

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.05.009

思路与方法

从“亢害承制”理论探讨糖脂毒性下
 β 细胞损伤及其 ceRNA 调控网络

曹泽标, 刘闯, 王保华, 李赛美*

广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市机场路 12 号, 510405

摘要 “亢害承制”理论是中医学认识人体生理制化、病理失衡及指导调变用药的重要法则。该理论可以概括糖脂与胰岛 β 细胞之间“亢而自制免其害”的相辅相成生理良性循环,也可以阐明“亢而失制受其害”的糖脂毒性下胰岛 β 细胞损伤的病理恶性循环,并与“lncRNA/circRNA 克 miRNA, miRNA 克 mRNA, lncRNA/circRNA 生 mRNA”的 ceRNA 生克制化网络相似。在这一认识指导下,2 型糖尿病可采取祛邪制“亢”和扶正防“害”的思路进行临床治疗和科学研究。

关键词 亢害承制; 糖脂毒性; 胰岛 β 细胞损伤; ceRNA 网络

2 型糖尿病是多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,是临床常见病、多发病,已成为严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。2 型糖尿病发生发展主要归因于胰岛 β 细胞进行性缺陷,而糖脂毒性诱导的胰岛 β 细胞损伤是导致 β 细胞功能进行性缺陷的主要原因^[1]。近年研究表明,糖脂毒性下 β 细胞损伤与 ceRNA 调控网络关系密切^[2]。本文从中医学“亢害承制”理论探讨糖脂毒性下胰岛 β 细胞损伤及 ceRNA 网络,并提出中医药干预思路,以期为该领域研究提供理论支持。

1 亢害承制理论

亢害承制理论首见于《黄帝内经》。《素问·六微旨大论篇》云“亢则害,承乃制,制则生化,外列盛衰,害则败乱,生化大病”,指的是五行中一行亢盛时,必随之有制约,以防止亢而为害,从而维持平衡协调,推动事物间稳定有序的变化和发展。五行相生相克是不可分割的两个方面:没有生,就没有事物的发生发展;没有克,就不能维持事物间的正常协调关系。必须生中有克,克中

有生,相反相成,才能维持事物间平衡协调,促进稳定有序的变化和发展。此即《类经图翼》言:“盖造化之机,不可无生,亦不可无制。无生则发育无由,无制则亢而为害。”

人体生命活动也离不开生化和制约并存的调节机制。中医学认为,人体的各项生理活动相互联系、相互作用,维持着动态的协调平衡。正如《素问·天元纪大论篇》云“形有盛衰,谓五行之治,各有太过不及也。故其始也,有余而往,不足随之,不足而往,有余从之。”元代王履对亢害承制理论阐发尤深,在《医经溯洄集》中专列“亢则害、承乃制论”,认为亢则害承乃制是造化之枢纽,而且“亢则害、承乃制之道,盖无往而不然也”。同时遵《素问·六微旨大论篇》中“非其位则邪,当其位则正,邪则变甚,正则微”之道,认为“亢而自制”是人体生理活动协调统一的内在机制;若亢而不能自制则发而为病,故当“高者抑之,下者举之,化者应之,变者复之”(《素问·气交变大论篇》),可借汤液、针石、导引之法助之,制其亢而除其害。可见,随着历代《黄帝内经》注家及医家对于“亢害承制”理论的论述、发挥,使之内涵逐渐深化,从古代运气理论逐渐演变为中医理论体系中认识人体生理、病理及指导治疗用药的重要法则^[3]。

基金项目: 国家自然科学基金(81803958); 国家重点学科(211020030104); 广东省科技计划(2014A020221036); 广东省教育厅青年创新人才项目(2016KQNCX021); 广州市科技计划项目(201607010317, 201804010277); 广东省名中医传承工作室建设项目

* 通讯作者: lsm@gzucm.edu.cn

2 从亢害承制理论阐述糖脂毒性下胰岛 β 细胞损伤的过程

研究^[4]发现,胰岛 β 细胞功能衰退在血糖升高之前已经存在,在糖尿病诊断时,胰岛 β 细胞功能已下降 50%,且 6 年后进一步直线下降 15%。糖脂毒性是指过量的葡萄糖和脂质对胰岛 β 细胞造成的毒性损伤。研究^[5-7]表明,慢性糖脂毒性是诱发和加重 2 型糖尿病的主要因素。糖脂毒性作用初期,机体自身可以通过胰岛 β 细胞代偿来缓解环境压力。随着糖脂毒性的持续作用,机体自身代偿功能会逐渐下降或消失,进而出现胰岛 β 细胞凋亡、去分化、转分化及增殖抑制等。胰岛 β 细胞凋亡和增殖抑制可以使 β 细胞数量减少;去分化使成熟的胰岛 β 细胞退变为内分泌前体细胞,丧失分泌胰岛素功能;转分化使胰岛 β 细胞转化成其他类型的胰岛细胞如 α 、 δ 及 PP 细胞,使体内胰岛素合成减少,而胰高血糖素分泌增加,这些最终导致血糖升高,形成 2 型糖尿病。糖尿病的发生又会加重高血糖和高血脂,形成恶性循环。随着病情进展,机体的其他器官也受到糖脂毒性的作用,引起糖尿病并发症的发生。

