

## “髓”为中心的治疗靶点

李瀚旻<sup>1,2,3,4,5</sup>, 刘建忠<sup>4</sup>

(1. 湖北省中医院肝病研究所, 湖北 武汉 430061; 2. 湖北省中医药研究院中医基础理论研究所, 湖北 武汉 430061;  
3. 国家中医药管理局细胞分子生物学三级实验室, 湖北 武汉 430061; 4. 中医肝肾研究及应用湖北省  
重点实验室, 湖北 武汉 430061; 5. 国家中医药管理局慢性肝病肝肾论治重点实验室, 湖北 武汉 430061)

**摘要:** 干细胞及其组织微环境是“髓”本质的生物学基础, 围绕“髓”形成单个或多个“靶点”的集合就是“髓”为中心的治疗靶点。针对“髓”的单个或多个靶点的不同组合可提出若干个不同治疗方案, 包括基于“补肾生髓成肝”的肝硬化、肝衰竭、肝癌防治方案及“补肾生髓”防治艾滋病免疫重建不全的方案, 极大地提高了中医药防治肝藏病及其相关病症的能力和水平。“髓”是“肝肾同源”的中心环节, 极大地深化和提高了“肝肾同源”的理论认识, 明确了深入研究中医药调控再生修复的作用及其机制的重点研究方向。

**关键词:** 髓; 干细胞; 再生修复; 免疫重建

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-7717(2022)01-0001-06

### Treatment Target Centered on "Marrow"

LI Hanmin<sup>1,2,3,4,5</sup>, LIU Jianzhong<sup>4</sup>

(1. Institute of Liver Diseases, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei, China;  
2. Institute of Basic Theory of Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei, China;  
3. Level 3 Laboratory of Cell and Molecular Biology, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei, China;  
4. Theory and Application Research of Liver and Kidney in Traditional Chinese Medicine,  
Hubei Provincial Key Laboratory, Wuhan 430061, Hubei, China;  
5. Key Laboratory of Treating Chronic Liver Diseases from Liver and Kidney, State Administration of  
Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei, China)

**Abstract:** Stem cells and their tissue microenvironment are the biological basis of the essence of "marrow". A collection of single or multiple "targets" around the "marrow" is the treatment target centered on "marrow". According to the different combination of single or multiple targets of "marrow", several different treatment plans can be proposed, including the prevention and treatment plans of liver cirrhosis, liver failure, liver cancer based on "tonifying the kidney to promote liver regeneration and repair by effecting stem cells and their microenvironment", and the prevention and treatment plans of "tonifying the kidney to regulate stem cells and their microenvironment" for incomplete immune reconstitution of AIDS. This greatly improves the ability and level of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of liver disease and its related diseases and syndromes. "Marrow" is the central link of "homogeny of liver and kidney", which greatly deepens and improves the theoretical understanding of "homogeny of liver and kidney", and clarifies the key research direction of in-depth study on the role and mechanism of traditional Chinese medicine in regulating regeneration and repair.

**Keywords:** marrow; stem cells; regeneration and repair; immune reconstitution

一般认为药物能通过其发挥治疗作用的生物学节点(病

理生理机制的关键环节)就是治疗靶点或药物治疗靶点(简称“靶点”)。干细胞及其组织微环境是“髓”本质的生物学基础, 围绕“髓”形成单个或多个“靶点”的集合就是“髓”为中心的治疗靶点。通过对“髓生肝”的生理机制、“髓失生肝”的病因病机及“补肾生髓成肝”治疗法则的系列研究, 发现了“髓”为中心的治疗靶点。针对“髓”的单个或多个靶点的不同组合可提出若干个不同治疗方案, 如基于“补肾生髓成肝”的肝硬化防治方案、基于“补肾生髓成肝”的肝衰竭防治方案、基于“补

**基金项目:** 国家自然科学基金(81973669, 81774280, 81703912, 81603484); 国家中医临床研究基地(湖北)重点病种研究项目(JDZX2015172); 李瀚旻名老中医传承工作室基金项目(鄂卫计生办通[2018]38号)

**作者简介:** 李瀚旻(1956-), 男(土家族), 湖北利川人, 教授、主任医师, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 中医药调控再生修复的基础与临床应用。

肾生髓成肝”的肝癌防治方案、“补肾生髓”防治艾滋病免疫重建不全的方案<sup>[1-2]</sup>,等等,现将相关的主要研究成果总结如下。

## 1 “髓”本质的生物学基础

“髓”本质的生物学基础是干细胞及其组织微环境,其中骨组织内的干细胞及其微环境为“骨髓”,脑组织内的干细胞及其微环境为“脑髓”,脊髓组织内的干细胞及其微环境为“脊髓”,牙骨组织内的干细胞及其微环境为“牙髓”,所有脏腑组织的干细胞及其微环境统称“精髓”(包括骨髓、脑髓、脊髓、牙髓、脏腑精髓、先天之精髓、后天之精髓,共同简称“髓”)<sup>[3]</sup>。“种子”与“土壤”是决定植物生长过程的必备条件,由于干细胞相当于人体再生修复的“种子”,干细胞微环境相当于人体再生修复的“土壤”,故只有干细胞与其组织微环境共同作用才能完成人体组织及器官的完全再生修复。中医“生髓”治疗多种病证的疗效机制之一是通过影响干细胞及其组织微环境。“生髓”即“使髓生”,维护或促进髓处于正常的生理状态。综合运用以下两方面的策略,一方面维护或促进干细胞及其组织微环境的正常生理状态,一方面防止或改善干细胞及其组织微环境的异常病理状态,二者相得益彰。

