

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.10.008

肺水转运蛋白与中医“肺主行水”理论的相关性探讨

尹硕森¹, 陈远彬^{2*}, 于旭华², 林琳²

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东省广州市番禺区广州大学城外环东路 232 号, 510405; 2. 广东省中医院)

摘要 中医学认为, 肺为华盖, 主行水、通调水道, 为“水之上源”。现代医学认为, 肺水转运机制包括被动转运和主动转运, 被动转运借助肺组织内的压力和张力, 而主动转运主要依赖肺水转运蛋白进行。对主动转运的三个主要蛋白, 即水通道蛋白 (AQP)、钠离子通道蛋白 (ENaC) 和钠-钾-ATP 酶 ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$) 进行归纳论述, 并从病证结合、方药反证角度阐述“肺主行水”与肺水转运蛋白之间的相关性, 以更好地辅助理解中医学“肺主行水”“通调水道”等概念。

关键词 肺主行水; 水通道蛋白; 钠离子通道蛋白; 钠-钾-ATP 酶

中医学认为, 水液的正常运行与肺、脾、肾及三焦密切相关, 在上者为肺, 中者为脾, 下者为肾, 三焦统领全身之水道。《素问·经脉别论篇》云“饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱, 水精四布, 五经并行”; 汪昂《医方集解》曰“肺为水之上源”, 阐明了肺主行水、通调水道的生理功能。肺主行水主要依赖于肺主气的功能, 肺气的宣发肃降能够维持水液的正常运行。如外邪袭肺或内伤及肺, 均能导致肺失宣肃; 气能行水, 气机停滞则水液不运, 聚而生痰, 则可出现咯痰, 故中医学认为, 肺在人体水液代谢中占有重要地位。

近年来现代医学对于肺脏参与人体水液转运的认识越来越深入, 从最初的被动转运到现在的主动转运, 各种主动转运蛋白相继被发现和证实, 这些与中医学所阐述的“肺主行水”“通调水道”等论述不谋而合。现试从肺水主动转运的 3 个主要蛋白即水通道蛋白 (aquaporin, AQP)、钠离子通道蛋白 (epithelium Na^+ channel, ENaC) 和钠-钾-ATP 酶 ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$) 来对中医学“肺主行水”的理论进行论述。

1 现代医学对肺水代谢机制的认识

生理状态下, 肺水的转运和重吸收主要包括被动转运和主动转运, 两者均是肺水代谢的方式, 共同维持着肺水正常转运。

1.1 被动转运

被动转运被公认为是肺水转运的经典模式, 被动转运属不消耗能量的运输过程, 靠的是各方面压力和张力从而达到肺水转运和重吸收的效果, 这种各方面的压力和张力也被称为 starling 力^[1], 其物理力主要取决于肺泡膜的通透性、肺组织间隙与肺毛细血管内静水压与胶体渗透压、肺泡的表面张力和淋巴回流等。

1.2 主动转运

肺水的主动转运依靠的是肺泡细胞或者毛细血管细胞上的蛋白, 是一个消耗能量的过程。影响肺水转运的主动转运蛋白主要包括 AQP、ENaC 和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, 而肺水正常转运功能的维持依赖于 ENaC、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 和 AQP 对肺水的重吸收。

1.2.1 AQP AQP 为细胞膜上决定水通透性的蛋白, 约有 13 种, 且广泛分布在人体的各个组织或者器官中, 其中分布于肺中的有 AQP-1、AQP-3、AQP-4、AQP-5、AQP-8 和 AQP-9 等^[2], 通过多种机制参与了对肺水正常转运功能的调节。研究证实, 一些水液平衡紊乱的疾病与 AQP 有密切相关性^[3]。这些 AQP 在正常的生理状态下, 可能参与了肺呼吸道的湿化、肺泡中液体的吸收等^[4]。

基金项目: 国家自然科学基金(81503511); 广东省中医院周仲瑛学术经验传承工作室(中医二院 [2014] 89 号)