糖脂毒性下胰岛 β 细胞损伤的病理生理过程,即是中医“亢害承制”理论在 2 型糖尿病中的具体体现。生理状态下:血糖升高(亢),刺激胰岛 β 细胞增加胰岛素分泌,使血糖保持正常范围(自制),从而维持胰岛 β 细胞正常的增殖、分化周期及表型。正常的胰岛 β 细胞可以合成和分泌胰岛素,制约血糖的升高。如此形成亢而自制免其害的良性循环。病理状态下:血糖升高(亢),胰岛素分泌失代偿(失制),血糖仍然维持较高水平,产生糖脂毒性,损害胰岛 β 细胞,发生凋亡、去分化、转分化及增殖抑制(害)。最终导致胰岛 β 细胞质和量的下降,合成和分泌胰岛素功能减退,从而使高血糖持续,糖脂毒性加深,胰岛 β 细胞损伤进一步加重。如此形成亢而失制受其害的恶性循环。此时需要借助外界干预,如胰岛素、降糖药物,体内外合力使高血糖恢复正常或合适范围(内外合制其亢),减轻甚至解除糖脂毒性,改善胰岛 β 细胞生存状态及分泌功能(除其害)。如果此时能配合控制饮食,维持良好的生活方式,那么有可能使血糖在相当长时期内维持正常或合适范围。如此则改恶性循环为良性循环,达到亢而外内合制除其害的目的。

3 亢害承制理论与 ceRNA 网络调控理论相似

人类基因组中有 3~5 万个蛋白质编码基因,仅占人类基因组约 2%^[8],剩下约 98% 的基因组区域大部分转录为非编码 RNA。长链非编码 RNA (lncRNA)、环状 RNA (circRNA) 和微小 RNA (miRNA) 属于调节性非编码 RNA,在基因表达调控,细胞增殖、分化、凋亡等过程中起到关键作用^[8-9]。lncRNA、circRNA、miRNA 对靶基因 (mRNA) 的调控并非只是线性的,还可以形成网络结构。2011 年,哈佛医学院 Salmena 等^[10]提出了竞争性内源 RNA (ceRNA) 调控基因表达的假说,认为通过 miRNA 应答元件,ceRNA 能形成一种大规模调控网络,即 lncRNA、circRNA、mRNA 和其他类型的 RNA,它们可以作为天然的 miRNA 海绵,通过共同竞争一个或多个 miRNA 结合位点来抑制其他 RNA 的功能。其中,往往是 lncRNA/circRNA 和 mRNA 作为 ceRNA, lncRNA/circRNA 通过与 miRNA 的结合来降低 miRNA 对 mRNA 的负调控,促进 mRNA 的表达,这便是 lncRNA/circRNA ceRNA 网络。研究^[11-13]显示,多种 lncRNA/circRNA、miRNA 和 mRNA 可通过形成 ceRNA 网络,在调控糖脂毒性下胰岛 β 细胞损伤过程中发挥重要作用。Zhu 等^[14]研究发现,长链非编码 RNA 母系表达基因 3 (lncRNA-MEG3) 可通过竞争性海绵吸附 miR-214,解除 miRNA-214 对活化转录因子 4 (ATF4) 的负调控,进而促进 ATF4 介导的叉头转录因子 O 亚族 1 (FoxO1) 表达,改善糖代谢。并且 miR-21 的过度表达可加快胰岛 β 细胞的凋亡,而 lncRNA MEG3 可以作为 ceRNA 竞争性结合 miR-21,解除 miR-21 对下游靶基因的负调控^[12-13]。Sebastiani 等^[14]报告了高糖环境下去分化胰岛细胞的 miRNA 表达谱分析,发现去分化后 13 个上调,110 个下调,miRNA-302 簇基因参与了人胰岛细胞的体外去分化,而长链非编码 RNA 心肌梗死相关转录本 (lncRNA MIAT) 可以抑制 miR-302,影响 miR-302 下游靶基因的表达。Lin 等^[14]构建了一个包含 98 个 mRNAs, 86 个 miRNAs 和 167 个 lncRNAs 的 2 型糖尿病 ceRNA 网络,并验证了长链非编码 RNA 核富集转录体 1 (lncRNA NEAT1) 可以通过海绵吸附 miR-481b,促进哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号靶蛋白 mLST8 的转导。Huang 等^[17]研究表明, lncRNA Gm10451 通过结合 miR-338-3p,减轻其对 PTIP 的靶向抑制,

