

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.10.011

基于“脾气散精”理论探讨助脾散精法对代谢性疾病内质网应激的调节作用

冷玉琳, 刘晓可, 朱建伟, 高泓, 周秀娟, 谢春光, 富晓旭*

成都中医药大学附属医院, 四川省成都市金牛区十二桥路 39 号, 610075

摘要 内质网是机体代谢活动的核心细胞器, 内质网应激是代谢性疾病的重要发病机制。“脾气散精”是脾参与物质代谢的高度概括, 脾的散精功能失常则精微不得输布, 聚而成浊, 闭阻血络, 变证丛生, 导致机体代谢紊乱及全身多脏器损害。脾土健运、脾络通畅是脾散精功能正常发挥的基础, 补益脾土、通运脾络是促进脾气散精的主要治疗思路。中医脾系统与内质网功能密切相关, “脾不散精”是代谢性疾病的核心病理环节。基于“脾气散精”理论探讨助脾散精法调节内质网应激、恢复内质网稳态治疗代谢性疾病的作用机制。

关键词 脾气散精; 内质网应激; 代谢性疾病; 助脾散精法

随着饮食结构和生活方式的变化, 代谢性疾病的患病率逐年升高并趋于年轻化^[1]。糖、脂、嘌呤等代谢紊乱可进一步引起血管、心、脑、肾等全身组织器官结构及功能异常, 严重危害人类健康。内质网是除哺乳动物成熟红细胞外的真核细胞代谢活动的重要场所, 内质网应激在代谢性疾病中被广泛激活, 是机体代谢紊乱的病理基础之一^[2-3]。中医学认为, “脾气散精”是机体物质代谢的重要生理环节, 脾气散精功能障碍则精微输布不利、浊邪由生, 临证当以助脾散精为治疗原则。本文从脾气散精入手, 试从内质网应激的角度对助脾散精法治疗代谢性疾病的现代分子生物学实质进行阐释, 为深入认识代谢性疾病和中医药临床防治提供依据。

1 中医“脾”与内质网在生理上密切相关

内质网作为细胞内最大的膜系统, 是参与细胞内合成、折叠、装配、修饰、加工蛋白质大分子并转运至细胞内外的重要细胞器, 并维持细胞内钙离子平衡, 内质网膜的固醇调控元件结合蛋白(SREBPs)参与固醇激素的合成及糖脂代谢^[4]。内质网是细胞代谢活动的重要场所, 对细胞内稳态失衡十分敏感。

脾胃为仓廪之官, 是精微物质代谢布散的枢纽。饮食入胃经受纳腐熟后由脾将水谷、水液化为

精微, 完成现代医学消化系统功能。精微物质经脾气散精吸收布散周身, 维持生命活动。《素问·经脉别论篇》曰“饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上输于肺, 水精四布, 五经并行。”脾作为机体物质代谢的中心环节, 为机体提供能量, 有后天之本之称。脾居中央, 灌溉四旁, 精微物质经脾气散精输布周身以充脏腑、荣形体, “脾气散精”功能是脾参与物质代谢的重要生理环节。中医学脾系统涵盖了现代医学消化系统、内分泌系统、神经系统等, 参与机体消化、体液代谢、生化代谢, 其中食物化学性消化有赖唾液淀粉酶、胃蛋白酶、胰蛋白酶、胰脂肪酶等消化酶作用, 葡萄糖等精微物质需线粒体酶等催化步骤构成三羧酸循环参与能量代谢^[5], 生化代谢有赖胰岛素、胰高血糖素等激素作用。多项研究^[6-7]证实, 脾虚模型大鼠血清淀粉酶、胰蛋白酶、胰脂肪酶等消化酶, 以及葡萄糖激酶等糖代谢关键酶显著降低。血清淀粉酶活性已成为国内外公认的诊断脾虚证的特异性客观指标之一^[8]。脾虚患者在酸刺激后分泌唾液淀粉酶含量及活性降低^[9]。可见, 中医学脾功能障碍的重要表现为酶、激素水平失调, 消化酶、激素等蛋白质可认为是脾气散精环节的物质基础; 而具有各种功能的酶与激素的合成、折叠、装配均离不开内质网的关键作用, 维持内质网稳态是脾气散精环节正常发挥的重要保障。根据中医学取类比象的研究方法, 脾和内质网之间在功能上有着

