

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.10.006

思路与方法

浅谈“以补开塞”防治动脉粥样硬化与线粒体自噬的关系

谢思梦^{1,2}, 宋固^{1,2}, 贾连群^{1,2}, 陈文娜³, 陈宁^{1,2}, 张哲⁴, 杨关林^{1,2*}

(1. 辽宁中医药大学中医藏象理论及应用教育部重点实验室, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路 79 号, 110847; 2. 辽宁中医药大学中医转化医学研究中心; 3. 辽宁中医药大学教学实验中心; 4. 辽宁中医药大学附属医院)

摘要 自噬是指细胞在外界环境的作用下, 在溶酶体内降解受损的细胞器及生物大分子以维持细胞稳定性的过程, 细胞自噬参与多种心血管疾病的发生发展过程。动脉粥样硬化作为心血管疾病的主要病因, 其发病过程十分复杂, 病因病机也尚不完全明确。以脾-线粒体相关性理论为基础, 从塞因塞用、以补开塞角度浅谈动脉粥样硬化与自噬的关系, 认为自噬可双向干预动脉粥样硬化。

关键词 动脉粥样硬化; 以补开塞; 自噬; 线粒体

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是在脂代谢紊乱基础上形成的一种炎症-增殖性疾病, 是一种进行性血管疾病, 它的发生与血脂异常及血管壁成分变化有关, 主要累及弹力型动脉和弹力肌型动脉。在古代文献中无动脉粥样硬化的病名, 也无对此疾病的系统概述, 但其发病机制与中医的痰瘀互结、阻于脉道十分相似。“以补开塞”法是在“塞因塞用”的中医反治法基础上, 结合治病求本原则, 针对疾病的本质运用补益药物治疗闭塞不通的真虚假实证的一种治法。自噬 (autophagy) 是广泛存在于真核细胞中的降解、再循环系统, 是将胞质内容物包裹在溶酶体作用下进行清除的细胞内过程。线粒体自噬是在活性氧缺乏、营养缺乏、细胞衰老等外界刺激的作用下, 线粒体发生去极化损伤, 被特异性地包裹进自噬体中并与溶酶体融合的过程, 从而完成损伤线粒体的降解, 维持细胞内环境的稳定。而这种清除损伤线粒体及受损的细胞器的方法又与中医行气活血、化痰祛瘀的治法相吻合, 故我们主要以“以补开塞”治法为线索, 结合线粒体自噬, 阐述对动脉粥样硬化的干预作用, 有助于开辟中西医结合防止动脉粥样硬化的新思路。

基金项目: 国家自然科学基金 (81300229); 辽宁省高等学校优秀人才支持计划 (LR2015041); 辽宁省自然科学基金 (2015020394); 辽宁省教育厅一般项目 (L201613)

* 通讯作者: yang_guanlin@163.com, (024) 31207046

1 中医论治动脉粥样硬化

1.1 中医对动脉粥样硬化病名的认识

动脉粥样硬化是现代医学病名, 根据其临床表现涉及中医学“眩晕”“头痛”“痴呆”“中风”“胸痹”“真心痛”“痰饮”“水肿”等病症, 由于动脉粥样硬化的主要病理改变为动脉内膜脂质条纹沉积、纤维斑块形成、血管弹性减退、管腔狭窄而致血液流变学异常, 因此, 将其归属为瘀证、痰证、脉痹等范畴。《黄帝内经》将脂质排泄失常使血脂增高的人称为“膏人”“脂人”, 在其病理机制中, 痰、瘀、毒是其主要发病要素, 而这些要素的产生与脏腑功能失调关系十分密切。动脉粥样硬化的产生与脾、肾、肝三脏关系最为密切, 中医从相互作用的矛盾关系上认识动脉粥样硬化的发病机制和辨治规律, 从而进行辨证论治。

1.2 中医对动脉粥样硬化病机的认识

“痰”是人体水液代谢障碍所形成的病理产物。《医宗必读》云“脾土虚弱, 清者难升, 浊者难降, 留中滞膈, 瘀而成痰。”与动脉粥样硬化病因密切相关的“痰”, 主要指中医学的“无形之痰”。无形之痰的产生始于饮食失节或过食肥甘等, 导致脾气虚弱, 运化失司, 则水谷精微失化, 水湿内停, 聚而成痰。血和津液的生成皆源于水谷精气, 所谓“津血同源”。脾气亏虚则津液的生

