bone and lipid metabolism of human bodies. The biological effects of Klotho gene resemble the theory of “kidney storing the essence” in Chinese medicine in many aspects, such as governing the growth and development, governing the reproduction, governing the fluid metabolism, and governing the bone metabolism, etc. Through the discussion on its relationship with kidney essence from its biological effects, Klotho gene is considered as an important part of the kidney essence.

Keywords Klotho gene; the kidney storing the essence; the kidney essence; biological effect

(收稿日期: 2016-05-09; 修回日期: 2016-06-15)

编辑: 黄 健