

文章编号: 1001-6325(2023)01-0046-05

成体干细胞基础创新与临床转化

以“肾-三焦”系统诠释间充质干细胞实质

张晓彤¹, 赵月纯¹, 朱榕嘉², 赵春华^{2*}, 宋坪^{1*}

1. 中国中医科学院广安门医院皮肤科, 北京 100053; 2. 中国医学科学院基础医学研究所 北京协和医学院基础学院组织工程研究中心 干细胞新药研发及临床转化研究北京市重点实验室(BZ0381), 北京 100005

摘要:肾与三焦在结构与功能上密不可分,故此提出“肾-三焦”可能是间充质干细胞(MSCs)系统的本质,“肾-三焦”是对MSCs系统中中医属性的探讨,以肾为本源、三焦为枢机,本文旨在从“肾精为体、三焦为用”的角度诠释MSCs系统的理论内涵, MSCs的形态与分布及发挥功能的物质、途径、功能均可在“肾-三焦”系统中得以体现,并通过中医药理论为指导,运用MSCs的现代研究技术,在COVID-19等难治性疾病的应用中取得了较好的效果,对中西医结合进行了初步探索。

关键词: 间充质干细胞; 肾精; 三焦气化

中图分类号: R329.2 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.01.0046

Interpretation of the essence of mesenchymal stem cells with the “kidney-triple energizers” system

ZHANG Xiaotong¹, ZHAO Yuechun¹, ZHU Rongjia², ZHAO Chunhua^{2*}, SONG Ping^{1*}

1. Department of Dermatology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053;

2. Beijing Key Laboratory of New Drug Development and Clinical Trial of Stem Cell Therapy(BZ0381) /Center of Excellence in Tissue Engineering, Institute of Basic Medical Sciences CAMS, School of Basic Medicine PUMC, Beijing 100005, China

Abstract: Kidney and triple energizers are inseparable in structure and function. Therefore, it is proposed that “kidney-triple energizers” might be the essence of mesenchymal stem cells (MSCs) system. As a cardinal, this article aims to interpret the theoretical connotation of the mesenchymal stem cell system from the perspective of “the kidney essence is the body and the triple energizers is the function”. It is reflected in the kidney-three energizers system, and guided by the theory of traditional Chinese medicine, the modern technology of MSCs has achieved good results in the application of refractory diseases such as COVID-19, and a preliminary exploration of the integration of Chinese and Western medicine research has been carried out.

Key words: mesenchymal stem cells; kidney essence; triple energizers Qi transformation

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是来源于胚胎发育早期中胚层的一种异质性细胞群

体,机体内的MSCs包含自胚胎发育早期及之后不同发育阶段的干细胞及分化后代^[1]。其具有多系分

收稿日期: 2022-07-13 修回日期: 2022-10-10

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFA0109800); 国家自然科学基金(81573984, 81672313)

* 通信作者 (corresponding author): songping@vip.126.com; zhaochunhua@vip.163.com

化特性,以及平衡机体组织微环境、组织代谢及强大的免疫调控功能,是人体微环境调节的必要细胞组成部分,在生物治疗领域具有广泛临床应用价值。

随着对其研究的深入,有学者从不同角度提出了 MSCs 的中医理论内涵,本团队认为,基于多系分化、免疫调节、生物活性物质分泌、微环境代谢调控等多方面的作用,“肾藏精”可能代表干细胞及其微环境的调和状态^[2],在此基础上,结合细胞生物学、发育生物学、结构生物学等现代研究^[3],认为三焦为 MSCs 发挥作用的枢机以及存储“激活”状态 MSCs 的场所。在中医理论中,肾与三焦在结构与功能上密不可分,故此提出“肾-三焦”可能是 MSCs 系统的本质,以肾为本源、三焦为枢机,本文旨在从“肾精为体、三焦为用”的角度诠释 MSCs 系统的理论内涵,对中西医研究的共通性进行初步探索。

1 “肾-三焦”的理论依据

1.1 肾内寄肾精

精,如《素问·金匱真言论》说:“夫精者,身之本也”,是由禀受于父母的生命物质与后天水谷精微相融合而形成的一种精华物质,是人体生命的本原,是构成人体和维持人体生命活动的最基本物质。其范围包括先天之精、水谷之精、生殖之精及脏腑之精,是生命的构成本原,出生之后,则是生长发育和生殖的物质基础。

