

“肝肾同源”理论的研究进展*

罗俊华¹, 巴元明^{2△}

(1.湖北中医药大学, 湖北武汉 430061; 2.湖北省中医院, 湖北武汉 430061)

摘要:“肝肾同源”也叫“乙癸同源”,是中医五脏学说的重要组成部分。根据肝肾同源理论指导,形成了“肾病治肝”,“肝病治肾”和“肝肾同治”的治疗法则。文章分析整理了近十年来对“肝肾同源”的实质探讨及其临床应用进展,为进一步研究该理论奠定基础。

关键词:肝肾同源;乙癸同源;肝肾论治;研究进展;综述

中图分类号: R223

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2013)01-0091-03

肝肾之间的关系,祖国医学多称为“肝肾同源”、“乙癸同源”,它指导着临床各科的辨证和治疗。随着现代医学的飞速发展,国内学者对肝肾本质作了进一步研究,同时也丰富了临床对“肝肾同源”的认识。下面就近十年来“肝肾同源”的理论研究及在临床应用上取得的进展综述如下:

1 肝肾同源理论内涵

早在明代,我国著名医家李中梓在《医宗必读·乙癸同源论》中明确提出“乙癸同源,肾肝同治”的著名学术思想。后世医家王耀光^[1]认为“肝肾同源”的理论基础为肝肾母子相生、精血互生、经络相交并同隶属于奇经,肝肾之阳气互相温煦,同时两者在发病学上亦具有同源性。其中精血互生是“肝肾同源”的最根本基础,肝肾同源的重点及发展应在肝病及肾这一点上。车志英^[2]根据肝与肾在生理上表现为精血同源、阴阳互补、同寄相火及藏泻互用;病理上相互影响,肾阴虚致肝阴不足,肝阴亏耗致肾阴亦不足,阐释了“肝肾同源”和“肾肝同治”的内涵。李瀚旻^[3]认为“乙癸同源”调控机制的理论体系,至少包含肝主藏血与肾主藏精相生、肝主疏泄与肾主闭藏统一、肝主生发与肾主涵养协调三个方面。并特别指出“肾生骨髓,髓生肝”是“肝肾同源”的关键环节,针对慢性肝病,从肾调治以协调肝主生发与肾主涵养调控体系,是其重要的治疗思路。

“肾肝同治”包括“肾病治肝”、“肝病治肾”或“肝肾同治”。“肾肝同治”经典的基本治疗法则主要是指“滋水涵木法”,同时谭程^[4]认为还包括“养阴熄风法”、“益精养血法”、“滋水清肝法”、“藏泄并治法”、“疏肝行水法”、“散寒疏肝法”及“温养肝肾法”。

总体来说,目前关于“肝肾同源”的理论研究,主要是通过挖掘肝肾在生理、病理上相互滋生、相互影响的密切关系来揭示其内涵。

2 肝肾同源的临床应用

2.1 肝肾本脏疾病的治疗

李煜^[5]以益肾疏肝胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎,总有效率达 77.8%,优于单纯的抗病毒治疗($P<0.01$ 或 0.05)。陈佩玲^[6]以补肾养肝法(滋水涵木)治疗慢性乙型肝炎,疗效显著。梁健^[7]认为从肾调治以协调肝主生发与肾主涵养调控体系,是治疗肝纤维化的重要思路。陈以平^[8]运用“肝肾同治”法则治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎,取得明显疗效。韩文兵^[9]以柴苓汤、糖肾方等肝肾同治的方剂治疗糖尿病肾病,不仅主要临床疗效评价指标有明显改善,而且减轻了肾小球的病理损害,减少了尿蛋白排泄。进一步研究还发现,“肝肾同治”能够防治糖尿病肾病肝肾脏器纤维化。罗金文^[10]根据肝肾同源理论,肾病治肝,应用龙胆泻肝汤加减治疗湿热型急性肾炎 35 例,总有效率达 94.29%。

* 基金项目: 国家中医药管理局专项课题(NO:JDZX2012052)

收稿日期: 2012-11-28

作者简介: 罗俊华(1976~),女,湖北汉川人,在读博士研究生,主要从事肾脏病学临床及科研工作。

△通信作者: 巴元明, E-mail: Bayuanming@126.com.

