

气络学说指导抗衰老研究

李红蓉^{1,2}, 魏聪^{1,2}, 贾振华³, 集川原¹, 毛昕菁², 王丹东², 马坤¹, 黄丹¹, 吴以岭^{1,3*}

(1. 络病研究与创新中药国家重点实验室, 石家庄 050035;

2. 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病), 石家庄 050035;

3. 河北以岭医院, 石家庄 050091)

[摘要] 随着全球老龄化程度加剧,衰老和健康长寿已成为全世界关注的焦点。以气络学说为指导,提出“精是生命起源、气是生命动力、神是生命体现”的精气神理论,从“肾元亏虚,累及五脏,五脏所伤,穷必及肾”的整体观出发,提出中医衰老病机——“肾精虚衰”是衰老根本、“元气亏虚”是衰老关键、“形神耗损”是衰老表现,为“老者复壮,壮者益治”的抗衰老研究提供理论指导。汲取两千年来补肾用药经验之精华,研制专利中药八子补肾胶囊,具有补肾填精、燮理阴阳、温扶元气、充养形神的抗衰老功效。实验研究证实八子补肾胶囊具有改善整体衰老、系统衰老及防治衰老相关疾病的特色优势,初步临床研究证实可提高运动能力、改善性功能,有望成为中医药抗衰老的代表中成药。笔者基于气络学说对衰老与抗衰老的病机、治法及方药进行探讨,以期对延缓衰老及防治相关疾病有所裨益。

[关键词] 衰老; 抗衰老; 气络学说; 承制调平; 精气神理论; 八子补肾胶囊; 老年性疾病

[中图分类号] R2;R339.3;Q419;Q945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)01-0007-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220151

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211222.2003.003.html>

[网络出版日期] 2021-12-23 16:50

Research on Anti-aging Guided by Qiluo Doctrine

LI Hong-rong^{1,2}, WEI Cong^{1,2}, JIA Zhen-hua³, JI Chuan-yuan¹, MAO Xin-jing²,

WANG Dan-dong², MA Kun¹, HUANG Dan¹, WU Yi-ling^{1,3*}

(1. *National Key Laboratory of Luobing Research and Innovative Chinese Medicine, Shijiazhuang 050035*

China; 2. Key Laboratory Cardio-cerebral Vessel Collateral Disease,

National Administration of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050035, China;

3. Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 050091, China)

[Abstract] Along with increasing degree of population aging globally, senility, good health and long life have become the focus of the world. Guided by Qiluo doctrine, an essence, Qi and spirit theory is proposed as below, essence is the origin of life, Qi is the impetus of life and spirit is the embodiment of life. Based on holistic view of kidney deficiency involving the five internal organs and injuries of the five internal organs definitely affecting the kidney, a mechanism of aging is proposed as below, deficiency of kidney essence is the foundation of aging, deficiency of primordial Qi is the key of aging and physical and spiritual loss is the manifestation of aging. It provides a theoretical guidance for anti-aging study of rejuvenating the elderly and making the strong person stronger. By virtue of the experiences in kidney-tonifying medication accumulated for more than two thousand years, Bazi Bushen capsules has been developed, which has anti-aging efficacy, including tonifying kidney, replenishing essence, coordinating Yin and Yang, supplementing primordial Qi and

[收稿日期] 20211120(015)

[基金项目] 河北省中医药管理局课题(2021273)

[第一作者] 李红蓉, 博士, 主治医师, 从事络病理论及其应用研究, E-mail: lihongrong@yiling.cn

[通信作者] * 吴以岭, 主任中医师, 中国工程院院士, 从事络病理论及其应用研究, Tel: 0311-66703020, E-mail: 04385@yiling.cn

nourishing body and spirit. Experimental researches have demonstrated that Bazi Bushen capsules can improve overall aging and systemic aging, as well as prevent and treat aging related diseases. Preliminary clinical studies demonstrate that this capsules can enhance athletic ability and improve sexual function, and is expected to become a representative Chinese patent medicine of anti-aging. This paper addresses aging and anti-aging on the basis of Qiluo doctrine, in the hope of helping prevention and treatment of aging related diseases.

[Keywords] aging; anti-aging; Qiluo doctrine; Cheng-zhi-tiao-ping; essence, Qi and spirit theory; Bazi Bushen capsules; senile diseases

衰老不仅使机体功能衰退,而且是老年性疾病的重要发病因素,衰老机制与传统认识的疾病危险因素相互影响,共同参与了老年性疾病的发生发展过程,严重影响人类健康与寿命。中医药在抗衰老方面具有丰富经验,深入挖掘传统中医药抗衰老学术思想及治疗方药,揭示衰老机制及其在老年性疾病发生发展中的作用,探索延长寿命、延缓衰老及防治相关疾病的有效策略和干预措施,具有重要的战略意义。

1 衰老及衰老相关疾病防治研究成为生命科学领域重大课题

全球正处于快速老龄化阶段,衰老日益成为全球关注的热点问题。在上海交通大学与《科学》杂志联合发布的“全世界最受关注的125个科学问题”中,2次提及衰老和寿命问题^[1]。2021年世界卫生组织发布的信息显示^[2],预计到2050年,全球65岁以上人口比重(15.6%)将是5岁以下儿童(7.2%)的2倍多,60岁以上人口将达20亿,而在2015年60岁以上人口仅为9亿。我国第七次人口普查数据显示^[3],60岁及以上人口占比18.70%,65岁及以上人口占比13.50%,而按国际通行的划分标准——65岁以上人口占比超过7%,意味着进入老龄化;达到14%,进入深度老龄化;达到20%,进入超龄老龄化,这表明我国已经进入深度老龄化阶段,如不采取有效措施,全球也即将进入深度老龄化阶段,这使得对衰老的研究更为迫切。当前,国际医学界对衰老的认识正在发生深刻变革。2018年世界卫生组织在《国际疾病法典》提到衰老是一种可以治疗的疾病^[4]。同时,2021年世界卫生组织指出,衰老是在生物学水平上随着时间推移,各种细胞分子损伤积累所造成的,可以导致身体和精神能力的逐渐下降,以及疾病和死亡风险的不断增加^[2]。上述认识均强调衰老对健康和寿命的负面影响,所以衰老作为疾病的治疗目标就是实现健康且长寿。