肾为封藏之本,《素问·六节藏象论》说:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也”,精得藏于肾,依赖肾气闭藏作用和激发作用的协调,发挥其生理效应而不无故流失。肾精的构成是以先天之精为基础,加之部分后天之精的充养而化成。先天之精在胎儿时期就贮藏于肾,是肾精的主体成分。后天之精来源于水谷,由脾胃化生的精微物质经脾气的传输作用源源不断地输送到各个脏腑组织,化为脏腑之精,在供给脏腑生理活动需要的同时,又将其剩余部分输送于肾中,以充养肾的先天之精^[4]。

1.2 肾与三焦相系

肾与三焦在人体部位、生理功能上均有密切联系,《内经》就有“肾合三焦膀胱,三焦膀胱者,腠理毫毛其应”的说法,《难经》言:“肾间动气也,……三焦之原”,此时期不仅形成了“左肾右命门”一说,还指出三焦根植于命门(肾)。后世大多认可这一观

点,出现“三焦者,原气之别使也”“三焦之根,出于肾中”“命门与三焦相表里”“肾与三焦相通”等诸多论述,张锡纯更是提出“人之始生也,……中间一点动气,似有脂膜绕护”,认为三焦根植于肾中且通过命门相系^[5]。

1.3 肾精靠三焦气化发挥功能

基于上述中医学整体观念来看,肾与三焦影响广泛,二者功能的发挥主要依赖于三焦气化这一生理变化。三焦是全身水液上下输布运行的通道,且水液的代谢作用依赖于三焦的气化功能来实施^[6],三焦气化,不仅包括对水液代谢协调平衡作用,更对五脏六腑均能起到调控作用,肾为先天之本,主蛰藏精,精化气,气分阴阳,均赖三焦气化濡养五脏六腑调节营卫、经络、内外。上述贮藏之肾精由静而动的化生和输布,均不离三焦气化的升降运动,故三焦气化是“肾-三焦”输布肾精的实现途径。

2 间充质干细胞系统的分布、形态和生理特性

本团队提出了 MSCs 系统的理论概念,指出 MSCs 是一个复杂混合的细胞群体,包含了源自胚胎不同发育胚层和整个生长发育过程 MSCs,它们通过三胚层多谱系分化、调控组织微环境及代谢平衡、调控免疫 3 大功能方式来维持组织更新、代谢、损伤修复和免疫平衡^[7-8]。MSCs 分布在周身结缔组织中,即间充质组织内藏 MSCs, MSCs 靠周围的间充质组织发挥作用^[9]。

2.1 MSCs 系统的分化作用

MSCs 具有分化成多种细胞类型的潜能,既可以分化成中胚层的脂肪细胞、骨细胞、软骨细胞、肌肉细胞和组织间连接细胞,也可以分化成为内胚层的肺细胞和肠道上皮细胞等,以及外胚层的表皮^[10],并广泛分布在腔隙及结缔组织中发挥作用,与周围微环境发生作用。能够承担组织再生、修复、免疫调节、因子释放以及 ATP 供能等。

2.2 MSCs 的生物信号释放

MSCs 旁分泌作用可以产生大量的可溶性细胞因子、趋化因子和生长因子等促进组织损伤的修复,通常被认为是 MSCs 参与组织损伤修复的主要机制, MSCs 还通过产生膜结合的小分子蛋白发挥作用,如整合素家族蛋白和黏附分子等,包括旁分泌因

子和膜结合的小分子蛋白在内的大量生物活性物质协同作用形成一个综合的复杂调控网络,可激活靶细胞内多条信号通路^[11-13]。

2.3 MSCs的免疫调控等其他作用

MSCs可产生多种免疫调节因子,不仅参与免疫反应的调控,而且还参与炎症反应的应答和组织损伤修复等多个生物学进程^[14-15]。如血管新生、抗凋亡、抗氧化、抗纤维化作用等,如急性肾损伤模型的研究中发现,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因修饰的MSCs通过促进微循环,可显著抑制细胞凋亡并促进正常细胞的增殖^[16]。

