

“肾藏精”的现代实质新理论*

□张 进** 徐志伟 丁富平

(广州中医药大学 广州 510006)

摘 要:中医学“肾藏精”理论与干细胞理论均是关于人体生长、发育、衰老基本生命过程的重要理论。干细胞在人体生长发育过程中受自身基因属性和局部微环境影响,并受神经内分泌物质的远程调控。本文将干细胞的特性与中医理论中的精学说进行比较分析,并在前期提出先天之精现代科学实质的新理论“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”基础上进一步提出肾藏精的现代科学内涵新理论:“肾藏精的现代实质在于局部微环境依赖的干细胞自我调控系统,受以性激素系统为中心的全身神经内分泌系统调控。”

关键词:肾藏精 干细胞 理论 现代实质

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.04.012

中医理论中,肾的最主要生理功能:肾藏精,主生长发育和生殖。肾所藏先天之精,是人体生长、发育的根本,人体生、长、壮、老、已过程与肾中精气盛衰有关。本研究发现,肾藏精理论与现代生命科学研究的热点——干细胞的特性非常相关。生命科学是 21 世纪发展最为迅猛的学科之一,干细胞研究是其中最重要的领域之一。在 1999 年末美国 Science 公布的年度十大科学成果评选中,“干细胞研究的新发现”荣登十大科学成果之首。干细胞研究具有不可估量的医学价值,它促使科学家们重新认识细胞生长、分化、生物发育机制、损伤修复、衰老等基本生命规律。本文将干细胞的特性与中医理论中的精学说进行比较分析,探讨与干细胞相关的中医学基础理论。并在前期理论假说的基础上,从干细胞的调控系统角度,进一步提出了“肾藏精”的新理论。

一、前期先天之精与干细胞相关新理论

根据干细胞的研究进展,我们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、骨髓化血、濡养脏腑四大功能角度看^[1],精与干细胞都有较大的相关性,尤其是先天之精,它与干细胞直接相关。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,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;骨髓功能,与骨髓腔内骨髓干细胞及骨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,并提出先天之精现代科学实质的新理论:干细胞具先天之精

收稿日期: 2009-12-18

修回日期: 2010-03-15

* 国家自然科学基金(30500645):电针对骨髓间充质干细胞移植治疗心肌梗死的影响研究,负责人:张进。

** 联系人:张进,副教授,主要研究方向:基于干细胞的肾藏精的基础与应用研究,E-mail:zhjin@gzhtcm.edu.cn。

属性,是先天之精在细胞层次的存在形式^[2-4]。

二、从“干细胞及其调控系统” 探讨“肾藏精”理论的现代实质

1. 肾藏精与干细胞调控系统的关系

干细胞分化发育的调控是发育生物学的核心问题,其调控机制有内源性调控与外源性调控两种模式。由于高等动物因其胚胎发育的外环境以及成体发育的内环境比较恒定,所以细胞的分化也更多直接由基因支配。在基因的调节下,按遗传性规定的严格的程序和模式,干细胞执行其生长发育功能,这是干细胞的基本属性。这属于先天之精的内涵^[2]。

但越来越多的研究发现,干细胞所处的微环境(壁龛)对干细胞的分化调控十分重要^[5]。转分化的现象证明,微环境可以改变成体干细胞分化的状态与方向,即干细胞具有可塑性。因此,我们认为肾藏精的理论中,肾精是由先天之精与后天之精相结合而成的,干细胞的内在基因调控及其对微环境的反应模式应是属于先天之精内涵,成体干细胞的微环境调控系统则属于由先天之精与后天之精结合形成的肾精的重要内涵。干细胞的基因特性与微环境是人体生、长、壮、老、已的核心机制,是肾藏精的实质所在。

2. 干细胞特定的微环境是肾藏精的重要内涵

干细胞的微环境包括干细胞周围存在的各种细胞因子,生长因子,细胞与细胞及细胞与基质间的相互作用等,这些决定了成体干细胞的维持状态及分化模式。这是肾藏精理论的重要科学内涵。