从而促进诱导多潜能干细胞 (iPSCs) 衍生的 β 样细胞分化, 具有潜在改善糖脂诱导的 β 细胞去分化功能。Xu 等^[18]证实, circRNA 小脑变性相关蛋白 1 反义转录物 (circRNA Cdr1as) 可以通过与肌球蛋白 VIIa 和 Rab 蛋白相互作用蛋白 (Myrip)、人配对盒基因 6 (Pax6) 竞争结合 miR-7, 改善糖尿病胰岛 β 细胞功能, 促进胰岛素产生和分泌。

ceRNA 网络体现了生化制衡的思维, 与中医“亢害承制”理论不谋而合。在 lncRNA/circRNA ceRNA 网络中, miRNA 负向调控 mRNA, 而 miRNA 又可被 lncRNA/circRNA 海绵吸附以减轻其对 mRNA 的制约, 从而维持 mRNA 的正常表达, mRNA 的正常表达使得机体功能良好, 反过来又可以维持 lncRNA/circRNA 在合理水平。具体来看, miRNA 可以降低 mRNA 的含量, 而 lncRNA/circRNA 可以使游离的 miRNA 减少。这样便构成了 lncRNA/circRNA 克 miRNA, miRNA 克 mRNA 的关系, 使得 lncRNA/circRNA 与 mRNA 发展为同消长的相生关系, 最终形成了“lncRNA/circRNA 克 miRNA, miRNA 克 mRNA, lncRNA/circRNA 生 mRNA”的 lncRNA/circRNA-miRNA-mRNA 生克制化网络。正是由于存在这样的自制机制, 使得相关基因、分子表达稳定、有序, 机体功能平衡、协调。当在各种病理刺激下, 如 miRNA 过表达时 (亢), 可降低 mRNA 的表达, 胰岛素合成和分泌功能失调 (害), 而机体通过上调 lncRNA/circRNA 转录来吸附 miRNA, 使游离 miRNA 含量减少, 制约 miRNA 对 mRNA 的下调 (制), 从而恢复胰岛素基因的正常表达, 使胰岛素合成和分泌有条不紊地进行。

4 中医药干预思路

中医药治疗强调整体观, 中药复方具有多成分、多靶点的特点, 与糖脂毒性下胰岛 β 细胞损伤及 lncRNA/circRNA ceRNA 网络调控的多层次、多水平相一致。因此, 基于亢害承制理论对糖脂毒性下胰岛 β 细胞损伤及其 lncRNA/circRNA ceRNA 调控网络的干预思路主要包括祛邪制亢和扶正防害两方面。

一方面, 要抓住亢害的核心——糖脂毒性及相关促胰岛 β 细胞损伤因子, 从邪正对立 (糖脂毒性与胰岛 β 细胞) 角度, 主以祛邪制亢, 通过降低血糖血脂, 解除糖脂毒性, 增强促胰岛 β 细胞损伤因子相关 miRNA 的表达和抑制上游 lncRNA/

circRNA 对 miRNA 的海绵吸附, 进而加强 miRNA 对下游促胰岛 β 细胞损伤因子的负向调控, 从而缓解胰岛 β 细胞负荷及降低促胰岛 β 细胞损伤因子水平, 最终减少糖脂毒性下胰岛 β 细胞凋亡、去分化、转分化, 并使去分化的胰岛 β 细胞再分化。另一方面, 也要配以扶正防害之法。把握“务在先安未受邪之地”和促进胰岛 β 细胞增殖的方向, 通过下调促胰岛 β 细胞活力因子相关 miRNA 的表达和上调 lncRNA/circRNA 对 miRNA 的海绵吸附, 从而解除 miRNA 对下游促胰岛 β 细胞活力因子的负向调控, 保护既有的成熟胰岛 β 细胞免遭毒害并增加胰岛 β 细胞数量, 增强其合成和分泌胰岛素的能力, 达到降低血糖、防止病情进展的目的, 即所谓扶正以助祛邪。

在具体组方用药时, 可以在中医药理论指导下, 基于亢害承制理论对糖脂毒性下胰岛 β 细胞损伤及其 lncRNA/circRNA ceRNA 网络的认识和研究, 适当选用一些既符合中医辨证, 又具有保护糖脂毒性下胰岛 β 细胞功能, 改善 lncRNA/circRNA ceRNA 调控网络的方药, 使患者无论从宏观表现, 还是微观病理生理及深层调控机制, 都呈现出生克有序、制化有度、阴平阳秘的稳态。

