

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2018. 02. 003

“肾精—骨质疏松—骨髓间充质干细胞”理论探讨

赖满香¹, 廖利平², 谭玮璐¹, 孙晓生[✉]

(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. 深圳市卫生和人口计划生育委员会)

[摘要] 肾精是构成人体最基本的物质,也是维持人体生命活动的根本。骨髓间充质干细胞(BMSCs)是骨髓中存在的一类多能干细胞,具有较强的增殖能力和多向分化的潜能。认为肾精与 BMSCs 在来源、功能上有许多相似性, BMSCs 及其功能是肾精在细胞水平上的表现形式,肾精亏虚导致的骨质疏松症必定影响到 BMSCs 及其功能,而补肾中药具有干预 BMSCs 的作用。以“肾精—骨质疏松—骨髓间充质干细胞”为主线,揭示三者之间的关系,寻找中医学与现代医学相融合的契合点,为骨质疏松症的防治提供新的理论依据。

[关键词] 骨质疏松症; 肾精; 骨髓间充质干细胞; 补肾中药

肾精即肾中所藏之精,《素问·六节藏象论》中就有“肾者,封藏之本,精之处也”的记载。中医理论中的肾精有两种含义,一是指先天之精,来源于父母,受后天水谷精微充养,是形成生命的原始物质,如《灵枢·经脉》云“人始生,先成精”;二是指后天之精,由水谷精气及自然界清气在五脏六腑气化作用下形成的精微物质,对维持生命活动有重要作用,如《素问·上古天真论》所言“受五脏六腑之精而藏之”。先天之精和后天之精两者相互资生,相互为用,共同发挥繁殖生命、促进机体生长发育、生髓化血和濡养脏腑的生理作用。肾精充盛,机体发育正常,生命力旺盛,气血调和,脏腑功能正常;肾精虚损,则其濡养功能不足,表现出各种不同的病理状态,如骨质疏松、痴呆等。

1 肾精与骨质疏松症的关系

骨质疏松症是以骨组织显微结构受损,骨矿成分和骨基质等比例不断减少,骨质变薄,骨小梁数量减少,骨脆性增加和骨折危险度升高为主要病理表现的全身性骨代谢障碍疾病^[1]。根据其症状可归属中医学“骨痿”“骨痹”或“腰背痛”等范畴。《医经精义·中卷》云“肾藏精,精生髓,髓养骨”,提示肾精与骨、骨髓和骨质疏松症有着极其密切的关系。

1.1 肾精与骨生理上密切相关

中医理论认为,肾藏精,精生髓,髓居于骨腔中,以滋养骨骼。《素问·宣明五气》云“肾主骨”,《素问·阴阳应象大论》曰“肾生骨髓”,“其充在骨”,说明骨的生长发育有赖于肾中精气的滋润和充养。现代医学研究认为,中医学的肾与现代解剖学的肾脏、肾上腺、内分泌系统有关,肾脏具有合成和分泌“钙动员素”-1, 25-二羟维生素 D₃ 的功能,并可调节体内钙、磷代谢,因此,肾是骨的生化之源^[2]。肾中精气通过天癸的作用影响骨骼的强弱,而天癸有类似性激素的作用,肾精中的性激素可促进骨骼钙化、成熟,同时也能加速骨折的愈合^[3]。由此可见,肾精与骨在生理上密切相关。

1.2 肾精与骨病理上相互影响

肾精亏虚会导致骨髓生化无源,骨骼失养而致骨骼脆弱,导致骨病的发生。《灵枢·本神》曰:“精伤则骨酸痿厥”;《素问·痿论》曰“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”,均强调肾精亏虚,精气不足,肾精化生骨髓减少,可致骨髓失养而发为骨骼疾病。反之,骨骼的病变亦可以伤及骨髓,累及肾。现代医学研究表明,骨具有分泌成纤维细胞生长因子 23 及骨钙素的作用,前者矿化期随着成骨细胞及骨细胞分泌,进入血液作用于肾脏,可减少肾小管对磷的重吸收,从而降低血磷,后者具有调节能量代谢的作用^[4]。随着年龄的增长,骨的活动降低,骨丢失加速,将导致一系