成、输布失去常道，从而水液凝聚，变为痰浊。

“湿”是中医病因学中一个重要的病理因素。与动脉粥样硬化相关的湿，主要是指中医学的“内湿”，而内生湿邪的产生主要是由饮食失宜、水谷不化等原因伤及肺、脾、肾三脏，引起水液代谢功能的障碍。《医原·百病提纲论》曰“内湿起于肺、脾、肾，脾为重，肾尤重。盖肺为通调水津之源，脾胃为散输水津之本，肾又为通调疏散之枢纽。”饮食失宜则损伤脾脏，使之不能正常运化水谷而致津液成为湿邪。脾失健运而伤及肾脏，使之气化功能失常而致水湿内停。《临证指南医案》云“痰属湿，为津液所化，盖行则为液，聚则为痰。”湿热内蕴聚于脏腑，痰浊内生阻闭经络，继而产生动脉粥样硬化。

“瘀”是气血运行失常的基本病理改变，“瘀”产生的原因主要为痰凝、湿阻。因饮食不节、过食肥甘、水停日久等，阻碍气血的生成及气机的调畅，则化为瘀邪。痰湿阻滞经络，加之脏腑功能亏虚，则血液运行迟缓涩滞而瘀血内生；或痰浊留聚血脉，兼以气机运行不畅，致血液黏稠而生瘀。《血证论》云“瘀血既久亦可化痰水”，痰瘀互结，阻于脉道，致使经络受损，脉道狭窄，最终导致动脉粥样硬化。

1.3 以“塞因塞用，以补开塞”理论论治动脉粥样硬化

塞因塞用系中医学中的反治法之一，是在治病求本的理论指导下针对疾病的本质进行治疗的方法，治疗本虚标实之瘀阻不通的病症；以补开塞是指运用补益药物治疗闭塞不通的真虚假实之证。从中医学辨证论治角度分析，本虚者多为心气不足，伤及心阳，而心阳不振，进而导致心肾阳虚。阳虚则寒，寒凝心脉则心脉闭阻。而阳虚又兼气虚，气虚则脾失健运，聚浊成痰，使气机受阻，进而闭阻脉络。《金匱要略论注》云“最虚之处，即是容邪之处。”因上焦阳虚，气滞、痰、瘀等阴邪便上扰阳位，正邪相搏，胸阳闭塞不通，不通则痛，因此，《金匱要略》《千金方》均以通阳为治疗之法。动脉粥样硬化病在血脉，主要病机可归纳为虚-瘀-痰，气虚在前，不能活血行血，血脉不利，瘀阻脉道。湿邪长期不解，水液无以运化，则痰湿内蕴，阻滞经络。王椿野等^[1]综合大量文献总结出动脉粥样硬化多以虚实夹杂、本虚标实为病，且以邪实为主要因素，并以痰浊及血瘀为主，说明痰浊、血瘀是动脉粥样硬化主要的病理因素。而痰浊、血瘀

的产生是因脏腑的亏虚，导致脏腑功能失调所致，进而寒凝成瘀，聚而化生为痰浊。故本课题组以补开塞之法，扶正固本，清源祛邪，调理全身气血以扶助正气、祛痰散结化瘀干预动脉粥样硬化。以化痰祛瘀方为主方，方中以党参、黄芪、绞股蓝为君健脾益气，配以丹参活血化瘀通脉，茯苓健脾渗湿，佐以石菖蒲、郁金化痰祛湿，行气和胃，以达调畅气机之功。气为血帅，血为气母，气充血足则血液顺行于脉道之中，疏泄痰、瘀之邪。

2 脾-线粒体相关性探讨

脾为气血生化之源，主运化水谷精微。人的生命活动均依赖于水谷的荣养，《医方考·脾胃论》云“饥困劳倦，伤其脾胃，则众体无以受气而皆病”。李东垣认为，“元气之充足，皆由脾胃之气无所伤，而后能滋养元气；若胃气之本弱，饮食自倍，则脾胃之气既伤，而元气亦不能充，此诸病之所由生也”。脾气虚则五脏六腑皆虚，说明脾为一身之根本，它为生命活动提供能量，使五脏调和，由此可见，脾的生理功能与机体能量代谢密切相关。线粒体是细胞呼吸和能量代谢的重要场所，通过三羧酸循环等方式为人体三大营养物质糖、脂肪、蛋白质进行有氧氧化及物质代谢提供了渠道，将物质代谢、能量代谢等生命活动融为一体，为细胞提供能量物质。环磷酸腺苷(cAMP)-蛋白激酶A(PKA)-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)途径是细胞信号传导的主要途径，我们发现，脾虚证与cAMP-PKA信号传导通路存在一定的相关性^[2]。课题组以脾虚大鼠胃组织的改变与cAMP-PKA信号通路的相关性为方向进行实验，结果提示，脾气虚组和脾阳虚组胃组织cAMP活性及PKA、CREB mRNA和蛋白表达均减弱，说明在脾气虚证大鼠造模的过程中，cAMP-PKA信号传导通路被激活，揭示了脾与线粒体自噬之间的联系^[3]。课题组又以四君子汤干预脾气虚证大鼠cAMP-PKA信号通路基因表达，与脾气虚组大鼠相比，干预后四君子汤组大鼠胃组织cAMP、ATP活性及PKA、GP、CREB、PHK mRNA和蛋白的表达均有所增强，说明四君子汤可通过激活cAMP-PKA通路治疗脾气虚证^[4]。

