

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.02.006

## 思路与方法

# 气与细胞自噬的相关性

颜培正<sup>1</sup>, 张庆祥<sup>2\*</sup>, 王诗源<sup>2</sup>, 孟庆岩<sup>2</sup>

(1. 山东中医药大学药学院, 山东省济南市长清大学科技园, 250355; 2. 山东中医药大学中医学院)

**摘要** 人体之气的运动为人体信息传递的功能概括, 细胞通过信号通路对外部做出的许多生理反应皆同气有关, 自噬便为其中之一。自噬过程是由雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路介导的信息传递的结果, 自噬作为机体自噬相关信息传递、表达所介导的生理现象, 包括在气的运动内涵范畴之内, 因此, 气的运动可通过对信息传递的调节影响自噬过程。

**关键词** 气; 细胞自噬; 信息传递; 取象比类; 雷帕霉素靶蛋白

自噬作为广泛存在于真核细胞中的一种程序性死亡方式, 其通过单层或双层膜包裹自身细胞质蛋白或细胞器形成自噬体, 再与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 最终使被包裹的内容物降解, 以实现“自身消化”和细胞器更新的过程。细胞自噬可以作为机体自身的一种防御机制保护细胞渡过不利环境, 清除细胞内异常的折叠蛋白、细胞器, 抑制细胞的应激反应, 降低肿瘤的发生率, 但其同时又会诱导细胞的凋亡, 从而加重疾病<sup>[1]</sup>。因此, 亟待深入研究细胞自噬的生理意义和病理意义及其发挥作用的机制, 特别是中医学对其生理过程的认识。

## 1 人体之气的运动为人体信息传递的功能概括

就生命科学领域中对个体存在的认识而言, 对照传统中医学与现代医学二者的观念, 不难找出其相似之处。《黄帝内经》对于人体从生理到病理的阐述中都贯穿着“气一元论”的哲学思想, 从“天人合一”的整体观念出发, 以精为本原, 精化为气, 通过气的升降出入运动, 将人体置身于天地中, 建立其生理、病理的认识。信息对于生命具有极其重要的意义, 生命活动的每个环节都充满着信息的传递, 感受环境信息并作出响应, 是生物体自我调控并适应环境的必要前提。信息被细胞感受并转化为细胞信号, 在细胞间和细胞内传递, 这一过程被称为细胞的信息传递。作为信息的载体, 包括

激素、神经递质、细胞因子等在内的信号物质相互联系、相互调控<sup>[2]</sup>, 形成高度有序、复杂完备的信号网络, 不同的信号通路之间通过交互通话, 相互制约、相互协作, 使细胞能够接受、分析细胞内外各种信号并做出有利于个体生存和发展的应答。

《素问·六微旨大论篇》曰“升降出入, 无器不有, ……四者之有, 而贵常守, 反常则灾害至矣。”可见, 人体内部气的升降出入是人体生长、壮、老、已的根本原因, 也是人体与外界环境之间交流、沟通的重要机制。而从生理学角度看, 生命中物质与能量的运动又是通过生命体对于信息的相互识别、相互反应和相互作用的信息调控机制来完成的。在机体处于不同的生理状态或当外界环境发生改变时, 机体会通过神经调节、体液调节和自身调节等将信号转导分子转换为细胞信号, 构成信号通路, 作用于终端效应物<sup>[3]</sup>, 从而使得机体可以适应不同的生理状况以及外界环境的刺激。当分子信号经由细胞膜传入细胞内的信号通路向细胞内传导信息时, 细胞要根据接收到的信息进行相应的反馈。通过细胞间的信号转导、神经调节、内分泌调节等信息的表达与传递, 演化出了能集中处理信息的特化的组织系统即神经系统、内分泌系统和免疫系统, 进而产生特定的生物学效应, 最终形成每个组织的功能和表型, 从而维持细胞正常的生长、增殖和分化, 维持个体发育, 所以人体内的信息传递过程是可以感知的现象。气在人体中也具有相似的作用。一方面, 气是禀受父母的先天之精、

