

八子补肾胶囊的抗衰老研究进展

李红蓉¹, 魏聪¹, 集川原¹, 毛昕菁¹, 王丹东¹, 马坤², 艾静³, 侯云龙¹, 贾振华^{1,2*}

(1. 河北省中西医结合医药研究院 络病研究与创新中药国家重点实验室,

国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病), 石家庄 050035;

2. 河北以岭医院, 石家庄 050091;

3. 哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨 150086)

[摘要] 衰老导致的机体功能减退和老年性疾病严重影响人类的健康与寿命,是生命科学领域的重大课题。气络学说精气神理论指导研发的八子补肾胶囊是补精益气抗衰老的代表性中成药,既往药理和临床研究证实,该制剂具有抗衰老及防治衰老相关疾病的综合优势。其中,药理研究显示,八子补肾胶囊能够改善小鼠外观状态,提高性激素水平,抑制动脉粥样硬化形成,改善心功能;提高学习记忆认知能力,改善神经功能;改善骨质疏松和肌肉功能;提高精子数量和质量;其机制与上调沉默调节蛋白6(SIRT6)水平、下调衰老相关蛋白p53和p16水平、上调端粒酶逆转录酶水平、减轻炎症和氧化反应有关。临床研究证实其能够改善肾精亏虚患者症状表现,提高运动能力,改善阳痿患者性功能。基于气络学说的八子补肾胶囊抗衰老研究充分体现了“理论-新药-实验-临床”相结合的中医学术创新与转化新模式,为中医药抗衰老研究做出了示范。

[关键词] 抗衰老; 气络学说; 精气神理论; 八子补肾胶囊; 老年性疾病; 药理作用; 临床试验

[中图分类号] R22;R28;R96;R339 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)07-0239-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220349

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220222.1100.002.html>

[网络出版日期] 2022-02-23 9:21

Bazi Bushen Capsules on Anti-aging: A Review

LI Hong-rong¹, WEI Cong¹, JI Chuan-yuan¹, MAO Xin-jing¹, WANG Dan-dong¹,

MA Kun², AI Jing³, HOU Yun-long¹, JIA Zhen-hua^{1,2*}

(1. National Key Laboratory of Luobing Research and Innovative Chinese Medicine, Key Laboratory of Cardio-cerebral Vessel Collateral Disease of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Hebei Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shijiazhuang 050035, China;

2. Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 050091, China;

3. School of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

[Abstract] The decline of body function and senile diseases caused by aging seriously affect human health and life span, which is an important topic in the field of life science. Bazi Bushen capsules is a representative Chinese patent medicine for tonifying essence, invigorating Qi and anti-aging, guided by Qiluo doctrine, and essence, Qi and spirit theory. Previous pharmacological and clinical studies have confirmed that this preparation has the comprehensive advantages of anti-aging, and prevention and treatment of aging-related diseases. Among them, pharmacological studies showed that Bazi Bushen capsules had the effect of improving the appearance status of mice, improving the level of sex hormones, inhibiting the formation of atherosclerosis, improving cardiac function, improving learning and memory cognitive ability, improving neurological function,

[收稿日期] 2022-01-11

[基金项目] 河北省中医药管理局课题(2021273);中国工程院咨询项目(2022-XY-45)

[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] * 贾振华,博士,主任中医师,从事络病理论及其应用研究,Tel:0311-66703020,E-mail:jzhjiazhenhua@163.com

improving osteoporosis and muscle function, improving sperm count and quality. The mechanism was related to the up-regulation of the recombinant sirtuin (SIRT6) level, down-regulation of the levels of aging-related proteins p53 and p16, up-regulation of telomerase reverse transcriptase level, and alleviation of inflammation and oxidative response. Clinical studies have proved that it can improve the symptoms of patients with kidney essence deficiency, improve exercise ability, and improve the sexual function of impotence patients. Anti-aging research of Bazi Bushen capsules based on Qiluo doctrine fully embodies the new mode of academic innovation and transformation of traditional Chinese medicine (TCM) with the combination of "theory-new drug-experiment-clinic", which has made a demonstration for the anti-aging research of TCM.

