

从“脾主运化”理论探讨膏脂转输与胆固醇逆向转运

贾连群 杨关林* 张 哲 张 林 张会永 杜 莹 曹 媛

(辽宁中医药大学中医藏象理论及应用省部共建教育部重点实验室, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路 79 号, 110847)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(201133CB531704); 国家自然科学基金

青年基金资助项目(81202834); 辽宁省高等学校杰出青年学者成长计划资助项目(LJQ2011100);

中国博士后科学基金特别资助项目(201104611)

* 通讯作者: yang_guanlin@163.com

[摘要] 从脾主运化理论探讨脾失健运膏脂转输异常与胆固醇逆向转运(RCT)的关系。脾主运化, 为精微运化之枢纽, 血脂亦由脾运化水谷而生成, 并依赖脾的转输功能布散周身, 其中胆固醇从外周细胞逆向转运至肝脏的过程必然依赖于脾的运化和转输。脾虚气弱则脾失健运, RCT 途径受阻。

[关键词] 脾主运化; 膏脂; 胆固醇逆向转运; 高密度脂蛋白亚类

藏象理论是中医基础理论的核心内容之一。脾属土居中焦, 为脏腑之本、后天之本。脾主运化, 为精微运化之枢纽, 血脂亦由脾运化水谷而生成, 并依赖脾的转输功能布散周身。现代医学认为, 血脂代谢异常是动脉粥样硬化(AS)、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的病理生理基础, 胆固醇逆向转运(RCT)障碍是血脂代谢紊乱的重要环节。从中医病机切入, 深入理解脾虚失运膏脂转输异常与 RCT 障碍的关系, 对丰富“脾主运化”理论内涵具有重要意义。

1 “脾主运化”与膏脂代谢

膏脂, 亦称为“脂膏”。东汉许慎在《说文解字》中解释为:“膏, 肥也, ……戴角者, 脂, 无角者, 膏”。中医认为, 膏脂在人体属于正常津液的一部分, 早在《黄帝内经》中已明确阐述了膏脂的生成及其作用。《灵枢·五癯津液别》曰:“五谷之津液和合而为膏者, 内渗于骨空, 补益脑髓, 而下流于阴股。”张景岳曰:“膏, 脂膏也。津液和合为膏, 以填补骨空之中, 则为脑为髓, 为精为血。”说明膏脂随血而循脉上下, 敷布全身以濡润滋养五脏六腑、四肢百骸, 是人体生命活动的重要物质^[1]。可见从生理学角度, 中医学中膏脂与现代医学所谓之血脂在涵义上颇相一致。

膏脂代谢虽与五脏六腑皆有关系, 但与脾的关系最为密切。“脾主运化”, 为后天之本, 气血生化之源。《素问·灵兰秘典论》云:“脾胃者, 仓廪之官, 五味出焉。”《素问·经脉别论》曰:“饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, ……水精四布, 五经并行。”张志聪的《黄帝内经灵枢集注》云:“中焦之气, 蒸津

液, 化其精微, ……溢于外则皮肉膏肥, 余于内则膏肓丰满。”《中西汇通医经精义》曰:“脾生脂膏”, “脂脾所司”, 说明膏脂来源于中焦, 由脾运化水谷而生成, 并依赖脾的转输功能布散周身, 以濡润滋养五脏六腑、四肢百骸。

2 脾虚失运, 膏脂转输障碍为高脂血症的关键病机

人体需要适量的膏脂以充养形体, 但过多的膏脂又可导致疾病的发生, 正如《素问·异法方宜论》中说:“其民华食而脂肥, 故邪不能伤其形体, 其病生于内”。膏脂的生成与转化皆有赖于脾的健运, 国医大师王绵之教授认为, 脾虚气弱, 失其“游溢精气”和“散精”之职, 膏脂转输、输布亦不利, 滞留营中, 形成高脂血症^[2]。周学文等^[3]也认为, 脾胃虚弱无力, 运化失常, 水谷精微失于输布, 易致膏脂转输障碍而成血脂异常。经脉中的膏脂属于水谷精微的一部分, 脾虚气弱, 健运失司, 水谷精微(包括膏脂)不归正化, 水湿内生, 聚而为痰, 瘀阻络脉, 成痰瘀阻络之势, 日久导致 AS 等心脑血管疾病的发生。由此可见, 膏脂转输与脾的运化功能密切相关, 脾虚运化功能失常是导致血脂异常的关键病机。现代医学认为, 血脂代谢异常是 AS 相关疾病的重要病理基础, RCT 障碍是血脂紊乱的关键环节。