基金项目: 国家自然科学基金(81774302, 81703953); 四川省中医药管理局中医药科学技术研究专项(2018LC016)

* 通讯作者: fxcxtem@foxmail.com

密切联系,从内质网功能角度探讨脾气散精环节的亚细胞本质具有科学依据^[4]。

2 内质网应激是代谢性疾病的重要发病机制

缺氧、缺血、营养物质缺乏、氧化应激、炎症反应、肾素-血管紧张素系统激活及毒性物质等多种应激因素均可打破内质网稳态^[10]。通过破坏内质网腔内 Ca^{2+} 平衡、抑制蛋白糖基化、引起二硫键错配、减少蛋白质向高尔基体转运等途径,造成未折叠或错误折叠蛋白在内质网内蓄积的亚细胞病理状态,引发内质网应激 (ERS),从而导致细胞适应、损伤、凋亡^[11-12]。适当的 ERS 是细胞的自我保护机制,可使未折叠或错误折叠的蛋白重新正确折叠,有利于细胞在应激状态下维持内环境稳态,但过强或过长时间的 ERS 状态会引起 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP) 过量表达、C-Jun 氨基端激酶 (JNK) 的活化和半胱氨酸蛋白酶 12 (caspase-12) 的特异性激活^[13-15],诱导细胞损伤或凋亡。主要激活 3 条信号传递通路:错误折叠蛋白通过与免疫球蛋白重链结合蛋白 (Bip) 结合使得三大感应蛋白,即蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK)、肌醇需求酶 1 (IRE-1)、转录激活因子 6 (ATF6),解离启动未折叠蛋白反应 (UPR);或正确折叠蛋白不能正常分泌过度蓄积于内质网激活核因子 κB (NF- κB) 从而启动内质网超负荷反应 (EOR);或内质网膜表面胆固醇损耗激活固醇调控元件结合蛋白 1c (SREBP-1c),其与 SREBPs 裂解激活蛋白 (SCAP) 形成复合物启动固醇调节级联反应^[16]。

内质网是胰岛素等分泌蛋白合成折叠装配的场所,胰腺具有高度发达的内质网,对 ERS 尤为敏感^[17]。多项研究证实,参与 ERS 的相关信号分子如 IRE-1、PERK 和 Bip 在胰腺中均高度表达^[18],ERS 是导致胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能减退及凋亡和胰岛素分泌缺陷的枢纽性机制,在糖尿病发病中具有重要地位^[4,19]。高脂饮食引起脂肪酸过载导致活性氧和脂质过氧化物等应激因素增加,诱发肝细胞发生 ERS,通过启动 UPR 和固醇调节级联反应打破脂质稳态平衡,造成肝细胞脂肪变及肝脏脂质代谢障碍,导致非酒精性脂肪性肝病形成^[11]。ERS 诱导物葡萄糖胺能激活 SREBPs 从而调控固醇和脂质合成,促进脂类物质在肝脏、血管中沉积,参与动脉粥样硬化斑块的形成与破裂^[20-21]。Werstuck 等^[22]研究发现,ERS 模型小鼠的葡萄糖胺水平与动脉粥样硬化病变病灶大小呈正相关,而阿托

伐他汀可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 抑制真核起始因子 2 α (eIF2 α) 磷酸化从而抑制 ERS,降低胆固醇,稳定动脉斑块。可见,ERS 是众多代谢性疾病的重要病理环节。