2.2 与肝肾相关疾病的治疗

罗玉清^[11]依据肝肾同源的理论,从肝肾论治男科杂症,如阳痿、遗精、不育症、早泄、前列腺炎等,多有效验。《济生方》曰:“消渴之疾,皆起于肾”,因此许多医家在治疗糖尿病并发症时十分强调从补肾滋肝入手^[12]。当代医家在治疗毛发疾病时也多肝肾同治,如兰学良^[13]以入肝肾二经具有补血填精作用的药物组成的自拟毛发再生汤为主治疗脱发,取得了良好效果。张学娅^[14]等认为骨质疏松症(OP)与“肝肾同源”紧密相关。治疗 OP 时肝肾并重取得较好的治疗效果。常用方药:桑寄生、杜仲、牛膝、当归、芍药、熟地、川芎、人参、茯苓、甘草等。林晓生^[15]观察疏肝益肾汤治疗绝经后骨质疏松的中长期疗效及对骨密度的影响,结果显示疏肝益肾汤治疗后患者症状有明显改善,骨密度也有显著性改善。更年期由于肾气肾精亏虚,肝肾同源,肾虚水不涵木,从而又加重肝郁,导致脏腑气血紊乱,阴阳平衡失调,医者多采用调补肝肾以达体内阴阳平衡。如王淑云等^[16]采用加味左归丸方(熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、菟丝子、鹿胶、龟胶、牛膝等)治疗更年期综合症 160 例,总有效率达 91.2%。肝藏血,肝受血而能视,泪为肝之液;肾藏精,精充目明,肝肾同源,故潘小云^[17]以自拟补肾清肝方加味六君子汤,治疗视疲劳病 40 例,总有效率 65.0%,与对照组比较差异非常显著($P<0.01$)。

3 肝肾同源的实验研究进展

为了揭示肝肾同源的机理,近代医家亦进行了相关的实验研究。胡志峰^[18]等观察到 DMN 大鼠肝纤维化同时伴有肾损害,且 α -SMA 和 TGF β 1 的表达增高。这一方面为肝肾同源的病理相关性提供了实验依据,另一方面可认为 α -SMA 和 TGF- β 1 可能是肝肾相关的重要物质基础。丁伟伟^[19]等从慢性肾衰(CRF)患者肝脏血清酶谱变化的规律,探讨肝肾二者共同发病规律及相互作用,揭示肝肾同源的实质内涵。结果表明 CRF 病人体内有多种肝脏血清酶的异常,且肾功能损害越重,这些血清酶的增高越明显。肝细胞生长因子(HGF)通过与其特异性受体 c-Met 相互作用,促进肝肾组织的再生,同时在预防肝肾疾病的纤维化过程中起到重要的保护作用^[20]。王丽敏^[21]观察阿霉素肾病大鼠发现,随着肾脏

损伤的加重,HGF 的表达也随之保护性的增加。方爱仙^[22]等人亦发现 2 型糖尿病患者,随着肾损害的出现,其 HGF 水平亦逐渐增高。说明 HGF/c-met 系统参与肾小管损害后的修复及肾脏再生过程。李瀚旻^[23]创建 MSG-肝再生-大鼠较典型的“肝肾精血亏虚”证,观察“肝肾同源”、“精血互化”的机理,结果表明补肾生髓化血是通过刺激骨髓造血干细胞增殖、分化,直接促进造血功能而“生血”;同时也刺激骨髓间质细胞增殖、改善造血微环境,间接影响造血机能,揭示了“肾藏精、精生髓化血”的科学内涵。

随着近代研究的进展,越来越多的学者将“肝肾同源”的实质,与现代医学的下丘脑-垂体-靶腺(肾上腺、甲状腺、性腺、胸腺)及神经-内分泌-免疫网络联系起来,并延伸至下丘脑-垂体-肝轴。

“肝肾同源”与下丘脑-垂体-靶腺(肾上腺、甲状腺、性腺、胸腺)。樊蔚虹^[24]以激怒法制造大鼠肝肾阴虚模型,研究下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT)的变化。结果表明长期激怒状态下,血清 FT3、FT4、TSH 均下降,rT3 升高,肝细胞核 T3RBmax 增高,说明应激状态下 HPT、下丘脑-垂体-肾上腺系统(HPA)两个系统同时受累,这也许就是肝肾同源的本质所在。在运用滋补肝肾药后,大鼠皮毛光泽,活动能力增强,FT3、FT4、TSH 恢复常或接近正常,说明滋补肝肾方对该轴的功能紊乱有调整作用。在研究 OP 与抑郁症关系上,多数围绕与下丘脑-垂体-肾上腺轴相关的神经内分泌免疫系统展开。“骨质疏松症和抑郁症构建脑-骨骼轴网络”的现代医学新认识,与中医基础理论“肝肾同源”对二者的认识不谋而合。以补肾为主的二仙汤,对 OP 治疗有明显疗效,其机制是通过下丘脑分泌激素,介导相关的细胞因子通路^[25]。

“肝肾同源”与神经-内分泌-免疫网络机制近代学者将“肝肾同源”理论应用于情志调控,研究表明^[26],肝是应激反应形成的核心,它接受心下传的决策指令,在边缘系统形成情绪反应,并下传至交感-肾上腺髓质系统,引起去甲肾上腺素、肾上腺素的释放;同时边缘系统可通过 HPA 影响到肾,而 HPA 轴兴奋引起糖皮质激素分泌增加,可激活全身物质和能量代谢过程,并可反馈调节边缘系统对刺激的敏感性以及对儿茶酚胺的敏感性来影响肝的功能。由

