

论“肝主生发”

李瀚旻

(湖北中医学院附属医院, 湖北 武汉 430061)

摘 要: 将“肝主生发”定义为: 肝脏具有独特的再生修复能力, 其再生修复能力在直接或间接受全身脏腑组织调控的同时, 又直接或间接影响全身脏腑组织的再生修复。系统论述了“肝主生发”的理论渊源、解剖基础、科学内涵(“髓生肝”的生理机制、“髓失生肝”的病理机制、“补肾生髓成肝”的治疗法则)以及进一步的研究方向。

关键词: 肝主生发; 肝脏再生; 髓生肝; 髓失生肝; 补肾生髓成肝

中图分类号: R223

文献标识码: A

文章编号: 1673-7717(2009)10-2021-05

Discussing the Theory of "The Liver Governing Growth"

LI Han-min

(A affiliated Hospital of Hubei Traditional Chinese Medical College, Wuhan 430061, Hubei China)

Abstract The text identified "the liver governing growth" as that liver has special regeneration and repair capacity, and that the capacity directly or indirectly affect regeneration and repair of systemic viscera and tissue while it was regulated by systemic viscera and tissue directly or indirectly. The text systematically discussed the theory of "the liver governing growth" that included theoretical origin, anatomic basis, scientific connotation (that was physiological mechanism of "marrow producing liver", pathological mechanism of "marrow producing liver abnormally" and therapeutic rule of "nourishing kidney to produce marrow and form liver") and future research direction.

Keywords liver governing growth; liver regeneration; marrow producing liver; marrow producing liver abnormally; nourishing kidney to produce marrow and form liver

现代中医藏象学说在论述肝脏功能特性时只论“肝主升发”, 不言“肝主生发”。“肝主升发”是指“肝具有升发阳气以启迪诸脏, 升发阳气以调畅气机的作用。”“肝气对气机的影响主要表现为升举、疏通之作用。少阳肝旺应阳升之方, 行春升之令, 其气以升发为顺, 主人体一身阳气之升腾。由于肝气主升发之特性, 决定了肝之病变以升泄太过多见, 临床多表现肝阳上亢、肝气上逆的病理变化。”^[1]现代科技工作者采用现代理论、方法及动物模型, 对“肝主升发”本质进行了较系统的研究, 如李健伟等^[2]认为肝阳上亢证表现为外周交感-肾上腺髓质功能偏亢; 肝阳化风证出现时, 机体处于应激状态, 肾上腺皮质、外周交感-肾上腺髓质功能均亢进, 且伴有脑供血障碍、脑组织损伤。综观“肝主升发”的理论论述和现代研究, “肝主升发”的功能特

性与现代医学肝再生的重要病理生理变化并无直接联系。

“肝主生发”是指肝藏具有独特的再生修复能力, 其再生修复能力在直接或间接受全身脏腑组织调控的同时, 又直接或间接影响全身脏腑组织的再生修复。“肝主生发”直接反映了“肝再生”这一肝脏本身的关键病理生理变化。全面系统深入地研究“肝主生发”的科学内涵, 有望在中医基础理论方面有所突破和创新的同时, 提高中医药治疗急慢性肝病的临床疗效。

1 “肝主生发”的理论渊源

“肝主生发”的理论基础源自《内经》。《素问·阴阳类论》曰:“春甲乙青, 中主肝, 治七十二日, 是脉之主时, 臣以其脏为最贵。”王冰注曰:“夫四时之气, 以春为始, 五脏之应, 肝脏合之, 公故以其脏为最贵。”“春三月, 此谓发陈, 天地俱生, 万物以荣。”春三月, 阳气始发, 内孕生发之机, 万物之五化皆因于生发之气乃有生长化收藏之变, 生发之和则五气皆平。五季之气, 五脏应之, 其合在肝, 故《素问·脏气法时论》曰:“肝主春”。肝气通于春, 内藏生发之气, 肝气生发则生养之政可化, 诸脏之气生有由, 化育既施则气血冲和, 五脏安定, 生机不息。与“肝主生发”最为接近的说法见于《素问·五常政大论》“木曰发生……发生之纪, 是谓启敕, 土疏泄, 苍气达, 阳气布化, 阴气乃随, 生气淳化, 万物以荣, 其化生, 其气美, 其政散, 其令条舒。”此“发生”之谓, 即“肝主生发”之说。王冰曰:“肝属木, 王于春, 春