对于人类寿命,美国老年学专家HAYFLICK提出著名的“海夫利克极限”,通过细胞分裂次数计算

出人类正常寿命约120岁。然而,当前人类的预期寿命远未及此,《世界卫生统计》近10年的数据显示,人均预期寿命排名前10位国家的平均寿命80.9~82.85岁,即便是排名第一的日本,10年间人均寿命也在83~84.3岁。另外值得关注的是,《2019全球疾病负担报告》显示^[5],2000—2019年全球预期寿命虽从67.2岁上升到73.5岁,但全球健康预期寿命仅从58.6岁上升到63.5岁,表明当前人类寿命的提高主要是由于生活水平和医疗技术的提高,而衰老问题并未得到有效解决。

衰老不仅会导致机体整体机能下降和多种组织器官的退行性变化,也是心血管^[6]、神经^[7]、内分泌^[8]、免疫^[9]、运动^[10]、消化^[11]、皮肤^[12]、生殖^[13-14]等系统的老年性疾病重要危险因素,衰老机制与传统致病因素相互影响,共同参与了老年性疾病的发生发展过程,严重影响人类健康与寿命。2017全球疾病负担研究指出,293种疾病中有92种(31.4%)被确定为与年龄相关^[15],例如,动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死、慢性心力衰竭、糖尿病、中风、阿尔茨海默病、骨质疏松、肌少症、退行性骨关节病及癌症等。提示研究衰老机制及其在老年性疾病发病中的作用并采取有效干预措施势在必行。衰老是由许多生物和遗传途径介导的复杂生物学过程^[16],尽管全球科学家先后提出端粒缩短、分子交联、自由基损伤及细胞衰老学说、生物膜损伤学说、染色体突变学说、差错学说、遗传程序学说、免疫学说、神经内分泌学说等衰老学说,但仍未阐明“人类衰老之谜”,说明衰老是一个极为复杂的生物学过程,尚需更为系统深入的研究。“抗衰老药物”曾入选《麻省理工科技评论》(MIT Technology Review)2020年度十大科技突破,可见人们对于抗衰老药物的需求较为迫切。已报道的有抗衰老作用的药物或保健品主要有雷帕霉素、 β -烟酰胺单核苷酸(NMN)、二甲双胍、达沙替尼+槲皮素(D+Q)等^[16],但一些药物尚存在长期服用的安全性问题,并且缺乏能够证实有效缓解衰老并防治衰老相关疾病的临床证据。

中华文明对人类健康与寿命进行了数千年研究,象形文字“壽”就蕴含着丰富的长寿养生文化,象征着生于世间之人,有房住、有工作、有饭吃、不贪心便可长寿,《说文》释:“寿者,久也。”古人就指出人类的自然寿命为120岁,如《老子》曰:“人生大期,以百二十为限”,《养生论》记载:“上寿百二十,古今所同”,与“海夫利克极限”的认识一致,并提出自然衰老——“尽终其天年,度百岁乃去”(《黄帝内经·素问·上古天真论》)是人类的追求目标。古人对于“衰”与“老”也有着深刻认识,《说文解字》曰:“老,七十曰老”,《韵会》曰:“衰,弱也,耗也”,并且认识到“老而不衰”“早衰”“半百而衰”“未老先衰”的区别。《黄帝内经·素问·上古天真论》提出:“上古之人,春秋皆度百岁,而动作不衰”,《黄帝内经·灵枢·本脏》载:“有独尽天寿而无邪僻之病,百年不衰”,《寿世传真》载:“平生遇事知谨节,不久劳心疲神,故老而不衰”,表明“老而不衰”——健康地享受自然寿命是目标和追求。不仅指出了健康生活方式——“饮食有节,起居有常,不妄作劳,故能形与神俱”(《黄帝内经·素问·上古天真论》)对尽享天年的影响,同时提出肾精肾气盛衰贯穿于人的生长壮老已全过程,是调节健康与长寿的内在因素,这与现代医学从环境因素与内在衰老调控机制讨论健康与寿命不谋而合。《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》明确提出“早衰”一词,《黄帝内经·素问·上古天真论》进一步明确了“早衰”是由于“以酒为浆,以妄为常,醉以入房,以欲竭其精,以耗散其真,不知持满,不时御神,务快其心,逆于生乐,起居无节”等不良的生活方式所致,加之肾精虚衰,如“精极,令人少气,喻喻然内虚,五脏气不足,发毛落,悲伤喜忘”(《医灯续焰》),二者相互影响导致“半百而衰”。古代医家也已经认识到早衰不仅影响寿命也可导致多种疾病的发生,如《论衡·气寿篇》载:“强寿弱夭……体强则寿命长;气薄则其体弱,体弱则命短,命短则多病寿短”,并提出早衰是可以治疗并逆转的,善于养生者保持精气充盛有余则“耳目聪明,身体轻强,老者复壮,壮者益治”(《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》)。