3 “肾-三焦”系统为MSCs系统发挥作用的本质

MSCs系统是以调控组织微环境及代谢平衡、免疫三大功能方式来维持组织更新、代谢、损伤修复和免疫平衡的, MSCs发挥功能的物质、途径、功能均与“肾-三焦”相互印证,具体体现在:与津液输布相吻合的生物活性物质和胞外囊泡释放;与三焦气化类似的表观遗传调控;与主持元气相关的免疫调控、血管新生、抗凋亡、抗氧化、抗纤维化作用等。MSCs系统的分布和形态规律的中医内涵可概括为肾精为“体”,即以肾精为本源物质,藏而不露;三焦为“用”,即通过三焦的气化功能、通路作用,实现精、气、血、津液的生化、输布与代谢。

3.1 间充质干细胞以肾精形式储备

精一般以液态贮于脏腑之中或流动于脏腑之间,以肾精最为原始,化气分阴阳以资五脏六腑。MSCs具有多系分化的潜能,可以分化为血管内皮细胞、消化道上皮细胞、肺细胞、肠道上皮细胞、肌肉细胞等,更具备成脂、成骨和成软骨等能力。《灵枢·经脉》云:“人始生,先成精。”《素问·阴阳应象大论》亦载“肾主骨生髓”,提示“肾精”具有元初、生成其他物质的特点。因此,在“生成性”这个意义上,肾精为先天之精,可“化血”、“化气”及“滋五脏六腑阴阳”,是机体物质基础的本源,由此可见“肾精”可能为间充质系统的生物本质,为贮存的体现^[17]。

3.2 间充质干细胞以三焦枢机通行

人体几乎所有的组织都含有MSCs,多种组织和器官中MSCs含量丰富,包括皮肤真皮层、胃肠道、

肺部、泌尿系统、血管以及骨髓、脂肪、牙髓、脐带和胎盘等几乎所有器官和组织的黏膜,而三焦可分为人体上中下3个部分,包括上焦(心肺、头面和上肢)、中焦(脾胃和肝胆)、下焦(大肠、小肠、肾、膀胱、女子胞、精室、下肢),二者形态分布十分吻合。若因机体需要,在特定信号和局部微环境的刺激下通过调控基因的差异性表达,实现分化或是释放生物活性物质,发挥调节代谢、修复损伤和平衡免疫的功能时,在三焦气化之下,伏藏之肾精及五脏阴阳充分调动,可通过三焦这一枢机通路进行物质交换,随气之升降出入而转化输布,濡养周身,使有名无形的“动态”三焦发挥作用,然无论静动,皆根于肾精的闭藏与肾气的激发。

3.3 MSCs系统作用与三焦气化的同理性

“肾-三焦”是对MSCs系统中医属性的分析,“肾-三焦”的物质基础是肾精的贮存,发挥途径是以三焦气化而发生“主持诸气”为主,从而发挥肾精的作用。元气根于肾,由肾精化生,依赖后天之精气不断滋养,通过三焦布达全身,从而化生五脏六腑之气而发挥各自功能;只有肾精充盈,肾阳蒸腾气化有度,元气才能充沛;只有三焦通畅,升降出入条达,元气才能得以布散,气化才得以完成;若肾精亏虚,三焦不畅或衰退,则会有元气亏虚之象。MSCs系统的运行,一方面依赖三焦发挥机体组织支架网络所构成的支持和通路系统,一方面根植于肾精、肾气发挥储备、封藏和充养功能,其中,通路系统(三焦)为功能系统(肾)提供稳定的内环境和精微物质运行的通路,该系统运行无虞方能实现“正气存内,邪不可干”。

4 基于“肾-三焦”的MSCs治疗策略

基于对二者分布、形态和功能的思考与讨论,以中医视角,疾病的本质即正虚邪实,中医扶正祛邪与MSCs的调节功能具有异曲同工之处^[18],项目组将MSCs的治疗策略与中医药治则治法相结合运用于正虚为主、正虚邪实性疾病。若该系统运行失常, MSCs系统则动员肾精肾气,分上中下三焦部位发挥功能,上焦以畅为要,中焦以顺为衡,下焦以平为期^[19]。