3 自噬与动脉粥样硬化

3.1 自噬可双向干预动脉粥样硬化

自噬在清除细胞内受损细胞器、降解细胞内异常堆积的生物大分子及有害物质中发挥着重要的作

用,研究发现,细胞自噬与动脉粥样硬化的关系十分密切,自噬可能参与动脉粥样硬化疾病发生发展以及调控过程^[4-5]。自噬是一把双刃剑,它究竟是一种保护机制还是一种自杀机制目前仍值得探索。在机体处于正常状态下时,细胞自噬会稳定地维持在基础水平上并有选择地将受损的细胞器清除,减少坏死细胞器的堆积,以维持细胞处于稳定状态。自噬产生的能量可重新参与细胞的生命活动,使其能适应饥饿、应激等环境^[6]。自噬既可以维持细胞稳定性也可能导致细胞凋亡,研究发现,正常状态下成人心脏的自噬对心肌细胞具有保护作用,且对心血管功能有促进作用,自噬不足或过度自噬均与心血管疾病的发生发展有着密切的关系^[7]。Shih H等^[8]在动脉粥样硬化小鼠模型中,发现细胞自噬可通过 AMPK 途径被激活,而在血液回流时可通过 Beclin-1 途径激活细胞自噬从而对心肌细胞产生损伤,说明了自噬在动脉粥样硬化中的双向干预作用。

3.2 脾与线粒体自噬

线粒体是真核生物进行生物有氧氧化和能量转化的细胞器,为细胞的生命活动提供能量,因此,可以把线粒体称作细胞的“能量工厂”。但是在能量产生的同时也会产生一些副产物,例如活性氧(ROS),其过量堆积可引起线粒体损伤的发生,而及时清理损伤的线粒体对维持细胞稳定起到了重要的作用。细胞可通过选择性自噬对受损线粒体进行清除,线粒体膜电位的下降可能会诱导线粒体自噬的发生。陈阳等^[9]以 PCR array 技术探讨化痰祛瘀方对高脂血症大鼠肝脏脂质代谢信号通路影响,通过观察血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇以及相关基因 mRNA 的表达,得出化痰祛瘀方主要通过调节胆固醇而起到改善高脂血症的作用。贾连群等^[10]发现,脂多糖(LPS)刺激后,内皮细胞 TLR4、NF- κ B 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达增加,证实了化痰祛瘀方药可通过干预 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路活化从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。

4 总结与展望

研究表明,线粒体的自我清除是有选择性的过程,线粒体自噬的研究也是目前线粒体研究领域的热点课题。线粒体自噬的异常与心血管疾病例如动脉粥样硬化的发生发展有密切的关系。中医药可调

节动脉粥样硬化细胞的线粒体自噬,我们以“以补开塞”为指导原则,结合课题组化痰祛瘀方,以“溯本求源,寓补于通,气血并行”为特色,以扶助正气、祛痰散结化痰法治疗动脉粥样硬化。与既往研究结果结合,我们初步认为,健脾益气法可能通过影响线粒体而调节自噬,起到防治动脉粥样硬化的作用,从而起到“开塞”的作用,充分诠释了“以补开塞”的科学内涵。通过联系脾与线粒体和自噬之间的关系探讨中医药防治动脉粥样硬化的新思路,可能会为未来中医药防治动脉粥样硬化提供新的理论基础,为预防和治疗相关疾病提供新靶点。