[Keywords] anti-aging; Qiluo doctrine; essence, Qi and spirit theory; Bazi Bushen capsules; senile diseases; pharmacological effects; clinical trials

衰老已成为全球关注的热点问题。据世界卫生组织2021年发布的信息显示^[1],预计到2050年,全球65岁以上人口占比将达到15.6%,是5岁以下儿童(7.2%)的2倍多;我国第七次人口普查数据显示^[2],65岁及以上人口占比13.50%,按照国际通行的划分标准,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,充分表明衰老及衰老相关疾病防治研究是生命科学领域的重大课题。当前国际医学界已充分认识到衰老的重要影响,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^[3]。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^[1]。衰老不仅是机体功能的衰退,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,严重影响着人类健康与寿命。

中医气络学说的核心理论——承制调平,体现了中医生命观、疾病观、治疗观、预后观,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^[4-6]。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”的生命整体观,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,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,强调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,确立了补肾填精、燮理阴阳、温扶元气、充养形神的治法,对“老者复壮,壮者益治”的抗衰老及衰老相关疾病防治研究具有重要指导价值,是指导

抗衰老研究的新理论^[4,7]。八子补肾胶囊是气络学说精气神理论指导研发的抗衰老代表性中成药,本文拟对其防治衰老及衰老相关疾病的基础研究、临床研究进行梳理,以期为该制剂的临床应用及后续研究提供参考。

1 八子补肾胶囊抗衰老药理研究

1.1 增强抵抗外界刺激能力,延长秀丽隐杆线虫寿命 应激与寿命有很高的相关性,热应激会导致生物体免疫功能下降,影响其生长繁殖和寿命。热压力作用能够对线虫造成一定程度上的损伤,甚至缩短线虫寿命^[8]。有研究观察了八子补肾胶囊对热应激条件下秀丽隐杆线虫存活时间的影响,结果发现该制剂对线虫的平均存活时间、最大寿命及半数寿命均有不同程度的延长作用,且呈剂量依赖性,提示八子补肾胶囊可能通过增强线虫的抗热应激能力而延长线虫寿命^[4,7]。

1.2 改善自然衰老小鼠的虚弱指数(FI)和外观状态 2020年美国哈佛大学医学院遗传学教授David Sinclair领导的研究小组首次对衰老小鼠的衰弱程度变化进行追踪,建立小鼠FI作为快速评估衰老程度的工具,通过对被毛状况、皮毛颜色丧失情况、皮炎、肿瘤、腹胀、脊柱后凸、尾巴变硬、步态障碍、震颤、前肢抓力、身体状况核心、前庭功能、白内障、角膜容量、眼部分泌物、视力反射、鼻涕、咬合不正、直肠脱垂、阴道子宫阴茎脱垂、腹泻、呼吸速率深度、立毛等70项指标进行观察,衡量衰老个体的健康状况和易受不良后果影响的程度^[9]。FI评分作为一种低成本高效益、无创的综合健康评价指标,为预测机体健康状况和预期寿命提供了新的系统表型研发方法。有研究选择采用13月龄自然衰老小鼠评价用药2月后八子补肾胶囊对FI及整体外观状态的影响,结果发现自然衰老组小鼠出现脱毛、毛色变白、精神状态不佳、活动减少等衰老相关表现,八子

补肾胶囊组的小鼠皮毛则黑亮浓密,精神状态良好,活动正常,显著降低了小鼠的FI,对小鼠的视力、前庭功能、皮下囊性肿物发生率等指标有明显改善作用^[7]。

1.3 改善D-半乳糖(D-gal)衰老模型小鼠脏器指数和外观状态 D-gal可以通过氧化应激损伤、线粒体损伤、免疫炎症损伤、端粒缩短及代谢障碍等机制诱导建立亚急性衰老动物模型^[10]。有研究人员采用D-gal衰老小鼠模型评价八子补肾胶囊的抗衰老作用,结果显示,给药60 d后,与模型组比较,给药组可维持衰老小鼠体质量,明显提高脑、脾、胸腺脏器指数;同时,八子补肾胶囊组小鼠毛色乌黑亮泽、浓密,无脱毛现象,精神状态良好,活动正常,表明该制剂可延缓全身衰老状态,改善外观指标^[7]。

1.4 改善心血管系统衰老

1.4.1 抑制双侧卵巢切除小鼠的动脉粥样硬化形成 HUANG等^[11-13]采用高脂饲料喂养加双侧卵巢切除建立小鼠早衰模型,同时使用氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)模拟动脉粥样硬化内皮细胞损伤模型,观察八子补肾胶囊对动脉粥样硬化的作用。结果显示,八子补肾胶囊能调节血脂水平,显著降低总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,显著升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,且调节血脂作用略优于G蛋白偶联雌激素受体激动剂G1;改善血清代谢物谱,提高血清二十二碳六烯酸、3-羟基丁酸和5(Z),8(Z),11(Z)二十碳三烯酸的含量,并降低溶血磷脂酰乙醇胺(18:0)的含量;能够提高血清雌二醇水平,且无刺激子宫增生的作用;能够缩小斑块面积;抑制斑块内巨噬细胞及T细胞的聚集,减轻炎症细胞浸润,并显著下调磷酸化-核转录因子- κ B(NF- κ B)抑制蛋白 α (p-I κ B α)/I κ B α 和p-p65/p65蛋白表达量比率,通过抑制NF- κ B信号通路活化,降低血管内皮细胞黏附分子1(VCAM-1)和细胞间黏附分子1(ICAM-1)表达水平;明显抑制内皮细胞凋亡,促进抗凋亡基因B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达,减少促凋亡基因Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达,降低活化的半胱氨酸蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)/Caspase-3比率进一步研究显示,八子补肾胶囊的上述作用与激活雌激素受体有关。说明八子补肾胶囊能够改善脂代谢且具有植物雌激素样作用,能够提高模型小鼠雌激素水平,激活雌激素受体,通过雌激素受体依赖途径系统减轻血管炎症反应,抑制血管内皮细胞凋亡,减少动