收稿日期: 2009-05-20

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 (2002CC00300); 国家科技支撑计划“中医药标准规范技术体系研究” (2006BA121B01); 国家“十一五”重大专项“慢性重型肝炎证候规律及中西医结合治疗方案研究” (2008ZX10005-007)

作者简介: 李瀚旻 (1956-), 男, 湖北利川人, 主任医师, 博士研究生导师, 博士, 主要从事中西医结合防治肝病的医疗、科研和教学工作。

阳发生……”“木之专政,故苍气上达。达,通也,出也,行也。”木应肝,肝具生、出、通、达、行的生理特性,而其中“生”是关键和基础。从字面上考查,“生”字本义即生发、长成、出现。离《内经》成书时代最近的《说文解字》谓:“生,进也,象草木生出土,凡生之属皆从生也。”用这个“生”字描述肝脏独特的再生修复的功能特性最为恰当。“肝失生发”(肝再生失常)就是与之对应的病理机制,故王冰又曰:“逆春气则少阳不生,肝气内变。生谓动,出也。”足见《内经》有关肝藏的论述中蕴含了“肝主生发”的功能特性,反映出古人对肝脏独特的再生特性是有所观察和认识的。

后世医家多注重“肝主升发”的功能,阐述和发挥颇多,却忽视了“肝主生发”的重要功能。只有少数医家继承了《内经》“肝主生发”的理论认识,如清代张璐《张氏医通》就认为:“肝藏生发之气,生气旺则五脏环固,生气阻则五脏留著。”但对“肝主生发”的科学内涵和临床应用却很少涉及。

2 “肝主生发”的解剖基础

在《内经》、《难经》时代,古人已认识到肝脏是具有明确解剖部位的器官,如《难经·四十二难》曰:“肝重二斤四两,左三叶,右四叶,凡七叶。”并认识到肝与胆紧邻的解剖关系,如《淮南子·俶真训》中有“肝胆胡越”之说。用现代解剖学知识分析古人“肝有两叶”、“七叶”之说足以显示出古人对肝脏解剖观察的精确。人体肝脏外观大体可分为左、右两叶,但从应用解剖学角度出发,根据肝内血管的分布,可将肝实质分成若干段,每个叶和段都有其相对独立的管道系统,彼此之间有较明确的界限。因此,每个叶、段可视为一个独立的形态和机能单位,也可视为一个外科单位施行切除。肝内的门静脉系统铸型标本清楚地显示,肝内存有一些裂隙,这些裂隙就是肝叶、肝段之间的自然分界线。根据国内公认的肝脏分叶、分段的概念和命名,一个完整的肝由正中裂分成左右两半(“两叶”)。右半肝由右叶间裂分成右前叶和右后叶;右后叶又被右段间裂分成上、下两段。左半肝由左叶间裂分成左内叶和左外叶;左外叶又被左段间裂分成上、下两段;加上尾状叶,正好为“七叶”^[3]。这足以说明,古人对肝藏的认识来源于精确的解剖知识;就肝藏的实体概念而言,古今认识是完全一致的。在将实体赋予功能时,运用取类比象的思维方法将胁下之肝脏赋予应于春、主生发、藏血、藏魂等功能;这虽未必能精确定位,但此时肝的实体概念和功能概念是统一的。应当承认,采用取类比象的思维方法将实体概念和功能概念的肝藏统一在一起有一定的或然性和不确定性,但这种划分并不是毫无根据的硬性规定,而是基于一定的科学观察事实。如古人认为肝藏应于春,具有“生发”功能,说明古人对肝脏独特的再生特性是有所认识的。如果不是这样,那么这种建立在古人天才猜测基础上的医学假说亦得到了现代医学的证实,肝藏的“生发”功能与胁下之肝脏独特的再生修复能力显然在很大程度上是一致的,现代医学的肝脏就是“肝主生发”的主要解剖学基础。