参考文献

- [1] 王椿野,赵振武,李新龙,等. 基于现代文献的动脉粥样硬化中医病机研究 [J]. 环球中医药,2013,6(2):92-95.
- [2] 宋囡,贾连群,王俊岩,等. 脾虚证大鼠模型胃组织 cAMP-PKA 信号传导通路变化的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(6):653-655,689.
- [3] 何丽娟,贾连群,张立德,等. 脾气虚证大鼠 cAMP-PKA 信号通路基因表达变化及四君子汤干预作用 [J]. 中华中医药杂志,2015,30(11):4124-4127.
- [4] CAO B, FAN L, XIANG R. Crosstalk between autophagy and apoptosis in endoplasmic reticulum during atherosclerosis [J]. Acta Biophysica Sinica, 2013, 29(12):911-918.
- [5] RAZANI B, FENG C, COLEMAN T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression [J]. Cell Metab, 2012, 15(4):534-544.
- [6] CODOGNO P, MERJER AJ. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death [J]. Cell Death Differ, 2005, 12(Suppl 2):1509-1518.
- [7] 吴快英,王海杰,谭玉珍. 自噬与心肌衰老及心血管疾病关系的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(5):323-326.
- [8] SHIH H, LEE B, LEE RJ, et al. The aging heart and post-infarction left ventricular remodeling [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(1):9-17.
- [9] 陈阳,张妮,贾连群,等. 基于 PCR array 技术探讨化痰祛瘀方对高脂血症大鼠肝脏脂质代谢信号通路相关基因 mRNA 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4):809-811.
- [10] 贾连群,杨关林,任路,等. 化痰祛瘀方药及其拆方对内皮细胞 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路干预的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(32):5159-5161.

(下转第 840 页)

Consult Clin Psychol, 2003, 71(4) : 821-825.

- [6] MAES M, MYLLE J, DELMEIRE L, et al. Psychiatric morbidity and comorbidity following accidental man-made traumatic events: incidence and risk factors [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2000, 250(3) : 156-162.
- [7] LIM L, NGT P, CHUA HC, et al. Generalised anxiety disorder in Singapore: prevalence, co-morbidity and risk factors in a multi-ethnic population [J]. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2005, 40(12) : 972-979.
- [8] FRANCIS JL, MOITRA E, DYCK I, et al. The impact of

stressful life events on relapse of generalized anxiety disorder [J]. Depress Anxiety, 2012, 29(5) : 386-391.

- [9] DUGAS MJ, LETARTE H, RHÉAUME J, et al. Worry and problem solving: evidence of a specific relationship [J]. Cog Ther Res, 1995, 19(1) , 109-120.
- [20] MENNIN DS, HEIMBERG RG, TURK CL, et al. Applying an emotion regulation framework to integrative approaches to generalized anxiety disorder [J]. Clin Psychol Sci Pract, 2002, 9(1) : 85-90.

Emotional Therapeutic Thought of “Thought Restricting Fear” for Treating Generalized Anxiety Disorder

XU Rui¹, KONG Junhui², YANG Qiuli¹, YU Xueyun¹

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. Management School, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Generalized anxiety disorder (GAD) is an affective disease. The core symptoms are excessive worry. By summarizing emotional therapy theory and western cognitive behavioral therapy, the authors put forward emotional therapy thought of “thought restricting fear” for GAD. Excessive worry involves thought and fear, as well as function of spleen and kidney. Excessive “thought” is the main cause of the disease, while great forethought and getting the source is the treating method. The authors propose that the core idea of “thought restricting fear” emotional therapy for GAD is finding the source of events behind the emotions. By leading “thought” of positive effect, patients may reexamine the understanding and emotional responses on specific events to treat the disease.

Keywords generalized anxiety disorder; thought restricting fear; emotional therapy; excessive worry; cognitive bias
(收稿日期: 2016 - 12 - 11; 修回日期: 2017 - 01 - 30)

编辑: 崔京艳

(上接第 832 页)

Relationship between Preventing and Treating Atherosclerosis by Using Invigorating Herbs to Remove Obstruction and Mitophagy

XIE Simeng^{1,2}, SONG Nan^{1,2}, JIA Lianqun^{1,2}, CHEN Wenna³, CHEN Ning^{1,2}, ZHANG Zhe⁴, YANG Guanlin^{1,2}

(1. Key Laboratory of Ministry of Education in Theory and Application of Visceral Manifestations of Chinese Medicine, Liaoning University of Chinese Medicine, Shenyang, 110847; 2. Research Center of Chinese Translational Medicine, Liaoning University of Chinese Medicine; 3. Teaching Experiment Center, Liaoning University of Chinese Medicine; 4. Affiliated Hospital, Liaoning University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Autophagy is the process of cells degrading damaged organelles and biological macromolecules in lysosome to maintain cell stability under the influence of external environment. Autophagy participates in the development of many cardiovascular diseases. Atherosclerosis is the main cause of cardiovascular diseases. The pathogenic process is complex. The causes and pathogenesis are not clear yet. Based on spleen mitochondrial correlation theory, from the aspect of treating obstructive syndrome with tonifying methods and using invigorating herbs to remove obstruction, the authors discuss the relationship between atherosclerosis and autophagy. They hold that autophagy could make two-way intervention on atherosclerosis.

Keywords atherosclerosis; using invigorating herbs to remove obstruction; autophagy; mitochondrion

(收稿日期: 2016 - 12 - 14; 修回日期: 2017 - 01 - 28)

编辑: 黄 健