基金项目: 国家自然科学基金(81774169, 81470189)

\* 通讯作者: sdzqx2828@126.com

构成和维持人体生命活动的基本物质; 另一方面, 气通过升降出入运动在人体内运行不息以推动和调控机体生命活动。两者虽一个从宏观描述, 一个从微观说明, 但对于生命的认识实则相似, 皆是在一个“信息库”的基础上, 通过对于信息的不断表达与传递, 逐渐按照信息库中的设定, 构成生命体。其中气为取象于自然界而比类于人体之中, 反映人体内相似物态之象的功能或属性, 对于该类物象的认识可以起到推测、指导作用。故而人体内信号转导、神经调节、内分泌调节等信息的表达、传递与“人体之气”的运动相关, “人体之气”的特性对人体信息表达、传递的认识起指导作用。

## 2 自噬过程是由雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路介导的信息传递的结果

近年来随着对自噬的深入研究, 发现其可介入许多生理病理过程, 与各类疾病的发生发展关系密切, 如神经系统疾病<sup>[1]</sup>、癌症<sup>[2]</sup>、心血管疾病<sup>[3]</sup>、炎症<sup>[4]</sup>、呼吸系统疾病<sup>[5]</sup>、免疫性疾病<sup>[6]</sup>等。细胞自噬衍生自希腊语“自食”, 是指细胞将自己的一些细胞质组分运输到溶酶体进行降解的一种生物学过程。在生理过程中, 细胞内的自噬作用非常微弱, 而当细胞受到刺激因素激发时, 在信号通路的诱导下, 可形成自噬溶酶体, 而后自噬溶酶体将细胞质和细胞器降解产生氨基酸、核苷酸等, 最后在三羧酸循环代谢途径的作用下, 转化为小分子和三磷酸腺苷 (ATP) 为机体所用<sup>[7]</sup>。

影响细胞自噬的因素很多, 包括饥饿, 生长因子的缺失、能量代谢耗竭、内质网应激、免疫因子、免疫信号、细菌、病毒的感染、mTOR 信号通路等。目前细胞自噬的研究已从形态学认识到分子机制再到之后的 Atg 基因, 其中 Atg 基因是形成自噬小体不可或缺的, 所以被归类为细胞自噬机制的核心。

自噬的过程主要是由信号通路所调控, mTOR 激酶作为自体吞噬环节中重要的分子, 诱导活化 mTOR 的通路包括蛋白激酶 B (Akt) 等信号通路可以抑制自噬, 而对 mTOR 的通路有负调控作用的信号通路如腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 等则可增强自噬的活性<sup>[8]</sup>。Atg1 蛋白激酶复合物在细胞自噬多个步骤中发挥作用, 其可以招募其他蛋白到吞噬泡装配点 (PAS)。在哺乳动物中 Atg 1 的同源物是 ULK-1/2, 复合体有 ULK-1/2、Atg 13 等, 且 ULK-1/2 与 Atg 13 相互作用。自噬溶酶体可借助 ULK 复合物的活化组装前自噬信号<sup>[9]</sup>。ULK1 是将 mTOR、AMPK 与自噬体相关连的纽带。PAS

的形成和 ULK 复合体的组装启动了自噬小体的形成, 因此, 磷酸化的 ULK1 是自噬过程中的关键调控因子之一。

## 3 气可通过对信息传递的调节影响自噬过程

气充斥于人体各个脏腑器官之间, 是感应传递信息的载体。气对信息的反馈具有双向性, 可将脏腑内的信息传输至体表, 亦可把感受于外的信息传递于体内相应器官, 脏腑之间也存在着信息的相互转输, 这些过程的完成都依赖于气之升降出入。人体各个器官系统可以相互协调、相互联系、相互作用以维持复杂整体的正常运转, 其亦依赖于人体内神经、体液、信号转导等信息传递机制。信息的传递可以沟通各个器官以调节机体的生理活动, 所以气作为机体信息传递的载体, 是脏腑器官彼此之间沟通的中介。