脉粥样硬化斑块形成。

1.4.2 改善双侧卵巢切除小鼠心功能 心脏中线粒体表达丰富,线粒体参与心脏各个阶段的多种生理及病理活动,其功能的完整性在心脏正常生理功能的维持中起到重要作用,心脏中大量功能异常的线粒体堆积既是心脏衰老的标志,也是引起衰老的起始原因^[14]。有研究人员采用双侧卵巢切除建立小鼠早衰模型评价八子补肾胶囊对心功能的改善作用,结果显示,该制剂能够改善左心室射血分数、减少心肌细胞线粒体周围脂滴数目、缩小线粒体面积,提示其可能通过减轻线粒体损伤改善心功能^[7]。

1.4.3 改善自然衰老小鼠心功能 衰老可导致心脏收缩舒张功能异常。研究表明与年龄相关的心肌收缩力下降、心脏后负荷增加等因素是衰老引起左心室收缩功能下降的主要原因^[15]。研究人员采用自然衰老小鼠模型评价八子补肾胶囊对心功能的改善作用,结果发现该制剂能够改善摄血分数、短轴缩短率、心输出量和左心室质量,减少心脏胶原纤维增生,说明其改善心功能的作用可能与减少心脏纤维沉积有关^[7]。

1.5 改善神经系统衰老

1.5.1 改善D-gal+亚硝酸钠(NaNO₂)衰老模型小鼠的认知功能 多种因素引发的细胞内稳态失衡诱导细胞衰老会影响脑功能,加速脑衰老进程,造成神经细胞功能结构损伤及学习记忆能力、感觉和运动协调能力的下降^[16]。LI等^[17]采用D-gal+NaNO₂衰老小鼠模型评价八子补肾胶囊对认知功能的改善作用,结果显示,该制剂能够改善衰老小鼠的学习记忆功能,缩短水迷宫实验和跳台实验的潜伏期、降低犯错次数;抑制氧化自由基的生成,抑制促凋亡蛋白Caspase-3、Bax的表达,促进抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,抑制细胞凋亡;提高大脑皮层线粒体的活性,改善线粒体功能;提高沉默调节蛋白6(SIRT6)水平,降低p53的表达,提高端粒酶逆转录酶(TERT)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)辅助激活因子-1 α (PGC-1 α)的表达,改善端粒微环境,抑制端粒消耗,提高海马端粒长度。表明八子补肾胶囊可能通过维持氧化还原稳态和端粒完整性改善认知功能,其机制可能与调节SIRT6/核转录因子-E₂相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)和SIRT6/p53-PGC-1 α -TERT信号通路的激活有关。

1.5.2 改善D-gal衰老模型小鼠的认知功能 D-gal可引起脑组织出现氧化炎症损伤,加速大脑衰老和

认知功能障碍^[10]。有研究人员采用D-gal衰老小鼠模型评价八子补肾胶囊对认知功能的改善作用,结果显示,八子补肾胶囊能够缩短巴恩斯迷宫实验的潜伏时间、减少错误次数、调节脑组织和血浆中衰老相关因子水平、升高抗炎因子水平并降低促炎因子水平^[7]。

1.5.3 改善双侧卵巢切除小鼠认知功能 雌激素在调节中枢及周围神经系统的生长、发育、分化中发挥重要作用^[18-19],阿尔茨海默病患者中女性约占2/3,且女性患者的整体病理改变重于男性,这与雌激素水平下降密切相关^[20]。研究人员采用双侧卵巢切除小鼠模型评价八子补肾胶囊对认知功能的改善作用,结果显示,该制剂能够显著改善空间学习记忆能力和新物体识别记忆能力、提高筑巢能力、减少海马和皮层衰老细胞数量,更为系统深入的机制研究尚有待完善^[7]。