抗衰老研究的主要目标是防治早衰及其引发的老年性疾病,从而延长寿命使人类能够健康地享受天年,而现实情况却是全球预期寿命排名前10的国家也仅为80余岁,有近三分之一的自然寿命尚未享受,显然与“早衰”及老年性疾病对健康和寿命的影响相关。中医药对“早衰”及衰老相关疾病的防

治有着丰富经验,在日益严峻的老龄化社会背景下,深入挖掘传统中医药抗衰老学术思想及方药,将理论创新、药物研发、实验研究、临床循证有机结合,系统构建指导抗衰老的原创理论,研发抗衰老药物,借用现代实验技术揭示中医药抗衰老及防治衰老相关疾病的系统效应,采用临床循证研究评价其减缓早衰症状的临床疗效,将有助于开辟抗衰老及衰老相关疾病治疗的有效新途径。

2 系统构建气络学说指导抗衰老及衰老相关疾病防治研究

既往首次系统构建了络病证治^[17],创立中医络病学新学科^[18],形成络病理论的两大分支——脉络学说^[19-20]和气络学说^[21],开辟了临床重大疾病防治新途径。气络学说^[22]主要研究气络病变发生发展规律、基本病理变化、临床证候特征及辨证治疗用药,广义的气络病变涵盖了早衰及衰老相关疾病。基于“气-阴阳-五行”哲学思想,提出气络学说核心理论——承制调平,体现了中医生命观、疾病观、治疗观、预后观。基于气络学说构建精气神理论,提出衰老发生的关键病机及治法,制定八子补肾胶囊组方,成为中医抗衰老的代表中成药。

2.1 气络学说概述

2.1.1 哲学之气、医学之气、气的功能实现形式

气论哲学以“气-阴阳-五行”为核心,气分阴阳、列布五行、精气为灵、元气为始。气论哲学的“气一元论”指出气分阴阳,列为五行,化生万物,形成世界万物构成的本原论。“精气学说”指出精气乃气中之精粹,是生命产生的本原,即“人之生也,天出其精,地出其形,合此以为人”(《管子·内业》)。“元气学说”指出元气乃万物肇始之气,是构成万物的原始物质,即“万物之生,皆禀元气”,并用气、气化观念阐释万物的发生、发展、运动、变化、消亡、转化。形气转化的恒动论指出气的升降聚散、阴阳交感、五行生克产生了形气转化的气化过程,气化应用于生命科学,对于探讨生命的形成、衰老过程、疾病发生均具有重要价值。天人合一的整体论认为人生活在自然环境与社会环境中,三者相互联系不可分割。形而上的气论哲学阐释了生命的产生和运动规律,是气学理论应用于医学领域的思想渊薮,并成为气络学说的肇始^[21-22]。

气之概念在中医学领域的延伸和应用具有划时代的奠基意义,既保留了其哲学属性,形成中医学整体、系统、辩证、恒动、天人相应的整体观念,又赋予了其医学内涵,气与血是中医学的两大理论

基石。气是人体生命活动的动力,即“气者,人之根本也”(《难经·八难》)、“人之有生,全赖此气”(《类经·摄生类》)。气的推动、温煦、防御、固摄、气化等功能贯穿于人体生长壮老已的全过程,具有调控生命活动,激发脏腑功能,维持正常体温,防御病邪侵袭,固摄津液精血,维持机体物质交换、能量代谢及信号传导等功能^[23]。气按功能分为元气、宗气、营气、卫气、经络之气、脏腑之气。元气由肾所藏元精化生而来,并受后天水谷之气的滋养,历三焦而循行于五脏六腑,作为诸气之本,化生宗气、营气、卫气,激发各脏腑生理功能活动,调节和推动全身阴阳协调平衡、十二经脉通畅无滞、脏腑官窍筋脉生理活动,为生命活动的根本动力。肾精元气的盛衰与生长壮老已的生命规律息息相关^[21-22]。

络脉是从经脉分支而出的维持生命运动和内环境稳定的网络结构,包括运行血液的“血之细络”(《读医随笔》)——脉络和运行经气的“气之细络”(《读医随笔》)——气络。气络是气实现其功能的载体,承载元气、宗气、卫气,其支横别出、逐层细分、络体细窄、网状分布、络分阴阳、循行表里的空间结构特点,使元气、宗气、卫气在气络中呈现出面性弥散的运行状态,发挥内属于脏腑、外络于肢节、温煦充养、防御卫护、信息传导、自稳调控、升降气机、推动生命运动的作用。气络入脏腑成为脏腑功能结构的有机组成部分,通过络属调节作用将五脏六腑、四肢百骸、五官九窍等整合为和谐有序自稳调控的生命机体,在生理情况下维持调控本脏腑系统内部、脏腑系统与脏腑系统之间、脏腑系统与人体大系统之间、脏腑系统与自然界和社会之间横纵向交叉的多维联系和促进制约,整合协调机体功能活动^[21-22]。

气络协调机体功能活动的作用有赖于气络气机升降出入和气化运动的有序进行。气机气化运动是生命运动的基本形式、客观规律和本质特征,贯穿于生命生长壮老已的全过程。气机升降通过体内气机升降保持人体自稳调控状态,气机出入通过体内之气与外界之气的物质能量交换以维持生命机体的营养代谢。伴随着气机升降出入发生的气血津液精形气转化的气化运动,是生命机体与外界,以及机体内部不同脏腑组织间进行的物质交换与能量代谢过程。气机气化正常才能维持清阳出上窍、浊阴出下窍、升降相因的自稳平衡和物质交换、能量代谢、信息传导作用,从而维持正常生命活动^[21-22]。

