

从血管内皮生长因子在生精中的作用 浅析中医“精血同源”理论

孙大林 金保方

摘要 “精血同源”是中医学的基础理论之一,对临床辨证和用药具有重要作用。睾丸间质细胞和支持细胞均能合成分泌血管内皮生长因子,不仅能促进新血管的生成,还可调控睾酮的合成和生精细胞的增殖分化。血管内皮生长因子在生精中的作用揭示了“精血同源”理论的科学内涵,对临床中医实践有指导意义。

关键词 精血同源;血管内皮生长因子;补肾;养血活血;微循环

Explanation of 'Essence and Blood from the Same Source' in Theory of Chinese Medicine from the Roles of Vascular Endothelial Growth Factor in Spermatogenesis SUN Da-lin and JIN Bao-fang
Department of Integrative Medical Andrology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing (210009)

ABSTRACT 'Essence and blood from the same source', as one of basic theories of Chinese medicine (CM), is important for syndrome typing and clinical medication. Vascular endothelial growth factor (VEGF) can be produced and secreted in Leydig cells and Sertoli cells, which can not only promote the formation of new blood vessels, but also regulate synthesis of testosterone and the proliferation and differentiation of germ cells. The roles of VEGF in the spermatogenesis reveal scientific connotations of 'essence and blood from the same source', and it plays an important role in guiding clinical practice of CM.

KEYWORDS essence and blood from the same source; vascular endothelial growth factor; Shen supplementing; blood activating and nourishing; microcirculation

中医学理论认为,精和血均由水谷精微化生和充养,化源相同,两者之间又可相互滋生,相互转化,具有濡养和化神的作用,称为“精血同源”,这对临床用药具有重要的指导意义。在男性生精功能障碍中,补肾填精法和养血活血法联合运用能达到较好的治疗效果^[1,2]。睾丸中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)主要产生于睾丸间质(Leydig)细胞和支持(Sertoli)细胞,不仅可刺激血管内皮细胞的增殖迁移而促进新血管的生成,也能调节睾酮的合成及生精细胞的增殖分化,而 VEGF 本身也受睾酮的调控^[3]。VEGF 作为枢纽将睾丸的生精和微循环功能紧密结合,这对揭示“精血同源”理论的现代科学内涵有重要意义。

1 精血同源

中医学认为,精是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,是人体的本原,是构成人体和维持人体生命活动的最基本的物质基础。精有先天之精和后天之精之别,又以后天之精最为重要。正如《灵枢·本神》所述:“生之来,谓之精”,先天之精禀受于父母,是构成胚胎的原始物质,在胎儿时期即储藏于肾,是肾精的主体成分。精可以转化为血,是血液生成的来源之一。《张氏医通·诸血门》云:“精不泄,归精于肝而化清血。”因而肾精充盈,则肝有所养,血有所充。其次,肾精作为精微的生命物质,即可单独存在于脏腑组织中,也可不断融合于血液中。

血是循行于脉中而富有营养的红色液态物质,是构成人体和维持人体生命活动的基本物质之一。脉是血液运行的管道,血液在脉中循行于全身,又称为“血府”,即现代医学的“血管”。脉起着约束血液运行的作用,血液循脉运行周身,内至脏腑,外达肢节,周而复始。脉道的完好无损与通畅无阻也是保证血液正常运行的重要因素。其次,脉的分布多少也决定了血液供应的丰富与否。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81403402, No. 81473678, No. 81273760)

作者单位:东南大学附属中大医院中西医结合男科(南京 210009)

通讯作者:金保方, Tel: 025 - 83272219, E-mail: hexiking@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 10. 1261

古代医家对“精血同源”的认识也早有论述。《诸病源候论》记载:“精者血之所成也”。《赤水玄珠》曰:“夫血者,水谷之精气也,和调于五脏,洒陈于六腑,男子化而为精,女子上为乳汁,下为经水”。《读书随笔·气血精神论》曰:“精者,血之精微所成也”。何梦瑶《医碥》中记载:“精、髓、血、乳、汗、液、泪、溺皆水也,并属于肾”。唐容川指出:“男子以气为主,故血入丹田亦从水化而变为水,以其内为血所化,故非清血,而极浓极稠,是谓之肾精”。均认为精血并属于水,只是两者清稠程度不一而已^[4]。

此外,“精血同源”理论也对临床治疗起重要的指导意义。清代医家张秉成评述著名的补血基本方四物汤:“补血者,当求之肝肾,地黄入肾,壮水补阴,白芍入肝,敛阴益血,二味为补血之正药”。归芍地黄汤中当归、白芍与熟地、山萸肉等共奏滋阴补血之效,右归丸也有温补肾阳,填精补血的功用。本课题组前期研究亦表明,以补肾养血活血为组方原则的养精胶囊,能通过提高睾丸 Leydig 细胞合成睾酮的功能^[5,6],改善精子质量^[1,7]。