3 脾虚失运, 膏脂转输障碍与 RCT

3.1 脾虚失运, 膏脂转输障碍与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)代谢

张晔等^[4]认为, 脾虚散精不利, 血脂化生为痰浊, 致使生理之膏脂转化为病理之膏脂, 临床表现为血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白

胆固醇(LDL-C)升高,HDL-C降低等。当前的临床和实验研究已证实,脾失健运膏脂转输障碍与血脂异常和AS发生密切相关。林炳辉等^[5]研究发现,中老年人脾虚与血脂紊乱关系密切,尤其是TC水平,TC越高,HDL-C、HDL-C/TC比值越低,越倾向于脾虚证。杨秀捷等^[6]报道,高脂血症中医辨证分型中以脾虚和痰瘀互阻型血清脂蛋白谱异常出现率最高。现代实验研究结果提示,以调整脾虚为要,健脾、消痰、化瘀法可降低血清TC、TG,升高HDL-C水平,通过促进HDL-C成熟代谢从而进一步降低TC水平。梁东辉等^[7]进一步通过临床实践证实,血清HDL-C代谢异常与中医脾虚证相关,表现为脾虚组高脂血症患者不仅HDL-C总量显著低于非脾虚组,而且HDL-C成熟代谢亦出现异常。可见脾失健运膏脂转输障碍与HDL-C代谢密切相关。

3.2 HDL-C通过亚类成熟递变完成RCT

HDL-C是迄今发现唯一具有抗AS作用的保护性脂蛋白,大量流行病学资料已证实,血清HDL-C水平与AS的发生和严重程度呈负相关,低HDL-C是冠心病等AS相关性疾病的独立危险因素。HDL-C通过多种机制发挥其抗AS作用,其中一个重要的机制是HDL-C参与RCT,将周围细胞(包括动脉壁细胞)内过剩的胆固醇移出并转运至肝脏进行转化、清除。HDL-C是颗粒大小、密度、电泳迁移率、组成及功能极不均匀的一类脂蛋白,可分为pre β_1 -HDL、pre β_2 -HDL、HDL_{3c}、HDL_{3b}、HDL_{3a}、HDL_{2a}、HDL_{2b}等亚类,通过pre β -HDL $\rightarrow$ HDL₃ $\rightarrow$ HDL₂的递变代谢过程而逐渐成熟。新生小颗粒及盘状的pre β -HDL含少量的apoAI和极性脂质,主要介导胆固醇的流出,成熟大颗粒及球状的HDL₂则含较多的apoAI和胆固醇,与细胞胆固醇的酯化、转运及清除有关。新生小颗粒不断摄取胆固醇等而变为大颗粒,因此,HDL-C成熟代谢过程实质上就是RCT的过程。

近年研究显示,HDL-C亚类分布与AS具有更强的相关性。Barter等^[8]证实,小颗粒HDL-C亚类显著增加冠心病发生的危险,而大颗粒HDL-C亚类则会使冠心病发生的危险明显降低。Asztalos等^[9]的研究报道,大颗粒HDL_{2b}含量每增加1mg/dl会使冠心病的发病率降低26%。流行病学调查表明,HDL-C水平每降低1%,冠心病发病率则降低1%~2%。因此,血浆HDL-C亚类分布及其含

量变化被认为是评价高脂血症、AS、冠心病危险性及其严重程度更为直观深入的指标。

4 外周细胞胆固醇流出及肝细胞胆固醇摄取是RCT最重要的两个环节

4.1 外周细胞胆固醇流出是RCT途径的初始步骤

巨噬细胞、内皮细胞、动脉平滑肌细胞、成纤维细胞等细胞内游离胆固醇和磷脂经ATP结合盒转运子A1(ABCA-1)转运至细胞外,与贫脂或无脂的apoA-1结合,组装成新生圆盘形小颗粒HDL亚类(NascentHDL)。NascentHDL不断接受周围细胞移出的游离胆固醇,在HDL-C分子内胆固醇经卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)酯化为胆固醇酯(CE)。CE转移到HDL-C颗粒内部后,逐渐形成成熟球形大颗粒HDL-C亚类(MatureHDL),同时将携带的胆固醇运送至肝脏代谢^[24]。细胞膜上存在的另外两种胆固醇转运蛋白CD36和ABCG1则主要负责将胆固醇转运到富含脂类的大颗粒HDL-C上^[10]。