2.1.2 气络学说核心理论——承制调平揭示机体自适应、自调节、自稳态的生命运动规律 气络学说核心理论“承制调平”是中医学基于阴阳五行学说对生命运动自稳平衡机制、病理损伤状态下的代偿性调节与疾病治疗及其治疗效应的高度概括。“承”指人体与外界自然社会存在着天人相应的和谐关系,机体内部存在着多系统之间与系统内不同层次之间相互促进、相互制约的自稳平衡调控机制,是保持生命运动自稳态的内在调节机制;“制”是生命机体多系统或系统内不同层次间相互拮抗的矛盾运动超出“承”的自稳调控能力而表现为病理状态时机体的代偿性自愈调节能力;“调”为中医治疗学的最高境界,集中反映了以天人相应、整体观念、辨证论治为突出特色的中医治疗观,强调通过触发调动人体自愈能力,在祛除病理损伤的同时恢复机体抗病修复能力;“平”既是中医“调”之治疗的效应目标又是效应规律,通过疾病状态下“调”之干预,提高机体自适应、自调节、自修复能力以重建自稳平衡健康态。“承制调平”体现了中医生命观、疾病观、治疗观、预后观,揭示了人体作为复杂巨系统,在生理、病理、治疗、转归不同阶段的内在规律^[21-22]。

“承”之自稳调控机制与人体元气及脏腑经络之气的功能密切相关,气络通过正常的气机气化运动调控全身气血的运行敷布,发挥生与克、亢奋与抑制、五脏功能系统生克制化的自稳调控功能,对健康与长寿的自然生命过程具有重要调控作用。“制”是气与气络广泛调控机制中的代偿性自稳调控能力,自然环境变化、社会心理应激、行为因素均可引发机体自稳平衡和代偿性调节稳态被打破,气机气化功能异常,脏腑功能平衡失调,出现促衰老因素和抗衰老因素不平衡,超出了机体的自稳调控能力,从而出现形体损伤和功能减退等“失制”所致衰老相关表现。“苟亢而不能自制,则汤液、针石、导引之法以为之助”(《医经溯洄集》),当机体出现早衰及相关疾病表现,应当采取各种“调”的干预措施以激发人体自适应、自调节、自修复能力,促使机体恢复“平”之阴平阳秘、气血调达、五脏安和的生命运动自稳态,实现“尽终其天年,度百岁乃去”。

2.1.3 气络学说证治研究 从天人相应的整体观、天地人时的医学观、形与神俱的生命观探讨气络病变病因、病机、辨证与治疗,指出主要的致病因素为自然环境异常——外感六淫、疠气传染、环境污染,社会心理应激——七情过极、识神过用、元神失养、

脏腑失调,生活起居异常——饮食失宜、起居无常、劳逸失度,代谢产物蓄积——痰浊阻气、瘀血阻络、毒损气络等。致病因素中外界自然环境影响和不良生活方式作为外因,社会心理应激七情内伤作为内因,均对生命机体的正常功能状态产生影响,加速早衰,诱发并加重衰老相关疾病的发生发展。气络学说总结气络病变临床常见病证——早衰、气短声低、神疲乏力、头晕目眩、耳鸣耳聋、神昏、痲痹、痲呆、痲疾、面瘫、麻木、痿废、消渴、水肿、痹证、癥积、疼痛、抑郁、烦躁、失眠、肌肉瞤动等,明确提出早衰为气络常见临床表现,早衰所致心、脾、肺、肾、脑、皮、肉、筋、脉、骨、耳、女子胞等多脏腑形体官窍功能异常^[21-22]。

气络学说提出气络病变常见病理机制及证候类型,包括精不化气、神机失用,气化无权、代谢失常,络气郁滞、气机逆乱,络气虚滞、虚而下陷,防护失司、络息成积,毒邪滞络、毒分内外,气失开阖、脉络细急,络虚不荣、气络损伤等^[21-22]。精不化气、神机失用,气化无权、代谢失常与气络学说精气神理论密切相关,体现了肾精虚衰、元气亏虚、形神耗损的病机核心。同时在气络病变临床辨证方法中亦明确提出,辨元宗营卫、辨脏腑络气、辨形气精神、辨皮肉筋脉骨、辨络形络色、辨理化检查等,为衰老辨证诊断提供了新思路。基于“络以通为用”^[24]的治疗总则,结合气络时空特点及病理变化,提出气络病变治疗十法——通、补、升、降、固、开、温、清、化、和^[25],重在调气之寒热虚实、升降逆陷、气化异常、气血失和等异常,《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》载:“形不足者,温之以气;精不足者,补之以味”,基于叶天士倡导的“络虚通补”原则,补益肾精元气,使形神兼备。

2.2 气络学说精气神理论指导抗衰老及衰老相关疾病防治 基于气络学说构建的精气神理论,提出“精是生命起源、气是生命动力、神是生命体现”,诠释了生命形成、生命运行动力、脏腑功能、神识思维等关键科学问题,揭示衰老发生的关键病机——肾精虚衰是衰老根本、元气亏虚是衰老关键、形神耗损是衰老表现,提出生命的寿夭取决于精气神的盛衰,精元亏虚累及五脏是肾精元气虚衰导致系统衰老及相关疾病发生的共性病机,确立补肾填精、燮理阴阳、温扶元气、充养形神的治法。