1.6 改善运动系统衰老

1.6.1 改善D-gal+NaNO₂衰老模型小鼠骨强度 老年性骨质疏松(SOP)具有高致残率、高死亡率的特点,主要病因是骨吸收大于骨形成而诱发的骨强度下降、骨脆性增加和骨质量降低^[21],骨髓基质细胞分化和衰老在其中发挥了重要作用^[22]。李蕊等^[23]采用D-gal+NaNO₂衰老小鼠模型评价八子补肾胶囊对骨质量的改善作用,结果显示,该制剂能够改善骨强度,提高弹性模量、极限载荷和最大应力;改善骨微结构,抑制股骨微结构破坏、改善骨材料构成;调节氧化还原平衡,提高总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)、GSH/氧化型谷胱甘肽(GSSG)水平、降低丙二醛(MDA)水平,进一步研究表明八子补肾胶囊可能通过调节SIRT6/NF- κ B/组织蛋白酶K(cathepsin K)信号通路改善衰老小鼠骨质量。

1.6.2 改善双侧卵巢切除大鼠的骨强度 2018年中国首次居民骨质疏松症流行病学调查显示,50岁以上、65岁以上平均患病率分别为19.2%、32%,而50岁以上、65岁以上的女性患病率则分别为32.1%、51.6%,显著高于平均水平^[24]。雌激素缺乏可导致骨吸收与骨生成平衡被打破,造成骨微结构破坏、骨量减少、骨强度下降^[25]。研究人员采用双侧卵巢切除大鼠模型评价八子补肾胶囊对骨强度的改善作用,结果显示,该制剂能够显著升高雌二醇水平,调节骨代谢,促进骨形成,抑制骨分解,改善胫骨远端骨微结构,增加相对骨体积、骨小梁密度和厚度,降低骨分离度,表明八子补肾胶囊可以

通过升高雌激素水平改善骨强度,其进一步的作用机制尚有待研究^[7]。

1.6.3 改善衰老小鼠肌耐力、平衡力 骨骼肌衰弱是衰老最突出的特征之一,其特征是肌肉质量和功能的丧失^[26]。有研究人员采用自然衰老小鼠评价八子补肾胶囊对肌肉功能的改善作用,结果发现八子补肾胶囊能够增加悬挂试验的悬挂时长,增加转棒实验的时间和路程^[7]。另有研究人员采用D-gal小鼠衰老模型评价八子补肾胶囊对肌肉功能的改善作用,结果发现该制剂能够增加悬挂时长、提高抓力、增加转棒时长和路程^[7]。上述研究表明八子补肾胶囊能改善小鼠的肌肉耐力、抓力和平衡力。

1.7 生殖系统

1.7.1 改善大鼠交配能力 据报道,八子补肾胶囊能够缩短雄鼠扑捉雌鼠的潜伏期,增加单位时间内扑捉雌鼠的次数^[4]。

1.7.2 改善单侧睾丸切除大鼠的性机能 雄激素主要功能为刺激雄性副性器官的发育成熟,维持正常性欲并促进精子发育成熟,衰老可使性激素分泌减少,导致副性器官萎缩,影响生殖功能^[27-28]。有研究采用单侧睾丸切除大鼠模型评价八子补肾胶囊对其性功能的影响,结果发现该制剂可以提高血清睾酮和皮质醇水平,升高副性器官指数,即包皮腺指数、精囊腺+前列腺指数^[29]。

1.7.3 改善自然衰老小鼠生精功能 来自30个国家的94 000名被调查者参与的90个研究发现,精液数量和精子质量的下降、脱氧核糖核酸(DNA)受损精子的增加都与年龄相关^[30]。研究人员观察八子补肾胶囊对自然衰老小鼠生精功能的影响,结果发现自然衰老小鼠睾丸生精小管中各级生精细胞及精子细胞数量较少,且排列疏松;而八子补肾胶囊组小鼠生精小管内各级生精细胞及精子细胞数量较多,排列整齐紧密;此外,八子补肾胶囊对睾丸指数无影响,表明该制剂可以显著改善小鼠生精功能且无生殖毒性^[7]。

1.7.4 改善D-gal+NaNO₂衰老模型小鼠的睾丸形态和生精功能 世界卫生组织“环境对生殖影响的国际研讨会”(2003年)调查数据显示,全球人类精子质量在不断下降,精子密度由之前的1.13亿个下降到了0.5亿个,而在医学上每毫升精液所含的精子数低于2 000万个可能造成不育,而400万以下则意味着完全的不育症^[31]。活性氧(ROS)的过度产生可通过激活p53、NF- κ B、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等信号途径诱导精子和睾丸细胞的凋亡,而