* 通讯作者: chenyanbin110@163.com

1.2.2 ENaC ENaC 为主要分布在肺泡上皮 II 型细胞上的一种跨膜蛋白, 由 3 个亚基 (α ENaC、 β ENaC、 γ ENaC) 构成^[8], 3 个亚基均参与肺水代谢, 其中 α ENaC 可能为转运 Na^+ 的主要基团。有报道指出, 敲除 α ENaC 基因的大鼠在围产期内因为肺泡内水液不能被清除, 40 h 后死于呼吸窘迫^[9]。ENaC 可以被阿米洛利所阻断, 且不同物种对阿米洛利的敏感性各有不同, 如阿米洛利对成年小鼠基础肺泡液体清除率的阻断率为 80% ~ 90%, 而对人、豚鼠、山羊和大鼠的阻断率为 50% ~ 60%^[10]。

1.2.3 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 为镶嵌在细胞膜上的一种 ATP 酶, 也被称为钠泵, 其主要是由两个亚基构成, 即 α 基团和 β 基团。 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 能够每分解一个单位的 ATP 就将 3 个钠离子转移到细胞外, 同时把 2 个钾离子转移到细胞内, 从而形成细胞内外离子浓度差, 利于水液的代谢, 维持细胞的稳态。喹巴因能够抑制钠泵, 抑制后细胞内液渗透压将会升高, 导致细胞容积变大^[11], 实验中也常以喹巴因干预 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 的能力或者结合的程度来判断 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 的活性。

1.2.4 其他 上文中提到 ENaC 能够被阿米洛利所阻断, 故也被称为阿米洛利敏感性上皮钠通道 (amiloride-sensitive epithelial Na^+ channel), 还有一类不能被阿米洛利所阻断, 包括环核苷酸门控阳离子通道 (CGN) 和钠葡萄糖转运体 ($\text{Na}^+ - \text{Glucose Transporter}$), CGN 可以被二氯苯醚或者 L-顺式硫氮卓酮所抑制, 钠葡萄糖转运体可以被根皮苷所抑制。还有依靠氯离子作为钠离子的转运通道, 即囊性纤维化跨膜转运调节因子 (CFTR), 主要通过环磷酸腺苷 (cAMP) 所介导, 分布于呼吸道细胞和肺泡上皮细胞^[7,12]。

2 “肺主行水”与肺水转运蛋白的相关性

肺为五脏之华盖, 主气、司呼吸, 为水之上源, 肺主行水的关键在于肺气的宣发肃降, 宣肃不仅对肺本身的水液代谢产生影响, 更能影响到全身的水液代谢。通过肺的宣发作用, 将脾脏输布的水谷精微进一步推动输布到全身皮毛处, 从而濡养肌肤; 通过肺的肃降作用, 将水液等精微物质下达膀胱, 保证水液通畅运行, 使小便通利。若肺失宣肃, 水液代谢失常, 通调水道功能失司, 在肺表现出咳嗽、咯痰、气喘等症状, 在全身则可出现水

肿、少尿、腹泻等水饮停滞的症状。针对肺主行水的功能失调, 《金匱要略》用葶苈大枣泻肺汤来治疗, 通过下气行水、泻肺平喘的作用, 恢复肺通调水道的功能。方中葶苈子尤擅泻肺中之水气, 使痰水俱下, 则喘可平, 肿可退。而治疗某些全身性水饮内停的病证, 也可从肺论治, 如“提壶揭盖法”论治小便不利、全身浮肿, 其理论基础为肺为水之上源, 主气布津, 有通调水道之功, 气行则水行, 肺气宣畅则水道通畅。现代医学认为, 水液代谢的正常转运需要肺水转运蛋白的参与, 病理状态下, 肺水转运清除能力的降低、肺水肿的产生, 均与肺水转运蛋白密切相关。以下将从病证结合、方药反证的角度阐述“肺主行水”中医理论与肺水转运蛋白之间的相关性。