3 “肝主生发”的科学内涵

现代医学认为:肝脏是成年人体内唯一在损伤后具有明显再生能力的重要器官^[4]。肝再生(liver regeneration)

是机体对肝损伤或丢失部分肝细胞后的组织修复与代偿性增生反应,表现为肝实质细胞、间质细胞及细胞外基质的增生。正常状态下,人肝细胞的平均寿命为200天以上,其有丝分裂期仅若干小时,每数万个肝细胞才见到一个核分裂,99%以上的肝细胞处于非增殖状态。但当肝脏受到损伤时,肝细胞很快从这种基本不生长状态进入快速增殖状态,损伤的肝组织在短时间即可由再生肝代偿。在现代肝胆外科和肝移植中已证实机体具有明显地控制肝脏大小的内环境稳定作用,以致最后使得供肝体积/受体身体体积比例适当。这样一个复杂的器官,其再生能力如此迅速,而且调控如此精确,这在科学上是一个十分困惑的问题,激发了科技工作者极大的研究热情,以致探索肝再生的调控机制已成为当今国内外研究热点之一。

肝再生是急慢性肝病病程进展中重要而关键的病理生理学基础,维持正常的肝再生是修复肝损伤的必然机制,肝再生失调与重型肝炎、肝硬化和肝癌的发生发展密不可分。肝再生是重型肝炎患者存活的生命所在,若在有效的时间内,坏死的肝细胞得以正常再生,则患者存活;若不能及时获得足够的肝再生,则患者必至肝衰而亡。尽管肝硬化的病因多样,其发病机制各不相同,但都涉及肝细胞坏死、结节性再生和结缔组织增生这3个相互联系的病理过程。尽管肝细胞癌(HCC)的发病机制目前并不明确,但目前认为病毒性肝炎的慢性炎症导致肝细胞不断的破坏和再生是HCC发生的重要因素。

肝再生的机制极其复杂,目前已认识到至少有肝细胞(hepatic cell HC)、肝内干细胞(hepatic stem cells HSC)和肝外循环干细胞(stem cells SC)参与成体肝脏的更新与修复,后二者均与骨髓干细胞密切相关。

尽管肝再生的机制研究进展较快,但尚缺乏调控肝再生的具体手段与方法。中医药广泛用于急慢性肝病的治疗,其作用机制可能是多途径、多层次、多系统、多靶点、多时限地调控肝再生过程。近10多年来,笔者对“肝主生发”的生物学基础和中医药调控肝再生的作用及机制进行了初步研究,认为“肝主生发”的科学内涵至少包含如下内容。

3.1 “髓生肝”的生理机制^[5] “肾生骨髓,髓生肝”的精辟论断见于《素问·阴阳应象大论》,是“肝肾同源”的理论基础和核心内容,一直科学地指导着中医药临床实践。近现代国内外学者采用先进的现代科技,对“肾生骨髓”的科学内涵进行了比较系统而深入地研究,但对于“髓生肝”的理论精髓,鲜有学者深入挖掘其科学内涵。主要原因是经典胚胎发育学认为在发育过程中一种胚层的细胞不能转化为另一种胚层的细胞,源于中胚层的骨髓不会产生源于内胚层的肝脏。受此观点限制,长久以来缺乏对于“肾藏精、精生髓成肝”的研究,“髓生肝”只能是尚无现代科学依据的科学假说。近些年来,国内外学者突破经典胚胎发育学的某些固有认识,获得了一系列创新性强和应用前景广阔的研究成果。特别是随着骨髓干细胞研究的深入,“髓生肝”的科学内涵逐渐被揭示。

“肾生骨髓,髓生肝”是指“肾”生“骨”和“髓”,髓包含精髓、骨髓和脑髓,“髓生肝”包括“精髓生肝”、“骨髓生肝”