SIRT6高表达通过抵消ROS水平的增加改善精子质量^[32]。LI等^[33]采用D-gal+NaNO₂衰老小鼠模型评价八子补肾胶囊的生精功能,结果显示,该制剂可以通过调节睾丸SIRT6/p53通路和SIRT6/NF- κ B p65通路改善血清氧化还原的平衡,提高小鼠性激素水平、改善睾丸组织形态、提高睾丸线粒体复合体IV活性,从而改善精子超微结构,并提高精子的数量和质量,包括提高精子活率、鞭打频率、直线速度、曲线速度、平均路径速度、侧摆幅度、向前性和直线性,表明八子补肾胶囊可以通过调控长寿蛋白SIRT6相关信号通路,提高精子数量和质量。

2 八子补肾胶囊抗衰老临床研究

2.1 改善肾精亏虚患者的症状表现 河北医科大学第二医院、河北省人民医院、河北医科大学第三医院工作人员观察了八子补肾胶囊对肾精亏虚患者的症状改善作用,共纳入90例肾精亏虚患者,随机分为试验组(60例,口服八子补肾胶囊,2粒/次,3次/日)和对照组(30例,口服五子衍宗丸,4粒/次,3次/日),疗程30 d。结果显示,八子补肾胶囊有以下疗效优势:①明显提高治疗总有效率(试验组90%、对照组66.7%)和显效率(试验组46.7%、对照组23.3%);②显著改善腰膝酸痛、神疲乏力、健忘、畏寒肢冷、头晕耳鸣、性欲减退等肾精亏虚症状,且对畏寒肢冷、健忘、性欲减退症状的改善作用优于对照组;③显著降低中医证候总积分[试验组(8.56±3.63)分、对照组(5.93±2.82)分]。表明八子补肾胶囊对肾精亏虚症状有良好改善作用^[34]。

2.2 提高人体运动功能 骨骼肌被认为是调节衰老的重要组织^[26,35]。有研究人员观察在赛前训练期服用八子补肾胶囊对男子田径运动员的影响,结果显示,服用该制剂可以维持内分泌稳定,改善运动性低血清睾酮;改善蛋白质代谢平衡紊乱,减少运动性蛋白尿;提高T淋巴细胞免疫功能,改善运动性免疫抑制;维持血白细胞、红细胞及血红蛋白水平,改善运动性贫血;升高血清SOD水平,维持氧化还原平衡,减轻运动性脂质过氧化损伤;提高机体神经调节能力和对环境的适应能力,改善运动后自主神经系统紊乱;降低机体在定量刺激下的电位水平,改善运动后生物电系统紊乱。表明八子补肾胶囊可以显著改善机体运动功能,减少运动后疲劳的发生^[4,7]。有研究人员观察在赛前准备期和比赛期服用八子补肾胶囊对男子足球运动员的影响,结果发现服用该制剂可以维持体质量、增加肌肉量而减少脂肪质量、降低体脂率、维持运动耐力、提高无氧

功率和相对无氧功率平均值、提高无氧运动能力,维持运动后血清睾酮水平稳定、提高血清乳酸脱氢酶(LDH)和丙氨酸氨基转移酶活力^[36]。

2.3 改善阳痿及继发性阳痿患者症状 我国中老年男性阳痿患病率40%~70%,且随年龄增长而提高^[37]。此外,糖尿病性勃起障碍(DIED)影响了全世界35%~90%的糖尿病患者^[38],是正常人群发病率的1.9~4.0倍,且发病时间比正常人群早10年,预计到2025年,中国DIED患者将达4 000万^[39]。研究人员通过临床研究评价八子补肾胶囊对不同类型阳痿患者的疗效,结果显示,240例阳痿患者服用八子补肾胶囊的痊愈率11.25%,总有效率90.83%,最快见效时间20 d,平均见效时间54 d^[40]。在60例2型糖尿病继发性阳痿患者中,显效率61.7%,总有效率96.7%,最快10 d见效,平均45 d见效^[41]。在60例肾虚型阳痿患者中,显效率51.7%,总有效率83.3%,并且能够显著改善中医证候评分,降低勃起功能国际问卷评分,提高血清睾酮水平和性交成功率^[34]。

3 讨论

综上所述,八子补肾胶囊对于整体衰老及心血管系统、神经系统、运动系统、生殖系统等多个系统的功能减退和衰老相关疾病均表现出确切改善作用。药理研究表明该制剂可增强抵抗外界刺激的能力,延长秀丽隐杆线虫寿命;改善衰老小鼠FI及整体外观表型;有效抑制动脉粥样硬化斑块形成,改善心功能;改善认知功能;促进骨合成,抑制骨分解,提高骨强度;改善肌肉耐力、抓力及平衡力;改善睾丸形态和生精功能,提高精子质量。临床研究证实,八子补肾胶囊显著改善肾精亏虚症状群表现,显著提高运动机能,有效缓解疲劳;改善阳痿患者的性激素水平,提高性功能。基于药理研究发现的对心血管系统、神经系统、运动系统、生殖系统等衰老表现的改善作用,建议进一步开展相关的临床研究以证实其抗衰老的确切临床作用。