2.1 病证结合

孙毅^[13]、李磊磊^[14]分别探讨血清 AQP-1、AQP-5 在肺胀常见的 3 个证型之间的变化规律以及 AQP-5 与肺胀 3 个证型的相关性, 认为肺胀阳虚水泛证与血清 AQP-1、AQP-5 存在相关性, 在阳虚水泛证组中 AQP-1、AQP-5 呈上升趋势, AQP-1、AQP-5 可能参与了肺胀阳虚水泛证水液代谢失衡的过程。韦袞政等^[15]试图通过肺胀患者体内 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 的变化来寻找肺胀阳虚水泛证的关联性因素, 探讨肺胀阳虚水泛证的病理机制, 结果发现, 阳虚水泛证患者体内血浆精氨酸加压素与 AQP-2 以及血浆 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 之间呈显著正相关, 故 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 是肺胀阳虚水泛证的内在因素。江湧等^[16]研究发现, 肺虚痰阻证模型大鼠肺泡上皮组织 α -ENaC 基因及蛋白表达量升高, 认为这可能是肺虚痰阻证的病理机制之一。有学者对肺卫失宣证型的大鼠研究后发现, 大鼠肺组织内 ENaC 和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 表达异常, 认为肺卫失宣证型可能与肺组织内 ENaC 和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 表达异常有关^[14-16]。

2.2 方药反证

Li 等^[17]用丹参酮 II A 治疗海水所诱导的急性肺损伤 (ALI) 模型, 发现丹参酮 II A 能够降低 ALI 模型中的 AQP-1 与 AQP-5 的水平, 而且能够改善肺水肿状态。许银姬等^[18]通过观察青天葵对内毒素诱导的 ALI 大鼠 AQP-1、AQP-5 表达的影响, 探讨其保护作用机制, 发现青天葵可通过促进 ALI 大鼠肺 AQP-1 和 AQP-5 的表达上调, 增加清除和转运肺水, 改善水液代谢, 减轻肺水肿状态, 从而有效保护急性肺损伤。曾伟等^[19]以养阴润肺

的二冬膏干预 ALI 模型鼠, 研究发现, 二冬膏可以提高肺组织 AQP-1、AQP-5 蛋白的表达, 减轻肺水肿状态。吴振超等^[19]发现, 在肺炎支原体感染的模型小鼠中 AQP-5 的表达量下降, 用清燥救肺汤干预后, AQP-5 蛋白明显增高, 这可能也是养阴清肺汤“润燥”的作用之一。丁伟伟等^[20]从水液代谢及气道黏液分泌的角度观察阳和平喘颗粒对哮喘大鼠肺组织 AQP-1 和 AQP-5 表达的影响, 发现阳和平喘颗粒可通过上调 AQP-1 和 AQP-5 的表达而调控水液代谢平衡及气道黏液分泌。冯立志等^[21]探讨益气化痰方治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的机制, 发现该方能够升高支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中的 AQP-5 水平, 降低肺组织黏蛋白 5AC、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达。赖鹏华等^[22]探讨三仁汤对湿热应激小鼠肺组织黏蛋白 5AC、AQP-1、AQP-5 表达的影响, 发现三仁汤可能通过促进肺组织 AQP-5 表达, 从而阻止湿热环境下呼吸系统疾病气道黏液高分泌状态进展。

江湧等^[13]用补肺化痰中药复方干预肺虚痰阻证模型大鼠, 检测大鼠肺组织中的 α ENaC, 发现 α ENaC 的基因或蛋白表达降低。廉富等^[23]发现通腑泄肺方能够增强急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 大鼠 AQP-1 和 α ENaC 表达而促进其肺部水液代谢, 从而发挥改善肺水肿的作用。Jin 等^[24]用氧化苦参碱干预细菌脂多糖 (LPS) 诱导的 ALI 大鼠模型, 发现氧化苦参碱能提升 LPS 所诱导的肺组织 ENaC 的蛋白水平, 从而能够改善 ALI 肺水肿状态, 改善肺损伤症状。赵燕等^[25]通过实验证实, 黄芪注射液能够通过抑制 ALI 炎症介质水平, 提高 ENaC 的表达, 促进肺水肿液清除, 减轻肺组织损伤。巫莉萍等^[14]研究大黄对肺卫失宣大鼠肺组织 ENaC mRNA 表达的影响, 认为大黄对肺卫失宣大鼠肺组织 α ENaC、 β ENaC、 γ ENaC mRNA 的异常表达均有一定的调节作用。

