

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.17.007

从“气火失衡”与铁死亡的相关性 探讨2型糖尿病的发病

申鑫惠, 安继仁, 杨宇峰, 王庆峰, 张瀚文, 于嘉祥, 周城, 张晖, 关明丹, 石岩✉

辽宁中医药大学, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路79号, 110847

[摘要] 铁死亡是一种铁依赖性的新型细胞程序性死亡方式,其特征是铁沉积与脂质过氧化的积累。越来越多的研究发现铁死亡与2型糖尿病(T2DM)的发病机制密切相关。阴火理论是李杲脾胃学说的重要内容,气火失衡、阴火内生是T2DM的主要病机。铁代谢异常可能是T2DM阴火内生的重要前提,氧化应激是T2DM气火失衡的具体表现,活性氧(ROS)是气火失衡的终产物,脂质过氧化物是T2DM阴火内生的病理产物。从铁代谢、氧化应激、脂质过氧化等角度探讨T2DM气火失衡、阴火内生的病理机制,有助于丰富阴火理论的现代内涵,也有益于中医药靶向阻击铁死亡以精准化防治T2DM。

[关键词] 2型糖尿病;铁死亡;阴火;气火失衡;氧化应激;脂质过氧化

2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)是影响人类生命健康的主要慢性代谢障碍性疾病。根据2019年国际糖尿病联合会的统计,全球有4.63亿人患有糖尿病,其中我国更是高达1.164亿人,糖尿病已成为威胁人类身心健康的世界性公共卫生问题^[1]。T2DM的发病机制复杂,其中氧化应激在T2DM发生、发展的整个过程中发挥了重要作用。高血糖可诱发大量线粒体活性氧(ROS)产生,导致体内氧化和抗氧化系统平衡被破坏,从而引起氧化应激反应^[2]。T2DM可归属于中医学“消瘴”“脾瘴”等范畴。现代越来越多医家认识到脾胃受损、元气匮乏所导致的气火失衡在T2DM发病机制中的重要地位^[3-4]。

铁死亡是一种以铁依赖性脂质过氧化物的积累为特征的调节性细胞死亡,其与细胞内的脂代谢、铁代谢、氨基酸代谢关系密切^[5]。有研究^[6]认为,铁、脂质、氨基酸等属于中医学水谷之精的范畴。所谓“物生谓之化”(《素问·天元纪大论篇》),“气始而生化”(《素问·五常政大论篇》),阴阳

二气之变化为气化的表现形式。因此,铁死亡过程中存在的一系列物质代谢、酶促反应、能量传递,皆可视作气化现象失常导致的气火失衡,阴火内生。本文运用阴火理论,探讨气火失衡与铁死亡的相关性,以及与T2DM发生的关系,为中医药精准化治疗T2DM提供思路。

1 铁死亡在T2DM中的作用机制

铁死亡是一种依赖性ROS的非凋亡调节细胞死亡形式,细胞内铁过载和脂质过氧化物的积累被认为是引发铁死亡的因素^[7]。在生理条件下,细胞外与细胞内的铁离子处于动态平衡状态,一旦平衡被破坏,此时细胞内铁离子过量,经还原酶前列腺六跨膜上皮抗原3(STEAP3)还原成亚铁离子后可以通过芬顿反应直接生成大量的ROS,引起强烈的氧化应激反应,加剧脂质过氧化,诱导铁死亡^[8-9]。有研究显示,T2DM患者的铁蛋白水平升高^[10],胰腺β细胞表达的抗氧化酶水平较低,ROS容易积累,可引发铁死亡^[11]。另一项研究^[12]显示,人胰岛β细胞体外用铁死亡诱导剂erastin处理时,其葡萄糖刺激的胰岛素分泌能力显著降低;相反,铁死亡抑制剂Ferrostatin-1(Fer-1)或去铁胺(DFO)预处理挽救了氧化谷胱甘肽的损伤。因此,铁死亡

基金项目:中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者(国中医药人教函[2018]284号);辽宁省重点实验室建设计划(辽科发[2018]30号);辽宁省自然科学基金(2023-BS-141)

✉ 通讯作者:446196375@qq.com

与胰岛 β 细胞的胰岛素分泌功能障碍有关,监测和控制铁死亡相关因素可能有助于T2DM的早期诊断和治疗。流行病学调查^[13]亦证实,在降低体内铁储存水平后,可以改善胰岛素分泌和胰岛素敏感性,并且能更好地控制血糖。因此,铁死亡在T2DM中可能发挥重要作用。