和“脑髓生肝”；“生肝”有直接转化生成肝和调控转化生成肝两层含义。

为研究“精髓生肝”、“骨髓生肝”和“脑髓生肝”的科学内涵,我们创建了“MSG-肝再生-大鼠”模型^[6],实验结果表明,该模型肝再生失调的可能机制是再生肝和 ARN 中的 TGF- α 、EGFR、TGF- β_1 、TGF- β_{Riv} 和 R \odot 基因表达紊乱以及 KC 分泌 TNF- α 失调;也可能与下丘脑-垂体-肝轴和神经-内分泌-免疫网络的功能紊乱有关。该模型能较好地揭示“精髓生肝”、“骨髓生肝”和“脑髓生肝”的科学内涵,即肝内再生机制的启动与调控,骨髓干细胞转化肝脏细胞,以及通过高级神经中枢、下丘脑-垂体-肝轴和神经-内分泌-免疫网络调控肝再生是“精髓生肝”、“骨髓生肝”“脑髓生肝”重要生物学基础^[7-9]。

长久以来,虽然有学者认识到“髓生肝”反映了肾水通过“髓”而涵养肝木的母子相生关系,但对其真正科学内涵认识不清,特别是没有将其联系到“髓”生成肝的直接转化关系。经典的胚胎发育学也认为 3 个主要的细胞系(外胚层、中胚层、内胚层)在胚胎囊胚期分化,不同胚层的细胞之间不能相互转化,骨髓细胞和肝、胆管细胞分属于中胚层和内胚层细胞,因此并不存在骨髓细胞形成肝细胞的可能性。

近些年来,随着研究的深入,越来越多的实验证据已改变和突破了这一传统观念。首先在胚胎发育学上存在肝脏-骨髓相关性,骨髓干细胞和肝细胞经历过共同的阶段。胚胎时期造血干细胞由卵黄囊进入胎肝,使胎肝成为造血的主要部位和 B 淋巴细胞成熟的诱导环境,随后造血干细胞迁移入骨髓,成为成体造血的骨干力量,但成体肝脏内仍含有造血干细胞、具有髓外造血潜能。其次,肝内具有分化潜能的卵圆细胞具有与造血干细胞相似的表型,两者都表达 CD₃₄、Thy-2 和 c-kitmRNA 及蛋白质^[10-11],以前认为仅表达于造血干细胞的 flt-3 受体 mRNA 也被证明表达于卵圆细胞^[12],由此可以看出骨髓和肝脏之间可能存在一种品系关系,两者分别处于分化谱的两端。更重要的是,近年来骨髓干细胞的研究进展已经证实骨髓细胞和肝细胞不仅具有相关性,骨髓干细胞确实可以横向分化为肝细胞,而且这种转化即使在没有合并严重的肝损伤时也可实现,在生理状态下始终存在着骨髓细胞向肝细胞的低水平移动^[13]。临床实践中通过特异性 Y 染色体 DNA 探针检测接受男性骨髓移植的女性患者肝组织和接受女性供肝的男性肝移植患者的肝组织,发现了 Y 染色体阳性上皮细胞,根据其定位和 CK₈ 阳性表达,说明它们是骨髓起源的肝细胞^[14-15],从而证实人体生理病理条件下同样可以发生骨髓形成肝细胞这一过程。这些研究成果不但突破了经典胚胎发育学的某些固有认识,而且逐渐揭示出“髓生肝”科学内涵,即“髓生肝”理论包含了“髓”生成肝的直接转化关系。

为探讨骨髓干细胞在体外转化为肝细胞的能力及机制,笔者进行了肝脏细胞条件培养基诱导大鼠骨髓间质干细胞(MSCs)分化为肝细胞的实验研究。实验结果表明,MSCs 在适合其转化为肝细胞的环境中(肝脏细胞条件培养基)能诱导分化为肝细胞,提供了“髓生肝”的体外实验依据^[16]。

3.2 “髓失生肝”的病理机制 既然“髓生肝”(“精髓生肝”、“骨髓生肝”、“脑髓生肝”)是维持肝再生过程正常的生理机制,那么“髓失生肝”就是导致肝再生障碍或紊乱的病理机制。即“精髓失调”、“骨髓失调”和“脑髓失调”均能导致肝再生异常。就目前已知研究资料,肝再生异常的“精髓失调”机制主要是指肝内和体液中调控肝再生的细胞因子网络的紊乱状态。肝再生异常的“骨髓失调”机制主要是指骨髓干细胞转化肝脏细胞这一过程失常的病理机制。肝再生异常的“脑髓失调”机制主要是指高级神经中枢、下丘脑-垂体-肝轴和神经-内分泌-免疫功能紊乱影响肝再生的病理状态。在人体内,“精髓失调”、“骨髓失调”和“脑髓失调”影响肝再生过程并不是孤立的,而是网络式的综合调控作用。