细胞通过信号通路对外部做出的许多生理反应皆与气有关。自噬作为一个机体自噬相关信息传递、表达所介导的生理现象, 在气的运动内涵范畴之内, 因此, 气的运动可能对细胞自噬过程中的信息传递产生影响。石冬燕等<sup>[10]</sup>从理论、实验、临床等方面分析三者之间的相互联系, 结果发现卫气与自噬存在一定的相关性, 可通过调节卫气功能来影响自噬从而提高机体的抗病能力。黎颖贤等<sup>[11]</sup>认为, 自噬是细胞的重要生理功能, 是细胞内物质循环代谢的重要环节, 对于维持细胞内环境的稳定发挥重要的作用, 如自噬功能失调 (过度激活或受抑制), 则会导致细胞内物质代谢失衡, 从而影响细胞的生理活动甚或诱发细胞死亡, 而这与中医学肝气疏泄功能具有很大的相似性, 因此, 细胞自噬是肝主疏泄功能在细胞层面的具体体现。

实验研究发现, 诱导或抑制自噬的因素如饥饿、生长因子、能量代谢、免疫因子、免疫信号等, 会出现与气相关的变化。如董洪珍等<sup>[12]</sup>发现, 通过运用肺脾相关理论, 补脾气治疗后可显著降低肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平, 升高白细胞介素 10 (IL-10) 水平, 同时可抑制肺脾两虚型慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 大鼠转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 的表达, 从而减轻气道炎症, 减少气道重塑, 达到益肺气的治疗效果。同样通过对气的调节也会影响到自噬过程中 Atg 基因或 mTOR 通路的表达, 如刘小霞等<sup>[13]</sup>研究显示, 人参的主要成分人参皂苷可能通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、Akt、细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号通路, 诱导细胞自噬途径, 从而抑制细胞增殖和

促进其凋亡。饶春梅等<sup>[7]</sup>研究证实,加味丹参饮可能通过上调自噬相关蛋白 LC3 II 及 Beclin 1 表达,增强细胞自噬,从而保护损伤的心肌细胞。

在疾病的发生发展过程中,自噬作为机体对于疾病的防御方式之一,其活性的异常可能对疾病的发生有着至关重要的作用。中医学对于机体的调摄趋向“以平为期”,使机体的各种征象趋于和谐,所以通过对于疾病征象的辨证论治,调节气机升降出入平衡以使机体自噬的活性正常,是控制人体自和平衡的手段之一。气虚初期,水谷精微化生不足,机体代谢所需能量不足,便会诱导自噬活性的增强,以此把错误折叠的蛋白或受损细胞器转化为能量,为机体正常活动提供支撑,以维持阴阳自和的趋势。而若肺气亏虚日久,气化功能失司,自噬调控机制的异常将引起细胞功能改变,甚至细胞死亡,导致阴阳离绝<sup>[8]</sup>。因此,气作为机体信息传递的载体与细胞自噬过程中的信息传递相关。

#### 4 讨论

综上所述,气作为功能之象,其特点及属性为人体内信息传递的抽象概括,可以反映人体内信息传递的特性。自噬作为“自身消化”和细胞器更新的过程,实质上为信息传递的表现形式之一,其发生与变化均受自噬相关基因与信号通路表达的影响。基于此,对于气的认识可以指导对于自噬过程的认识。肺主一身之气,人体之气直接受到肺气的调控,肺的宣发肃降正常则一身之气得以正常输布,因此,肺气可以通过对人体之气的调控影响自噬的过程。通过理论探讨可以发现,肺气虚损时会导致气化失司,影响自噬相关通路的表达,也许正是自噬信息传递过程中的某些环节,从而使得自噬失调。同时肺卫之气虚损和自噬失调会导致人体的防御机制异常,使机体更易感邪或感邪后邪气难祛。自噬作为人体内细胞的一种程序性死亡,其对人体的作用机制尚未完全阐明,而通过中医理论来对其进行取象比类以指导认识,有助于更好地阐明自噬的作用机制,使其更快应用于临床之中,为相关疾病的治疗提供新的途径。