* 通讯作者: sunxiaosheng@gzucm.edu.cn, (020) 39358928

列衰老性变化,如骨质疏松。将成年小鼠人为骨折的实验研究结果发现,小鼠睾丸出现退行性改变,类似中医肾精亏虚^[5],说明骨折可以伤及肾并引起肾虚。由上论述可知,骨的生理病理为肾所主,肾之精气的盛衰决定骨的强弱。

1.3 肾精亏虚与骨质疏松症密切相关

中医学认为,肾主骨生髓,骨髓为肾精所化生,若肾精充足,生化有源,骨髓充盈,骨骼得养,则生长发育正常,骨骼强健有力。老年人肾精渐衰,骨髓生化无源,不能充养骨骼而致骨髓空虚,则可导致骨质疏松症的发生。因此,肾虚是导致骨质疏松症的主要病机。现代医学研究证实,肾虚与骨质疏松症密切相关。如流行病学调查显示,骨质疏松症的发病以肾虚患者最为明显^[6]。关于绝经后骨质疏松症生存质量和中医证型的相关性研究表明,骨质疏松症患者中肾虚发病率高达 84.7%^[7]。实验研究表明,补肾中药能提高骨质疏松大鼠血清雌二醇含量,增加骨密度,从而改善骨的内部构造^[8]。临床研究亦显示,补肾中药能明显改善骨密度,降低骨转化率,减轻骨质疏松症引起的骨性疼痛,改善患者生存质量^[9]。以上研究均证明了肾精盛衰与骨质疏松症的密切联系。

2 肾精与骨髓间充质干细胞(BMSCs)的关系

BMSCs 是一种多潜能成体干细胞,主要存在于人体骨髓,在特定环境下能向成骨转化,属于中医学“精”“髓”范畴^[10]。现代医学研究发现,BMSCs 在细胞增殖、分化、生物发育机制等方面与中医学“肾精”在生命个体中的生长、发育、衰老等过程有相似之处,肾精的主要功能几乎都可以从 BMSCs 的增殖、分化特征中得到体现^[11]。

2.1 肾精和 BMSCs 来源相似

肾精是禀受父母的生殖之精,是胚胎发育的原始物质,正如《灵枢·本神》所云“生之来谓之精,两精相搏谓之神”。而 BMSCs 来源于精子与卵子结合而成的受精卵,即全能干细胞,受精卵植入子宫壁内发育形成胚胎干细胞,胚胎干细胞能够分化成人体各组织器官的干细胞,继而分化为成前体细胞,最终分化为人体各部位的终末细胞^[12]。由此可见,两者均由父母之精化身而成形,从某种程度上来说,两者来源相似。