现代医学已经证明,肝脏是一个免疫器官,同时也是免疫损伤的靶器官。肝再生是修复肝损伤的必然机制,肝再生与肝损伤在体内外多种因素的作用下保持动态平衡。某些慢性肝病患者体内紊乱的肝再生过程产生大量转化生长因子- β_1 ,由于其受体在肝癌细胞表达降低,而失去对可能残留肝癌细胞增殖的抑制作用;高浓度转化生长因子- β_1 的免疫抑制作用和促进体内血管形成作用反而造成有利于肝癌产生或复发的环境。

有人采用在大动物(犬和灵长类)研究肝再生,结果表明,即便切除小部分肝脏(<10%),肝脏最终也将恢复其原来的体积。有趣的是,将大犬的肝移植给小犬,肝脏将不断变小,至到适合小犬的身体比例为止;而 Starzl 报道 2 例狒狒肝移植给人,移植肝迅速增大,1 周内已达到人肝脏的大小^[17]。这些实验结果提示肝脏再生过程精确的调节机制不仅与肝脏自身的再生机制有关,而且与机体的整体性调节有关。神经-内分泌-免疫网络是机体重要的整体性调节系统,意识是大脑的机能并具有能动作用,而脑和脊髓构成的中枢神经系统是具有能动作用的最高反映控制中心,受到机体的整体性调节的肝脏再生过程也必然直接或间接地被高级神经中枢所调控。

总之,越来越多的临床观察和实验研究表明,肝再生过程并不仅仅是肝脏局部孤立的病理生理过程,它是整体调节的综合结果。

笔者创建的“MSG-肝再生-大鼠”模型能较好的观察下丘脑-垂体-肝轴和神经-内分泌-免疫网络紊乱对肝再生的影响。左旋谷氨酸单钠(Monosodium L-Glutamate, MSG)是一种神经毒素,大鼠出生后 2、4、6、8、10 天皮下给予 MSG,可选择性地破坏下丘脑弓状核(arcuate nucleus, ARN),进而引起复杂的神经-内分泌-免疫功能紊乱,其下丘脑-垂体-靶腺轴的功能异常尤其突出。神经-内分泌系统与免疫系统存在密切联系,MSG-大鼠的细胞免疫功能显著受抑^[18]。迄今为止,研究肝脏再生的实验动物模型主要有两种:部分肝脏切除法(PHx)和肝脏中毒(CC₄等)法。PHx 法优于肝脏中毒法,因肝脏中毒法伴随肝损害和炎症,其再生过程难以准确描述。但经典 PHx 法切除的是正常大鼠的肝脏,与人体内病理状态下的肝损伤后肝再生修复反应有所不同,因而得出的结果并不完全适

用于病人。如慢性乙肝患者的免疫功能紊乱,细胞免疫低下是其重要的表现之一^[19],其体内出现的肝损伤后肝再生修复过程与经典的 PH 后大鼠肝再生过程大不相同,而“MSG-肝再生-大鼠”是一种病理状态下的肝再生实验动物模型,其病理状态与某些慢性肝病患者免疫功能紊乱的体内环境较为接近。

实验结果表明,“MSG-肝再生-大鼠”的肝再生过程不同于 PHx 法大鼠模型,其神经-内分泌-免疫网络系统紊乱状况也不同于单纯的“MSG-大鼠”模型。“MSG-肝再生-大鼠”模型肝再生过程严重失调,表现为初期(术后 24h 以前)肝再生较快,中晚期肝再生过程则受到显著抑制,最终在肝再生度、肝细胞分裂指数和肝重/体重比值等方面均不能恢复到正常水平。我们在临床上发现严重的慢性肝病患者骨髓功能障碍的同时,亦观察到“MSG-肝再生-大鼠”也存在类似的骨髓功能低下的病理状态,联想骨髓干细胞向肝脏迁徙、归巢和转化肝脏细胞的肝再生机制,表明“MSG-肝再生-大鼠”模型不仅可用于研究“精髓失调”和“脑髓失调”影响肝再生的机制,亦可用于研究“骨髓失调”影响肝再生的机制。