2.2.1 精是生命起源、气是生命动力、神是生命体现 传统中医学认为精气神三者乃人身之三宝,“精生气,气生神”(《审视瑶函》)、“主身者神,养气

者精”(《寿亲养老新书》),精气神三者密切相关,精能化气、生神,是气与神的物质基础;气能生精、化神,是精与神功能正常运行的动力;而神能统精、驭气、御形,是精气活动的主宰和生命的体现;且形为神之体,是生命的物质结构载体,所以精、气、神、形是生命运动不可分割的有机整体,“精盈则气盛,气盛则神全,神全则身健”(《类经》),强调精足、气盛、神旺是维持生命健康长寿的必要条件。

精是构成生命体并维持生命活动的基础,即“精者,身之本”(《黄帝内经·素问·金匱真言论》)。“人始生,先成精,精成而脑髓生,骨为干,脉为营,筋为刚,肉为墙,皮肤坚而毛发长”(《黄帝内经·灵枢·经脉》),进一步说明精是构成脑、髓、骨、脉、筋、肉、皮肤、毛发等各脏腑形体官窍的根本,与现代医学所认识的由受精卵到胚胎干细胞,再到胎儿发育成形的生命过程非常相似。

气是推动人体生命活动的动力,即“气者,人之根本也”(《难经·八难》),气的推动、温煦、防御、固摄、气化等功能维持机体正常的生理功能。“天禀元气,人受元精”(《论衡》)、“元气是生来便有,此气渐长渐消,为一生盛衰之本,元精与气俱来,亦渐长渐消”(《医学读书记》),强调元精、元气相互伴生资助,是形成机体和激发生命活动的本原。肾藏先天之精和五脏六腑之精,肾精通过肾阳蒸化肾阴化生肾气,肾所藏元精又可化生元气,即“元气者……人得之则藏乎肾,为先天之气,即所谓生气之原”(《医宗金鉴》),是人体生命运动的根本起源和根本动力,《黄帝内经》强调肾精肾气之“盛、衰、竭”和天癸之“至、竭”可影响人体生长、发育、盛壮、衰老不同阶段的齿、发、筋、骨、肌肉、身体状态和生殖机能等多个方面,肾之精气盛衰贯穿于人体生长壮老已的全过程。

神是生命基础和生命动力的体现。精生髓,脑为髓之海,脑髓为脑神的组织基础,肾精充盛则脑髓充盈,神思敏捷而智达。精化气,气化神,元气充沛则脑神旺盛,故王冰注《黄帝内经·素问》言:“脑为髓之海,真气之所聚”。精生血,血养神,故《黄帝内经·灵枢》曰:“血者,神气也”,指出血之渗灌濡养对脑神发挥正常功能的重要作用。“五脏安定,血脉和利,精神乃居,故神者,水谷之精气也”(《黄帝内经·灵枢·平人绝谷》),指出后天水谷精微营养状况对脑神功能的影响。神是人的精神、意识、思维等心理活动和运动、感知、脏腑运行等生理活动的集中体现。“形者神之体,神者形之用”(《类经》),形是

神存在的物质基础和先决条件,是神功能活动的载体,神需要通过形体来体现其功能盛衰,既包括人体的外形外貌,如强弱、胖瘦、高矮,也包括五脏六腑、四肢百骸、五官九窍、皮肉筋脉骨等内形特征。《黄帝内经·灵枢·本脏》云:“厚薄美恶,皆有形……视其外应,以知其内脏,则知所病矣”,指出脏腑功能的强弱、精气神的盛衰都有其外化表现,通过观察外在“形”的变化可以推知精气神的盛衰及内在脏腑功能的异常变化。所以“形神具备,乃为全体”(《类经》),形与神俱是“尽终其天年,度百岁乃去”(《黄帝内经·素问·上古天真论》)的健康长寿的表现。

2.2.2 气络学说精气神理论提出衰老发生的关键病机——肾精虚衰是衰老根本、元气亏虚是衰老关键、形神耗损是衰老表现 肾藏先天之精和五脏六腑之精,肾精通过肾阳蒸化肾阴化生肾气,肾所藏元精又可化生元气,是人体生命运动的根本起源和根本动力,肾中精气的初生-盛极-衰退-耗竭与机体生长-发育-衰老-死亡的动态演变相互对应。肾主生长发育生殖,又为五脏之根,肾精虚衰可以引起肾阴肾阳失于协调平衡、肾气化生乏源、元气亏虚、元神失养、津血亏虚、五脏失荣等多种异常变化,通过多条途径导致全身各脏腑组织器官生理功能的衰退,出现一系列的衰老表现。“肾气盛则寿延,肾气衰则寿夭”(《医学正传》)、“肾气绝,则不尽其天命而死也”(《中藏经》),均强调肾中精气的盛衰是影响人体寿夭的核心因素,肾精虚衰是衰老根本。

气是生命动力,“万物壮老,由气盛衰”(《圣济总录》),元气是生命活动的根本动力,是与生俱来的生命活动固有的内在调控机制,是影响生命寿夭的关键性因素,即所谓“人有元气,故知不死”(《难经》)。元气亏虚可导致气络络属调节、温煦充养、防御卫护、信息传导、自稳调控功能的失常,引发五脏六腑、四肢百骸全身性病理变化,成为百病之源,故有“元气流行者寿,元气滞者夭”(《医学入门》)。

形神是生命的最终体现,“精神之于形骸,犹国之有君也”(《养生论》)、“无神则形不可活”“神去离形谓之死”(《类经》),强调了形神相须不可离,若形体离开神之功能的支配与调控则意味着生命的消亡。随着年龄增长,机体可出现肌肉萎缩、骨枯齿槁、活动不利、面色无华、皮肤皱褶、须发早白等外形早衰的表现,同时脑髓渐空,脑神失用,表现出健忘痴呆、精力不济、神疲乏力、白天精神萎靡、夜间睡眠差等元神失养、识神过用等表现。