2 气火失衡、阴火内生是T2DM的主要病机

“阴火”理论是金元四大家之一李杲在《黄帝内经》的理论指导下,结合其临证经验所提出的理论,是其脾胃学说的核心内容。李杲认为,阴火是内伤之火,而脾胃内伤、元气不足是阴火产生的根本原因。《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》曰:“脾胃气衰,元气不足,而心火独盛。心火者,阴火也,起于下焦,其系系于心,心不主令,相火代之;相火,下焦胞络之火,元气之贼也。火与元气不两立,一胜则一负。脾胃气虚,则下流于肾,阴火得以乘其土位”,阐述了“阴火”产生的源头及特点:1)脾胃元气虚损是阴火产生的直接原因;2)“火”与元气不两立,表明了火与气的对立制约关系,亦阐明了阴火产生的病理机制,即气火失衡;3)“起于下、冲于上”是阴火的表现形式。

脾为孤脏,居中央以长四脏,脾胃气虚,不能濡养下焦,致元气内化乏源,肾精亏虚,阴阳失衡,相火离位则阴火内生、妄动。郑钦安在《医理真传·五行说》中言:“然五行之要在中土,火无土不潜藏。”若脾胃之气损伤,气化失常,运化水谷水湿有碍,致湿浊独盛,下流郁于下焦肝肾之中;而肾为少阴寒水之脏,其内寄相火,若元气亏虚,谷气下流,则两阴相搏,阴气重迭,龙雷之火不能伏蛰,逼而僭越上乘心肺、脾胃,致使气火失衡阴火内生^[14]。简而言之,脾胃虚损,元气匮乏,气火失衡,是阴火发生的重要机制。而阴火既成又蚀夺元气,致使元气亏虚,可谓“壮火食气”(《素问·阴阳应象大论篇》),以此循环往复;同时阴火日久消灼阴津,致使他脏受累,痰瘀内生,浊瘀酿毒,毒损络脉,进而变证丛生。

对于T2DM的中医病机,多认为与脾胃虚损有密切关系。有学者认为“阴火”是贯穿糖尿病发病始终的重要病理因素^[15-16],并且糖尿病胰岛素抵抗的发生与“阴火”理论亦十分契合^[17]。所谓“人以水谷为本”,人禀先天之精而生,赖后天水谷以养,若脾胃内伤,元气匮乏,气化失常,精微物质

无法被人体吸收,谷气下流,郁滞于内,引得阴火内生,鸱张于血脉、经络之间;血中伏火,煎熬血液,消灼阴津,日久病发为消渴。因此,脾胃受损,元气不足是阴火产生的始动因素;而气火失衡、阴火内生则是导致血糖波动的关键病机。脾胃内伤,气化不足,水谷精微代谢紊乱,体内精血津液失常,则致血糖紊乱。已有研究证实,从补脾胃泻阴火论治糖尿病临床疗效确切^[18-19],故认为阴火是T2DM的主要病理因素。

3 气火失衡与铁死亡的相关性及其在T2DM发病中的作用

3.1 铁代谢异常可能是T2DM阴火内生的重要前提

体内铁代谢异常是铁死亡发生的重要条件,并且与T2DM关系密切。有研究^[20]显示,铁在糖尿病发病中起重要作用,铁影响糖代谢,而长期高血糖又损伤铁代谢通路。我们认为,铁的吸收、转运、代谢离不开后天之本脾的运化。“脾主运”是反映水谷精微消化、吸收及转运的过程(即营养物质的吸收),而“脾主化”则是物质间的转化及物质转变为能量的过程,是将吸收的水谷精微化生为精、气、血、津液以滋养全身^[21]。受气取汁体现的是脾“运”的功能,变化而赤则体现的是脾“化”的功能。

而现代医学与之对应的能量代谢场所是线粒体,线粒体是细胞进行生物氧化和能量转换的主要场所,也是铁硫簇的主要发生者^[22]。当脾气健运、线粒体功能正常时,食物中的铁首先经由肠道吸收转化为亚铁离子,再由脾“受气取汁”运输(脾运正常),当铁循环入血时,脾通过运化作用将贮存的亚铁离子转输至血液,与小肠吸收的亚铁离子再经脾之升输精微,布散于心、肺、肾等脏,再化赤为血滋养全身,转换成能量(脾化如常)^[22]。所以我们认为,脾化功能的合理调节是铁稳态的过程。当脾胃受损,元气不足,线粒体生物合成障碍时,脾化功能失司,脾不散精,精微物质和水湿不能布散运化,水谷精微不归正化,故谷气与浊气并道下行(可以看做是铁的代谢紊乱、铁沉积)。湿郁蒙蔽而使龙雷之火不能伏蛰,逼而僭越,致使气火失衡,发为阴火(可视作铁沉积所导致的线粒体生物合成障碍,副产物ROS的堆积)。而铁蛋白的蓄积及游离铁增加导致的促氧化损伤作用,能推动糖尿病及其慢性并发症的发生发展^[23]。故铁代谢异常