此,肝肾共同作用于神经-内分泌-免疫网络,对应激反应进行调节,这样从另一个方面证明了“肝肾同源”与情志调控关系密切。为了研究“肝肾同源”及神经-内分泌-免疫网络的相关机制与肝再生的关系,李瀚旻^[27]等首次建立了“左旋谷氨酸单钠-肝再生-大鼠模型”,观察了左归丸对该动物模型的影响及机理。结果表明,该动物模型的“神经-内分泌-免疫网络”功能紊乱,肝再生受到显著抑制。左归丸能一定程度的纠正这种紊乱,显著促进该动物模型的肝再生。从而将“肝肾同源”的认识推进到“肝肾同源于神经-内分泌-免疫网络”。

“肝肾同源”与下丘脑-垂体-肝轴 1982年“下丘脑-垂体-肝轴”的概念首度被提出,并把肝脏视为是使激素和其他细胞调节因子成为统一的一个重要部位。近年来的研究进展证实骨髓干细胞可以横向分化为肝细胞,人体无论是在生理或病理条件下,都可以发生骨髓形成肝细胞这一过程。李瀚旻根据上述理论提出了“肝肾同源于下丘脑-垂体-肝轴”和“补肾生髓成肝”的假说,并开展了补肾调节肝再生的一系列实验研究。观察肝脏细胞条件培养基诱导下大鼠骨髓间质细胞,结果表明骨髓间质细胞在适合其转化为肝细胞的环境中能诱导分化为肝细胞^[28]。为进一步证实“补肾生髓成肝”的科学性,李瀚旻^[29]采用交叉性别骨髓移植模型的实验,及体外细胞培养诱导分化和药物血清学实验方法,探讨补肾药(左归丸)含药血清对骨髓间质细胞向肝细胞分化的影响。结果显示补肾药含药血清可明显提高骨髓间质细胞向肝细胞的转化率,其机制可能与影响肝组织基因表达谱的变化有关。为了进一步揭示“补肾生髓成肝”调控肝再生的分子机制,李瀚旻^[30]还探讨了补肾药(左归丸)对同种异性骨髓移植小鼠肝再生相关信号通路的,结果表明补肾可同时影响多个信号通路如 Wnt 信号通路(通路中的 β -catenin 蛋白表达明显增强)、MAPK 信号通路、TGF β 信号通路等等,并且各通路之间相互影响,同一通路中往往同时激活肝再生的促进因素和抑制因素相关基因的表达,反映了补肾在促进和抑制肝再生过程中维持平衡的双向调节机制。以上研究从宏观水平揭示“补肾生髓成肝”的科学内涵,但具体的调节机制尚待进一步探讨。

4 问题与展望

综上所述,近几年来,在对肝肾同源实质探讨、临床实践、实验研究方面都取得了长足的发展,特别是将“肝肾论治”与现代医学的下丘脑-垂体-靶腺(肾上腺、甲状腺、性腺、胸腺)及神经-内分泌-免疫网络联系起来,并延伸至丘脑-垂体-肝轴,为“肝肾同源”研究提供了新的思路。但毕竟由于肝肾同源理论历史悠久,内涵丰富,加之研究者众,发挥者多,一方面促进和丰富了其理论的形成与发展,另一方面,也带来许多纷纭与争执、困惑与迷惘。因此我们必须将其理论的创新置于正确的、科学的继承这一基础上,使其内涵得到不断地丰富和发展,才能更好 f 指导于临床。

参考文献

- [1] 王耀光. “肝肾同源”论初探[J]. 中医杂志, 2005, 49(1): 5-7.
- [2] 车志英, 崔丽霞, 王国斌. 从现代医学角度谈“乙癸同源”的科学性[J]. 中医研究, 2007, 11(20): 13-14.
- [3] 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.
- [4] 谭程, 李晓君. 肝肾相关的病机及治疗规律探讨[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2007, 14(2): 28-30.
- [5] 李煜, 谭兰香. 益肾疏肝胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 45 例疗效观察[J]. 中医药导报, 2010, 16(4): 30-31.
- [6] 林立生, 陈佩玲, 李瀚旻. 运用“补肾生髓成肝”理论治疗慢性乙型肝炎[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(8): 58-59.
- [7] 梁健, 周小潇, 邓鑫. 肝肾同源理论在肝纤维化治疗中的指导作用[J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(3): 104-106.
- [8] 须冰. 陈以平辨治乙型肝炎病毒相关性肾炎脉案 1 则[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(4): 4-5.
- [9] 韩文兵, 李平. 2011 全国中西医结合发展战略研讨会会议论文汇编. 2011: 449-450.
- [10] 罗金文. 龙胆泻肝汤加减治疗湿热型急性肾炎临床体会[J]. 中国中医急症, 2009, 18(7): 1161-1162.
- [11] 罗玉清. 男科杂症从肝肾论治举隅 [J]. 湖南中医杂志, 2008, 24(6): 70-71.
- [12] 郜红. 从中医肝肾同源谈对糖尿病并发症的认识[J]. 陕西中医, 2009, 30(8): 1039-1040.
- [13] 兰学良. 毛发再生汤等三联疗法治疗脱发 126 例 [J]. 山东中医杂志, 2003, 22(6): 341-342.
- [14] 张学娅, 许东云, 张颖, 等. 从“肝肾同源”论探讨骨质疏松