一直认为,脑内的中枢神经具有不可再生性,但随着近些年的研究发现,骨髓间质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)是来源于骨髓的成体干细胞,具有多方向分化潜能,包括再生修复中枢神经的能力,一些具有补肾益脑的中医药具有促进脑神经再生修复的作用及其机制<sup>[4]</sup>。骨髓干细胞主要包括造血干细胞和骨髓基质干细胞(MSCs),定居于骨质腔内的干细胞及其组织微环境属中医“骨髓”范畴,定居于其它组织(如脂肪)的MSCs分属中医“精髓”范畴。补肾影响骨髓干细胞修复骨组织一直是研究重点和热点,成果丰硕<sup>[5-7]</sup>。近些年来,中医药影响MSCs修复心脏的作用及其机制已成为研究热点之一,取得若干研究成果<sup>[8-10]</sup>。肝干细胞及其微环境是肝损伤后肝再生修复的重要生物学基础,肝干细胞包括肝细胞、小肝细胞、卵圆细胞、骨髓干细胞等。近20多年来,作者及其研究团队在揭示髓本质的生物学基础是干细胞及其组织微环境的基础上,为探讨“补肾生髓成肝”治疗法则的疗效机制,开展一系列深入实验与临床研究。结果表明,“补肾生髓成肝”能延缓、阻止、甚或逆转慢性肝病肝衰竭、肝硬化及肝癌的发生发展,获得较高级别循证医学证据。体现“补肾生髓成肝”治疗法则的左归丸(滋水涵木/补肾养肝/“从肾论治”)、地五养肝胶囊“肝肾与他脏整体协调同治”,鄂药制字Z20113160、抗毒软坚胶囊“肝肾协调同治”,鄂药制字Z20113151等的疗效机制涉及下丘脑-垂体-肝轴、神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络、骨髓干细胞转化为肝脏细胞、肝组织微环境等多个途径与环节。采用交叉性别骨髓移植模型、MSG-大鼠-肝再生模型、骨髓干细胞与肝细胞共培养技术、基因芯片技术、蛋白质质谱分析技术、酵母双杂交和免疫共沉淀技术揭示了多个“补肾生髓成肝”影响骨髓干细胞转化肝细胞的关键蛋白质(14-3-3蛋白、葡萄糖调节蛋白78、组蛋白H4及多种酶类)及其相互作用机制。通过系统生物学研究,发现多个“补肾生髓成肝”调控肝再生相关的信号通路:主要包括Wnt、MAPK、TGF- $\beta$ 、Jak-STAT、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 $\gamma$ 、Akt2、Activin A受体等基因表达下调<sup>[11-20]</sup>。这些受“补肾生髓成肝”调控的信号通路与肝干细胞及其微环境密切相关,其疗效发挥的中心环节就是“髓”为中心的治疗靶点。

## 2 “髓”是“肝肾同源”的中心环节

在以往研究基础上,作者及其研究团队深入开展以藏象理论为核心的中医基础理论研究,引导中医基础理论的自主创新和原始创新,从中医理论层面发掘解决临床疑难问题和关键科学问题的思路与方法,丰富发展藏象理论体系。研究团队抓住“肝肾同源”的关键中心环节——“髓”,从肝干细胞及其组织微环境入手研究肝脏损伤与再生的分子机制,探讨不同肝脏疾病或肝病不同阶段中肝脏损伤与再生失衡对疾病转归的影响,以及中医药通过肝干细胞及其组织微环境影响肝脏损伤与再生失衡的作用机制,总结和研中医、中西医结合通过调控肝再生防治肝病及其相关病证的基础与临床运用,进一步实现中医药调控发生发育与再生修复的整合,创新发展肝主生发、生机学说,为提高中医药临床诊疗水平、开发中药新制剂奠定坚实基础<sup>[21-25]</sup>。