#### 参考文献

[1] ZOU JY, HUANG SH, LI Y, et al. Airway epithelial cell-derived insulin-like growth factor-I triggers skewed CD8<sup>+</sup> T cell polarization [J]. Cell Biol Int, 2015, 38(10): 1148-1154.  
[2] 李思宇,韩秋菊,张建. Wnt 信号通路调控免疫应答的研究进展 [J]. 免疫学杂志, 2017, 33(8): 723-728.

[3] 欧阳亮,张岚,刘博. 帕金森病中的自噬途径与关键药物靶点 [J]. 药理学学报, 2016, 51(1): 9-17.  
[4] ZHONG Z, SANCHEZ-LOPEZ E, KARIN M. Autophagy, inflammation, and immunity: a troika governing cancer and its treatment [J]. Cell, 2016, 166(2): 288-298.  
[5] BRAUN LT, GRADY KL, KUTNER JS, et al. Palliative care and cardiovascular disease and stroke: a policy statement from the American heart association/American stroke association [J]. Circulation, 2016, 134(11): e198-225.  
[6] NETEA-MAIER RT, PLANTINGA TS, VAN DE VEER-DONK FL, et al. Modulation of inflammation by autophagy: Consequences for human disease [J]. Autophagy, 2016, 12(2): 245.  
[7] HASHIMOTO S. Autophagy in the respiratory diseases [J]. Respir Investig, 2016, 54(6): 383-384.  
[8] JIN S, TIAN S, CHEN Y, et al. USP19 modulates autophagy and antiviral immune responses by deubiquitinating Beclin-1 [J]. Embo J, 2016, 35(8): 866-880.  
[9] TAKESHIGE K, BABA M, TSUBOI S, et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction [J]. J Cell Biol, 1992, 119(2): 301-311.  
[10] MIZUSHIMA N, NODA T, YOSHIMORI T, et al. A protein conjugation system essential for autophagy [J]. Nature, 1998, 395(6700): 395-398.  
[11] ALERS S, LÖFFLER AS, WESSELBORG S, et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks [J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(1): 2-11.  
[12] CODOGNO P, MEHRPOUR M, PROIKAS-CEZANNE T. Canonical and non-canonical autophagy: variations on a common theme of self-eating? [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 13(1): 7-12.  
[13] 石冬燕,陈兆耀,常诚. 浅谈卫气与自噬的关系 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1157-1159.  
[14] 黎颖贤,敖海清. 从微观角度探究细胞自噬与肝主疏泄功能相关性 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(2): 45-47.  
[15] 董洪珍,张伟,郑洋. 五脏相关理论之肺脾相关理论的研究总结探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(2): 274-275.  
[16] 刘小霞,陈益,熊伟,等. 人参皂苷 Rh2 通过自噬途径对 KG1α 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(2): 305-311.  
[17] 饶春梅,成细华,任婷,等. 加味丹参饮含药血清对缺氧/复氧 H9C2 心肌细胞自噬相关蛋白 LC3II 及 Beclin1 表达的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58(12): 1043-1048.  
[18] 黄贵华,纪云西,吴大力,等. 细胞自噬与中医气虚痰瘀关系探讨 [J]. 中医杂志, 2011, 52(20): 1717-1719.

(下转第 122 页)

- ④ 程海波. 癌毒病机理论探讨 [J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1711-1715.
- ⑤ 邢玉瑞. 中医浊毒概念问题探讨 [J]. 中医杂志, 2017, 58(14): 1171-1174.
- ⑥ 刘更生. 论毒邪 [J]. 山东中医学院学报, 1989, 13(1): 3-5.
- ⑦ 李运伦. 毒邪的源流及其分类诠释 [J]. 中医药学刊, 2001, 18(1): 44-45.
- ⑧ 蒋义芳, 严然, 祝捷, 等. 癌毒分段论 [J]. 四川中医, 2018, 36(6): 53-55.
- ⑨ 李超, 樊巧玲. 试论“毒邪” [J]. 中医学报, 2013, 28(5): 677-678.
- ⑩ 周仲瑛, 周学平. 中医病机辨证学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 271.

