

基于脾胃理论探讨脾气虚病机与细胞自噬功能紊乱的相关性

杨良俊¹, 刘伟¹, 胡志鹏², 郑嘉怡¹, 李思怡¹, 潘华峰¹

(1.广州中医药大学脾胃研究所, 广东 广州 510006; 2.成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 611137)

摘要: 细胞自噬作为细胞的分解代谢过程, 在维持机体生长、发育、免疫防御等功能上与中医脾胃的生理功能具有一定的相关性。基于中医脾胃理论, 从机体运化失调、卫气不固及气血津液输布失常等脾气虚病机着手, 同时结合现代医学对自噬功能下降在细胞代谢、免疫防御及衰老中的研究成果, 分析脾气虚病机与自噬功能紊乱之间的关联, 提出自噬功能下降可视为中医脾气虚的微观病机, 为揭示脾气虚的微观本质提供思路。

关键词: 脾气虚; 自噬; 脾胃理论; 病机; 紊乱

中图分类号: R228 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2019)01-0005-04

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0005

引文格式: 杨良俊, 刘伟, 胡志鹏, 等. 基于脾胃理论探讨脾气虚病机与细胞自噬功能紊乱的相关性[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(1): 5-8.

Correlation Between Spleen-Qi Deficiency Pathogenesis and Autophagy Dysfunction Based on Spleen and Stomach Theory

YANG Liang-jun¹, LIU Wei¹, HU Zhi-peng², ZHENG Jia-yi¹, LI Si-yi¹, PAN Hua-feng¹

(1. Spleen-Stomach Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510006, China; 2. School of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu, 611137, China)

ABSTRACT: Cell autophagy, as a process of cell decomposition and metabolism, has a certain correlation with the physiological functions of spleen and stomach in traditional Chinese medicine (TCM) in maintaining the body's growth, development, immune defense and other functions. Based on the spleen and stomach theory, starting from the spleen-qi deficiency pathogenesis such as the body's transport disorder, insecurity of defense qi and the disorder of qi and blood supply and distribution, and combining with the research results of modern medicine on the decline of autophagy in cell metabolism, immune defense and aging, this paper analyzes the relationship between the spleen-qi deficiency pathogenesis and autophagy dysfunction, and puts forward that the decline of autophagy can be regarded as the microscopic pathogenesis of spleen-qi deficiency in TCM, and provides ideas for revealing the microscopic nature of spleen-qi deficiency.

KEY WORDS: spleen-qi deficiency; autophagy; spleen and stomach theory; pathogenesis; dysfunction

脾胃理论作为中医理论的重要组成部分, 是研究脾胃的生理、病理以及脾胃病与相关脏腑疾病诊断、治疗和预防的理论体系。作为脾胃理论体系当中的常见证候, 脾气虚的发生往往造成机体运化、卫外等功能障碍, 从而导致机体出现消化吸收、免疫、新陈代谢等功能紊乱。细胞自噬是细胞的分解代谢过程, 具有利用溶酶体降解、清除细胞内过剩或受损的细胞器、折叠错误的蛋白质及入侵的微生物等功能, 在细胞适应缺氧、饥饿、损伤等环境过程中发挥

重要作用。作为细胞新陈代谢的一个环节, 自噬与微观状态下细胞的营养调节、免疫防御、抗感染及组织修复等作用密切相关, 一旦自噬功能失衡, 常可导致机体出现物质代谢、抗感染、生长等功能异常, 这与中医脾气虚造成运化、卫外功能失调具有一定的相通性。

由于中医脾在维持机体生长、代谢、免疫防御等功能上与细胞自噬存在一定的相关性, 为进一步明确脾气虚与细胞自噬间的联系, 本文基于脾胃理论,

收稿日期: 2018-09-20

基金项目: 国家自然科学基金(81673946, 81473620); 广州中医药大学“高水平大学建设”面上项目(A1-AFD018171Z11037)

第一作者: 杨良俊, 男, 博士研究生, E-mail: 251767425@qq.com

通信作者: 潘华峰, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药防治胃癌前病变研究, E-mail: gzphf@126.com

从脾的生理、病理角度分别探讨脾气虚病机与自噬功能紊乱之间的关联,从而建立二者在中西医理论上的汇通,为揭示脾气虚的微观本质提供思路。

1 细胞自噬的概念及机制

细胞自噬是由比利时著名生物化学和细胞生物学家 Christian 在 1963 年提出的,用以描述细胞质内成分如胞浆蛋白和细胞器等被胞浆中的双层分离膜包裹,进而被送入溶酶体进行降解的过程,其参与了包括细胞营养缺乏、生长、抗衰老、免疫、感染等在内的生物学过程。根据胞质内降解物与溶酶体的结合途径不同,细胞自噬可分为三类,分别为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬,本文主要讨论的是巨自噬。