精、气、神、形是为一体,“是以精中生气,气中生神,神能御其形也,由是精为神气之本,形体之充固,则众邪难伤”(《素问玄机原病式·六气为病》)。“夫形者神之舍也,而精者气之宅也,舍坏则神荡,宅动则气散”(《青囊秘录》)、“形存则神存,形谢则神灭”(《神灭论》),即表明人的衰老是精、气、神、形的综合变化,肾精虚衰是衰老根本、元气亏虚是衰老关键、形神耗损是衰老体现。

2.2.3 肾元亏虚,累及五脏,五脏所伤,穷必及肾,揭示肾精虚衰是衰老根本 肾为“性命之根”(《中藏经》),肾精、肾气、肾阴、肾阳各自发挥不同的生理功能,精足神旺则能起亟应变,调节机体所需,保持机体与外环境的协调适应,以抵御邪气的侵袭,对于机体精气血津液代谢与阴阳和谐平衡具有重要作用。肾精不足则化气乏源,肾阴肾阳失于平衡,引起温煦失司、推动气化功能失常、脏腑经络和四肢百骸失于濡养而功能减退及各种病理产物蓄积,导致衰老和相关老年性疾病的发生,即“足于精者,百病不生,穷于精者,万邪蜂起”(《冯氏锦囊秘录》)。肾“受五脏六腑之精而藏之”(《黄帝内经·素问·上古天真论》),为五脏阴阳之本,主生长、发育、生殖,具有生髓充脑化血、主志、主水液、主纳气、主骨等作用,其华在发,并开窍于耳及二阴,机体各脏腑、皮肉筋脉骨各系统的功能变化均与肾精“盛、衰、竭”有着密切关系。“五脏之真,惟肾为根”(《医贯》)、“其四脏之于肾,犹枝叶之于根也”(《医学正传》),肾精充盈则五脏功能正常,机体方能保持精力充沛,心脉疏通、脑清神明、骨坚筋强、精盛有子、毛润发泽、耳聪目明。若“肾精耗则诸脏之精亦耗,肾精竭则诸脏之精亦竭”(《杂病源流犀烛》),表明肾精亏耗则脏腑相互克制而诸病由生,即可出现多系统功能衰退的表现。现代社会由于各种不健康的生活方式加之肾精肾气虚衰,两者相互影响导致早衰发生。年高老人,肾精耗竭,无不亏虚,故宋代陈直在《养老奉亲书》载:“上寿之人,血气已衰,精神减耗,危若风烛,百疾易攻,至于视听不至聪明,手足举动不随,其身体劳倦,头目昏眩,风气不顺,宿疾时发,或秘或泄,或冷或热,此皆老人之常态也”,即阐述了年老之人在各系统功能方面呈现衰败的征象。此外,“五脏之伤,穷必及肾”(《景岳全书》),肾精虚乏导致脏腑虚衰,或滋生痰、瘀、湿、滞等病理产物,以致虚实夹杂,变生他病,或虚衰至极,五脏无以为继,肾中精气得不到五脏之精的不断充养,肾中精气更加匮乏,加速衰老。

2.2.4 补肾填精、燮理阴阳、温扶元气、充养形神是抗衰老的重要治法 以气络学说核心理论——承制调平为指导,提出“承”——精气神气机升降出入及伴随发生的气血津液精相互转化的平衡有序是维持生命自稳态,维持健康与高质量长寿的基础。“制”——随着脏腑气血阴阳平衡失调,出现促衰老因素和抗衰老因素的不平衡,机体具有自我代偿性调节能力重建生命自稳态。“调”——当促衰老因素和抗衰老因素的不平衡超过人体自我代偿调节能力时,通过“调”的治疗干预,注重扶正——增强抗衰老因素,兼顾祛邪——去除促衰老因素,促使机体达到新的自稳调控的“平”状态。

气络学说精气神理论提出,肾精虚衰是衰老根本、元气亏虚是衰老关键、形神耗损是衰老表现。肾元虚衰、累及五脏,五脏所伤,穷必及肾,精气形神虚衰是整体衰老的始动病机和系统衰老的共性病机,也是衰老相关疾病的共性转归。因此,抗衰老及防治衰老相关疾病的核心策略应为补肾填精、燮理阴阳、温扶元气、充养形神。《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》载:“形不足者,温之以气;精不足者,补之以味”,《类经》释:“形不足者,阳之衰也,非气不足以达表而温之;精不足者,阴之衰也,则形与气皆阳也,故可以温;味与精皆阴也,故可以补”。形不足者当治以补气温阳之药,精不足者当治以厚味滋填之品。阴阳相须为用,相生相长,故温阳益气又常与厚味填精相伍而用,以奏“阳得阴助而生化无穷”“阴得阳升而泉源不竭”之效机。

2.3 气络学说精气神理论指导抗衰老代表中药八子补肾胶囊组方特色 补益肾精元气是抗衰老及防治衰老相关疾病的关键。历代医家创制了很多补肾方剂,张仲景创制了金匱肾气丸,该方以滋肾阴与温阳祛寒药并用,意在化生肾气,多用于水液代谢异常之病证。宋代钱乙《小儿药证直诀》将肾气丸去桂枝、附子为六味地黄丸,用于治疗肾阴亏虚之证。明代张景岳创制滋阴填精之左归丸和温阳填精之右归丸,开补肾精治疗之新途径,明代李梴《医学入门》重视子类养精药的使用,用5味种子药创制五子衍宗丸,被后世称为“古今种子第一方”。清代叶天士《临证指南医案》载:“经云:形不足者,温之以气;精不足者,补之以味。今纳谷如昔,当以血肉充养”“血肉有情,栽培身内之精血”,进一步提出“血肉有情之属填精”的补肾精理论,选用血肉有情之品填精益髓,终未离温润填精之绳墨,虽未形成固定方药,但对后世补肾组方配伍动