“肝肾同源”虽一直指导中医临床实践,但有关肝肾本质的生物学基础,肝肾相关的中心环节认识不清,若干关键科学问题一直未获解决,严重阻碍中医学术的发展和临床疗效的进一步提高。作者在深入研究肝肾本质的基础上,极大地推进了“肝肾同源”的研究,认为现代中医学术界对《素问·阴阳应象大论篇》的“肾生骨髓,髓生肝”的理解存在句逗错误,正确的读法应为“肾生骨、髓,髓生肝”。因《素问·五藏别论篇》指出:“脑、髓、骨、脉、胆、女子胞,此六者,地气之所生也,皆藏于阴而象于地,故藏而不写,名曰奇恒之府”。可见,“骨”“髓”分别为奇恒之府之一。又《素问·解精微论篇》曰“髓者,骨之充也”,表明“骨”“髓”应分说。结合“肝生筋,筋生心,肝主目。……在地为木,在体为筋,在藏为肝……”,“心生血,血生脾,心主舌。其在天为热,在地为火,在体为脉,在藏为心……”,“脾生肉,肉生肺,脾主口,其在天为湿,在地为土,在体为肉,在藏为脾……”,“肺生皮毛,皮毛生肾,肺主鼻。其在天为燥,在地为金,在体为皮毛,在藏为肺……”。以上论述中,“肝生筋,筋生心,在体为筋”“脾生肉,肉生肺,在体为肉”“肺生皮毛,皮毛生肾,在体为皮毛”等前后概念保持一致,但“心生血,血生脾,在体为脉”和“肾生骨髓,髓生肝,在体为骨”等前后概念有所不同,心血转由脉统,故“在体为脉”,肾髓充骨中,前面说“肾生骨髓”,后面并没有说“骨髓生肝”和“在体为骨髓”,而是说“髓生肝”和“在体为骨”。故这段经文不仅表明“骨”与“髓”应断开理解,更重要的是,对于《素问·阴阳应象大论篇》这段经文的学术思想,不能机械的完全按“五行相配”的理论加以解释,经文没有表述为“骨生肝”或“骨髓生肝”,而特别表述为“髓生肝”有其深刻的含义,与其“精髓学说”的思想一脉相承。

作者基于上述认识,长期坚持对“肝肾同源”的研究,带领

研究团队通过创建病-证结合的动物模型(中药消痔灵致大鼠慢性肾衰模型<sup>[26-27]</sup>、左旋谷氨酸单钠(MSG)-大鼠-肝再生模型<sup>[28]</sup>)、采用经典的肝损伤模型<sup>[29]</sup>、交叉性别骨髓移植小鼠模型<sup>[30]</sup>、2-AAF/PH模型大鼠肝癌前病变<sup>[31]</sup>和肝癌模型<sup>[32]</sup>以及细胞药理学方法(骨髓干细胞转化肝细胞培养体系、骨髓干细胞与肝细胞或肝癌细胞共培养体系)进行了一系列深入地有关“肝肾同源”的研究,从不同层面揭示了“肝肾同源”的科学内涵,获得了若干新的认识,解决了相关的几个关键科学问题,并将取得的科研成果向临床转化,在取得循证医学证据的基础上在临床推广应用<sup>[33]</sup>。作者认为肝藏是以肝脏为中心联系相关结构和功能的网络系统(主体在肝脏而限于肝脏),肾藏是以肾脏为中心联系相关结构和功能的网络系统(主体在肾脏而限于肾脏)<sup>[34]</sup>。“肝肾同源”,即肝肾两藏的结构和功能虽有差异,但其起源相同。在先天,其共同起源于生殖之精;在后天,共同受肾所藏的先后天之精的充养,“肾生骨、髓,髓生肝”,肾为肝之“母”,肝为肾之“子”,肾通过“髓”生养肝而发生“母子”联系。“源”是相关联的中心环节,故“肝肾同源”又即肝肾的结构和功能体系通过某些中心环节而密切相关。将原有的“肝肾同源于精血”的认识推进到“肝肾同源于脑、下丘脑-垂体-肝轴、神经-内分泌-免疫网络、神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络、髓-肝转化和干细胞及其组织微环境”,即“髓”(干细胞及其组织微环境)是“肝肾同源”的中心环节,极大地深化和提高了“肝肾同源”的理论认识,提高了临床疗效<sup>[35]</sup>。

### 3 “髓”为中心治疗靶点的科学意义及其临床价值

最近有学者<sup>[36]</sup>在《Cell》综述健康的8大标志,其中将再生修复机制的健全作为8大健康标志之一,认为对于威胁健康的各种损伤,必须做出修复。这些损伤和修复涉及DNA和蛋白质分子,也涉及内质网、线粒体、溶酶体等细胞器。实现理想的“完全恢复”必须让受损的结构和功能原样再生。基于干细胞的再生医学近些年来进展迅速,为细胞和器官移植提供了替代方案,有望修复病变或老化的组织和器官。人类的干细胞和祖细胞具有修复受损组织和促进适应性、代偿性反应的能力。甚至在成人脑,一个长期被认为不可修复的器官中,也发现具有潜在修复能力的干细胞。诱导多能干细胞、CRISPR-Cas9基因编辑等新技术的结合,正在为先天性基因缺陷、年龄相关性疾病带来新的疗法,帮助人们重塑健康。