八子补肾胶囊具有上述作用的机制可能主要与其调控抗衰老机制的作用有关,包括上调长寿蛋白SIRT6水平,下调衰老相关蛋白p53、p16水平,上调TERT水平,减轻炎症和氧化反应。最新研究发现,SIRT6基因控制了健康衰老的速度,被称为“长寿蛋白”,激活SIRT6基因将能够显著延长人类寿命^[42]。SIRT6通过细胞周期蛋白p53及其下游效应因子、TERT起到保持DNA稳定性和端粒完整性的作用,p53不稳定可导致SIRT6表达减少,进而诱发

机体衰老^[43]。端粒酶可以通过延长端粒而提高细胞寿命,TERT是端粒酶活性的决定因素,能激活端粒酶抑制端粒DNA的消耗^[44]。提高SIRT6和TERT表达水平可以保持DNA稳定性和端粒完整性,对于减轻衰老引起的多种病理改变及延长寿命具有重要意义。而八子补肾胶囊能够上调海马、肝脏、睾丸、骨骼组织中的长寿蛋白SIRT6的表达水平,降低海马、肝脏、睾丸组织衰老相关蛋白p53的表达水平,上调海马组织TERT蛋白表达水平^[17,23,33]。此外,8-羟基脱氧鸟苷(8-OHDG)作为评价DNA氧化损伤程度的生物标志物,可客观反映机体氧化损伤程度^[45];总抗氧化物(TAC)、LDH等是反映组织氧化损伤程度和抗氧化潜在能力的重要指标,而氧化应激可以加速细胞衰老^[46];促炎细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、 γ -干扰素(IFN- γ)通过上调衰老相关蛋白成为促发细胞衰老的重要因素^[47]。而八子补肾胶囊能够显著升高血清白细胞介素(IL)-2和INF- γ 水平、降低TNF- α 水平,同时能够降低血清8-OHDG、LDH含量,增加TAC水平^[15-17]。

八子补肾胶囊具有上述抗衰老作用的理论基础是“五脏之真,惟肾为根”(《医贯》)、“精盈则气盛,气盛则神全,神全则身健”(《类经》)和“足于精者,百疾不生”(《冯氏锦囊秘录》)。即肾为五脏六腑之根本,肾中精气充盈则五脏六腑生化之源充足且功能得以正常发挥。八子补肾胶囊全方以补益肾精为基础,采用菟丝子、枸杞子、五味子、蛇床子、金樱子、覆盆子、韭菜子、川楝子等8种种子药滋填肾精,取其“补五脏之阴而益精气”“益肾肾气”(《本草正义》)之力,药专力宏。配伍地黄滋肾阴,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。并伍以人参温扶元气,取其“补五脏,安精神,定魂魄……开心益智,久服轻身延年”(《神农本草经》)之功。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。全方补肾填精、燮理阴阳、温扶元气以充养形神,具有补精化气、补气化神、充养形神的抗衰老功效^[4,7]。

总体而言,基于气络学说的八子补肾胶囊抗衰老研究充分体现了“理论-新药-实验-临床”中医学学术创新与转化新模式,为中医药抗衰老研究做出了示范。在当前老龄化形势日趋严峻、老年性疾病早发高发的社会背景下,积极探索抗衰老有效方法和途径具有重要的社会价值。基于气络学说精气神

理论,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,是为抗衰老及防治衰老相关疾病提供新理论、新思路、新策略的重要途径之一,对于促进有生命质量的长寿具有重要科学价值。

[参考文献]