黄海定等^[13]观察发现, 大黄对肺卫失宣大鼠肺组织的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 具有双向调节作用, 这可能是大黄保护肺卫失宣肺损伤的一个机制。童佳兵等^[26]观察小青龙汤对肺源性心脏病大鼠 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 的含量, 发现与模型组比较, 药物组小鼠中的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 的含量明显升高, 提示小青龙汤宣肺利水的作用可能与此相关。

3 小结

中医学认为, 肺不仅主气、司呼吸, 而且能够

主一身之水, 结合现代医学发现的肺水转运机制和中药现代药理学研究, 我们认为, 肺水转运蛋白是中医“肺主行水”理论的一大佐证, 两者具有明显的相关性。肺水主动转运蛋白不仅在肺脏中可见, 而且在全身广泛分布, 或许与中医学的整体观念相契合。此外, 肺水转运蛋白与肺部病理状态下的肺水肿、痰液异常分泌或排除不畅等均有相关性, 所以这些蛋白也可能是疾病治疗的潜在靶点, 同时也为研究中医药在现代急危重症或疑难杂症的诊治提供了新思路。

参考文献

- [1] 居昆越. starling 力与压力性肺水肿 [J]. 生理科学, 1988, 8(1): 36-38, 35.
- [2] 李玉梅, 戴春来, 李恒, 等. 水通道蛋白与肺水肿关系的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(10): 1675-1676.
- [3] 张宁, 刘树民, 于栋华, 等. 水通道蛋白与中医学水液代谢的相关性探索 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1170-1172.
- [4] VERKMAN AS. Role of aquaporins in lung liquid physiology [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2007, 159(3): 324-330.
- [5] YAMATE T, UMEKAWA T, IGUCHI M, et al. Detection of osteopontin as matrix protein in calcium-containing urinary stones [J]. Hinyokika Kyo, 1997, 43(9): 623-627.
- [6] HUMMLER E, BARKER P, GATZY J, et al. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in α -ENaC deficient mice [J]. Nat Genet, 1996, 12(3): 325-328.
- [7] 丁新民, 段蕴铀. 肺泡内水肿液清除及其干预机制的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2006, 25(7): 546-550.
- [8] 姚泰. 生理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 21-22.
- [9] MUTLU GM, SZNAJDER JL. Mechanisms of pulmonary edema clearance [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005, 289(5): L685-L695.
- [10] 孙毅. 肺胀常见证型与 AQP-1、PCT 的关联性研究 [J]. 昆明: 云南中医学院, 2016: 35.
- [11] 李磊磊. 肺胀常见三证型与血清 ADPN、AQP-5 的相关性研究 [J]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [12] 韦豪政, 潘承政, 钱锐, 等. 肺胀阳虚水泛证水通道蛋白关联性研究 [J]. 环球中医药, 2015, 8(1): 1-5.
- [13] 江湧, 李小兵, 刘小虹, 等. 肺虚痰阻证模型大鼠肺组织 α ENaC 分子表达与补肺化痰方对其影响 [J]. 中成药, 2011, 33(11): 1864-1868.
- [14] 巫莉萍, 邓时贵, 叶莹仪, 等. 大黄对肺卫失宣大鼠肺组织钠离子通道蛋白 mRNA 表达的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(2): 256-259.