有学者盘点2016年度Hepatology杂志10大重磅研究之首是“肝硬化患者骨髓情况研究”<sup>[37]</sup>,研究结论认为日益严重的肝硬化引起造血紊乱和造血干细胞的损失,导致了血液和免疫功能障碍,减少潜在的再生,认为恢复骨髓功能可为肝硬化的治疗提供新的治疗选择,即“骨髓”是肝脏病治疗的“潜在”治疗靶点。“髓”为中心的治疗靶点的科学意义在于:围绕干细胞及其组织微环境研究再生修复机制的作用靶点及其靶点组合的相关机制,提出防治疾病,重塑健康的新策略新方案,意义重大。目前作者及其研究团队针对“髓”为中心的治疗靶点已制定“补肾生髓成肝”的治疗法则有效地指导肝病及其相关病证的防治,即“髓”已成为中医药治疗肝藏及其相关病证的“现实”治疗靶点<sup>[25]</sup>。近20多年来,作者及其研究团队围绕

“补肾生髓成肝”的治疗法则开展了一系列深入实验与临床研究<sup>[38]</sup>。结果表明,“补肾生髓成肝”具有延缓、阻止、甚或逆转慢性肝病肝衰竭、肝硬化及肝癌的发生发展,获得若干较高级别循证医学证据。通过采用基于“补肾生髓成肝”的肝硬化防治方案、基于“补肾生髓成肝”的肝衰竭防治方案、基于“补肾生髓成肝”的肝癌防治方案的临床推广应用初步证明了中医药以“髓”为中心的治疗靶点所形成的新治疗策略及其方案的临床价值,中医药调控肝再生防治肝病及其相关病证的推广应用获湖北省人民政府科技成果推广应用二等奖。采用体现“补肾生髓成肝”治疗法则的地五养肝胶囊/和左归丸可使肝硬化患者减少的外周血白细胞、红细胞、血小板回升,尤其是血小板回升显著,使部分患者免受或晚受手术之苦,或使术后复发的患者得到一定程度的改善,疗效显著提高。应用基础研究表明,地五养肝胶囊具有调控肝再生的作用及其机制,其中促进肝干细胞转化肝脏细胞。基于“补肾生髓成肝”的肝硬化防治方案的临床研究及应用证明,体现“补肾生髓成肝”治疗法则的地五养肝胶囊单用或联合抗病毒药物治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的疗效,其组织学应答优于单独抗病毒治疗,能显著降低HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者的肝硬化发生率<sup>[39]</sup>。采用RCT临床试验及基于真实世界的临床研究均表明,基于“补肾生髓成肝”的肝衰竭防治方案治疗乙型肝炎相关性肝衰竭可显著降低患者病死率,能促进黄疸消退和改善肝功能,其作用机制可能是通过影响肝再生相关的细胞因子表达,起到了调控肝损伤与肝再生失衡,发挥抑制肝损伤,促进肝再生的作用,从而有助于减轻肝损伤,减少肝细胞凋亡,促进肝再生修复<sup>[40-41]</sup>。基于“补肾生髓成肝”的肝癌防治方案能够显著提高晚期肝癌患者3个月及6个月的生存率的同时使患者能够带瘤生存,具有降低NLR和血清总胆红素,升高血清白蛋白和血小板的作用,患者治疗后临床症状明显改善,生存质量显著提高,其疗效机制之一可能是通过增加患者肠道菌群的有益菌降低有害菌从而调节肠道微生态进而改善肝再生微环境以抑制肝癌的发生发展<sup>[42]</sup>。

### 4 “补肾生髓”对艾滋病免疫重建的作用及机制

艾滋病免疫重建不全的发生机制,目前的研究认为,主要原因在于CD4<sup>+</sup>T细胞的产生与破坏的失衡,破坏的CD4<sup>+</sup>T细胞不能得到有效补充<sup>[43]</sup>。骨髓造血功能降低和胸腺功能输出下降是产生减少的主要原因,而CD4<sup>+</sup>T细胞耗竭的另外一个重要原因就是破坏增多。持续的免疫活化可能使纯真T细胞池受损并导致CD4<sup>+</sup>T细胞耗竭<sup>[44]</sup>。因此,异常的免疫激活是艾滋病免疫重建不全患者的主要致病机制<sup>[45]</sup>,免疫激活的原因多且复杂,一种观点认为HIV感染者通过HAART的应用获得病毒学抑制后,其血浆和单核细胞等病毒储存库中仍有低水平的HIV持续存在,可以造成持续的免疫活化<sup>[45]</sup>。另一种观点认为,HIV/AIDS患者肠黏膜破坏造成菌群移位,炎性介质不断进入循环,形成了慢性的免疫激活<sup>[46]</sup>。免疫活化程度的高低一般是通过T淋巴细胞表面的CD38和HLA-DR的表达水平来判断。研究发现免疫重建不全者的免疫活化程度较高<sup>[47]</sup>,而疾病长期不进展HIV/AIDS患者的T淋巴细胞活化水平较低<sup>[48]</sup>。近年来对于艾滋病免疫重建不全的治疗策略研究也主