2.2 肾精和 BMSCs 功能相同

具体主要体现在以下四个方面。第一,肾精和 BMSCs 均是构成人体的基本物质^[13]。中医学认为,

肾为先天之本,生命之源,肾精能够促进机体的生长发育,维持组织、器官正常结构和功能。现代医学认为,BMSCs 属于多潜能干细胞,具有强大的增殖及多向分化能力,对于促进组织、器官的发育及维持其正常结构和生理功能有重要作用。第二,肾精和 BMSCs 对人体的生长发育有重要的影响。中医学认为,肾精的充盈与否直接影响到人体的生长发育,《素问·上古天真论》曰“丈夫三八,肾气平均,筋骨劲强,故真牙生而长极;四八,筋骨隆盛,肌肉满壮;五八,肾气衰,发堕齿槁;六八,阳气衰竭于上,面焦,发鬓颁白;七八,肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾藏衰,形体皆极;八八,则齿发去”,即详细描述了肾精与人体生、长、壮、老、已生命规律的密切关系。而现代医学认为,在人体生长发育过程中,BMSCs 从幼年时期至成年期逐渐增长,达到高峰后处于相对平稳状态,到老年时 BMSCs 数量逐渐减少,其分化能力及生物学功能均下降,尤其是成骨细胞减少而脂肪细胞增多,骨组织不断丢失、骨含量减少,从而引起骨质疏松、骨关节炎等疾病^[14]。第三,肾精和 BMSCs 与骨髓联系密切。中医学认为,肾藏精,精生髓,髓养骨,肾中精气可以化髓充骨,滋养和推动骨骼的生长发育,肾精充足则骨骼强壮。现代医学认为,BMSCs 主要来自于骨髓,构成骨髓的微环境,在体内特定因素的诱导下,BMSCs 可分化为骨原性干细胞、成骨细胞直至骨细胞,从而维持骨的正常结构^[15]。第四,肾精和 BMSCs 与血的生成关系密切。中医学认为,肾精的充盈有赖于血液的滋养,而血的化生有赖于肾中精气的气化,精和血之间这种相互资生、相互转化的关系称为“精血同源”。现代医学认为,BMSCs 与造血干细胞均来自于骨髓,两种干细胞相互影响、相互作用,共同参与造血微环境的构建,维持造血功能^[16]。由此可见,肾精的功能在某种程度上与 BMSCs 的特性相一致,BMSCs 可能是肾精在细胞水平上的表现形式^[17]。

2.3 补肾中药具有干预 BMSCs 的作用

现代医学研究证实,肾精与 BMSCs 的关系可以通过补肾中药干预 BMSCs 来体现,补肾中药能够促进 BMSCs 的增殖并诱导其向成骨分化,促进骨的形成^[18]。研究显示,补肾复方六味地黄丸、金匱肾气丸对 SD 大鼠骨髓 BMSCs 增殖均有促进作用^[19]。补肾中药含药血清可明显促进 BMSCs 向成骨细胞分化,并可上调成骨细胞骨质疏松症

GmRNA 及骨质疏松症 G/RANKL 比率,从而促进成骨过程^[20]。单味补肾中药对 BMSCs 的促成骨化同样有效,如淫羊藿水提取物可促进 BMSCs 骨向分化,并上调 TGF- β_1 和 BMP-2 的表达^[21];杜仲药物血清能刺激 BMSCs 增殖、促进其向成骨细胞分化^[22]。以上研究从另一个角度验证了肾精与 BMSCs 密切相关。

3 骨质疏松症与 BMSCs 的关系

BMSCs 及其功能可能是肾精在细胞水平上的表现形式,肾精亏虚导致的骨质疏松症必定影响到 BMSCs 及其功能。肾主骨生髓的作用可通过促进 BMSCs 增殖分化这一环节实现。

3.1 骨质疏松症发病与 BMSCs 的关系

BMSCs 在特定诱导条件下向成骨分化的特性为骨的生长和修复提供了细胞来源。当 BMSCs 向成骨分化的能力下降时,会造成成骨细胞的不足,从而导致骨形成下降,发生骨质疏松症。中医学认为,骨髓由肾精所化生,肾精是骨髓形成的物质基础。随着人体的生长发育,肾精由初生到盛壮,再到逐渐衰退,渐渐使精血枯竭,骨髓生成不足,骨骼失养,从而引起骨质疏松症。由此可见,BMSCs 不足与肾精亏虚均是骨质疏松症病理表现形式,因此,应用 BMSCs 替代或修复减少的 BMSCs 将会给骨质疏松症的治疗带来新思路。