- [5] 黄海定, 巫莉萍, 邓时贵. 大黄对肺卫失宣大鼠肺泡Ⅱ型上皮细胞超微结构及肺组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 190-193.
- [6] LI J, XU M, FAN Q, et al. Tanshinone II A ameliorates seawater exposure-induced lung injury by inhibiting aquaporins (AQP) 1 and AQP-5 expression in lung [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2011, 176(1/2): 39-49.
- [7] 许银姬, 陈远彬, 王丽丽, 等. 青天葵对内毒素致急性肺损伤大鼠肺水通道蛋白 1 和 5 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(8): 861-866.
- [8] 曾伟, 孙昊鑫, 马广强, 等. 二冬膏对 LPS 致急性肺损伤大鼠肺组织 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 及 AQP-1、AQP-5 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 10-13.
- [9] 吴振起, 韩冬阳, 王贵帮, 等. 清燥救肺汤“润燥”作用的分子机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 92-98.
- [10] 丁伟伟, 杨程, 童佳兵, 等. 阳和平喘颗粒对哮喘大鼠肺组织 AQP1 和 AQP5 表达的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(1): 41-44.
- [11] 冯立志, 单丽因, 黄纯美, 等. 益气化痰方对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡灌洗液中 AQP5、 $\text{TNF-}\alpha$ 和 MUC5AC 的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(1): 80-83.
- [12] 赖鹏华, 单晓梅, 卢大为, 等. 三仁汤对湿热应激小鼠肺组织黏蛋白 5AC、水通道蛋白 1、水通道蛋白 5 表达的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58(5): 410-413.
- [13] 廉富, 苏景深, 刘恩顺, 等. 通肺泻肺方对 ALI/ARDS 大鼠 AQP-1/ αENaC 表达的影响 [J]. 天津中医药, 2018, 35(6): 442-444.
- [14] JIN B, JIN H. Oxymatrine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by activating the epithelial sodium channel and suppressing the JNK signaling pathway [J]. Exp Anim, 2018, 67(3): 337-347.
- [15] 赵燕, 何婧, 管弦, 等. 黄芪注射液对急性肺损伤小鼠钠通道表达的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(11): 1603-1605, 1609.
- [16] 童佳兵, 王浩, 李泽庚, 等. 小青龙汤对肺源性心脏病大鼠血浆 Ang II 、 ALD 、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 含量和血浆中 AT1 和 AT2mRNA 的表达影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(10): 2104-2108.

Discussion on the Relevance between Lung Water Transport Protein and the Theory of “Lung Governing Water Metabolism” in Traditional Chinese Medicine

YIN Shuomiao¹, CHEN Yuanbin², YU Xuhua², LIN Lin²

(1. Second College of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405; 2. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120)

ABSTRACT In traditional Chinese medicine theory, the lung is the canopy, governing water metabolism, regulating water pathway, and is the “upper source of water”. Modern medicine believes that the mechanism of lung water transport includes passive and active transport. Passive transport depends on the pressure and tension in the lung tissue. Active transport mainly depends on lung water transport protein. Three major kinds of proteins of active transport, namely aquaporin (AQP), sodium channel protein (ENaC) and $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ were summarized and discussed. And from the perspective of combination of disease and syndrome, prescription and drugs, the relationship between lung water transport protein and the theory of “lung governing water metabolism” was explained, so as to better understand the concept of “lung governing water metabolism” in traditional Chinese medicine.

Keywords lung governing water metabolism; aquaporin; sodium channel protein; $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$

(收稿日期: 2018-10-16; 修回日期: 2019-01-05)

编辑: 黄 健

更正

尊敬的中医杂志编辑部:

由于我们的工作疏忽, 导致发表在《中医杂志》2018 年 3 月第 59 卷第 5 期第 406-410 页《基于五运六气研究抑郁症患者抑郁相与狂躁相的发病规律》一文中题目及文中部分文字阐述出现错误, 特向《中医杂志》编辑部及本文读者致以诚挚的歉意!

更正内容: 全文“抑郁症”改为“心境障碍”; “抑郁相”改为“抑郁发作”; “狂躁相”“躁狂相”改为“躁狂发作”。

作者: 李亚天; 贾屹晓; 王彤