可能是气火失衡、阴火内生的前提。

3.2 氧化应激是 T2DM 气火失衡的具体表现, ROS 是气火失衡的终产物

氧化应激是铁死亡的关键环节之一, 同时氧化应激又是引起胰岛素抵抗、糖耐量受损和 T2DM 的主要因素之一^[24]。铁代谢紊乱时, 线粒体铁浓度的变化可导致铁硫簇稳态的改变, 血红素合成受损, 进而导致线粒体功能异常和氧化应激过度, 胞内未以铁蛋白或铁硫簇形式储存的不稳定铁与过氧化氢发生芬顿反应和哈伯-韦斯反应, 则产生大量 ROS, 加剧脂质过氧化; 并且当铁稳态被破坏时, 铁过载对其造成的氧化损伤会进一步促进胰岛细胞凋亡、分化障碍, 从而诱导胰岛素抵抗^[25]。ROS 一般情况下由机体正常代谢产生, 当其生成速率大于清除速率, 过量或持续的 ROS 在体内蓄积并进攻细胞、蛋白质、酶、核酸, 造成胰岛素抵抗, 进而导致糖尿病的发生^[26]。

我们认为, 氧化应激的产物 ROS 可视为中医学“阳”的范畴, 铁(包括其转化的各种形式如铁离子、铁蛋白等)可视为“阴”的范畴。“阴”的代谢紊乱与沉积使得“阳”郁而弗越于上, 这个过度的“阳”即为阴火。铁作为一种人体内的微量元素, 可被视作中医学谷气, 而线粒体的能量代谢则与脾脏的功能协同。当能量代谢异常, 中气亏虚, 脾化功能失常, 脾(气)不散精, 谷气下流, 清浊相干, 致使亚铁离子沉积, 芬顿反应增加导致 ROS 的堆积, 以至于阳气不得宣发, 郁滞于内, 日久使得气火失衡, 阴火内生。可见, 氧化应激的过程与“阴火”的演变极为相似, 而 ROS 与阴火皆可作为体内的病理产物, 也可视作新的致病因素。

3.3 脂质过氧化物是 T2DM 阴火内生的病理产物

铁死亡中的脂质过氧化是细胞内脂质在过氧化酶或 ROS 的作用下失去氢原子, 导致碳链氧化、断裂及缩短, 脂质自由基、脂质氢过氧化物及丙二醛(MDA)、4-羟基壬烯酸(4-HNE)等过氧化中间产物生成, 最终使脂质氧化降解, 破坏细胞膜脂质双分子层结构的过程^[27]。研究^[28]表明, 过量的 ROS 加剧脂质过氧化物的积累, 进而诱导胰岛β细胞发生铁死亡。过氧化的脂质被中医学认为是“脂浊”^[29]。脂浊本性黏滞, 阻碍气机, 既是致病因素, 导致疾病的发生, 又是病理产物, 影响疾病及其证候的进程与转归。当脾胃受损, 中气亏虚, 脾“化”功能失职, 本该散精的清气和其布散的精微

与浊气并而下行, 清浊不分, 郁而壅滞, 结而成浊。又谷气下流, 两阴相合, 气火失衡, 致阴火内生, 而血中伏火, 属阳乘阴位, 阴火伏内, 熏灼阴血, 灼津为痰(浊), 也可酿生脂浊。临床研究表明, 痰湿型患者氧化应激程度较非痰湿型更为突出, 表现为超氧化物歧化酶(SOD)、MDA、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)与空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数之间显著相关^[30]。因此, 我们认为脂质过氧化的过程是阳乘阴位, 灼津为痰, 酿生脂浊的过程, 而脂质过氧化物则可以看做是阴火内生的病理产物——脂浊。

4 小结

本研究探讨了铁死亡和铁代谢、氧化应激、脂质过氧化与 T2DM 之间的关系, 并从铁死亡角度认识“阴火”理论, 亦为研究铁死亡在 T2DM 发生发展中的作用提供了思路。可以看出, 铁的代谢异常或沉积可能是阴火内生的重要前提, 氧化应激可能是中气亏虚、气火失衡的终产物, 而过量 ROS 激化脂质过氧化物的积累则可以看做是阴火内生的病理产物, 脂质过氧化的过程就是阴火内生、酿生脂浊的病理过程。中医药基于铁死亡研究 T2DM 尚在探索阶段, 尽管从铁死亡角度认识 T2DM 的阴火存在一定的局限性, 但有助于从阴火的宏观角度探索铁死亡的研究方向, 同时有助于丰富阴火理论的现代内涵, 有益于中医药靶向阻击铁死亡以精准化防治 T2DM。

