

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.18.010

中医药调节细胞自噬刍议

姜文秀, 王英超, 常诚*

(南京中医药大学附属医院, 江苏省南京市鼓楼区汉中路 155 号, 210029)

摘要 自噬是真核细胞中的降解、再循环系统, 具有高度保守性, 广泛参与机体的生理病理过程。自噬功能失调(过度激活或受抑制)会导致细胞内物质代谢失衡, 从而影响细胞的生理活动甚至诱发细胞死亡。细胞自噬与中医气、痰、瘀、毒理论具有一定相关性, 如细胞自噬的信号调控类似中医“气”的中介作用, 细胞自噬功能失调是产生痰、瘀、毒的微观病理基础。部分中药来源的单体及其衍生物都表现了明显的自噬调节作用, 主要表现为促进 LC3-I 向 LC3-II 的转换, 上调 Beclin1 蛋白表达水平。

关键词 自噬; 气; 内生实邪

自噬 (autophagy) 是细胞利用溶酶体降解和回收细胞内生物大分子与细胞器的过程。正常情况下, 自噬以低水平存在, 当细胞外界环境发生波动时, 自噬水平就会迅速上调, 通过清除错误折叠蛋白、多余和受损的细胞器、代谢产物来维持细胞稳态及提高营养物质的利用效率, 但过度的自噬会导致细胞死亡, 称为 II 型程序性细胞死亡^[1]。自噬既可促进细胞生存, 也会导致细胞死亡, 这种双向调节机制与中医学气、痰、瘀、毒理论有着很多相关之处, 本文就其相关性进行探讨。

1 自噬的发生及调控

自噬是真核细胞通过溶酶体降解自身内容物实行“自我消化”的一系列生化过程^[2], 包括自噬小体发生、自噬小体形成、自噬小体的运输融合、自噬小体降解 4 个阶段。根据底物进入溶酶体的途径不同, 自噬分为巨自噬、微自噬及分子伴侣介导的自噬三种形式^[3]。根据自噬基因及其蛋白在自噬不同发生阶段的作用, 可将参与自噬发生分子机制的自噬基因及蛋白分为 5 类^[4], 分别是 ULK1/Atg13 复合体、Vps34/PI3K-Beclin1 复合体、Atg5/Atg12 连接系统、Atg8/LC3 连接系统和 Atg4/Atg7。mTOR 和 III 型 PI3K 介导的信号转导是哺乳动物调节饥饿诱导自噬的两条主要途径^[5]。作为一种程

序化的细胞内降解机制, 自噬的生理和病理作用非常广泛, 涉及癌症、神经退行性病变、代谢性疾病、衰老以及免疫系统疾病^[6-8]。

2 中医药调节细胞自噬的可能性

2.1 细胞自噬与中医“气”的功能

自噬是细胞对于环境变化的有效反应, 是细胞的自我保护机制, 在实现细胞的自我净化、细胞重构、维持内环境稳态及生长发育等过程中起着不可替代的作用。中医学认为, “气”是构成人体和维持人体生命活动的物质基础, 具有气化、推动、感应、营养、防御等功能, 气的功能失常则导致疾病发生。因此, 细胞自噬作用与中医气的功能密切相关, 1) 自噬与气的防御功能 《素问·刺法论》曰“正气存内, 邪不可干”, 疾病的发生发展过程就是正邪相互斗争的过程, 这里的气主要是指“卫气”^[9]。正常情况下卫气循行于周身肌表, 抵御外邪, 对机体起保护、温煦作用, 而气的这种防御功能与自噬在外环境发生变化时及时参与机体的代谢应激、维持内环境的稳态相一致。2) 自噬与肝主疏泄功能: 气化是指人体内通过气的运动而产生的变化^[10], 全身气机的调节主要依赖肝气的疏泄, 一旦肝疏泄功能失调, 就会出现肝气郁结从而气滞血瘀, 产生大量的病理产物, 这与自噬不足状态下错误折叠蛋白或功能受损的细胞器等代谢废物堆积类似; 或者肝气疏泄太过的表现与细胞自噬过度表达导致大量细胞程序性死亡类似。3) 自噬与气的中介功能: 气是感应传递信息的载体, 充斥于