3 “脾不散精”是代谢性疾病的核心病理环节

血糖、血脂等精微物质皆由水谷化生,依赖脾气散精而正常敷布,充养脏腑。饮食不节、情志失调、久病劳倦、先天禀赋不足等是损伤脾土的重要病因,也是导致代谢性疾病的致病因素。国医大师王绵之认为,脾虚气弱不能散精,则血糖、膏脂运输布不利^[23]。或内因,或外因,或不内外因,致使“脾虚”或“脾困”皆可引起脾气散精障碍,血糖、膏脂等精微不得输布而异常蓄积,滞于营中,脂浊、糖浊由生,导致糖调节失衡、高脂血症、肥胖等代谢性疾病发生,日久浊邪闭阻血络,变证丛生,进一步造成动脉粥样硬化等病变。可见,脾是代谢性疾病的关键病位,脾虚运化无力及脾困运化失司导致的“脾不散精”是核心病理环节。脾功能失常导致精微物质异常转运布散,这与细胞内蛋白质不能正常装配转运而蓄积于内质网,从而引起多种酶、激素的合成及作用失调密切相关^[4,24],脾不散精与内质网功能异常密不可分;而饮食不节、情志失调、久病劳倦等是导致脾不散精的重要病因,这与饥饿、营养物质缺乏等应激因素影响内质网稳态、诱发内质网应激有相似之处。可见,从 ERS 入手探讨脾不散精病机在代谢性疾病中的分子生物学实质符合中医理论特点及临床实际,具有重要意义。

4 助脾散精法调节内质网应激治疗代谢性疾病

《素问·至真要大论篇》曰“伏其所主,而先其所因。”治疗代谢性疾病重在恢复脾的散精功能,而脾气散精的正常发挥有赖于充足的脾气运化水谷精微,脾阴濡润太阴脾土,通畅的脾络布散升清^[25-26]。补益脾土、通运脾络是助脾散精法的主要思路。“脾气宜健”“膏浊宜化”,治疗代谢性疾病当健脾气、滋脾阴以补益脾土,通脾络以散精化浊,从而全面恢复脾气散精环节的正常运行。临证可选取黄芪、人参等补脾益气之品令脾健得运;《素问·刺法论篇》曰“欲令脾实,……宜甘宜淡”,故宜选取甘淡滋润之品滋补脾阴^[27],如山药、天花粉、生地黄、白扁豆等,甘淡相合,滋而不腻,补中而不燥其津液,养阴而湿浊不生;佐以丹参、茯苓等通畅脾络、助脾布散,使中土得运,精微得布,灌溉四旁,邪无以生。

研究^[28-30]发现, ERS 是脾阴虚糖尿病大鼠脑组织变化的重要特征, 滋补脾阴法能干扰 PERK 信号途径调节模型大鼠皮质、下丘脑内质网应激, 抑制 JNK 活化提高学习记忆能力, 从而改善糖尿病认知功能障碍。多项研究发现, 健脾气、滋脾阴、通脾络以助脾散精可调节 ERS 治疗糖尿病、肥胖等代谢性疾病。如吕林等^[31-32]以香砂六君子汤为基础方的健脾方药能减少脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织 PERK、Bip 蛋白表达, 改善 UPR 以恢复内质网稳态; 高泓等^[33]采用补脾气、滋脾阴、通脾络之参芪复方能改善糖尿病小鼠主动脉内质网应激, 延缓动脉粥样硬化发展, 进而防治糖尿病大血管病变, 并通过基因芯片技术检测 ERS 相关通路基因表达, 证实其能下调热休克蛋白 5 (Hsp5)、caspase-12 表达, 上调 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl2) 蛋白、X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 表达^[34]; 郜婕等^[35]采用针刺肥胖大鼠三阴交、足三里穴可减少脂肪细胞磷酸化 PERK (p-PERK)、CHOP、Bcl2、caspase-12 表达, 改善肥胖机体内质网应激并进一步抑制细胞凋亡。

综上所述, 脾土健运、脾络通畅是脾气散精功能正常发挥的基础, ERS 作为研究助脾散精法治疗代谢性疾病作用机制的关键靶点, 是探讨脾气散精在代谢性疾病发生发展中分子生物学实质的较好切入点, 值得进一步研究。

5 小结

基于内质网与脾的相关性, 从内质网稳态入手有望阐释脾气散精环节调节机体代谢的科学内涵, 调节 ERS 相关分子信号通路可为中医药防治代谢性疾病提供新的研究思路。以此为窗口, 可进一步以 ERS 标志物为切入点进行中医脾藏象研究, 从亚细胞水平探讨脾气散精环节的现代医学实质, 并可探索 ERS 诱导剂建立脾虚证动物模型的可行性。调节 ERS 信号通路, 调控内质网内抗 ERS 蛋白, 恢复内质网稳态, 可为“助脾散精”中药复方治疗代谢性疾病的分子机制研究提供新的研究方向。