4.2 肝脏摄取胆固醇是RCT过程的终末环节

CE在胆固醇酯转运蛋白(CETP)的作用下,从HDL-C转运至LDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)和中间密度脂蛋白胆固醇(IDL-C),通过低密度脂蛋白受体(LDL-R)进入肝脏代谢^[11]。HDL-C内剩余CE则被肝细胞表面存在的HDL受体—B类I型清道夫受体(SR-BI)选择性摄取。HDL-C转运外源性胆固醇的过程是在LCAT、CETP、肝脂酶(HL)和胆固醇酯转运蛋白(CETP)等多种血清因子、脂蛋白、酶及受体的参与下而完成的^[12]。HDL-C亚类成熟代谢与LDL-R、SR-BI、LCAT、HL等的活性密切相关。

HDL-C主要通过RCT途径发挥抗AS作用,并借此完成HDL-C亚类从新生小颗粒到成熟大颗粒的递变。临床及实验研究均提示,仅仅升高HDL-C水平并不是针对HDL-C为治疗靶点的最佳目标,新的治疗方法应是以促进RCT和HDL-C成熟代谢为目标。因此,对HDL-C及其亚类的结构、功能、生理机制的研究有重要的意义,特别是研究HDL-C各亚类分布与AS性心脑血管疾病的关系将对今后临床治疗和新药研发产生巨大的影响。近年来,国外学者已针对HDL-C亚类和RCT途径为靶点开展了大量AS性疾病机制探讨及抗AS药物研发等相关工作。但目前在中医学理论指导下,深

入至 HDL-C 亚类水平探讨脾失健运膏脂转输障碍对脂质代谢及 AS 性疾病发生的影响及其机理的研究鲜有报道。

脾虚气弱则脾失健运, RCT 途径受阻, HDL-C 亚类动态平衡改变及分布异常, 这可能是血脂异常导致 AS 等心脑血管疾病发生的微观病理基础及分子生物学依据。

参考文献

- [1] 许志效, 罗增刚. 膏脂精微概念与脂凝、脂结关系[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(12): 1109.
- [2] 郑贵力, 王煦. 王绵之教授治疗高脂血症的学术思想及经验[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(2): 48-50.
- [3] 周学文, 陈民, 李曦明, 等. 血脂异常中医病因病机探讨[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(2): 197-198.
- [4] 张晔, 梁东辉, 李小敏, 等. 冠心病痰瘀辨证分型与血清脂蛋白动态平衡关系的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(1): 9-10.
- [5] 林炳辉, 方素钦, 叶盈, 等. 中老年人脾肾虚证实质的探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(1): 33-36.
- [6] 杨秀捷, 张晨, 赵冰. 从脾论治高脂血症 60 例临床观察[J]. 北京中医, 2006, 25(1): 11-13.
- [7] 梁东辉, 陈允钦, 吴鹏, 等. 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的新认识[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(12): 22-24.
- [8] Barter P. Metabolic abnormalities: high-density lipoproteins[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2004, 33(2): 393-403.
- [9] Asztalos BF, Horvath KV, Kajinami K, et al. Apolipoprotein composition of HDL in cholesteryl ester transfer protein deficiency[J]. J Lipid Res, 2004(3), 45: 448-455.
- [10] Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation[J]. Cell Metab, 2005, 1(2): 121-131.
- [11] Lee JM, Choudhury RP. Prospects for atherosclerosis regression through increase in high-density lipoprotein and other emerging therapeutic targets[J]. Heart, 2007, 93(5): 559-564.
- [12] 曹保卫, 吴鹏, 覃学美, 等. 高密度脂蛋白及其亚类与冠心病[J]. 心脏杂志, 2009, 21(5): 748-752.

(收稿日期: 2013-05-03; 修回日期: 2013-07-05)

[编辑: 黄 健]

东华原医疗——

浓缩收膏包装机组 膏方生产全自动



东华原医疗

DONGHUAYUAN MEDICAL

提供从中药材到膏滋包装成品多种“一站式”解决方案



北京东华原医疗设备有限公司 www.donghuayuan.com 400-888-0258 800-810-0359