3.3 “补肾生髓成肝”的治疗法则 “补肾生髓成肝”(补肾生精髓成肝、补肾生骨髓成肝、补肾生脑髓成肝)是根据《内经》“肾生骨髓,髓生肝”的理论认识和临床实践,针对“髓失生肝”病机提出的治疗法则,即补肾生精髓、骨髓和脑髓而调控转化生成肝,以维持正常的肝再生^[30]。针对临床常见病证制定若干基本治法:补肾养肝(滋水涵木)、补肾疏肝、补肾解毒、补肾化瘀、补肾健脾、补肾清肝、补肾利湿、补肾化痰、补肾软坚、补肾退黄、补肾消肿、补肾温阳、补肾益气,等等。根据辨证结果的不同,各治法之间又可以随机调配,如补肾养肝疏肝、补肾疏肝健脾、补肾化瘀退黄、补肾疏肝化瘀解毒、补肾化瘀温阳利水,等等。

骨髓转化为肝细胞的自然转化率较低(2%左右)^[21-23],不能满足临床应用的需要。为提高骨髓形成肝细胞的转化率,笔者进行了体内(交叉性别骨髓移植模型)和体外(MSCs 转化为肝细胞)两种实验研究。在补肾药物血清促进诱导大鼠 MSCs 分化为肝细胞作用的体外实验研究中,发现用补肾药物血清不仅可显著提高 MSCs 转化肝细胞的转化率,而且能维持已转化为肝细胞的功能^[24]。

在交叉性别骨髓移植模型体内实验中,结果发现补肾能够促进骨髓形成肝细胞,其作用机制可能在于调节全身机能和改善肝脏微环境,有利于骨髓细胞移行至肝脏并转化为肝细胞^[25],影响其基因表达谱的变化可能是补肾生髓成肝的分子机制^[26]。其中在差异表达基因涉及的代谢信号通路中与肝再生相关的信号通路主要有 Wnt 信号通路、MAPK 信号通路、TGF β 信号通路、Jak-STAT 信号通路、凋亡、Toll 样受体信号通路等,这些通路中 Wnt1、EGF、FGF2、FGF16、MAPKK1、E2F、CSF3、Myd88、sFRP1、sFRP5、CSF2 受体、CNTF 受体、Caspase 12 等基因表达上调,MAPK9、Rac1、GSK3、Wnt10a、IL12a 蛋白激酶 C γ 、Akt2、Activin A 受体等基因表达下调^[27]。

在补肾调控 MSG-肝再生-大鼠肝再生过程的实验

中,发现经左归丸补肾治疗后,不但下丘脑病理损害显著减轻,肝再生能力恢复正常,而且其神经-内分泌-免疫网络的功能亦得到明显的改善^[28-30]。进一步研究左归丸对 MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达谱的影响,结果发现治疗组相对于模型组的差异表达基因有 292 条(上调表达 20 条,下调表达 272 条)^[31]。左归丸对 MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达具有针对性调节作用的有 12 条。其中,模型组相对于对照组上调、治疗后下调的基因有 5 条。模型组相对于对照组下调、治疗后上调的基因有 7 条^[32]。

在临床研究中,笔者对全国大样本(12 万余份临床病案资料)进行流行病学调查,结果发现肝再生失常出现的肝肾精亏(肝肾阴虚)证广泛见于慢性肝病的病程之中^[33-34]。总结名老中医和我们的临床经验,“补肾生髓成肝”治疗慢性肝病的相关病证具有显著疗效^[35-37]。

实验及临床研究结果初步表明,“补肾生髓成肝”至少可通过 3 个途径或机制调控肝再生:^①通过影响下丘脑-垂体-肝轴和神经-内分泌-免疫网络而调控肝再生(补肾生脑髓成肝);^②通过影响骨髓干细胞转化为肝脏细胞而调控肝再生(补肾生骨髓成肝);^③通过影响肝内环境(包括调控肝再生的细胞因子、肝内干祖细胞,等)或体液细胞因子而调控肝再生(补肾生精髓成肝)。在揭示“肝主生发”科学内涵的基础上,阐发了急慢性肝病“髓生肝”、“髓失生肝”、“久病入肾”、“重病入肾”的病因病机理论,提高了“补肾生髓成肝”调控肝再生以防治肝损伤、肝硬化和肝癌的临床疗效。