参考文献

- 王绵, 张力辉, 苏胜偶. 2018 年内分泌代谢疾病重要临床进展 [J]. 临床荟萃, 2019, 39(1): 33-40.
- FONSECA SG, BURCIN M, GROMADA J, et al. Endoplasmic reticulum stress in β -cells and development of diabetes [J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9(6): 763-770.
- TABAS I. The role of endoplasmic reticulum stress in the progression of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2010, 107(7): 839-850.
- 吕林, 王凤云, 唐旭东, 等. 基于内质网功能探讨“脾主运化”“脾主统血”的科学内涵 [J]. 中医杂志, 2015, 56(14): 1174-1177.
- 陈继业, 张萍. 脾主运化, 抑酶主运化: 论中医藏象理论脾的功能 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(15): 2029-2030.
- 施旭光, 王闽予, 吴美音, 等. 脾气虚证 4 种造模方法的比较研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(2): 196-199.
- 李聪, 谢鸣, 赵荣华. 肝郁-脾虚-肝郁脾虚证模型大鼠胰腺内、外分泌变化的比较观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(5): 729-732.
- HU LL, GAO YF, HE ZX. Comparative study on changes of digestive and absorptive functions in three different models of pi-deficiency syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2005, 25(9): 813-816.
- 张邦能, 张东鹏. 30 例脾虚型 2 型糖尿病患者唾液淀粉酶含量测定 [J]. 中医研究, 2012, 25(3): 20-22.
- XU C, BAILLY-MAITRE B, REED JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions [J]. J Clin Invest, 2005, 115(10): 2656-2664.
- GUAN BJ, KROKOWSKI D, MAJUMDER M, et al. Translational control during endoplasmic reticulum stress beyond phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α [J]. J Biol Chem, 2014, 289(18): 12593-12611.
- TSAI YC, WEISSMAN AM. The unfolded protein response, degradation from endoplasmic reticulum and cancer [J]. Genes Cancer, 2010, 1(7): 764-778.
- WANG Y, WU Z, LI D, et al. Involvement of oxygen-regulated protein 150 in AMP-activated protein kinase-mediated alleviation of lipid-induced endoplasmic reticulum stress [J]. J Biol Chem, 2011, 286(13): 11119-11131.
- MORISHIMA N, NAKANISHI K, TAKENOUCHI H, et al. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12 [J]. J Biol Chem, 2002, 277(37): 34287-34294.
- OYADOMARI S, ARAKI E, MORI M. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in pancreatic beta-cells [J]. Apoptosis, 2002, 7(4): 335-345.
- 闵敏. UPR 联合 SREBP-1c 在内质网应激致大鼠 NASH 形成中的作用及意义 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2009.
- 李鹤超, 陈莉明. 内质网应激对胰岛素抵抗和糖尿病的影响 [J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(5): 404-405.
- 杨燕丽, 向若兰, 孙琦. 内质网应激参与糖脂毒性引起的胰岛 β 细胞凋亡 [J]. 基础医学与临床, 2009, 29(12): 1337-1340.
- 赵海燕, 钱镭, 傅雪莲, 等. 高糖对胰岛 β 细胞增殖活