4.1 MSCs系统的三焦辨治及临床应用

上焦以畅为要,通达全身, MSCs主要治疗心肺

疾病及全身血管相关病变,肾精肾气经三焦布散于上焦,滋养宗气,使心肺气血周流,MSCs 所分泌的细胞因子,经三焦进入脉道成为血液的组成部分,随血液运动于周身。如以人 MSCs 治疗 COVID-19,该病以邪气侵袭上焦之肺、日久正虚紧随为纲^[20],MSCs 通过三焦气化作用发挥扶正祛邪的功效,在以脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)辅助治疗 COVID-19,发现 MSCs 输注能够有效减轻炎症反应,维持特异性抗体^[21-22],并在肺损伤小鼠模型中,发现 MSCs 通过上调 kindlin-3 信号维持免疫稳态以改善 COVID-19 预后^[23]。中焦以顺为衡,主要适用于免疫性疾病,团队应用 MSCs 衍生的外泌体促进肠上皮再生治疗小鼠炎症性肠病^[24],此时肾精肾气经三焦布散,滋养营气,一方面使水谷精微中富有营养的物质,化生血液,与血共行脉中,营养全身;另一方面其贯通上下、调节气机,以致升降出入有度,发挥 MSCs 系统调节免疫平衡的作用。下焦以平为期,主要发挥修复再生作用,以治疗损伤和衰老相关疾病,先天肾精化生元气,推动人体的生长和发育,且温煦与激发各个脏腑、经络等组织器官的生理活动,团队以同种异体骨髓间充质基质干细胞移植治疗耐药性原发性胆汁性肝硬化患者,治疗后患者血清 ALT、AST、 γ -GT 和 IgM 水平较基线明显下降^[25],即发挥了 MSCs 的修复、更新和再生作用,达到阴平阳秘的状态。

若疾病无明确一焦,亦可三焦共同施治,本团队研究发现银屑病患者 AMSCs 对 Th17/Treg 平衡的调节能力较健康人 AMSCs 减弱^[26],及健康 AMSCs

能改善角质形成细胞炎症反应模型的炎症因子水平^[27]。上述研究以 MSCs 治疗银屑病,即是考虑肺主皮毛从上焦,日久及肾从下焦,根据其正邪交织、虚实夹杂的病机特点^[28],发挥 MSCs 温阳益气之功。

4.2 补肾及益气中药对 MSCs 系统的调控

当 MSCs 系统出现异常,中药能够通过多种机制调控 MSCs 的增殖、分化、旁分泌、迁移等,以实现“肾-三焦”对疾病状态的 MSCs 系统的调控作用。研究发现补肾类中药单体桃叶珊瑚苷和清热解毒中药单体射干苷可显著抑制 LPS 诱导的脂肪间充质干细胞(adipose derived mesenchymal stem cells, AD-MSCs)的炎症反应^[29],补气药单体黄芪甲苷可促进 AD-MSCs 增殖,且以黄芪甲苷干预银屑病 AD-MSCs 时,TLR3、TLR4 的上调具有显著差异^[27]。黄芪甲苷处理后的 AD-MSCs 更好地保护和激活了紫外线作用诱导的衰老真皮成纤维细胞,更显著抑制光老化成纤维细胞中 MMP1 蛋白的表达,提高 PC-I 蛋白的表达,以及下调 P53 蛋白表达水平。黄芪甲苷处理后的 AD-MSCs 具有更强的减少光老化模型小鼠背部皮肤的皱纹,增加皮肤弹性,更显著增加裸鼠真皮厚度、胶原含量和微血管密度^[30]。

5 小结

“肾-三焦”是对 MSCs 系统中医属性的探讨,“肾-三焦”的物质基础为肾精的贮存,发挥途径是以与三焦气化为重,形成“肾精为体、三焦为用”的 MSCs 系统理论内涵和治疗策略。

参考文献:

- [1] Heo JS, Choi Y, Kim HS, *et al.* Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37: 115-125.
- [2] 范瑛,庄晨,宋坪.基于干细胞探讨开通玄府、补肾培元法治疗银屑病[J].*北京中医药*,2015,34:310-312.
- [3] 安星燕,陈云飞,李娜,等.现代细胞生物学研究诠释三焦器官/间充质干细胞系统的医学实质[J].*基础医学与临床*,2018,38:1599-1605.
- [4] 王剑男.《黄帝内经》肾藏象理论集注与整理研究[D].
- [5] 呼和浩特:内蒙古医科大学,2021:2-3.
- [5] 颜莹,杨京华,翁泽林.“三焦为原气之别使”当议[J].*四川中医*,2021,39:23-26.
- [6] 余亚娜,于建春,韩景献.三焦气化与肾的相关性[C].2010年中国针灸学会脑病专业委员会、中国针灸学会循证针灸专业委员会学术大会论文集,2010:259-262.
- [7] Liu J, Gao J, Liang Z, *et al.* Mesenchymal stem cells and their microenvironment[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13: 429.
- [8] Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells; Emerg-