物药有极大启发。从补益肾气、肾阴、肾阳到子药补肾益精、血肉之品填精益髓的历史沿革及用药经验,为当代研发补肾精、扶元气、充形神的抗衰老创新中药提供了有益借鉴^[26]。

肾精、肾气、肾阳、肾阴是肾生理功能的4种要素,而肾精是第一位的,治疗肾虚必须从补肾精入手。八子补肾胶囊紧紧围绕肾的生理结构四要素,以8种种子药滋填肾精为主,药用菟丝子、枸杞子、五味子、蛇床子、金樱子、覆盆子、韭菜子、川楝子,药专力宏,正如《本草正义》言:“凡子皆坚实,补五脏之阴而益精气,凡子皆重,益肾坚肾气”。地黄滋肾阴,淫羊藿、巴戟天、肉苁蓉温扶肾阳,以燮理阴阳,使阴阳相生,阳得阴助,生化无穷,阴得阳助,泉源不竭。方中配伍人参温扶元气,该药材在《神农本草经》中被列为上品,谓其“补五脏,安精神,定魂魄……开心益智,久服轻身延年”,为补肾抗衰老的代表性药物。更吸取叶天士用血肉有情之品补肾填精的经验,配伍鹿茸、海马,使补益肾精之效相得益彰。综上所述,以气络学说精气神理论为指导研发而成的创新中药八子补肾胶囊,补肾填精、燮理阴阳、温扶元气以充养形神,既汲取了两千年来补肾用药经验之精华,又具有补精化气、补气化神、充养形神的抗衰老功效,有望成为中医抗衰老的代表性中成药^[27]。

2.4 八子补肾胶囊抗衰老研究成果 前期基础实验和临床研究证实,八子补肾胶囊具有防治整体衰老、系统衰老及衰老相关疾病的特色优势。在防治整体衰老方面,研究证实八子补肾胶囊可增强抵抗外界刺激能力,延长秀丽隐杆线虫寿命;改善衰老小鼠虚弱指数及整体外观表型;通过维持细胞端粒酶活性并延长端粒、上调长寿蛋白SIRT6和下调衰老相关蛋白p53表达、抗炎、抗氧化发挥延缓衰老作用。临床研究证实^[28],八子补肾胶囊显著改善肾精亏虚症状群表现(腰膝酸痛、神疲、健忘、乏力、畏寒肢冷、头晕耳鸣、性欲减退等)。

在防治系统衰老及衰老相关疾病方面,八子补肾胶囊对心血管系统、神经系统、骨骼系统、肌肉系统、生殖系统的功能减退及衰老相关疾病均表现出确切改善作用。在心血管系统方面,八子补肾胶囊通过雌激素受体依赖的抗炎、抗凋亡、调节脂代谢紊乱作用有效抑制卵巢切除早衰小鼠动脉粥样硬化斑块形成^[27,29-30];减轻卵巢切除早衰小鼠心肌细胞线粒体损伤,改善心脏功能;减轻自然衰老小鼠心脏纤维沉积,改善心功能。在神经系统方面,八

子补肾胶囊可有效改善衰老小鼠空间学习记忆功能,改善突触密度与可塑性,抑制小胶质细胞活化,下调衰老细胞标志物p16水平,上调增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白水平,促进大脑衰老细胞清除;改善卵巢切除早衰小鼠认知功能,减少海马和皮层衰老细胞数量,促进神经再生。在运动系统方面,八子补肾胶囊可通过调节长寿蛋白SIRT6/核转录因子- κ B(NF- κ B)/cathepsin K通路改善早衰模型动物骨微结构,改善骨成分,增加骨弹性,提高骨强度;代偿性提高卵巢切除大鼠雌激素水平,调节骨代谢,维持钙磷代谢平衡,改善骨微结构,促进骨合成,抑制骨分解;改善衰老小鼠肌肉耐力、抓力及平衡力^[31]。临床研究证实,八子补肾胶囊可显著提高运动机能,有效缓解疲劳,增加肌肉、减少体脂质量、降低体脂率,维持运动耐力^[32]。在生殖系统方面,八子补肾胶囊可有效改善自然衰老小鼠睾丸生精细胞状态、增加生精细胞数量;提高早衰模型小鼠性激素水平,调节SIRT6/p53和SIRT6/NF- κ B p65通路,改善睾丸形态和生精功能^[33];提高去势大鼠副性器官指数,提高睾酮水平^[34]。临床研究证实,八子补肾胶囊可以有效提高阳痿患者血清睾酮水平,改善性功能^[28,35-36]。

上述研究将传统中医理论创新与现代科学技术相结合,充分体现了“理论-新药-实验-临床”中医学术创新与转化新模式,在中医药抗衰老研究方面取得了重大进展,产生了重要的原创性成果,为中医药抗衰老研究做出了示范,为未来的深入研究奠定了基础。在后续研究中,将以中医为主体实施多学科交叉,从整体、系统、器官、细胞不同层次解读基于气络学说的精气神理论和抗衰老的科学内涵,进一步阐明衰老机制与危险因素相互影响在老年性疾病发病中的作用,提出防治早衰及早衰所致疾病的有效干预策略,为防治老年性疾病提供新理论和新思路,对于促进有生命质量的长寿具有重要科学价值。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] SHANGHAI JIAOTONG UNIVERSITY, SCIENCE. 125 questions: Exploration and discovery [EB/OL]. (2021-05-14) [2021-11-15]. <https://www.science.org/content/resource/125-questions-exploration-and-discovery>.