要集中在如何用药物或相关技术控制免疫超活化、使得免疫应答恢复到正常水平上,如尽早或规范使用 HARRT 治疗抑制病毒复制、清除潜伏病毒;同时应用细胞因子、干细胞(间充质干细胞)治疗非骨髓的微小移植等新技术控制免疫激活,调控肠道微生物易位和菌群失调<sup>[49]</sup>。但到目前为止,除 HARRT 疗法的广泛应用外,其他对艾滋病患者的免疫系统进行干预的一系列免疫疗法均处于研发及临床试验阶段,虽然取得了一些成果,但在临床上仍未获得肯定的疗效。研究者们对艾滋病免疫重建成功判定的标准,目前比较公认的标准主要是检测 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞的数量、评价免疫功能的恢复,临床症状的改善,异常免疫激活的恢复,艾滋病相关的机会性感染和肿瘤发生率降低等。所以,从调控异常免疫激活状态来着手研究免疫重建不全艾滋病患者的相关防治策略,日益成为临床和基础研究的重点和难点。

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是 I 型跨膜蛋白质,识别侵入体内的微生物进而激活免疫细胞的应答。被认为在先天性免疫系统中起关键作用,是连接固有免疫与获得性免疫的桥梁,在对抗外来病原微生物的天然免疫应答中发挥中心作用。人体内表达的 TLR 主要有 10 种,分别编码从 1 到 10, TLR3、TLR7、TLR9 主要识别病毒核酸成分,TLR2、TLR4 主要识别病毒的蛋白成分<sup>[50]</sup>。它们与炎症及免疫调节关系密切,在机体通过免疫应答抗病毒感染中发挥着重要作用。随着研究的不断深入,发现 TLR 在促进免疫细胞膜表面表达相关免疫分子,促进免疫细胞的成熟和功能化,抗病毒感染,调节免疫应答以及其家族间的协同作用影响免疫应答等方面起到重要作用。TLR 作为天然免疫的一部分在对 HIV 感染后疾病的进程起到重要作用。艾滋病免疫重建不全患者 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞不能重建,与 TLR 介导的相关免疫调节有关联, HIV-1 感染者的慢性免疫激活的能够通过 TLR 刺激作用形成,其 TLR7 的配体就可以导致 HIV-1 感染者的浆细胞样树突状细胞的兴奋作用。患者血清中细菌脂多糖(LPS)水平的升高可以刺激通过 TLR4 作用导致机体的免疫激活状态<sup>[51]</sup>。作用机理可能是, TLR4 为 LPS 的受体,是天然免疫的重要组成部分。LPS 是菌群移位的标志,可以是通过与单核细胞表面的 CD14/TLR4/MD2 受体复合物结合,激活 NF- $\kappa$ B 途径,进而释放一系列炎症因子,如 IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等,从而引起免疫激活<sup>[52]</sup>。TLR8 信号通路被(vmiR88 和 vmiR99)激活后,可导致巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$  增加,进而引起免疫激活,这也可能是免疫激活状态形成的途径之一<sup>[53]</sup>。如果能够把握艾滋病的免疫重建不全患者 TLR8/TNF- $\alpha$  此条通路,抑制免疫活化,将会达到免疫重建的目的。

艾滋病的免疫重建不全患者大多是经过 HAART 抗病毒治疗时间较长的人群,加之 HAART 抗病毒药物具有的各种不良反应,中医学认为艾滋病免疫重建不全患者多为“虚劳病”,正气虚弱,元气损伤,可涉及五脏六腑,其中以肾、脾、肺三脏的虚损最为多见,并依次递减<sup>[54]</sup>。所以对于艾滋病的治疗,在 HAART 疗法“驱邪”难尽、正气羸弱的前提下,中医药所具有的整体、动态和辨证论治的治疗疾病的思维模式,通过中药药物含有的多种有效成分发挥的多环节、多层次、多靶点的整体

治疗方式是一种不错的选择。艾滋病的免疫重建正需要这种治疗模式的介入。

由于艾滋病免疫重建不全的机制非常复杂,涉及 HIV 储存库的病毒释放、低病毒血症状态下的持续的 HIV 复制、T 细胞凋亡、免疫异常激活、胸腺耗竭、骨髓功能缺陷等<sup>[45,55]</sup>多种原因,还涉及某些细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-7)比例失调等<sup>[56]</sup>。中医药众多研究多是从中医“益气健脾、解毒、活血、补肾补虚”治则出发,主要以提高、稳定免疫功能为出发点,用 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞计数为疗效评价的指标,很少涉及艾滋病免疫重建中反映 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞功能恢复、免疫激活状态受到抑制的指标,制约了研究结果的论证力度,临床疗效也有待进一步提高。为进一步提高中医药通过影响免疫重建功能不全治疗艾滋病的临床疗效,有必要从新的研究视角探讨更加有效的治疗方法。中医学强调“肾藏精髓”的功能(“先天之本”),精髓化生肾阴肾阳(元阴元阳),肾阴肾阳(元阴元阳)协调相互作用产生的肾气(元气)是人体正气之根本。艾滋病患者免疫功能重建不全的根本病因病机在于“肾藏精髓”的功能紊乱,元阴元阳失衡(免疫异常活化),终致元气不足(免疫功能重建不全)。“补肾生精髓”(简称“补肾生髓”)可通过协调元阴元阳(抑制免疫异常活化),进而恢复元气(重建免疫功能)。