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ageing and health [EB/OL]. (2021-10-04) [2022-01-02]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
- [2] 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.
- [3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS) [EB/OL]. (2021-05-01) [2022-01-02]. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
- [4] 吴以岭. 气络论[M]. 北京:科学技术文献出版社,2018.
- [5] 吴以岭. 气络学说论——《气络论》序[J]. 疑难病杂志,2018,17(2):184-186.
- [6] 吴以岭,魏聪,赵珊珊. 气与气络学说探讨[J]. 中医杂志,2017,58(21):1801-1807.
- [7] 李红蓉,魏聪,贾振华,等. 气络学说指导抗衰老研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(1):7-15.
- [8] WU D P, CYPSEYER J R, YASHIN A I, et al. The U-shaped response of initial mortality in *Caenorhabditis elegans* to mild heat shock: Does it explain recent trends in human mortality? [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci,2008,63(7):660-668.
- [9] SCHULTZ M B, KANE A E, MITCHELL S J, et al. Age and life expectancy clocks based on machine learning analysis of mouse frailty [J]. Nat Commun, 2020,11(1):4618.
- [10] 刘建亚,冯文静,王仁萍,等. D-半乳糖致衰老动物模型及其机制研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2018,17(3):224-227.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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(3): 1073-1083.
- [14] 高伟, 鲁翔. 线粒体功能障碍与心脏衰老[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2020, 40(12): 1747-1749.
- [15] LU L, GUO J B, HUA Y, et al. Cardiac fibrosis in the ageing heart: Contributors and mechanisms [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(Suppl 1): 55-63.
- [16] MATTSON M P, ARUMUGAM T V. Hallmarks of brain aging: Adaptive and pathological modification by metabolic states [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1176-1199.
- [17] LI L, ZHANG H, CHEN B B, et al. BaZiBuShen alleviates cognitive deficits and regulates SIRT6/NRF2/HO-1 and SIRT6/p53-PGC-1 α -TERT signaling pathways in aging mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114653.
- [18] SANTORO A, MELE E, MARINO M, et al. The complex interplay between endocannabinoid system and the estrogen system in central nervous system and periphery [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 972.
- [19] 董朝轩, 关云谦, 张愚. 雌激素与神经系统发育 [J]. *生理科学进展*, 2006, 37(2): 149-152.
- [20] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021 [J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20(4): 317-337.
- [21] 丁超, 孙强. 老年性骨质疏松症相关问题研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(3): 372-375.
- [22] QADIR A, LIANG S J, WU Z X, et al. Senile osteoporosis: The involvement of differentiation and senescence of bone marrow stromal Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1): 349.
- [23] 李蕊, 李琳, 田怿森, 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.
- [24] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心. 中国骨质疏松症流行病学调查报告 2018 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [25] 李微, 张博, 张雨薇, 等. 雌激素调节骨代谢作用的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2): 262-266.
- [26] TIELANG M, TROUWBORST I, CLARK B C. Skeletal muscle performance and ageing [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(1): 3-19.
- [27] 朱倩, 崔毓桂. 精子发生的调节机制及其进展 [J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25(4): 378-383.
- [28] 陈秋菊. 衰老对人和小鼠睾丸精子发生影响及其机制的研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2004.
- [29] 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.
- [30] JOHNSON S L, DUNLEAVY J, GEMMELL N J, et al. Consistent age-dependent declines in human semen quality: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 19: 22-33.
- [31] 国家卫生健康委办公厅. 不孕不育防治健康教育核心信息 [EB/OL]. (2021-10-29) [2022-01-08]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202111/64f7b7f7ecb84abe91d8cb07f1cadbf1.shtml>
- [32] 胡林林, 张青, 廖碧云, 等. Sirtuins 在精子发生中的表达规律及调控机制研究进展 [J]. *黑龙江动物繁殖*, 2021, 29(1): 19-23.
- [33] LI L, CHEN B 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] 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.
- [35] RAI M, COLEMAN Z, CURLEY M, et al. Proteasome stress in skeletal muscle mounts a long-range protective response that delays retinal and brain aging [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(6): 1137-1154.
- [36] 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.
- [37] 樊云井, 李欣迎, 陶国振, 等. 山东省 3991 例男性勃起功能流行病学调查 [J]. *中国性科学*, 2012, 21(12): 3-5.
- [38] DAN A, CHAKRABORTY K, MONDAL M, et al. Erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus: Its magnitude, predictors and their bio-psycho-social interaction: A study from a developing country [J]. *Asian J Psychiatr*, 2014, 7(1): 58-65.
- [39] RYAN J G, GAJRAJ J. Erectile dysfunction and its association with metabolic syndrome and endothelial function among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(2): 141-147.
- [40] 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, 19(6): 6-7.
- [41] 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.