基金项目: 国家自然科学基金(81673759); 江苏省六大高峰人才资助项目(2013WS-034)

* 通讯作者: chch1967@163.com, 13851821996

人体各个脏腑组织器官内部或彼此之间, 称为其相互之间联系的中介。细胞自噬是依赖溶酶体途径对细胞蛋白质和细胞器进行降解的一种过程, 其发生过程受到各种胁迫信号的诱导。当细胞感应受到外界环境变化时, 刺激一系列复杂信号因子通过各种信号途径 (气的承载和传导) 对自噬进行调控 (诱导或抑制), 从而促进机体作出应激反应。自噬的这些信号分子的信号调控发挥着类似中医气的中介作用, 信号分子是气表达刺激的微观物质基础。

2.2 细胞自噬功能失调是产生内生实邪的微观病理基础

痰饮瘀血是津血不归正化的病理产物, 其形成、转化与脏腑功能失调密切相关。随着年龄的增长, 机体内各个脏腑组织的生理功能不断减退, 气血阴阳不断亏虚, 运化失常, 则津熬为痰, 血滞为瘀。尤在泾《金匱要略心典》曰“毒, 邪气不解之谓”, 说明邪气不及时祛除, 蕴结日久则可化生为毒, 因而产生了“邪盛谓之毒”的观点。刘更生^[1]则指出, 凡脏腑功能紊乱, 阴阳失调, 致气血运行不畅, 使机体不能及时排除内生的生理或病理产物, 蕴积于体内则成毒。毒瘀互结, 破坏形体, 损伤脉络, 进而导致痴呆、肿瘤、痹证、早衰等疾病的发生, 且病程缠绵难愈^[12-13], 与自噬的相关研究不谋而合。自噬作用降低与衰老、器官功能低下有密切关系^[14-15]。随着年龄的增长, 能量缺乏、缺血损伤等因素会导致自噬功能减退, 降解能力下降, 细胞内异常蛋白、受损细胞器聚集是为“内生毒害”。痰、瘀、毒等有形病理产物一旦形成则阻碍气血的运行, 影响脏腑正常功能的发挥, 可以被看作是机体的一种病理应激状态。近年研究发现, 在发热、缺氧和激素刺激等应激条件下, 自噬活性被过度激活, 可达原先的十倍^[16], 过度激活打破了细胞生长和死亡间的平衡, 会引发细胞程序性死亡。因此, 机体的内生实邪既可从自噬不足的微观层面解释, 同时也是影响自噬功能发挥的重要因子。樊冬梅等^[17]通过实验证实, 益气解毒方药可通过上调 ATG16L1、LC3 表达, 增强肠上皮细胞自噬功能, 抑制结肠炎大鼠的炎症反应, 表明自噬水平的调节有利于由浊毒而致疾病的预后与转归。

3 中医药调节细胞自噬的可行性

自噬调节的途径与信号通路有关, 基于这些病理生理机制, 靶向于自噬相关信号转导通路, 干预自噬是治疗这些疾病的有效途径之一。中药扶正补

虚药具有补益气血、扶助正气以祛邪的功效, 能振奋全身阳气, 提高机体的免疫能力。研究发现, 在哺乳动物中, 氨基酸、葡萄糖和生长因子等均可以调节 mTOR 的活性, 扶正补虚药物类似于这些营养物质, 既可以调节自噬相关信号, 又可提高机体免疫能力, 当细胞的防御功能处于集体组织调控的稳态下时, 细胞损伤减轻。具有行气化瘀泻浊作用的中药有较强的辛散之力, 畅通血流, 寓“气行则血行”“气行则痰除”之意, 可促进机体迅速清除体内堆积的大分子物质、坏死的细胞器, 减少细胞凋亡。疾病发生后, 脏腑功能紊乱, 阴阳失调, 致气血津液运行不畅, 化生痰瘀毒邪, “泻浊排毒”与自噬-溶酶体途径激活、降解有害物质的机制相一致, 自噬过程揭示了化瘀泻浊药物作用的微观机制。