现代医学研究表明<sup>[57]</sup>免疫活性细胞如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等均来源于骨髓。肾精具有促进生长发育、主司生殖繁衍、生髓化血、防御外邪的功能。在“补肾生髓”理论的现代研究中,发现“补肾”能明显提高骨髓多能造血干细胞活力,使外源性脾克隆明显提高,延长受体小鼠的寿命;还能促进骨髓造血祖细胞的增殖和分化;增加骨髓有核细胞数量等,有明显促进造血生血的作用<sup>[58]</sup>。艾滋病免疫重建不全的发生机制就有骨髓造血功能降低导致 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞产生减少,一方面可认作为是“补肾生髓”理论的直接治疗作用的体现;另一方面,能够发挥“补肾生髓”双向调节免疫功能(抑制免疫功能过度激活,促进免疫功能重建)的作用对艾滋病免疫重建不全的免疫激活状态进行调节。

基于有学者认为日益严重的肝硬化引起造血紊乱和造血干细胞的损失,导致了血液和免疫功能障碍,提示恢复骨髓功能是免疫功能重建的重要途径。沈自尹<sup>[59]</sup>的研究证实补肾方药可通过影响神经-内分泌-免疫网络的通路而调控免疫功能。ZHANG Z<sup>[60]</sup>采用间充质干细胞(MSC)移植治疗艾滋病免疫重建不全患者,能够发挥起到抑制免疫激活和免疫重建的作用。提示采用中医药“补肾生髓”联合干细胞治疗是防治艾滋病患者免疫重建不全的值得研究的重要方向。鉴于病毒性肝炎与艾滋病患者均可出现免疫功能不全的共同病理基础,受中医“肝肾同源”“肾肝同治”“异病同治”的理论指导,围绕地五养肝胶囊重建病毒性肝炎及艾滋病患者免疫功能,进行了一系列基础实验与临床研究,其结果证实了体现“补肾生髓”治法的地五养肝胶囊对于免疫功能过度激活与免疫功能重建不全的状态具有双向调节作用。能够促进骨髓干细胞增殖分化,调节免疫相关细胞因子的表达,从而调节机体免疫功能,有效纠正病毒相关感染性疾病导致的免疫紊乱状态。能够显著改善 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群

状态<sup>[61]</sup>;能够显著改善乙肝相关性肾炎患者临床症状、体征和肝肾功能,显著升高患者血清 IL-2 和 IFN- $\gamma$  水平,调节机体免疫功能<sup>[62]</sup>。此外,地五养肝胶囊对 2-AAF/PH 大鼠的影响及其机制中发现,地五养肝胶囊在早中期(肝切除术后 8~14 d)能促进骨髓干细胞和肝内卵圆细胞增殖和分化以利于肝脏再生修复,中晚期(肝切除术后 17~22 d)能抑制肝卵圆细胞的过度增殖和异常分化;发现地五养肝胶囊抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的过度激活可能是其抑制卵圆细胞过度增殖、异常分化的分子机制,调控 2-AAF/PH 大鼠模型多个肝再生相关细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1、GRO/KC、VEGF、IFN- $\gamma$ )的表达,使之更加趋向于正常组,从而通过改善肝再生微环境,抑制卵圆细胞的过度增殖和异常分化等途径起到“双向调节”的免疫作用<sup>[63]</sup>。采用甲基化芯片分析 Slot-Farber 二步法肝癌大鼠表观甲基化及地五养肝胶囊对肝癌大鼠表观甲基化的影响,结果发现地五养肝胶囊可影响 T 细胞和主动免疫相关的 T 细胞受体信号通路和主动免疫防御,涉及的基因有 CBLC、CD3D、CD3G、CD8B、IL4、ITK、MAPK11、PIK3R5、ORAI1、RAG1。运用地五养肝胶囊含药血清与免疫重建不全的艾滋病患者的巨噬细胞共培养,诱导分化后回收细胞,提取 RNA,应用 RT-PCR 检测,发现 TLR8、IFN- $\gamma$  相对定量较标准组对照组有明显升高趋势,TLR4、TLR5、TNF- $\alpha$  相对定量有降低趋势。基于“补肾生髓抗艾”为重要内容之一的科研成果获湖北省人民政府科技进步一等奖。

综上所述,作者及其研究团队在继承《内经》“髓生肝”理论认识的基础上,揭示了干细胞及其组织微环境是“髓本质”的生物学基础,肝干细胞及其组织微环境是肝藏精髓本质的生物学基础,创新“髓失生肝”的病因病机,确立“髓”为中心的治疗靶点,制定“补肾生髓成肝”的治疗法则,提出了基于“补肾生髓成肝”防治肝硬化、肝衰竭及肝癌发生发展的方案,极大地提高了中医药防治肝病及其相关病证的能力和水平。通过“补肾生髓”对免疫再生影响的机制研究,提出“补肾生髓”防治艾滋病免疫重建不全的策略及其方案,将肝再生修复及中医药的调控机制研究推广到免疫细胞功能再生修复及其中医药调控机制的研究,扩展了“髓”为中心治疗靶点的研究内容。