2 VEGF

2.1 VEGF 及其受体分子生物学特性 VEGF 是一种内皮特异性、促细胞有丝分裂和血管通透性的因子,又称为血管通透因子(vascular permeability factor, VPF)。VEGF 是由二硫键连接而成的二聚体糖蛋白,相对分子量 34~45 kD^[8]。VEGF 家族包括 VEGF-A(常称为 VEGF)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子(placenta growth factor, PLGF)。人类 VEGF 基因定位于 6p21.3,由 8 个外显子和 7 个内含子构成,通过基因转录的 mRNA 不同剪接方式,编码 4 种主要异构体,即 VEGF121、VEGF165、VEGF189 和 VEGF206^[9]。VEGF 受体(VEGFR)分子由细胞外区、跨膜区和胞内区 3 部分构成。已发现的 VEGFR 有 3 种:VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR/flk-1)和 VEGFR-3(Flt-4)。目前研究较多的 VEGFR 是两类结构类似的受体酪氨酸激酶(RTKs),即 VEGFR-1 和 VEGFR-2^[9]。

2.2 VEGF 的生物学特性 VEGF 与 VEGFR 结合后,刺激后者形成二聚体并活化,促进相邻受体亚基的自身磷酸化和转磷酸化,以触发信号的传导,导致磷脂酰肌醇 3-激酶和磷脂酶 C γ 活化,并产生第二信使,水解磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(IP12)产生肌醇 1,4,5-三磷酸(IP13)和磷脂酰甘油(DAG),分别发挥激活 Ca²⁺通道开放促进细胞 Ca²⁺升高和激活蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)的作用^[10]。VEGF 与

Flt-1 结合后,表现为促内皮细胞迁移,有调节血管通透性的作用,与 KDR 结合后则表现为刺激内皮细胞增殖、增加血管通透性和促进新生血管生成。

2.3 VEGF 在睾丸中的表达及作用 Ergün S 等^[3]采用免疫组化方法检测睾丸组织 VEGF 及其受体 KDR、Flt-1,发现睾丸的 Leydig 细胞、Sertoli 细胞及精曲小管上均有 VEGF 表达,但睾丸血管内皮细胞未见 VEGF 表达。而睾丸的 Leydig 细胞、Sertoli 细胞、精曲小管、血管内皮细胞上均有 KDR、Flt-1 表达,因此推测 VEGF 在睾丸组织中通过旁分泌方式调节睾丸组织的血管结构和生精功能。另有研究表明,VEGF 及其受体在早期的生精细胞中也有表达,VEGF164 能促进小鼠精原干细胞(spermatogonial stem cells, SSCs)的自身增殖,VEGF165b 能诱导 SSCs 的分化^[11]。Korpelainen EI 等^[12]研究发现 VEGF 基因信号表达于转基因小鼠的 1~12 级精子细胞。另有研究证实,VEGF、Flt-1 蛋白在青春大鼠的睾丸和精子上均有特征性表达,证实 VEGF 与其受体参与了精子细胞的变态过程,特别对精子顶体的发育具有重要作用^[13]。Young KA 等^[14]在小鼠睾丸组织中发现,VEGF 与睾丸间质中微血管密度呈正相关,VEGF 表达降低后可抑制睾丸微血管生成。Collin O 等^[15]认为睾丸间质细胞能分泌 VEGF,从而维持睾丸微循环的通透性,并能刺激睾丸上皮细胞的增殖。

因此,笔者认为 Sertoli 细胞分泌 VEGF 通过旁分泌作用于生精细胞,Leydig 细胞自分泌 VEGF 调控睾酮的合成,影响生精细胞的增殖分化、生精功能和精子发生的微环境,直接或间接调控精子的发生,且调控睾丸微血管的生成和血管通透性变化。

3 补肾养血活血法对 VEGF 表达的影响

中医学认为脉和经络是气血运行的通道,关于生脉的理论论述较少,《难经》云:“诸十二经脉者,皆系于生气之原,所谓生气之原者,谓十二经之根本也,谓肾间动气也。此五脏六腑之本,十二经脉之根本,呼吸之门,三焦之源”。《图注八十一难经辨真》记载:“经乃脉所由之真路也,脉者,资使于肾间动气,资生于十二经中”。据以上论述,可知脉的生成始于肾中之精气。研究表明,以补肾药为基础加减后可促进血管的生成以及 VEGF 的表达^[16,17]。

中医学理论还认为,活血化瘀法不仅包含“疏其气血,令其条达”的“祛瘀血”层面,还包含“复其真气、化旧生新”的“生新”层面。生新脉包含 3 个方面:(1)受损组织周围脉道、络道增生;(2)损伤脉道、络道再通;(3)新脉、新络的生成。在生理状态下,络脉处于不断消