5 小结

基于中医亢害承制理论, 可以较好地阐明糖脂毒性下胰岛 β 细胞损伤的病理生理过程和现代医学 ceRNA 调控网络。未来可以在此基础上进一步从整体和细胞水平正反多方面研究中医药保护胰岛 β 细胞功能的 lncRNA/circRNA ceRNA 调控机制, 从而明确中医药保护胰岛 β 细胞功能的作用靶点和调控环节, 并与临床相互促进, 相辅相成。

参考文献

- [1] POITOUT V, ROBERTSON RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(3): 351-366.
- [2] KONG X, LIU CX, WANG GD, et al. LncRNA LEGLT-BC functions as a ceRNA to antagonize the effects of miR-34a on the downregulation of SIRT1 in glucolipotoxicity-induced ins-1 beta cell oxidative stress and apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019; 4010764. doi: 10.1155/2019/4010764.
- [3] 李永乐, 翟双庆. 《黄帝内经》“亢害承制”理论演进研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(5): 585-586, 589.
- [4] U. K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years'

- therapy of type II diabetes: a progressive disease. U. K. Prospective Diabetes Study Group [1]. *Diabetes*, 1995, 44 (11): 1249-1258.
- [5] IMAI Y, COUSINS RS, LIU S, et al. Connecting pancreatic islet lipid metabolism with insulin secretion and the development of type 2 diabetes [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019. doi: 10.1111/nyas.14037.
- [6] POITOUT V, ROBERTSON RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(3): 351-366.
- [7] STEIN LD. Human genome: end of the beginning [J]. *Nature*, 2004, 431(7011): 915-916.
- [8] ANASTASIADOU E, JACOB LS, SLACK FJ. Non-coding RNA networks in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18 (1): 5-18.
- [9] CHIPMAN LB, PASQUINELLI AE. miRNA targeting: Growing beyond the seed [J]. *Trends Genet*, 2019, 35 (3): 215-222.
- [10] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358.
- [11] ZHU X, LI H, WU Y, et al. lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance by serving as a competing endogenous RNA of miR-214 to regulate ATF4 expression [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 345-357.
- [12] BACKE MB, NOVOTNY GW, CHRISTENSEN DP, et al. Altering β -cell number through stable alteration of miR-21 and miR-34a expression [J]. *Islets*, 2014, 6(1): e27754.
- [13] HUANG P, HUANG FZ, LIU HZ, et al. lncRNA MEG3 functions as a ceRNA in regulating hepatic lipogenesis by competitively binding to miR-21 with LRP6 [J]. *Metabolism*, 2019, 94: 1-8. doi: 10.1016/j.metabol.2019.01.018.
- [14] SEBASTIANI G, GRIECO GE, BRUSCO N, et al. MicroRNA expression analysis of in vitro dedifferentiated human pancreatic islet cells reveals the activation of the pluripotency-related MicroRNA cluster miR-302s [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4), pii: E1170. doi: 10.3390/ijms19041170.
- [15] ALIPOOR FJ, ASADI MH, TORKZADEH-MAHANI M. MIAT lncRNA is overexpressed in breast cancer and its inhibition triggers senescence and G1 arrest in MCF7 cell line [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 6470-6481.
- [16] LIN Z, LI X, ZHAN X, et al. Construction of competitive endogenous RNA network reveals regulatory role of long non-coding RNAs in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3204-3213.
- [17] HUANG Y, XU Y, LU Y, et al. lncRNA Gm10451 regulates PTIP to facilitate iPSCs-derived β -like cell differentiation by targeting miR-338-3p as a ceRNA [J]. *Biomaterials*, 2019, 216: 119266. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119266.
- [18] XU H, GUO S, LI W, et al. The circular RNA Cdr1as, via miR-7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12453. doi: 10.1038/srep12453.

Islet β -cell Injury and Its ceRNA Network under Glycolipid toxicity based on Theory of “Harmful Hyperactivity and Responding Inhibition”

CAO Zebiao, LIU Chuang, WANG Baohua, LI Saimei

The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405

ABSTRACT The theory of “harmful hyperactivity and responding inhibition” is an important rule for traditional Chinese medicine (TCM) to understand the physiological and pathological imbalance of human body and to guide the use of drugs. This theory could summarize the physiological virtuous cycle of “hyperactivity and self-control to avoid harm” between glycolipid and islet β cells, and could also clarify the pathological vicious circle of islet β cell injury under glycolipid toxicity. It coincides with the ceRNA network of “lncRNA/circRNA restricting miRNA, miRNAs restricting mRNA, lncRNA/circRNA Promoting mRNA”. Under the guidance of this understanding, type 2 diabetes can be treated with the idea of dispelling pathogenic factor to control hyperactivity, and supporting the vital *qi* to control harm for clinical treatment and scientific research.

Keywords harmful hyperactivity and responding inhibition; glycolipid toxicity; islet β -cell injury; ceRNA network

(收稿日期: 2019-07-10; 修回日期: 2019-11-29)

编辑: 王利芬