- [42] ROICHMAN A, ELHANATI S, AON M A, et al. Restoration of energy homeostasis by SIRT6 extends healthy lifespan[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):3208.
- [43] 阮清伟, 马骋, 陈洋, 等. 抗衰老因子 SIRT1 和 SIRT6 抗衰老作用研究新进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(15):4387-4390.
- [44] HOSOI T, INOUE Y, NAKATSU K, et al. TERT attenuated ER stress-induced cell death [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 447(2):378-382.
- [45] 高玉楠, 杨靖, 宋沁馨, 等. 8-羟基脱氧鸟苷作为 DNA 氧化损伤标志物在疾病诊断中的应用[J]. 药学与临床研究, 2012, 20(3):223-228.
- [46] 原慧萍, 杨泽. 氧化应激与衰老研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2015, 13(5):14-17.
- [47] 刘俊乐, 张良成. 线粒体功能障碍及炎症与衰老的相关关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(6):469-472.
- [责任编辑 刘德文]

· 书讯 ·

建立早孕卡的重要性 ——评《妇幼保健学》

生育政策是国家指导下制定的规范育龄妇女生育行为(包括生育数量和质量)的准则,就优化生育政策,实施一对夫妻可以生育3个子女。由于政策允许一个家庭生育3个孩子,大部分女性确认怀孕后,需要到国家指定的服务医院建立早孕卡。早孕建卡不仅方便了孕妇围产期检查,也有利于动态观察胎儿的生长发育和孕妇的健康状况。早孕通常指妊娠的早期阶段,具体指妊娠的84 d(即妊娠12周)之内。在这个阶段,孕妇很容易发生流产的情况,病原微生物、理化因素的侵害会导致胚胎畸形高发,还有可能导致胚胎发育不良。怀孕建卡是一种检查、保护怀孕女性和胎儿的有效措施,所以每个怀孕女性都有必要进行建档立卡。

《妇幼保健学》由杜玉开主编,人民卫生出版社2009年7月出版。该书将妇幼保健学的基本理论、基本方法和基本技能与妇幼卫生服务实际需要融为一体。全书共分十六章,以现代医学模式的整体思维,综合介绍了妇幼保健的主要工作内容和要求、发展过程及趋势。其主要内容包括妇女儿童不同时期的生理和心理特点、有关生殖健康的基本理论和实践方法,同时讲述了妇女和儿童常见疾病的流行病学和病因学、诊断和防治,并且对妇幼营养、妇幼卫生监测、妇幼卫生信息管理和健康促进与教育进行了系统的介绍。书中提到了孕妇的文化程度也是影响早孕建卡的重要因素。文化程度高的孕妇对早孕建卡的非常重视的,相反,文化程度较低的孕妇并没有将早孕建卡这件事情重视起来。文化程度不同导致文化观念、看事情的方法及对科学的认知都不同。文化程度高的孕妇相信科学的指引,能够采用科学的方法保护和养育儿童。文化程度高的夫妇会在很大程度上选择科学的方法,在大多数夫妇的眼里,早孕建卡是有必要的。书中还提到了孕妇的工作单位也是影响早孕建卡的因素之一。如果孕妇的工作单位是机关单位或是事业单位,早孕建卡的概率就会大一些,她们能够有一定的经济水平足以支付早孕建卡的费用,经济水平是生活的基础。在机关、事业单位就职的人员工作也比较稳定,长期资金也比较充足,生活质量较好,更加注重怀孕方面的保护。其次孕妇的常住地也是影响早孕建卡的因素之一。常住地稳定的孕妇对早孕建卡更加重视,因为当居住地稳定时,会给孕妇提供很大的便利,住房、交通、路程上都有极大的便利。怀孕本身也是一个暂时的阶段,处在这个阶段时,如果居住地稳定会更愿意关注一个地方的早孕建卡,这样检查起来会很方便。当孕妇的居住地不稳定时,很多事情上都很不方便,同时也严重影响了孕妇的早孕建卡。在孕期时周转各地,就意味着到各个地方医院进行早孕建卡,这样不仅不方便,而且还会产生许多相关的额外费用,办卡程序也会很繁琐,以至于许多夫妇放弃甚至忽略了早孕建卡这件事。从这个因素中也体现了要加强孕妇的保护意识、安胎的意识,在早孕期间尽量选择一个居住地稳定下来。社会上还存在一些孕妇没有详细了解早孕建卡,没有提起重视,应该加大社会的宣传力度,让更多的孕妇了解并且进行早孕建卡。同时,孕妇也应该学会接受新的知识,不要一意孤行,接受有益的宣传。孕妇在接受的基础上还应学会咨询,进一步了解相关信息,从而进行正确的判断。应该将早孕建卡推广到全社会孕妇,提高孕妇关注自己、关注胎儿、定期检查的意识。

我们从《妇幼保健学》这本书中了解到了早孕建卡的重要性及系统的分析了影响早孕建卡的因素。早孕建卡无疑是孕妇对自己、对胎儿的一种保护措施。能够提醒孕妇定期检查,如果出现问题能够及时有效的解决,避免特别严重的后果发生。该书给怀孕的妈妈提供了一个很好的学习平台,能让准妈妈在备孕期或孕期学习相关知识,为生育一个健康的宝宝,打下一个良好的基础。

(作者崔艳,首都医科大学 附属北京康复医院,北京 100144)