长的动态平衡中,具有较强的再生潜能。在病理状态下,机体一方面促进生新血,保障络脉自身的气血供应以加强络脉再生机能;另一方面促进五脏之精气的化生,而五脏之精气又可直接促进本脏器所需络脉的再生^[18]。现代药理研究证实,活血化瘀药物能扩张血管口径,增加血流量,改善微循环和血液流变学,降低微血管内血细胞的聚集;能通过调控 VEGF 表达,促进血管生成,引导毛细血管的芽生和侧支血管发展^[18,19]。曹克俭^[20]通过动物实验也发现,活血化瘀中药可以通过提高促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的合成,促进红细胞和血红蛋白合成,从而证实活血化瘀法不仅能改善血流状态,也能促进血液的生成。

根据方证对应的理论,补肾填精药与养血活血药联合运用是“精血同源”理论在临床实践中最直接的体现。研究表明,补肾养血活血法已成为促进 VEGF 表达和新血管生成的重要方法之一^[21,22]。在不同系统和疾病模型的试验证实,补肾活血方可通过调节脊髓型颈椎病 VEGF 及其 mRNA 表达而达到治疗效果^[23];增加 VEGF 表达,提高血管和软骨细胞的形成,促进骨缺损修复^[24];促进乳头细胞产生 VEGF,诱导乳头细胞增殖和毛囊周围血管生成,从而达到促进毛发生长的目的^[25];提高亚急性衰老模型大鼠慢性脑缺血后脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)及 VEGF 含量,以促进血管的新生和神经细胞的分化,改善神经功能到神经再塑^[26];激活基质金属蛋白酶 9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)信号通路,增加 VEGF 信号表达水平,从而动员骨髓 EPC 进入外周血,到达受损内皮,参与血管内皮损伤的修复^[27]。改善内异症中未破裂卵泡黄素化综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFs)患者卵巢血流及 VEGF 的表达,而达到调经助孕的目的^[28]。

目前,虽然关于补肾养血活血法在睾丸中 VEGF 表达影响的研究还较少,但基于补肾活血法在男性生精功能和多种疾病中的广泛应用^[29],及 VEGF 在男性生精功能障碍等多种疾病中的重要地位^[30],笔者推测,补肾活血法可能通过影响 VEGF 的表达而调控睾丸的生精和微循环功能,这也将验证 VEGF 在“精血同源”理论中的重要作用。

综上,中西医结合作为未来医学发展的主要模式,其理论的融合是必由之路。从现代医学的病理生理来诠释中医学基础理论的内涵实质,不仅有利于对中医理论的深入理解,也必将为中医的临床应用提供有力的帮助。

参 考 文 献

- [1] 金保方,黄宇烽,杨晓玉,等. 养精胶囊治疗弱精子症的临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(5):286-289.
- [2] 金保方,薛宇阳,张新东,等. 益心康泰胶囊对老年 SD 大鼠生精功能及血清超氧化物歧化酶和丙二醛的影响[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(9):851-855.
- [3] Ergün S, Kiliç N, Fiedler W, et al. Vascular endothelial growth factor and its receptors in normal human testicular tissue[J]. Molec Cellular Endocrinol, 1997, 131(1):9-20.
- [4] 吴小明.“精血同源”的发生学认识[J]. 吉林中医药, 2005, 25(1):3-4.
- [5] Sun DL, Cui YG, Jin BF, et al. Effects of Yangjing Capsule Extract on steroidogenesis and apoptosis in mouse leydig cells[J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2012: 985457.
- [6] 孙大林,金保方,崔毓桂,等. 养精胶囊对 Leydig 细胞增殖、凋亡和睾酮合成的影响[J]. 中国男科学杂志, 2012, 26(3):15-18.
- [7] 金保方,黄宇烽,夏欣一,等. 养精胶囊联合锌硒宝对不育患者精子 DNA 完整性的影响[J]. 中国男科学杂志, 2006, 20(12):45-48.
- [8] 蔡源源,李光早. 血管内皮生长因子的调控及其作用研究进展[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2011, 7(1):51-54.
- [9] Othrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: a review[J]. Blood Cells Mol Dis, 2007, 38(3):258-268.
- [10] 徐俊文,邓勇志. 血管内皮生长因子受体的研究进展[J]. 中国血管外科杂志, 2010, 2(2):126-129.
- [11] Caires KC, de Avila JM, Cupp AS, et al. VEGFA family isoforms regulate spermatogonial stem cell homeostasis in vivo [J]. Endocrinology, 2012, 53(2):887-900.
- [12] Korpelainen EI, Karkkainen MJ, Tenhunen A, et al. Over-expression of VEGF in testis and epididymis infertility in transgenic mice: evidence for nonendothelial targets for VEGF [J]. J Cell Biol, 1998, 143(6):1705-1712.
- [13] 艾庆燕,田宏,张浩,等. 血管内皮生长因子及其受体 Flt-1 在青春期大鼠睾丸、附睾及附睾内精子上的表达研究[J]. 中华男科学杂志, 2008, 14(10):871-875.
- [14] Young KA, Nelson RJ. Short photoperiods reduce vascular endothelial growth factor in the testes of *Peromyscus leucopus* [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 79(3):1132-1137.