中药在自噬调节方面可发挥重要作用, 从微观层面来讲, 中药来源的小分子化合物具有结构丰富、毒副作用低等优点, 是药物开发的重要来源, 中药来源的单体及其衍生物都表现了明显的自噬调节作用, 主要表现为促进 LC3-I 向 LC3-II 的转换、上调 Beclin1 蛋白表达水平、调控 Akt/mTOR/p70s6k/MAPK 信号通路等。人参皂苷 Rb1 可通过上调乳腺癌干细胞 Atg7、Beclin1 蛋白表达诱导自噬^[18]; 姜黄素通过增加海马组织中 Beclin1、LC3-II 表达, 增强自噬减轻神经元损伤程度, 改善学习记忆能力^[19]; 三七提取物的能够减轻由饥饿诱导的 SH-SY5Y 细胞内自噬反应, 减轻毒性引起的自噬介导的程序性凋亡反应^[20]; 吴茱萸碱通过调节 Beclin 蛋白表达, 从而诱导 SW480 细胞自噬, 拮抗肿瘤活性^[21]; 麦冬皂苷 B 作用于 P13K-ATK-mTOR 信号通路, 抑制 H460 细胞自噬, 从而治疗肺部相关疾病^[22]。苦参碱通过上调 Bax 蛋白表达, 诱导自噬, 可促进肿瘤细胞凋亡^[23]; 白头翁皂苷 D 可通过激活 ERK 的磷酸化, 抑制 mTOR、p70s6k 的磷酸化, 增强抗宫颈癌 HeLa 细胞活性^[24]; 雷公藤甲素诱导自噬与 ATG5、Beclin1、ERK1/2 基因表达有关^[25]; 紫草素通过抑制 P13K/Akt 通路, 发挥抗肿瘤作用^[26]; 川芎嗪可通过抑制胞内钙超载和刺激细胞由 G0/G1 期进入 S 期和 G2/M 期, 可以抑制 SH-SY5Y 细胞自体吞噬^[27]。

4 小结

通过分析发现, 自噬稳态的调控和作用的发挥与气的调节、痰瘀毒等病理产物的清除有关。中医

理论认为,人体气血的来源主要在脾、胃、肾,气血的调节主要在肝,肝气调达、气机和顺、运动协调平衡,才能维持全身脏腑、经络、形体等生命活动有序地进行。我们推测,理气补气药物可促进全身气机的通畅,从而利于人体自噬水平的调控。自噬的中医药调节可以从多脏腑入手,不同的疾病脏腑各有侧重。痰、瘀、毒等病理产物的堆积一方面由自噬调控失常引起,另一方面又会影晌自噬功能的发挥。活血化瘀解毒药物可给邪以出路,促进受损细胞器、折叠错误及聚集的蛋白或代谢废物等的清除,防止其阻碍自噬正常作用的发挥。因此,我们需要深入分析在疾病治疗上究竟是应诱导细胞自噬还是抑制细胞自噬,加大对靶向调节细胞自噬的中药研究,利用中药来调节自噬水平及能量代谢,使自噬既不太过,也无不及,使其达到阴阳平衡的状态,减轻细胞的损害,发挥其积极的生物学效应。