根据细胞自噬的发生机制,可将自噬分为四个阶段。①自噬的启动阶段。在生理状态下,细胞维持一个低度、基础的自噬水平,当细胞处于营养或能量缺乏、蛋白质老化或折叠错误、应激等状态下,自噬水平会迅速上调。这个阶段的标志是形成 ULK1-Atg13-FIP200 复合物,其主要通过与 mTOR、AMPK 的相互作用来实现自噬的调控。②自噬体的形成。自噬体的形成主要依靠两个类泛素化过程,分别为 Atg5-Atg12 结合,再与 Atg16L 结合生成多体复合的过程,以及 LC3 的修饰过程。这两个过程通过促进自噬体膜延伸包裹胞质中的蛋白或细胞器并封闭自噬体膜,从而形成自噬体。③自噬溶酶体的形成。该阶段,自噬体通过细胞微管骨架系统运输至溶酶体,其外膜在 Rab7 的作用下与溶酶体融合,形成自噬溶酶体。④自噬体溶酶体的降解。此过程自噬溶酶体膜发生裂解,其包裹的细胞器、胞质成分在溶酶体酶的作用下发生降解,从而实现细胞内物质与能量的循环利用,为机体的新陈代谢提供物质与能量基础。

2 脾气虚与细胞自噬功能紊乱

脾气虚作为中医证候研究的重要对象,其病机主要表现为脾失健运、脾不升清、脾失统摄等致水谷精微运化失常、气血化生不足及精微输布失常等问题,进而导致机体出现一系列相关的症状、体征。随着中医学界对脾气虚本质研究的不断深入,目前对脾气虚证的研究已从消化吸收障碍、胃肠运动障碍、免疫功能低下等宏观层面逐渐过渡到证候亚群病理改变的微观层次,这为中医的微观辨证提供了依据。自噬作为维持细胞稳态的重要过程,其在细胞生长、发育、防御及死亡等微观生命活动中发挥着重要作

用,这与脾的运化、卫外及气血化生均有一定的关联。同时,自噬功能紊乱所造成的细胞物质、能量代谢异常,与脾气虚所致气血津液代谢异常有一定的相关性,故有必要进一步探讨二者之间的联系。

2.1 脾气虚运化失调与自噬

脾主运化,是指其具有将饮食水谷转化为水谷精微,并把水谷精微吸收、转输至全身各脏腑组织的生理功能。从宏观而言,脾主运化指的是机体尤其是消化系统对饮食中的营养物质进行消化、吸收与转输的作用,是维持人体物质能量代谢的中心环节;就微观而言,将脾的生理功能落实到组织细胞中,则将其视为细胞对营养物质的消化、吸收、转输等物质能量代谢过程,是脾主运化功能的微观表现。而在细胞物质、能量代谢过程中,细胞自噬发挥着重要作用。

自噬作为细胞利用溶酶体降解自身成分的过程,可将胞质中的糖、脂肪、蛋白质及细胞器降解成小分子产物以备细胞重新利用,尤其在细胞处于营养能量缺乏时,细胞自噬功能将会增强,从而实现降解产物的重复利用。这个过程有利于维持细胞内物质、能量代谢的平衡,从而保证细胞功能的正常发挥,与脾胃“中央土以灌四傍”生理功能一致。一旦细胞自噬功能降低,会造成细胞内营养物质代谢紊乱,出现异常的蛋白质、脂质聚集及细胞器如线粒体功能障碍,造成氧自由基积聚,从而导致细胞功能障碍和损伤。就脾主运化而言,脾气虚运化无力,气化障碍,则水精不布,精微、水液停聚,聚而生痰湿,甚至阻滞气血运行,而生瘀成毒。此过程与自噬功能受抑,胞内物质能量代谢障碍,代谢产物聚集具有一定的相关性,故可将胞内异常蛋白质、脂质、氧自由基等代谢产物视为脾气虚运化不利所致痰湿、瘀毒的微观表现。而在这个过程中,脾气虚而致的运化失调是其中的关键。