参考文献

- [1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] FAN X, XU M, REN Q, et al. Downregulation of fatty acid binding protein 4 alleviates lipid peroxidation and oxidative stress in diabetic retinopathy by regulating peroxisome proliferator-activated receptor γ-mediated ferroptosis[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 10540-10551.
- [3] 罗肇炯, 吴同玉. 基于李杲阴火论探析脾瘅[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(18): 36-38.
- [4] 宋占营. 阴火论与 2 型糖尿病的治疗[J]. 中医杂志, 2009, 50(S1): 33-34.
- [5] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al.

- Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [6]陈抒鹏,王思梦,唐娜娜,等. 基于浊邪与铁死亡相关性探析动脉粥样硬化之病机[J]. *陕西中医*, 2022, 43(11):1589-1591,1595.
- [7]STOCKWELL BR, FRIEDMANN ANGELI JP, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2):273-285.
- [8]DIXON SJ, STOCKWELL BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(1):9-17.
- [9]STOYANOVSKY DA, TYURINA YY, SHRIVASTAVA I, et al. Iron catalysis of lipid peroxidation in ferroptosis: regulated enzymatic or random free radical reaction? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:153-161. doi: 10.1016/j.freeradbiomed. 2018. 09. 008.
- [10]LIU J, LI Q, YANG Y, MA L. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(4):946-955.
- [11]WANG J, WANG H. Oxidative stress in pancreatic beta cell regeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:1930261. doi:10.1155/2017/1930261.
- [12]BRUNI A, PEPPER AR, PAWLICK RL, et al. Ferroptosis-inducing agents compromise in vitro human islet viability and function [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6):595.
- [13]FERNÁNDEZ-REAL JM, PEÑARROJAG, CASTROA, et al. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and beta-cell function [J]. *Diabetes*, 2002, 51(4):1000-1004.
- [14]曾倩倩,蔡佳蔚,岳仁宋. 糖尿病合并骨质疏松症与阴火因机证治的相关性探讨[J]. *四川中医*, 2021, 39(4):35-37.
- [15]廖婷婷,黄群,林昱,等. 张发荣教授从“阴火”论治糖尿病血糖波动经验[J]. *四川中医*, 2019, 37(9):4-5.
- [16]李娟娟,宋丽. 党毓起主任医师从“阴火”论治 2 型糖尿病临证经验[J]. *中国民族民间医药*, 2021, 30(16):94-96.
- [17]徐江红,郝永蕾,吴雪红,等. 从李东垣阴火理论论治糖尿病胰岛素抵抗[J]. *光明中医*, 2020, 35(13):2071-2073.
- [18]王新宇,张林春,韩新颖,等. 补脾胃泻阴火升阳汤加减治疗脾虚阴火型 2 型糖尿病的临床观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2022, 33(3):337-339,356.
- [19]李静静. 补脾胃泻阴火升阳汤辅治 2 型糖尿病临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2022, 38(1):86-87.
- [20]张会芬,刘丽,杨宏秀,等. 2 型糖尿病患者铁代谢指标的变化及其与早期糖尿病肾脏疾病的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(10):882-885.
- [21]刘毅,冯晓桃,王文健. “脾主运化”理论再认识:“脾主运”与“脾主化”之辨析[J]. *中医杂志*, 2011, 52(15):1264-1266.
- [22]苏畅怡,黄文锋,胡洲映. “脾主运化”探讨线粒体铁代谢与骨骼健康的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(2):309-312.
- [23]王瑛,马艳琦,刘露霞,等. 铁代谢失衡与糖尿病及其并发症关系的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(1):6-8,83.
- [24]NEWSHOLME P, KEANE KN, CARLESSI R, et al. Oxidative stress pathways in pancreatic β -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(3):C420-C433.
- [25]REHMAN K, AKASH MSH. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked? [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11):3577-3585.
- [26]张钢,王海芳. 糖尿病患者外周血炎症-氧化应激水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *河北医药*, 2023, 45(7):1050-1053.
- [27]李佳明,韩雅琪,吴桐,等. 铁死亡脂质过氧化机制及其与阿尔茨海默病的联系[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(6):1142-1147.
- [28]SHA W, HU F, XI Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021:9999612. doi: 10.1155/2021/9999612.
- [29]李翌萌,马超,白长川. 升降浊法与脂浊[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(9):224.
- [30]李子涵. 痰湿型多囊卵巢综合征患者氧化应激状态及中药的干预研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2019.

(下转第 1770 页)