- [15] Collin O, Bergh A. Leydig cell secrete factors which increase vascular permeability and endothelial cell proliferation [J]. *Int J Androl*, 1996, 19(4): 221-228.
- [16] 张树成, 吴志奎, 蔡连香, 等. 由补肾中药促进组织血管生成实验论提出“补肾生脉”的理论意义[J]. *中医药学刊*, 2005, 23(6): 1078-1080.
- [17] 曹晓梅, 李伟莉. 补肾安胎冲剂对复发性流产小鼠蜕膜组织 VEGF 及 VEGFR2 蛋白表达的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(1): 65-68.
- [18] 刘振伟, 白娟, 张金生. 关于活血化瘀生新层面之“生新脉”调控血管新生的机制研究[J]. *中医研究*, 2012, 21(5): 66-69.
- [19] 储永良, 黄青春. 活血化瘀中药对血管内皮生长因子影响的研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2006, 13(8): 96-98.
- [20] 曹克俭. 补肾、健脾、活血中药及活髓片、活髓膏对溶血性贫血大鼠造血及 GM-CSF、EPO、IL-2 的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, S1: 91-93.
- [21] 王艳, 潘华峰, 郑国庆. 补肾活血法与治疗性促血管生成[J]. *中国中医药信息杂志*, 2003, 10(4): 6-7.
- [22] 刘小雨, 王行宽. 促血管新生的中医药治疗现状[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(10): 1918-1922.
- [23] 葛鸿庆, 林定坤, 陈文治, 等. 补肾活血方对脊髓型颈椎
- 病动物模型 VEGF 及其 mRNA 表达的影响[J]. *新中医*, 2009, 41(2): 107-108.
- [24] 杨玉宝, 金日, 金元哲, 等. 骨科常用补肾活血中药饲养对家兔骨缺损修复过程中 VEGF 表达的影响[J]. *山东医药*, 2008, 48(29): 36-37.
- [25] 高尚璞, 李咏梅, 花永强. 活血补肾合剂对人头皮毛乳头细胞中血管内皮细胞生长因子表达的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2010, 24(6): 64-66.
- [26] 段成竹, 任国华, 贾青, 等. 健脾补肾活血方对亚急性衰老大鼠慢性脑缺血模型中脑源性神经营养因子及血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(4): 758-760.
- [27] 戴国华, 张彤, 吴波, 等. 补肾活血中药激活 MMP-9 信号通路动员大鼠骨髓 EPCs 的分子机制研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(6): 795-799.
- [28] 具春花, 金钟大, 司徒仪. 补肾活血方对内异症 LUFS 患者卵巢血流和功能的影响[J]. *广东医学*, 2007, 28(12): 2033-2035.
- [29] 赵士亮. 补肾活血法治疗男子不育症探讨[J]. *四川中医*, 2002, 20(2): 17-18.
- [30] 艾庆燕, 赵豫凤, 杨加周, 等. 血管内皮生长因子在男性生殖系统的表达及作用研究[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(11B): 3704-3706.

(收稿: 2013-10-22 修回: 2016-06-05)

关于召开“第六届全国雷公藤学术会议”的征文通知

经中国中西医结合学会批准, 定于 2017 年 6 月 22 日—26 日在江苏省徐州召开“第六届全国雷公藤学术会议”。会议由中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会主办, 将就近年来我国雷公藤研究中的新成就、新进展及研究热点进行学术交流和讨论。大会将邀请国内外雷公藤研究方面的知名专家和学者参加会议, 欢迎从事雷公藤的基础、临床研究人员和相关人员踊跃投稿和参会。

征文内容 (1) 雷公藤的基础研究; (2) 雷公藤相关制剂的研究; (3) 雷公藤在各科的临床应用。

征文要求 应征论文须提供全文及 400~800 字左右的摘要, 请将论文及摘要的电子稿用 E-mail 发到大会组委会专用信箱 pfxh@126.com, 并注明“雷公藤投稿”。稿件中请务必注明单位详细地址、单位名称、邮编、作者姓名及联系电话。

截稿日期 2017 年 5 月 10 日。

联系方式 卫凤莲, 021-81885497 或 18019481480

说明 本会将将对符合要求的论文作者发会议通知, 其论文将编入大会论文集并发表论文证书。参加会议者将获得国家级继续医学教育 I 类学分 6 分, 会议还将评选优秀论文, 并颁发奖励证书。