- ing mechanisms of immunomodulation and therapy [J]. *World J Stem Cells*, 2014, 6: 526-39.
- [9] 原林,王军.筋膜学[M].北京:人民卫生出版社,2018: 105-118,239.
- [10] Najar M, Raicevic G, Id Boufker H, *et al.* Modulated expression of adhesion molecules and galectin-1: role during mesenchymal stromal cell immunoregulatory functions[J]. *Exp Hematol*, 2010, 38: 922-932.
- [11] Najar M, Raicevic G, Crompton E, *et al.* The immunomodulatory potential of mesenchymal stromal cells[J]. *J Immunother*, 2016, 39: 45-59.
- [12] Wang S, Lei B, Zhang E, *et al.* Targeted therapy for inflammatory diseases with mesenchymal stem cells and their derived exosomes; from basic to clinics [J]. *Int J Nanomed*, 2022, 17:1757-1781.
- [13] Xu C, Yu P, Han X, *et al.* TGF- β promotes immune responses in the presence of mesenchymal stem cells[J]. *J Immunol*, 2014, 192: 103-109.
- [14] Ayala-Cuellar AP, Kang JH, Jeung EB, *et al.* Roles of mesenchymal stem cells in tissue regeneration and immunomodulation[J]. *Biomol Ther*, 2019, 27: 25-33.
- [15] Mezey É. Human mesenchymal stem/stromal cells in immune regulation and therapy[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2022, 11: 114-134.
- [16] Yuan L, Wu MJ, Sun HY, *et al.* VEGF-modified human embryonic mesenchymal stem cell implantation enhances protection against cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300: 207-218.
- [17] 黄建华,卞琴,沈自尹.“肾精”涵义的再分析及其意义[J].*中华中医药杂志*,2012,27:522-524.
- [18] 柴倩云,尹秀平,朱榕嘉,等.从间充质干细胞调控免疫平衡作用探讨中医扶正祛邪治疗银屑病[J].*中医杂志*,2019,60:206-209.
- [19] 史志云.关于三焦实质与三焦辨证[J].*广州中医学院学报*,1985:34-38+43.
- [20] 王琦,白明华.中医药治疗新型冠状病毒肺炎恢复期面临的问题和对策[J].*中医杂志*,2021,62:371-374+380.
- [21] Zhu Y, Zhu R, Liu K, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells for adjuvant treatment of a critically ill COVID-19 patient: a case report [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 3295-3300.
- [22] Leng Z, Yin D, Zhao Z, *et al.* A survey of 434 clinical trials about coronavirus disease 2019 in China[J]. *J Med Virol*, 2020, 92: 1715-1717.
- [23] Leng Z, Zhu R, Hou W, *et al.* Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia [J]. *Aging Dis*, 2020, 11, 216-228.
- [24] Yu H, Yang X, Xiao X, *et al.* Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes protect mice from DSS-induced inflammatory bowel disease by promoting intestinal-stem-cell and epithelial regeneration [J]. *Aging Dis*, 2021, 12: 1423-1437.
- [25] Wang L, Han Q, Chen H, *et al.* Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with UDCA-resistant primary biliary cirrhosis [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23: 2482-2489.
- [26] 尹秀平.从巴戟天多糖对银屑病 AMSCs 免疫调控的干预探讨“补肾培元”法治疗银屑病的作用机制[D].北京:中国中医科学院,2017:55-65.
- [27] 张晓彤.从脂肪间充质干细胞对 HaCat 炎症模型的免疫调控作用探讨补益法治疗银屑病机制[D].北京:中国中医科学院,2020:64-67.
- [28] 张晓彤,高云逸,宋坪.寻常型银屑病中医辨证特点概况及思考[J].*中医杂志*,2019,60:1732-1736.
- [29] 张乃月,朱榕嘉,尹秀平,等.射干苷和桃叶珊瑚苷抑制 LPS 诱导的人脂肪间充质干细胞炎性反应[J].*基础医学与临床*,2019,39:961-966.
- [30] Niu Y, Chen Y, Xu H, *et al.* Astragaloside IV promotes anti-photoaging by enhancing the proliferation and paracrine activity of adipose-derived stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29: 1285-1293.