(下转第 97 页)

- possible involvement of the 4 - hydroxyl - 3 - methoxyphenyl groups [J]. Free Radical Biol Med, 2006,40 (3):526- 535.
- [17] Annia G, Ruslan AD, Maria TR et al. Role of the reacting free radicals on the antioxidant mechanism of curcumin[J]. Chemical Physics, 2009, 13(363): 13-23.
- [18] Venkateswarlu S, Ramachandra M S, Subbaraju G V. Synthesis and biological evaluation of polyhydroxycurcuminoids [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, 13 (23):6374-6380.
- [19] 邓兵, 杜志云, 唐煌, 等. 姜黄素类似物的合成及其清除自由基的研究[J]. 化学研究与应用, 2006, 18(9):1124-1126.
- [20] 杜志云, 涂增清, 张焜, 等. 不对称姜黄素类似物的合成及其清除自由基的研究 [J]. 化学研究与应用, 2011, 23 (9):1126-1131.
- [21] 商现玲. 姜黄素类似物的抗氧化活性及其构效关系研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2009.
- [22] Jovanovic SV, Steenken S, Boone CW, et al. H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin[J]. Journal of the American Chemical Society, 1999, 121 (41):9677-9681.
- [23] 朱华玲, 石军, 戴龙华, 等. 姜黄素的量化计算及反应活性预测[J]. 天津农学院学报, 2009, 16(3):16-19.
- [24] Oyama Y, Mastuda T, Nakatani M, et al. Protective actions of 5'-n-alkylated curcumins on living cells suffering from oxidative stress [J]. European Journal of Pharmacology, 1998, 360(1):65-71.
- [25] Shang YJ, Jin XL, Shang XL, et al. Antioxidant capacity of curcumin-directed analogues: structure-activity relationship and influence of microenvironment [J]. Food Chemistry, 2010, 119(4):1435-1442.

(编辑:迟越)

(上接第 93 页)

- 松症病因病机及其治疗原则[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38 (12):2362-2363.
- [15] 林晓生, 王海燕, 王健, 等. 疏肝益肾汤治疗绝经后骨质疏松的中长期疗效评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 24 (12):1095-1097.
- [16] 王淑云, 刘玉蕾. 加味左归丸治疗更年期综合征 160 例 [J]. 陕西中医, 2007, 28(9):1178.
- [17] 潘小云. 加味六君子汤治疗视疲劳 40 例疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(2):130.
- [18] 胡志峰, 李忻, 何燕, 等. DMN 诱导的肝纤维化模型伴肾损害的实验观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16 (4):291-294.
- [19] 丁伟伟, 周富明, 韦先进, 等. 慢性肾衰患者肝脏酶谱变化与肝肾同源的临床研究 [J]. 浙江中医杂志, 2011, 46 (2):95-96.
- [20] Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. HGF as a renoprotective and anti-fibrotic regulator in chronic renal disease[J]. Front Biosci, 2008, 13:7072-7086.
- [21] 王丽敏, 郑婵娟, 邓李玲, 等. 1,25(OH)2D3 对阿霉素肾病大鼠 HGF 表达的影响 [J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35 (4):3-5.
- [22] 方爱仙, 雷涵. 糖尿病肾脏疾病患者血清肝细胞生长因子水平分析[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(4):477-478.
- [23] 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制研究[J]. 湖北中医学院学报, 2001, 3(4):30-33.
- [24] 樊蔚虹, 岳广欣, 任小巧, 等. 肝肾阴虚证大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的变化及中药对其调节作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(10):21-22.
- [25] Hua Nian, Lu -Ping Qin, Qiao -Yan Zhang, et al. Antiosteoporotic activity of Er -Xian Decoction, a traditional Chinese herbal formula, in ovariectomized rats [J]. Ethnopharmacol, 2006, 108:96-102.
- [26] 刘琰, 严灿, 吴丽丽, 等. “肝肾同源”与情志调控机制的理论探讨[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(2):43-45.
- [27] 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]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(5):307-308.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 高翔, 李瀚旻, 晏雪生, 等. 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.

(编辑:徐建平)