参考文献

- [1] 王旭垒,熊剑锐,赵启明,等. 自噬在疾病中的双重作用[J]. 现代生物医学进展,2014,14(25):4997-5000.
- [2] KLIONSKY DJ, ABDALLA FC, ABELIOVICH H, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy[J]. Autophagy,2012,8(4):445-554.
- [3] YANG Z, KLIONSKY DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy[J]. Nat Cell Biol,2010,12(9):814-822.
- [4] LI X, HE L, CHE KH, et al. Imperfect interface of Beclin1 coiled-coil domain regulates homodimer and heterodimer formation with Atg14L and UVRAG[J]. Nat Commun,2012,3:662. doi:10.1038/ncomms1648.
- [5] HARTFORD CM, RATAIN MJ. Rapamycin: something old, something new, sometimes borrowed and now renewed[J]. Clin Pharmacol Ther,2007,82(4):381-388.
- [6] 杨扬,赵美,赵铭,等. 细胞自噬与心血管疾病中炎症反应的相关性[J]. 心脏杂志,2015,27(3):340-343.
- [7] 陈晓龙,张明亮,余祖江,等. 细胞自噬在肝脏疾病中作用机制的研究进展[J]. 河南医学研究,2015,24(4):70-72.
- [8] DING ZB, SHI YH, ZHOU J, et al. Association of autophagy defect with a malignant phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res,2008,68(22):9167-9175.
- [9] 李怀珍,贾宗方,贾力壁. 再论中医“气”与免疫球蛋白[J]. 现代中医药,2005,25(5):56-57.
- [10] 张页,沈绍功. 浅析“气化”与物质代谢[J]. 中国中医基础医学杂志,1998,4(9):5-6.
- [11] 刘更生. “毒邪致病”与证候及基因组关系的探讨[J]. 中医杂志,2000,41(8):500-501.
- [12] 林明雄,焦华梅. 化痰祛瘀法治疗恶性肿瘤探讨[J]. 中华中医药杂志,2005,20(6):369.
- [13] KOMATSU M, WAGURI S, CHIBA T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice[J]. Nature,2006,441(1095):880-884.
- [14] CUERVO AM. Autophagy and aging: keeping that old broom working[J]. Trends Genet,2008,24(12):604-612.
- [15] DECUYPERE JP, MONACO G, MISSIAEN L, et al. I κ B receptors, mitochondria, and calcium signaling: implications for aging[J]. J Aging Res,2011:920178. doi:10.406/2011/920178.
- [16] MAEJIMA Y, KYOI S, ZHAI P, et al. Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2[J]. Nat Med,2013,19(11):1478-1488.
- [17] 樊冬梅,刘佳,李燕,等. 益气解毒方干预实验性结肠炎大鼠肠上皮细胞自噬功能的研究[J]. 山东中医药大学学报,2016,40(1):66-68.
- [18] 裘月,杜冠华,屈志炜,等. 小鼠暂时性脑缺血引起学习记忆障碍模型的制备及人参皂甙的保护作用[J]. 中国药理学通报,1995,11(4):299-302.
- [19] XIAO K, JIANG J, GUAN C, et al. Curcumin induces autophagy via activating the AMPK signaling pathway in lung adenocarcinoma cells[J]. J Pharmacol Sci,2013,123(2):102-109.
- [20] 申小年,宋媛媛,盛红,等. 三七促进大鼠坐骨神经损伤修复的实验研究[J]. 中国康复医学杂志,2015,25(9):842-844.
- [21] 李俊霖,韩少良,范霞,等. 吴茱萸碱对人结肠癌细胞自吞噬的影响[J]. 中华普通外科杂志,2011,26(1):41-42.
- [22] 许秋菊,侯莉莉,胡国强,等. 麦冬皂苷 B 诱导人宫颈癌 HeLa 细胞自噬的机制[J]. 药理学杂志,2013,48(6):855-859.
- [23] 谢步善. 苦参碱诱导的自噬在原发性肝癌中的作用[J]. 北京:北京协和医学院,2012.
- [24] 罗颖颖. 白头翁皂苷抗肿瘤作用及机制研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2014.
- [25] MUJUMDAR N, MACKENZIE TN, DUDEJA V, et al. Triptolide induces cell death in pancreatic cancer cells by apoptotic and autophagic pathways[J]. Gastroenterology,2010,139(2):598-608.
- [26] 陈菊英,刘朝纯,曾智,等. 紫草素通过 P13K/AKT 通路促进人乳腺癌 MCF-7 细胞自噬[J]. 中国药理学通报,2013,29(2):194-198.
- [27] 苏明华,祝伟,周亚光. 川芎嗪抑制神经元钙超载治疗阿尔茨海默病的机制初探[J]. 临床急诊杂志,2009,10(6):332-335.