## 参考文献

- [1] 李瀚旻. 论“补肾生髓成肝”治疗法则[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(5): 937-940.
- [2] 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝病的基础及临床应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(6): 1425-1428.
- [3] 李瀚旻. 髓本质研究进展[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(6): 100-103.
- [4] 彭志强, 黄天华, 郭杵强, 等. 补肾益脑胶囊将大鼠骨髓间质干细胞诱导为神经细胞的研究[J]. 中医临床研究, 2014, 6(12): 34-36.
- [5] 刘光旺, 高娟, 郭含军, 等. 补肾填精中药血清对去势小鼠骨髓干细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 成骨分化信号通路的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(4): 324-329.
- [6] 孙月娇, 宋囡, 何文智, 等. 左、右归丸对大鼠骨髓间充质干细胞成骨诱导中转化生长因子  $\beta$ 1 及 Smad2/3 的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(10): 1496-1501.
- [7] 李会珍, 李蒙, 李瑞玉, 等. 淫羊藿对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(6): 979-984.
- [8] 张彤, 刘元峰, 宋宪波, 等. 补肾活血中药动员大鼠骨髓 EPC 修复内皮功能的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(1): 76-78.
- [9] 李鑫辉, 黄政德, 葛金文, 等. 加味丹参饮对心肌 IRI 大鼠骨髓干细胞动员作用的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 723-725.
- [10] 刘新灿, 李胜军, 张晓毅, 等. 参麦注射液联合自体骨髓干细胞心脏移植治疗难治性心力衰竭的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(6): 362-365.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 等. 骨髓形成肝细胞的基因表达谱分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(4): 212-214, 217.
- [16] 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]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(28): 5465-5468.
- [17] 李瀚旻. 肾藏精的科学内涵[J]. 中医杂志, 2009, 50(12): 1061-1064.
- [18] 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.
- [19] 高翔, 李瀚旻, 晏雪生. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝组织 Wnt 信号通路的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(1): 29-31.
- [20] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生. 基于骨髓干细胞与肝组织细胞共培养体系的左归丸血清药理学研究[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(19): 3527-3532.
- [21] 李瀚旻. 论“肝主生发”[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(10): 2021-2025.
- [22] 李瀚旻. 中医再生医学概论[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(11): 2309-2312.
- [23] 李瀚旻. 虚证本质与生机学说[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(10): 2157-2160.
- [24] 李瀚旻. 论“肝主生发”的养生观[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(10): 2085-2087.
- [25] 李瀚旻. 中医药调控肝再生的研究进展与展望[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(15): 1338-1344.
- [26] 李瀚旻, 章如虹, 杨德才, 等. 消痔灵致大白鼠慢性肾衰机制的免疫组化研究[J]. 中国医药学报, 1998, 13(1): 28-29.
- [27] 李瀚旻, 章如虹, 杨德才, 等. 消痔灵经皮注射肾制作慢性肾衰模型的研究[J]. 中国中医药科技, 1996, 3(5): 6-8.
- [28] 李瀚旻. 左旋谷氨酸单钠-大鼠-肝再生模型的创建与应用价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2600-2604.