(1) 局部微环境决定干细胞的状态。

肾藏精,主生殖,生殖系统的发育和衰老是生命过程中的标志性过程。

精子发生是一个典型的干细胞系统。雄性生殖系干细胞群(Gentinal stem cell, GSC)量非常少,是精原细胞谱系的前体,它们在产生成熟精子和自我更新潜能方面保持平衡,从而可以在整个育龄期持续产生高度分化、存活时间较短的精子。雄性 GSC 的解剖位置在睾丸小生境(特殊微环境),具有独特的行为和分子表型。它们处于睾丸支持细胞的包围之中,并受支持细胞的调节。细胞与细胞之间关系对维持雄性 GSC 的状态很重要。雄性生殖干细胞与体细胞密切相连。不同的精原细胞处于睾丸的不同微环境中。在睾丸中,体细胞将雄性 GSC 包围使之与分化的生殖细胞分开。GSC 和具体的体细胞类型或阶段紧密联系,表明支持性体细

胞对 GSC 的行为有调节作用。哺乳动物的精原细胞干细胞位于输精管的基底膜,与几种体细胞类型相邻。与体细胞紧密相对的是形态很大的睾丸支持细胞。睾丸支持细胞包含有所有发育阶段的生殖细胞,从基底膜到上皮的中心腔一直延伸。它们紧密连接,能将分化的生殖细胞与精原细胞分开,这样就可以使干细胞暴露/不暴露于某种特定的调节信号之下^[6-7]。

绝大多数激素和细胞因子在精原细胞前或后发挥作用。睾丸支持细胞能分泌多种调节因子,沿着基底膜产生一个特定的微环境。Meng 等^[8]研究表明,睾丸滋养细胞中 GDNF 的表达水平可能与调节精原细胞的命运有关。如果 GDNF 功能下降,细胞分化导致干细胞丢失,进而破坏干细胞正常维持状态。相反,如果通过转基因使得 GDNF 过度表达而阻断早期干细胞分化,可导致干细胞和精原细胞的无限制性增殖。

因此,从生殖之精(精子)的生成来说,除了干细胞本身的基因属性外,其周围的微环境也影响了干细胞执行精的功能。同样,全身各部的干细胞都是受内、外两种因素的影响与调控,而生后由外部环境的调控将起很关键的作用。本文认为,这种按预定程序由先天严格控制的微环境也是肾藏精的重要科学实质之一。

(2) 全身神经内分泌调控体系通过局部微环境调控干细胞。

人体发育过程中,按基因调控的特定时空程序,干细胞增殖分化,这种调控程序可能是由各种影响因素构成的复杂的生物网络系统。在发育急剧变化阶段,如青春期和更年期,系统发生量变到质变的过程,影响生命进程。这两个过程中,最显著的变化是生殖能力的变化,目前研究比较清楚的公认的变化是以性激素调控系统为核心的神经内分泌系统的变化。最新进展又揭示出青春期的始发信号,由 kiss1 基因产生蛋白 kisspeptin,可以通过 G 蛋白偶联受体 54(GPR54)受体激活下丘脑的 GnRH 神经元,然后激活下丘脑-垂体-性腺轴(HPG 轴),从而启动青春期的发育过程^[9-12]。

生长发育是全身各部器官的生长,不只是生殖干细胞,其它部位的成体干细胞也会处于快速增殖分化的生长发育状态。那么在青春期内分泌激素的影响下,全身各成体干细胞的局部微环境发生的怎样的变化,通过什么样的机制启动了干细胞的增殖与分化过程,这是基于干细胞的先天之精最重要的内涵。

肾藏精主骨生髓通脑,中医学理论认为,肾藏精主生殖,肾藏精生脑髓,故生殖功能与神经系统之间的调

控关系均属肾藏精功能。人的发育与衰老过程都是由遗传性所规定的特定程序。虽然此过程可以被外来因素干扰,但作为一个复杂的生物网络系统,生物体有稳定的调节能力,从而保持了种属特异的生命规律。因此神经内分泌系统的整体调控规律及其对全身各部干细胞微环境的调控模式是肾藏精的主要内涵所在,也是进行肾藏精现代科学内涵研究的可能的突破口所在。