2.2 脾气虚卫气不固与自噬

卫气是机体具有保卫作用的气,其有护卫人体,避免外邪入侵的作用,故《医旨绪余》曰:“卫气者,为言护卫周身,温分肉,肥腠理,不使外邪侵犯也。”^[1]这与人体免疫系统所发挥的免疫防御功能相一致。《素问·痹论》云:“卫者,水谷之悍气也”(本文所引《素问》原文均引自人民卫生出版社 2005 年版《黄帝内经素问》),指出水谷精气中剽悍滑利部分是卫气的来源,《金匱要略》亦曰:“四季脾旺不受邪”^[2],提出脾气健旺是避免外邪入侵的关键。因卫气的生成

有赖于脾运化的水谷精微,故而脾功能的健运是机体免受外邪侵犯的重要保障。自噬作为细胞内分解代谢的重要机制,其在人体免疫防御中发挥着独特的作用,研究表明,细胞自噬具有清除胞内病原体如细菌、病毒,增强抗原提呈细胞等功能,并促进机体产生获得性免疫,从而发挥抗感染免疫的作用。由此可知,中医卫气的功能与自噬参与的免疫防御功能具有一定的相关性。

《成方便读》云:“脾胃一虚……卫气不固,则外邪易感。”^[3]脾胃作为卫气之源,脾气虚损常致卫气化生不足而现卫气不固之证,使机体易为外邪所袭。自噬作为细胞抗感染免疫的重要环节,其功能的正常与否决定着人体免疫防御功能的强弱。研究证实,通过干预自噬相关基因如 ATG16L1 的表达,可造成细胞自噬功能降低,导致细胞杀灭细菌的功能下降^[4]。同时,自噬功能降低也会影响胞内病毒的清除^[5],从而加重胞内感染。另一方面,通过诱导细胞自噬的发生,可达到杀灭胞内病原体的目的^[6]。由此可知,细胞自噬在细胞抗感染过程中发挥重要作用,其功能降低可造成机体免疫防御功能下降,增强感染,这与中医认为卫气不固,机体抗邪能力下降,易受外邪所侵有关。结合中医学对卫气的认识,可知细胞自噬异常所造成的免疫功能下降与脾气虚所致卫气不固具有相通性,可视为脾气虚卫气不固的微观机制之一。

2.3 脾虚衰老与自噬

衰老是伴随生命发生、发展过程中的一种正常现象。在中医的认识体系中,一般认为肾虚在人体衰老中占据重要的地位,明代虞抟在《医学正传》就写道:“肾气盛则寿延,肾气衰则寿夭”^[7],认为肾中精气是决定人体生、长、壮、老、已生命活动的重要因素。但另一方面,由于人体先天肾气有赖于后天脾气的充养,作为后天之本,脾胃亦参与到衰老的生命进程中,如《素问·上古天真论》描述:“五七,阳明脉衰,面始焦,发始堕”,指出人体衰老时,出现最早就是阳明胃经的衰败。《灵枢》曰:“老者气血衰”^[8],气血不足作为衰老的基本特征,常可因脾气虚,气血津液生化乏源导致。脾胃运化水谷精微,是保证人体气血充盛的基础,亦是防止衰老的前提,故明代龚廷贤在《寿世保元》提出:“凡年老之人,当以养元气,健脾胃为主。”^[9]细胞作为人体结构和功能的基本单位,在衰老过程中,多表现为 DNA、蛋白质的损伤以及细胞器的破坏和有害物质的蓄积,而此过程与细

胞自噬功能的紊乱有着密切联系。

人体在衰老的过程中,伴随着组织器官功能的衰退,从微观角度看,表现出细胞功能的障碍。由于自噬具有降解胞内损伤的细胞器、细胞膜及蛋白、脂质等作用,一旦自噬衰竭,胞内大量有害代谢产物得不到清除,就会造成细胞的进一步损伤。现代研究已证实,机体衰老的过程中会出现细胞自噬功能的下降^[10],而通过诱导自噬的发生,则可延缓衰老,从而延长机体的寿命^[11],这主要与自噬减少细胞内毒性蛋白的积聚^[12]、增强线粒体功能^[13]、减轻炎症反应损伤^[14]等因素相关。从中医学角度而言,脾气虚运化无力,气血津液化生及输布无力,是造成机体痰瘀内生,影响脏腑气化,加速机体衰老的关键,而运用健脾益气之法,则可促进脏腑功能的恢复,从而延缓衰老,这与现代医学通过促进自噬,减少胞内有害产物对细胞功能的损伤具有一定的相通性。由此可知,脾气虚与自噬功能下降伴随着衰老的发生、发展,虽然二者所立足的理论基础不同,但基于衰老这一生命过程而言,可将二者视为对同一现象的不同表述,故可将衰老过程中的自噬功能下降视为脾气虚微观生命活动之一。