- [29] HUANG D P, YUAN W Q, LI H M, et al. Identification of key pathways and biomarkers in sorafenibresistant hepatocellular carcinoma using bioinformatics analysis [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 16: 1850 – 1858.
- [30] 李晶津, 李瀚旻, 高翔, 等. 移植雄性骨髓的雌性小鼠肝组织肝再生相关基因的信号通路 [J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16 (2): 150 – 155.
- [31] 赵宾宾, 高翔, 李瀚旻, 等. 地五养肝胶囊对 2 – AAF/PH 大鼠模型肝癌前病变的抑制作用 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29 (5): 1039 – 1042.
- [32] YE ZH, GAO X, LI HM, et al. Diwu Yanggan capsule inhibits the occurrence and development of liver cancer in the Solt – Farber rat model by regulating the Ras/Raf/Mek/Erk signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10 (11): 3797 – 3805.
- [33] 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝病的基础与临床应用 [J]. *世界科学技术 – 中医药现代化*, 2013, 15 (6): 1425 – 1428.
- [34] 李瀚旻. 肝藏象肝脏中心说 [J]. *世界中医药杂志*, 2011, 6 (1): 11 – 15.
- [35] 吴娜, 高翔, 叶之华, 等. 李瀚旻教授对“肝肾同源”理论的继承创新 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36 (3): 619 – 622.
- [36] LÓPEZ – OTÍN C, KROEMER G. Hallmarks of Health [J]. *Cell*, 2021, 184 (1): 33 – 63.
- [37] BIHARI C, ANAND L, ROOGE S, et al. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver [J]. *Hepatology*, 2016, 64 (4): 1273 – 1288.
- [38] 李瀚旻. 中医药调控肝再生基础与临床 [M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2016: 1 – 644.
- [39] LI H M, YE Z H, GAO X, et al. Diwu Yanggan capsule improving liver histological response for patients with HBeAg – negative chronic hepatitis B: Randomized controlled clinical trial [J]. *American Journal Translational Research*, 2018, 10 (5): 1511 – 1521.
- [40] 戴玲, 高翔, 叶之华, 等. 基于真实世界研究“补肾生髓成肝”治疗乙型肝炎相关性肝衰竭的临床疗效 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2018, 28 (6): 325 – 327, 356.
- [41] LI H M, YE Z H, GAO X. Clinical trial with traditional Chinese medicine intervention “tonifying the kidney to promote liver regeneration and repair by affecting stem cells and their microenvironment” for chronic hepatitis B – associated liver failure [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (48): 18458 – 18465.
- [42] 戴玲, 倪颖, 姚欣, 等. 基于“补肾生髓成肝”肝癌第三级预防方案的真实世界研究 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29 (2): 118 – 120, 136.
- [43] GAARDBO J C, HARTLING H J, GERSTOFT J, et al. Incomplete immune recovery in HIV infection: mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 670957.
- [44] HAZENBERG M D, OTTO S A, VAN BENTHEM B H, et al. Persistent immune activation in HIV – 1 infection is associated with progression to AIDS [J]. *AIDS*, 2003, 17 (13): 1881 – 1888.
- [45] MAVIGNER M, DELOBEL P, CAZABAT M, et al. HIV – 1 residual viremia correlates with persistent T – cell activation in poor immunological responders to combination antiretroviral therapy [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (10): e7658.
- [46] NAKANJAKO D, SSEWANYANA I, MAYANJA – KIZZA H, et al. High T – cell immune activation and immune exhaustion among individuals with suboptimal CD4 recovery after 4 years of antiretroviral therapy in an African cohort [J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11 (1): 43 – 51.
- [47] OWEN R E, HEITMAN J W, HIRSCHKORN D F, et al. HIV + elite controllers have low HIV – specific T – cell activation yet maintain strong, polyfunctional T – cell responses [J]. *AIDS*, 2010, 24 (8): 1095 – 1105.
- [48] 张昕, 张纪元, 王福生. 晚期 AIDS 病人 HAART 后免疫重建的研究进展 [J]. *中国艾滋病性病*, 2016, 22 (4): 299 – 304.
- [49] BEUTLER B. Inferences, questions and possibilities in Toll – like receptor signalling [J]. *Nature*, 2004, 430 (6996): 257 – 263.
- [50] BRENCHLEY J M, PRICE D A, SCHACKER T W, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection [J]. *Nat Med*, 2006, 12 (12): 1365 – 1371.
- [51] MOGENSEN T H, MELCHJENSEN J, LARSEN C S, et al. Innate immune recognition and activation during HIV infection [J]. *Retrovirology*, 2010, 7 (1): 54.
- [52] BERNARD M A, ZHAO H, YUE S C, et al. Novel HIV – 1 miRNAs stimulate TNF –  $\alpha$  release in human macrophages via TLR8 signaling pathway [J]. *PLOS ONE*, 2014, 9 (9): 106006.
- [53] 李正, 徐立然, 郑志攀, 等. 艾滋病中医病因、病机、病性、病位相关文献分析 [J]. *中医学报*, 2014, 29 (1): 1 – 3.
- [54] GOICOECHEA M, SMITH D M, LIN L, et al. Determinants of CD4<sup>+</sup> T cell recovery during suppressive antiretroviral therapy: association of immune activation, T cell maturation markers, and cellular HIV – 1 DNA [J]. *J Infect Dis*, 2006, 194 (1): 29 – 37.
- [55] SAUCE D, LARSEN M, FASTENACKELS S, et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis [J]. *Blood*, 2011, 117 (19): 5142 – 5151.
- [56] 杨凤珍. 艾滋病元气虚损证机的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [57] 吴志奎, 陈智松, 陈玉英, 等. 从补肾生血药对衰老小鼠 IL – 2、IL – 2R 的效应探讨肾生髓与免疫调节的关系 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2001, 11 (4): 200 – 203.
- [58] 吴志奎, 姜葆华, 李承军, 等. 肾生髓理论的现代研究 [J]. *中医杂志*, 1999, 40 (10): 626 – 628.
- [59] 沈自尹. 中西医结合肾本质研究回顾 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32 (3): 304 – 306.
- [60] ZHANG Z, FU J L, XU X S, et al. Safety and immunological responses to human mesenchymal stem cell therapy in difficult – to – treat HIV – 1 infected patients [J]. *AIDS*, 2013, 27 (8): 1283 – 1293.
- [61] 罗俊华, 曹秋实. 地五养肝方对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群和细胞因子的影响 [J]. *中国中医急症*, 2014, 23 (8): 1505 – 1507.
- [62] 罗俊华, 王林群, 曹秋实. 地五养肝方联合恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的疗效及对白介素 – 2、 $\gamma$  – 干扰素的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 24 (21): 2292 – 2294.
- [63] ZHAO B B, LI H M, GAO X. The herbal compound “diwu yanggan” modulates liver regeneration by affecting the hepatic stem cell microenvironment in 2 – acetylaminofluorene/partial hepatectomy rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 468303.