三、从干细胞的调控系统提出“肾藏精”的现代实质理论

综合以上分析,干细胞在人体生长发育过程中,在自身基因调控的基础上,受以性激素系统为中心的神经内分泌的调控,因此在“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”^[3-4]理论上,我们再深入提出肾藏精的现代科学内涵理论:“肾藏精的现代实质在于局部微环境依赖的干细胞自我调控系统,受以性激素系统为中心的全身神经内分泌系统调控。”

基于此新理论,我们可以研究中药通过全身神经内分泌系统、局部微环境中细胞因子与生长因子等途径影响干细胞的增殖、分化、损伤修复等机制,研究以干细胞及其调控系统为中心的中药药理药效学,这也许能为中药新药开发研究提供一个的新的突破口。

参考文献

1 王新华.中医基础理论.北京:人民卫生出版社,第1版,2005,30:

333~334.

- 2 张进,徐志伟,杜少辉,等.“精”学说与干细胞辨识.中医药学刊,2004,22(7):1198~1200.
- 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.现代医院,2004,4(9):15~17.
- 4 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.中国临床康复,2006,10(7):189~192.
- 5 Watt FM, Hogan BL. Out of Eden: stem cells and their niches. Science, 2000, 287 (5457):1427~1430.
- 6 [美]马沙克(Marshak,D.R.),[英]甘德(Gardner,R.L),[美]戈特利布(Gottlieb,D.).干细胞生物学.北京:化学工业出版社,第1版,2004:131~132.
- 7 Zhao R, Xi R. Stem Cell Competition for Niche Occupancy: Emerging Themes and Mechanisms. Stem Cell Rev, 2010 Feb 25. DOI:10.1007/s12015-010-9128-3 [Epub ahead of print]
- 8 Meng X, Lindahl M, Hyvönen ME, et al. Regulation of cell fate decision of undifferentiated spermatogonia by GDNF. Science, 2000, 287 (5457):1489~1493.
- 9 于宝生. Kisspeptin/GPR54 系统与促性腺轴及青春期发育关系的研究进展.中国循证儿科杂志,2008;3(3):223~232.
- 10 甘晓红,洪华珠,肖君华.GPR54 及其配体与青春期发育.国际内分泌代谢杂志,2006,26(6):424~426.
- 11 Moon J S, Lee Y R, Oh D Y, et al. Molecular cloning of the bullfrog kisspeptin receptor GPR54 with high sensitivity to Xenopus kisspeptin. Peptides, 2009, 30(1):171~179.
- 12 Clarkson J, Han SK, Liu X, et al. Neurobiological mechanisms underlying kisspeptin activation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons at puberty. Mol Cell Endocrinol, 2010 Jan 28. doi:10.1016/j.mce.2010.01.026[Epub ahead of print]

A New Theory Concerning the Modern Substance of Kidney Storing Essence

Zhang Jin, Xu Zhiwei, Ding Fuping

(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

Abstract: Essence theory of traditional Chinese medicine (TCM) and stem cells theory are both important for describing the human structure growth, development and ageing. In our previous study, we compared the character of stem cells with essence theory and found that stem cells are closely related to essence. Then we put forward a new theory that Stem cells have the same properties of congenital essence, and they are the existence formation of congenital essence at the cell level. Stem cells are affected by autogene attributes and regional microenvironment during human growth and development. They are also remotely controlled by neuroendocrine substances. Based on the theory concerning modern scientific connotation of Kidney Storing Essence, here we present a new theory: theoretical connotation of Kidney Storing Essence is closely related with the stem cells self-control system depending on their regional microenvironment, which is regulated and controlled by the neuroendocrine system all over the body, especially by the sex hormone system.

Keywords: Kidney Storing Essence, Stem cell, Theory, Modern substance

(责任编辑:李沙沙,责任译审:张立威)