3 总结

中医藏象理论以五脏为中心,将人体形体、官窍、精神、情志等分属于肝、心、脾、肺、肾,从而构建出以五脏为中心的生理病理系统。在这个系统中,五脏之间在功能上相互为用,代谢上相互联系,病理上相互影响,共同发挥作用,以维持人体的正常机能。作为五脏中的关键一脏,脾在气血津液的化生、转输及调节其他四脏生理功能中发挥着重要作用。五脏作为有机的一个整体,不仅需要从脾与其他四脏间的相互联系上认识各个脏器之间的关系,更需要从脾独立的功能上对其有清晰而准确的认识,以此才能更加准确的把握脾的生理功能及病理变化。

脾胃同居中焦,以膜相连,脾主运化,可促进水谷精微的化生,将精微物质吸收、转输至全身各脏腑组织,以维持人体组织器官功能的正常运行,故而被称为“五脏六腑之大源”;胃主受纳腐熟水谷,可接受、容纳饮食水谷,将饮食食物进行初步的消化,以形成食糜。二者相互协调,以维持饮食物的消化、吸收、转运。脾与胃在功能上虽各有侧重,但胃腑实现其生理功能的关键仍在于脾脏的健运。倘若胃腑虚损,出现胃纳不振、水谷不化之象,则可究之于脾。虚证的特点是不足、衰退,实证的特点是有余、停聚,

联系脾的生理功能,脾气虚就表现为机体对精微物质的运化功能下降,从而造成机体气血津液化生不足;同时,由于脾对精微物质的输布功能失常,可致气血津液代谢功能紊乱,出现水湿、痰饮的蓄积,造成因虚致实之象。自噬作为细胞物质代谢的重要环节,在细胞清除废物,杀灭病原体,机体生长发育中发挥着重要作用,有助于维持细胞结构、功能和代谢的平衡,故可将自噬所参与的生命活动视脏腑气化功能的微观体现。因自噬功能下降所造成的病理生理改变与中医脾胃虚损表现出的运化、卫外及衰老具有一定的联系,同时结合虚证“不足、衰退”的特点,可将自噬功能下降视为脾气虚的微观基础。

随着中医基础理论体系现代研究的开展,将现代医学成果纳入中医理论体系当中,并从微观层面揭示中医理论实质,已成为中医理论体系不断完善的重要途径。本文通过挖掘中西医文献信息,分别从脾胃功能、细胞自噬的生理、病理入手,探讨脾气虚病机与自噬功能下降之间的关联,以期明确脾气虚的微观本质,并为从健脾益气角度治疗自噬功能下降所致疾病提供理论参考和依据。

参考文献:

- [1] 孙一奎.医旨绪余[M].南京:江苏科学技术出版社,1983:40.
- [2] 张仲景.金匱要略[M].北京:人民卫生出版社,2005:3.
- [3] 张秉成.成方便读[M].北京:学苑出版社,2010:67-68.
- [4] KUBALLA P, HUETT A, RIOUX JD, et al. Impaired autoph-

- agy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant[J]. PLoS ONE, 2008, 3(10): e3391.
- [5] SHRIVASTAVA S, DEVHARE P, SUJJANTARAT N, et al. Knockdown of autophagy inhibits infectious hepatitis C virus release by the exosomal pathway[J]. J Virol, 2016, 90(3): 1387-1396.
- [6] PORTILLO JA, OKENKA G, REED E, et al. The CD40-autophagy pathway is needed for host protection despite IFN- Γ -dependent immunity and CD40 induces autophagy via control of P21 levels[J]. PLoS ONE, 2010, 5(12): e14472.
- [7] 虞抟.医学正传[M].北京:中医古籍出版社,2002:10.
- [8] 黄帝内经·灵枢[M].北京:中国医药科技出版社,2018:86-87.
- [9] 龚廷贤.寿世保元[M].北京:人民卫生出版社,1993:86-87.
- [10] LIPINSKI MM, ZHENG B, LU T, et al. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(32): 14164-14169.
- [11] RUBINSZTEIN DC, MARINO G, KROEMER G. Autophagy and aging[J]. Cell, 2011, 146(5): 682-695.
- [12] RAVIKUMAR B, SARKAR S, DAVIES JE, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology[J]. Physiol Rev, 2010, 90(4): 1383-1435.
- [13] GREEN DR, GALLUZZI L, KROEMER G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging[J]. Science, 2011, 333(6046): 1109-1112.
- [14] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. Cell, 2008, 132(1): 27-42.

(编辑:叶亮)