(下转第 1572 页)

Clinical Observation on 109 Cases of Convalescent Ischemic Stroke Treated with *Wenyang Fuyuan Formula* (温阳复元方) Combined with Western Medicine

HU Yueqiang¹, TANG Nong², HU Yuying¹, ZHANG Yongquan³, TAN Kaiwen⁴, CHEN Wei¹, CHEN Haifeng¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, 530023; 2. Guangxi University of Chinese Medicine; 3. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine; 4. Nanning Hospital of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy of *Wenyang Fuyuan Formula* (温阳复元方) in the treatment of convalescent ischemic stroke. **Methods** Two hundred and thirty patients with convalescent ischemic stroke from 3 hospitals were divided into a treatment group and a control group, with 115 cases in each group. Basic treatment of western medicine was given to both groups. In addition to the western medicine basic treatment, the treatment group was given *Wenyang Fuyuan Formula*, and the control group was given *Buyang Huanwu Decoction* (补阳还五汤), both orally, one dose daily. After treating for 28 days, clinical efficacy in the two groups was observed. Neurologic impairment score, ability of daily life score and total score of Chinese medicine main symptoms were observed in the two groups before and after treatment. **Results** There were 109 patients in the treatment group and 106 patients in the control group who finished the study. The total effective rate was 90.8% in the treatment group and 76.4% in the control group. The total effective rate in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the neurologic impairment score and the total score of Chinese medicine main symptoms in the two groups were both significantly decreased, and the ability of daily life score in the two groups was significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, the neurologic impairment score and the total score of Chinese medicine main symptoms in the treatment group were lower than those in the control group, and the ability of daily life score in treatment group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Wenyang Fuyuan Formula* shows a good clinical efficacy for convalescent ischemic stroke patients. It could relieve clinical symptoms and improve neurologic function. The clinical efficacy of *Wenyang Fuyuan Formula* seems better than *Buyang Huanwu Decoction*.

Keywords convalescence of ischemic stroke; *Wenyang Fuyuan Formula*; *Buyang Huanwu Decoction*; neurologic impairment; ability of daily life

(收稿日期: 2017-04-07; 修回日期: 2017-05-18)

编辑: 叶晨

(上接第 1568 页)

Discussion on Chinese Medicine in Regulation of Autophagy

JIANG Wenxiu, WANG Yingchao, CHANG Cheng

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029)

ABSTRACT Autophagy, the biodegradation and recycling system of eucaryote cells, is highly conservative and widely involves in the physiological and pathological process of the organism. Autophagy dysfunction (excessive activation or inhibition) might lead to imbalance of intracellular substance metabolism and influence the physiological activity of cells, or even induce cell death. There is some relevance between autophagy and the theories of Qi, phlegm, blood stasis and toxicity in Chinese medicine. For example, signal regulation of autophagy is like the intermediation of Qi in Chinese medicine, and autophagy dysfunction is the microscopically pathological basis of phlegm, blood stasis and toxicity. Monomers and their derivatives derived from some herbs show obvious effect in regulating autophagy. The main manifestation is promoting the conversion of LC3-I to LC3-II and up-regulating the expression level of Beclin 1 protein.

Keywords autophagy; Qi; endogenous excessive pathogen

(收稿日期: 2017-05-16; 修回日期: 2017-06-20)

编辑: 黄健