3.2 BMSCs 疗法在骨质疏松症中的应用

补充体内 BMSCs 的不足主要有两条途径。一是外源性途径,即从外部植入 BMSCs 以补充缺损的 BMSCs。目前研究已证实,BMSCs 移植可以治疗骨质疏松症。如 BMSCs 移植对去卵巢骨质疏松大鼠骨密度影响的实验结果显示,与卵巢切除组相比,BMSCs 移植组大鼠股骨、腰椎及全身骨密度均明显提高,骨小梁数量和骨小梁厚度也显著增加^[23]。另有研究证实,BMSCs 的植入能够有效增加局部骨量,提高骨密度,纠正骨代谢失衡,减少骨量丢失,促进骨形成,有效改善骨质疏松^[24]。尽管局部移植 BMSCs 可有效改善骨质疏松,但是由于 BMSCs 在体内的作用机制仍不明确,诱导干细胞的最佳条件、移植时机、是否致瘤等问题尚不明晰,使得 BMSCs 移植治疗骨质疏松症的疗效及安全性仍有待验证。二是内源性途径,即通过激活内源性 BMSCs,促进其增殖并诱导其向成骨分化,从而促进骨形成,改善骨代谢。在内源性途径中补肾中药具有独特的优势。研究表明,补肾中药提取

物、有效单体或复方均可有效地提高 BMSCs 的活性,促进其增殖,降低其凋亡率,并诱导其向成骨分化,其作用机制可能为补肾中药可调控 MAPK、Wnt、Notch、雌激素受体等多种信号通路途径,直接或间接地影响 BMSCs 向成骨分化^[25]。

4 结语

“肾藏精,精生髓,髓主骨”理论是中医肾藏象理论的核心内容之一,这一理论为骨质疏松症的防治提供了坚实的基础,结合现代医学研究手段对其科学实质进行深入探讨,是实现中医理论研究的现代化与国际化的重要途径之一。干细胞是 21 世纪医学领域的研究热点,近年来,随着 BMSCs 理论的不断发展与成熟,BMSCs 在骨组织工程研究中发挥的作用越来越重要。将传统的中医“肾藏精”理论与现代医学 BMSCs 理论相结合,使从微观物质水平探索中医基础理论的科学内涵成为可能。“肾精-骨质疏松-骨髓间充质干细胞”理论,围绕中医“肾藏精”理论精华,结合现代科学研究前沿,为骨质疏松症的防治提供了新的理论依据,同时也为“肾藏精”理论的发展赋予了新的科学内涵。

参考文献

- [1]肖建德,阎德文.实用骨质疏松学[M].2版.北京:科学出版社 2012:3-5.
- [2]时冠军.现代医学研究对中医肾主骨理论的诠释[J].新中医 2009 41(12):111-112.
- [3]王斌,胡年宏,罗毅文.从中医“肾主骨”“髓生骨”理论出发防治骨质疏松[J].辽宁中医药大学学报 2008 10(3):3-4.
- [4]周鹏,张艳军,贾媛.骨的内分泌作用与中医肾主骨理论再探[J].中华中医药学刊 2011 29(1):70-72.
- [5]沈雁,匡调元.“外伤及肾”的实验研究[J].中西医结合杂志 1991 11(10):608-610.
- [6]谢雁鸣,朱芸茵,葛继荣,等.基于临床流行病学调查的原发性骨质疏松症中医基本证候研究[J].世界科学技术-中医药现代化 2007 9(2):38-44.
- [7]邵敏,庄洪,宋文昭.绝经后骨质疏松症生存质量和中医证型的初步研究[J].中医正骨 2000 12(5):9-10.
- [8]刘爽,毕聪聪,孙伟明.补肾复方对去卵巢骨质疏松模型大鼠骨生物力学、骨微结构和骨代谢相关指标的影响[J].辽宁中医杂志 2016 43(10):2192-2194.
- [9]尤志强,林松青,王彬.中医药治疗骨质疏松症的研究概况[J].湖南中医杂志 2015 31(12):188-191.
- [10]卞琴,沈自尹,王拥军.骨髓间充质干细胞在中医理论中的归属[J].中国中医基础医学杂志 2011 17(7):794-797.