## Classification of Pathogenesis of Cancer Toxin and Application in the Clinical Treatment of Cancer

CHENG Haibo<sup>1,2</sup>, WANG Junyi<sup>1,2</sup>, LI Liu<sup>1,2</sup>

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023; 2. Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Tumor, Jiangsu Province)

**ABSTRACT** The pathogenesis theory of cancer toxin proposes that cancer toxin is the main pathogenesis of the occurrence and development of tumor. Cancer toxin is often combined with phlegm, stasis, heat, dampness, wind and cold. Toxin varies due to pathogens, and pathogens exaggerate because of toxin. They constitute the compound pathogenesis of tumor. Toxin can be divided into phlegm toxin, stasis toxin, heat toxin, dampness toxin, wind toxin and cold toxin according to the pathogen which cancer toxin is combined with. Specifically, on the basis of anti-cancer and resolving toxin, strengthening vital *qi* to eliminate pathogenic factor, the treatment of phlegm toxin is to resolve phlegm and dissipate mass, and modified *Erchen Decoction* (二陈汤), *Xiaoluo Pills* (消瘰丸) are often used. The treatment of stasis toxin is to activate blood and resolve stasis, and modified *Taohong Siwu Decoction* (桃红四物汤), *Xuefu Zhuyu Decoction* (血府逐瘀汤) are often used. The treatment of heat toxin is to clear heat and cool blood, and modified *Huanglian Jiedu Decoction* (黄连解毒汤), *Xijiao Dihuang Decoction* (犀角地黄汤) are often used. The treatment of dampness toxin is to remove dampness and dispel turbid, and modified *Weiling Decoction* (胃苓汤), *Simiao Pills* (四妙丸) are often used. The treatment of wind toxin is to calm the liver to stop the wind, and modified *Tianma Gouteng Decoction* (天麻钩藤饮), *Zhengan Xifeng Decoction* (镇肝熄风汤) are often used. The treatment of cold toxin is to warm *yang* and dispel cold, and modified *Wuji Powder* (五积散), *Yanghe Decoction* (阳和汤) are often used. At the same time, the main pathological factors of different malignant tumors and the types of specific cancer toxins are different. The clinical treatment can select different anticancer and resolving toxin drugs according to different diseases to achieve better curative effect.

**Keywords** cancer toxin; phlegm toxin; stasis toxin; heat toxin; dampness toxin; wind toxin; cold toxin

(收稿日期: 2018-08-31; 修回日期: 2018-10-23)

编辑: 崔京艳

(上接第 113 页)

## Correlation Between *Qi* and Autophagy

YAN Peizheng<sup>1</sup>, ZHANG Qingxiang<sup>2</sup>, WANG Shiyuan<sup>2</sup>, MENG Qingyan<sup>2</sup>

(1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355; 2. School of Chinese Medicine, Shandong University of Chinese Medicine)

**ABSTRACT** The movement of *qi* is the function or attribute of the image of the human body. Many of the physiological responses that cells make to the outside through the signaling pathway are related to *qi*, and autophagy is one of them. Autophagy is the result of information transmission mediated by the rapamycin target protein (mTOR) signaling pathway. Autophagy is a physiological phenomenon mediated by the transmission and expression of autophagy in the body, that is included within the scope of the connotation of *qi* movement. Therefore, the movement of *qi* can affect the autophagy process through the regulation of information transmission.

**Keywords** *qi*; autophagy; information transfer; analogy; rapamycin target protein

(收稿日期: 2018-07-31; 修回日期: 2018-09-05)

编辑: 黄健