[2] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ageing and health [EB/OL]. (2021-10-04) [2021-11-15]. <https://>

www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health.

[3] 国务院第七次全国人口普查领导小组办公室. 2020年第七次全国人口普查主要数据[M]. 北京: 中国统计出版社, 2020.

[4] WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS) [EB/OL]. (2021-05-01) [2021-11-15]. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

[5] GBD 2019 DEMOGRAPHICS COLLABORATORS. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950—2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1160-1203.

[6] UNGVARI Z, TARANTINI S, SOROND F, et al. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC focus seminar [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(8):931-941.

[7] HOU Y J, DAN X L, BABBAR M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(10):565-581.

[8] DIAMANTI-KANDARAKIS E, DATTILO M, MACUT D, et al. Mechanisms in endocrinology: Aging and anti-aging: a Combo-endocrinology overview [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(6):R283-R308.

[9] SHAW A C, GOLDSTEIN D R, MONTGOMERY R R. Age-dependent dysregulation of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12):875-887.

[10] LARSSON L, DEGENS H, LI M S, et al. Sarcopenia: Aging-related loss of muscle mass and function [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1):427-511.

[11] JASPER H. Intestinal stem cell aging: Origins and interventions [J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82: 203-226.

[12] GU Y P, HAN J X, JIANG C P, et al. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 59:101036.

[13] KAUFMAN J M, LAPAUW B, MAHMOUD A, et al. Aging and the male reproductive system [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4):906-972.

[14] TURAN V, OKTAY K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging [J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26(1):43-57.

[15] CHANG A Y, SKIRBEKK V F, TYROVOLAS S, et al. Measuring population ageing: an analysis of the

- Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(3): e159-e167.
- [16] LI Z, ZHANG Z, REN Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Biogerontology*, 2021, 22(2): 165-187.
- [17] 吴以岭. 络病学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004.
- [18] 吴以岭. 络病理论体系构建及其学科价值[J]. *前沿科学*, 2007(2): 40-46.
- [19] 吴以岭. 脉络论[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010.
- [20] 吴以岭, 袁国强, 贾振华, 等. 络病学说的学术地位及其应用价值[J]. *中医杂志*, 2012, 53(1): 3-7.
- [21] 吴以岭. 气络论[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2018.
- [22] 吴以岭. 气络学说论——《气络论》序[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(2): 184-186.
- [23] 吴以岭, 魏聪, 赵珊珊. 气与气络学说探讨[C]//中华中医药学会. 第十四届国际络病学大会论文集: 2018年卷. 济南: 中华中医药学会, 2018: 10-16.
- [24] 吴以岭. 络病治疗原则与通络药物[J]. *疑难病杂志*, 2005, 4(4): 213-215.
- [25] 吴以岭, 赵珊珊, 魏聪, 等. 试论气络病变治疗十法[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(9): 1-8.
- [26] 吴以岭. 补肾药分类运用浅识[J]. *吉林中医药*, 1988(5): 31-32.
- [27] 黄丹. 络病理论指导八子补肾胶囊干预绝经后动脉粥样硬化理论探讨与作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [28] 李凤学, 闫丰书, 郭连澍, 等. 中药八子补肾胶囊治疗肾虚证及肾虚型阳痿 120 例临床观察总结[C]//中国老年学学会. 第二届全国抗衰老医学大会暨首届中国干细胞与抗衰老美容高峰论坛论文集: 2012 年卷. 沈阳: 中国老年学学会, 2012: 153-162.
- [29] HUANG D, WANG X D, ZHU Y H, et al. Bazi Bushen capsule alleviates post-menopausal atherosclerosis via GPER1-dependent anti-inflammatory and anti-apoptotic effects [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 658998.
- [30] HUANG D, HU H W, CHANG L P, et al. Chinese medicine Bazi Bushen capsule improves lipid metabolism in ovariectomized female ApoE^{-/-} mice [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 1073-1083.
- [31] 李蕊, 李琳, 田恽森, 等. 八子补肾胶囊对衰老小鼠骨质量的保护作用及其对 SIRT6/NF- κ B/cathepsin K 通路的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(3): 313-318, 328.
- [32] 王启荣, 方子龙, 郑义, 等. 补充八子补肾胶囊对男子足球运动员赛前准备期和比赛期血液生化指标和运动能力的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2012, 31(12): 1054-1058.
- [33] LI L, CHEN B, AN T, et al. BaZiBuShen alleviates altered testicular morphology and spermatogenesis and modulates SIRT6/P53 and Sirt6/NF- κ B pathways in aging mice induced by D-galactose and NaNO₂ [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113810.
- [34] 雷海燕, 李向军. 八子补肾胶囊对去势大鼠性功能的影响[J]. *武警医学*, 2015, 26(10): 1036-1038.
- [35] 李永利, 陈金亮, 李建军, 等. 八子王胶囊治疗阳痿 240 例临床观察[J]. *河北中医*, 1997(6): 6-7.
- [36] 许凤全, 马文龙, 黄涛, 等. 八子王胶囊治疗糖尿病性阳痿 60 例临床观察[C]//中华中医药学会. 全国第五次中医糖尿病学术大会论文集: 1999 年卷. 北京: 中华中医药学会, 1999: 159-160.

[责任编辑 刘德文]