- [11]明溪,虞坚尔,李刚,等.基于中医“肾精”学说与间充质干细胞的内在相关性探讨补肾药在哮喘治疗中的作用机理[J].中医杂志 2016,57(16):1358-1362.
- [12]张进,徐志伟,史亚飞,等.基于干细胞的“脏腑之精”理论内涵研究[J].中医杂志 2012,53(5):364-367.
- [13]何丽娟,初杰.从中医肾精论干细胞[J].辽宁中医药大学学报 2015,17(7):142-144.
- [14]MIMEAULT M,HAUKE R,BATRA SK. Stem cells: a revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007,82(3):252-264.
- [15]KISIDAY JD,GOODRICH LR,MC ILWRAITH CW, et al. Effects of equine bone marrow aspirate volume on isolation, proliferation, and differentiation potential of mesenchymal stem cells[J]. Am J Vet Res, 2013,74(5):801-807.
- [16]DAZZI F,RAMASAMY R,GLENNIE S, et al. The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis[J]. Blood Rev, 2006,20(3):161-171.
- [17]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.
- [18]宋囡,何文智,王智民,等.骨髓间充质干细胞在骨向分化的作用及中医药研究进展[J].中国骨质疏松杂志 2014,20(1):95-99.
- [19]程志安,韩凌,危建安,等.六味地黄丸、金匱肾气丸及健骨二仙丸含药血清对 BMSCs 成脂、成骨细胞分化相关基因的影响[J].中国中西医结合杂志,2013,33(2):261-265.
- [20]闫宝勇,董福生,董玉英,等.补肾壮骨中药对成骨细胞 OPG、RANKL mRNA 表达的影响[J].现代口腔医学杂志 2011,25(3):194-198.
- [21]杨丽,朱晓峰,王攀攀,等.淫羊藿水提取物对大鼠骨髓间充质干细胞骨向分化的影响及其机制[J].中草药 2013,44(22):3182-3187.
- [22]曾建春,樊粤光,刘建仁.杜仲含药血清诱导骨髓间充质干细胞定向分化的实验研究[J].时珍国医国药,2009,20(9):2136-2138.
- [23]陈光华,黄贵芝,林颢,等.骨髓间充质干细胞移植对去卵巢骨质疏松大鼠骨密度的影响[J].中国组织工程研究 2017,21(1):49-53.
- [24]刘凯,文刚,刘日富.骨髓间充质干细胞治疗局部骨质疏松[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(11):1203-1206.
- [25]华臻,杨俊峰,潘娅岚,等.补肾中药促进骨髓间充质干细胞成骨分化的研究进展[J].中华中医药杂志,2015,30(9):3222-3226.

Analysis of “Kidney Essence-Osteoporosis-Bone Marrow Stromal Cells” Theory

LAI Manxiang¹, LIAO Liping², TAN Weilu¹, SUN Xiaosheng¹

(1. Basic Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510006; 2. Health and Population Family Planning Commission of Shenzhen City, Guangdong)

ABSTRACT Kidney essence, the most basic substance constituting the human body, is the fundamental to maintain human life. Bone marrow stromal cells (BMSCs), a kind of pluripotent stem cells in bone marrow, have strong proliferative ability and multidirectional differentiation potential. The authors think that there are many similarities between kidney essence and BMSCs in origin and function. BMSCs and its function are the expression of kidney essence at the cellular level. Osteoporosis (OP) caused by kidney essence deficiency must affect BMSCs and its function, while herbs of tonifying kidney have the effect of intervening BMSCs. Taking “kidney essence osteoporosis bone marrow stromal cells” as the main line, the authors reveal the relationship of the three aspects and find meeting point of combination of Chinese medicine and modern medicine to provide new theoretical base for preventing and treating OP.

Keywords osteoporosis; kidney essence; bone marrow stromal cells; herbs of tonifying kidney

(收稿日期: 2017-09-04; 修回日期: 2017-10-15)

[编辑: 黄健]