- 力、分泌功能及内质网应激相关分子表达的影响 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29(5): 487-491.
- [20] JIN M, IWAMOTO T, YAMADA K, et al. Effects of chondroitin sulfate and its oligosaccharides on toll-like receptor-mediated IL-6 secretion by macrophage-like J774.1 cells [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2011, 75(7): 1283-1289.
- [21] TANG H, SUN Y, SHI Z, et al. YKL-40 induces IL-8 expression from bronchial epithelium via MAPK (JNK and ERK) and NF- κ B pathways, causing bronchial smooth muscle proliferation and migration [J]. J Immunol, 2013, 190(1): 438-446.
- [22] WERSTUCK GH, KHAN MI, FEMIAG, et al. Glucosamine-induced endoplasmic reticulum stress is associated with accelerated atherosclerosis in a hyperglycemic mouse model [J]. Diabetes, 2006, 55(1): 93-101.
- [23] 郑贵力, 王煦, 王绵之. 王绵之教授治疗高脂血症学术思想及经验 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(2): 48-50.
- [24] 吕林, 唐旭东, 王凤云, 等. 基于内质网应激角度探讨中医脾虚本质 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 819-823.
- [25] 隋华, 战丽彬, 黄一卓. 脾阴学说发展中医文献源流探析 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 39-42.
- [26] 吴以岭. 以络病理论为指导从“脾”论治 2 型糖尿病研究: 消渴病从脾论治探讨 [J]. 北京中医药, 2016, 35(6): 507-509.
- [27] 王棉娟. 浅谈缪希雍吴澄张锡纯三家治脾阴虚用药特色 [J]. 四川中医, 2012, 30(2): 43-44.
- [28] 战丽彬, 林海燕, 宫晓洋, 等. 滋补脾阴方药对脾阴虚痴呆大鼠脑组织内质网应激影响的研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2011, 13(6): 993-998.
- [29] 梁丽娜, 战丽彬, 胡守玉, 等. 糖尿病脾阴虚大鼠下丘脑内质网应激及滋补脾阴方药调节作用研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(8): 519-523.
- [30] 梁丽娜, 战丽彬, 胡守玉, 等. 滋补脾阴方药调节自噬增加内质网应激改善脾阴虚糖尿病认知功能障碍机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3205-3207.
- [31] 吕林, 王凤云, 唐旭东, 等. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织 PERK 蛋白表达及脾虚一号方干预作用 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 3963-3967.
- [32] 吕林, 王凤云, 唐旭东, 等. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织 GRP78/BiP 蛋白表达及脾虚 1 号方干预研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1): 54-59.
- [33] 高泓, 何力, 谢春光, 等. 参芪复方中活血组分早期应用调控 KKAy 小鼠糖尿病大血管病变内质网应激相关基因的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1547-1551.
- [34] 张帅. 参芪复方中活血组分早期调控 KKAy 小鼠主动脉内质网应激的实验研究 [J]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [35] 郜婕, 唐成林, 刘仁建, 等. 不同强度电针对肥胖大鼠附睾脂肪细胞内质网应激的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(2): 354-357.

Discussion on the Method of Promoting Spleen and Dispersing Essence to Regulate Endoplasmic Reticulum Stress in the Treatment of Metabolic Diseases Based on the Theory of Spleen *Qi* Dispersing Essence

LENG Yulin, LIU Xiaoke, ZHU Jianwei, GAO Hong, ZHOU Xiujuan, XIE Chunguang, FU Xiaoxu

The Affiliate Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610075

ABSTRACT Endoplasmic reticulum is the core organelle of metabolic activities, and endoplasmic reticulum stress is an important part of metabolic diseases. “Spleen *Qi* dispersing essence” is a generalization of spleen’s participation in material metabolism. If the spleen cannot disperse essence, it’s not allowed to transport the essence. Essence will gather into turbidity and shut off the collaterals. Changing syndromes will thrive, leading to metabolic disorder and injury to multiple organs. Spleen health and spleen vessel patency is the basis of playing the role of “spleen *Qi* to dispersing essence”. Tonifying spleen and dredging collaterals of spleen are to promote the main treatment ideas of “spleen *Qi* to dispersing essence”. The spleen system of traditional Chinese medicine is closely related to the function of endoplasmic reticulum. “Spleen could not dispersing the essence” is the core pathogenesis of metabolic disease. Based on the theory of “spleen *Qi* dispersing essence”, this paper discussed the mechanism of promoting spleen and dispersing essence method in regulating endoplasmic reticulum stress and restoring endoplasmic reticulum homeostasis in the treatment of metabolic diseases.

Keywords spleen *Qi* dispersing essence; endoplasmic reticulum stress; metabolic diseases; method of promoting spleen dispersing essence

(收稿日期: 2019-10-09; 修回日期: 2020-01-06)

编辑: 王利菊