4 “肝主生发”的研究方向

继中医药抗肝损伤、抗病毒、抗肝纤维化等研究热点之后,中医药调控肝再生(肝主生发的重要研究内容)是前景光明的新研究领域、研究热点和研究方向^[38-39]。今后一段时间内,笔者拟围绕以下几个方向开展研究:^①“肝主生发”的临床病证规律和诊疗规范研究;^②“肝主生发”的肝内和整体调控机制研究;^③中医药维持“肝主生发”功能的作用及机制研究;^④中医药调控“肝主生发”的作用及机制研究。

参考文献

- [1] 孙广仁. 中医基础理论, 新世纪全国高等中医药院校规划教材 [M]. 中国中医药出版社, 2002: 90-92
- [2] 李健伟. 中医肝脏“三证”有了诊治规范 [J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(12): 1037-1037
- [3] 叶维法. 临床肝胆病学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1985: 10-11.
- [4] 黄志强, 译. 希夫肝脏病学 [M]. 化学工业出版社, 2006: 45-60.
- [5] 李瀚旻, 高翔. “肾生骨髓, 髓生肝”的科学内涵 [J]. 中医杂志, 2006, 47(1): 6-8
- [6] 李瀚旻, 张六通, 梅家俊, 等. “MSG-肝再生-大鼠”模型的建立 [J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(7): 824-826
- [7] 李瀚旻, 杨木兰, 梅家俊, 等. MSG-肝再生-大鼠下丘脑神经细胞凋亡及相关基因 TGF- β_1 的表达 [J]. 中国应用生理学杂志, 2003, 19(1): 46-47, 93.

- [8] 李瀚旻. “肝肾精血亏虚大鼠”模型的建立[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(4): 51-53
- [9] 杨木兰, 李瀚旻. Dig 标记探针原位杂交检测 MSG-肝再生-大鼠下丘脑弓状核 TGF- β_1 mRNA[J]. 中国组织化学杂志, 2002, 11(2): 202-204
- [10] Petersen BE, Goff JB, Greenberger JS, et al Hepatic oval cells express the hematopoietic stem cell marker Thy-1 in the rat[J]. Hepatology, 1998, 27(2): 433-445.
- [11] Omori N, Omori M, Everts RP, et al Partial cloning of rat CD34 cDNA and expression during stem cell-dependent liver cell regeneration in adult rats[J]. Hepatology, 1997, 26(3): 720-727
- [12] Omori N, Omori M, Everts RP, et al Co-expression of flt-3 ligand/flt-3 and SCF/KIT-signal transduction systems in bile duct ligated S1 and W mice[J]. Am J Pathol, 1997, 150(4): 1179-1187.
- [13] Theise ND, Badve S, Saxena R, et al Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myelablation[J]. Hepatology, 2000, 31(1): 235-240
- [14] Alison MR, Poulsen R, Jeffery R, et al Hepatocytes from non-hepatic stem cells[J]. Nature, 2000, 406(6793): 257
- [15] Theise GN, Nimakayalu M, Gardner R, et al Liver from bone marrow in humans[J]. Hepatology, 2000, 32(1): 11-16
- [16] 李瀚旻, 晏雪生, 明安萍, 等. 肝脏细胞条件培养基诱导大鼠骨髓间质细胞分化为肝细胞的作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2005, 15(1): 28-30 插页.
- [17] Stazl TE, Fung J, Trakis A, et al Baboon to-human liver transplantation[J]. Lancet, 1993, 341(8837): 65-71
- [18] 刘彦芳, 蔡定芳. 左旋谷氨酸单钠对神经内分泌免疫系统的影响[J]. 国外医学·内分泌分册, 1997, 17(3): 143-145
- [19] 尹常健. 肝胆病中医研究[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 27-27
- [20] 李瀚旻. “补肾生髓成肝”调控肝再生的实验与临床研究[C]. 第二届世界中医药学会联合肝病专业委员会学术会议论文集, 2007: 27-31
- [21] Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, et al Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells[J]. Science, 1999, 284(5417): 1168-1170
- [22] Mallet VO, Mitchell C, Mezey E, et al Bone marrow transplantation in mice leads to a minor population of hepatocytes that can be selectively amplified in vivo[J]. Hepatology, 2002, 35: 799-804
- [23] Li J, Ning G, Duncan SA. Mammalian hepatocyte differentiation requires the transcription factor HNF-4 α [J]. Genes Dev, 2000, 14: 464-474.
- [24] 李瀚旻, 晏雪生, 罗建君, 等. 左归丸药物血清促进骨髓间质细胞转化为肝细胞的作用[J]. 中国组织工程与临床康复, 2007, 11(28): 5465-5468.
- [25] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 等. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的研究[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(24): 2818-2822
- [26] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 等. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的分子机制研究[J]. 中医杂志, 2006, 47(10): 778-780
- [27] 李瀚旻, 桂文甲, 李晶津, 等. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝再生相关基因信号通路的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(31): 6069-6073
- [28] 李瀚旻, 张六通, 邱幸凡, 等. 左归丸改善 MSG-肝再生-大鼠肝肾精血亏虚证的作用机理研究[J]. 湖北中医学院学报, 2001, 3(4): 30-33
- [29] 李瀚旻, 杨木兰, 梅家俊, 等. 左归丸对大鼠转化生长因子- α 、 β 及其受体表达的影响[J]. 中华肝病杂志, 2004, 12(5): 307-308
- [30] Han M, Lin L, Xiang G, Mu L, Lan Y, et al Effects of Zuogui Wan on neurocyte apoptosis and down-regulation TGF- β_1 expression in nuclei of arcuate hypothalamus of monosodium glutamate-liver regeneration rats[J]. World Journal of Gastroenterology, 2004, 10(19): 2823-2826
- [31] 李瀚旻, 高翔, 周密思. 左归丸对 MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达谱的影响[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(2): 104-106
- [32] 李瀚旻, 高翔, 周密思. 左归丸针对性调节 MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(8): 595-598.
- [33] 李瀚旻, 厉晶萍, 毛树松, 等. 肝病肝肾阴虚证型临床分布规律的研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(15): 287-289
- [34] 林静华, 李瀚旻, 厉晶萍, 等. 肝病患者肝肾阴虚证型临床相关特征的观察与研究—附 2001 年湖北省中医院肝病科出院患者病案资料分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(4): 239-241
- [35] 李瀚旻, 陈廷汉, 王如跃, 等. 张大钊教授治疗慢性肝病的临床疗效分析[J]. 中医药学刊, 2005, 23(1): 43-46
- [36] 李瀚旻, 毛树松, 鲍罡, 等. 张大钊教授治疗慢性肝病的中医辨证规律分析[J]. 中国药物与临床, 2004, 4(11): 821-823
- [37] 兰少波, 李瀚旻, 罗建君, 等. 滋水涵木法治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(8): 3-5
- [38] 李瀚旻. 全面系统深入地研究中医药调控肝再生(专论)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17(3): 129-132
- [39] 李瀚旻. 中医再生医学概论[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(11): 2309-2312

美科学家发现冬天流感多发原因

美国科学家的最新研究结果显示, 包裹在流感病毒表面的脂类物质在寒冷天气条件下会变硬, 从而对病毒起到保护作用。科学家认为, 这也许可以解释为什么冬天会成为流感多发季节。

美国国立卫生研究院的科学家在新一期《自然·化学生物》杂志上报告说, 他们利用核磁共振成像技术对流感病毒进行研究后发现, 流感病毒表面被一层脂类物质所包裹。在温暖环境中, 这层物质是液态, 病毒如果不处于人或运动体内就会死亡。在寒冷的冬季, 随着气温不断降低, 这层物质会逐渐凝固变硬而对病毒起到保护作用, 但这层物质会在病毒进入人的呼吸道后融化, 病毒因此得以感染人体细胞。科学家认为, 这一新发现有望为对付流感开辟新途径, 可以根据流感病毒的这一防护机制采取有针对性的防治措施。