

◆思路研究论著◆

从慢性心理应激损伤与细胞自噬角度探讨肝主疏泄的功能实质

周江霞¹, 敖海清², 高寒¹

1. 广州中医药大学 2011 级硕士研究生, 广东 广州 510006
2. 广州中医药大学基础医学院中医基础理论教研室, 广东 广州 510006

[摘要] 自噬是细胞特有的保护机制。细胞自噬通过清除细胞内异常折叠蛋白及受损细胞器等, 以维持细胞正常的物质代谢与生理功能, 这与中医学的肝主疏泄, 调节机体正常气机, 以维持人体正常的代谢及生命活动具有相似的内涵。慢性心理应激损伤属于中医学情志内伤病因范畴, 其发病机制与肝的疏泄功能失常密切相关。以慢性心理应激损伤为切入点, 从细胞自噬的角度探讨肝主疏泄的功能实质, 对于深入挖掘中医学肝脏象理论的内涵具有重要意义。

[关键词] 肝主疏泄; 细胞自噬; 慢性心理应激

[中图分类号] R223.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 07-0001-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.07.001

细胞自噬是近年来细胞生物学领域的研究热点, 作为细胞生存的一种自我保护机制, 在很多生理过程, 如降解异常折叠蛋白、清除损伤、衰老细胞器等发挥重要作用。自噬过度或者障碍造成的细胞损伤或诱导的程序性细胞死亡在肿瘤、神经退行性病变、心血管系统疾病、微生物感染、衰老等细胞增殖和凋亡发生紊乱的疾病过程中发挥着重要作用^[1]。慢性心理应激损伤属于中医学情志内伤病因范畴, 可以诱发多种身心疾病。其发病机制与肝的疏泄功能失常密切相关。笔者试从慢性心理应激损伤与细胞自噬角度对肝主疏泄的功能实质作一探讨, 以就正于同道。

1 肝主疏泄、细胞自噬和慢性心理应激的概述

1.1 肝主疏泄 主疏泄是肝的主要生理功能, 是指肝气具有疏通、畅达全身气机, 进而促进精血津液的运行输布、脾胃的运化、胆汁的分泌排泄以及情志的调节等作用。肝主疏泄功能正常则气机调畅、气血调和, 经络通利, 脏腑、形体、官窍等功能活动稳定有序。肝主疏泄功能失常主要导致两类病证: 一为肝之疏泄不及, 气机不得畅达, 郁结于内, 可见胸闷、喜太息、郁郁寡欢、腹胀、纳呆、二便不调等以物质与能量代谢减缓为主要特征的症状; 二是肝气疏泄太过, 导致气机亢逆, 可见烦躁易怒、眩晕、失眠、心慌、发热、大便干结等以代谢亢进为主要特征的临床表现。中医病因病机学理论认为, 情志与肝主疏泄功能密切相关, 各种原因导致的情志不遂、急躁易

怒、紧张焦虑会影响肝主疏泄功能, 可导致多种内科疾病, 如心血管疾病、胃肠道疾病、神经系统疾病、各种肿瘤增生性疾病、风湿骨病等越来越常见, 并且越来越年轻化^[2]。实验研究表明, 肝主疏泄功能与神经-内分泌-免疫网络轴密切相关^[3]。人体可通过调节肝主疏泄功能来调节身体多个系统的疾病, 以保持身心健康。

1.2 细胞自噬 细胞自噬指细胞自我吞噬过程, 是细胞在外界环境因素的影响下, 细胞对其内部受损的细胞器、错误折叠的蛋白质和侵入其内的病原体进行降解的生物学过程^[4]。自噬是一个基本的生物学过程, 即细胞通过捕获并自身消化其胞质成分来调整细胞质的质量、品质及组织构成^[5]。自噬是亚细胞水平的“自我吞噬”^[6], 是细胞通过单层或双层膜包裹降解物形成自噬体, 然后运送到溶酶体形成自噬溶酶体并进行多种酶的消化及降解, 以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新。自噬作为细胞生存的一种机制, 在很多生理过程中如清除损伤、衰老细胞器上发挥重要作用。一般认为, 自噬一旦被过分激活就会导致细胞“自杀”——程序性细胞死亡, 抑制自噬激活则不能实现细胞本身的功能活性。细胞自噬是一种在进化上高度保守的溶酶体吞噬降解自身成分的胞内代谢途径, 它的生理和病理生理作用非常广泛, 涉及癌症、神经退行性病变、代谢性疾病、衰老以及近年来发现的免疫相关疾病。细胞通过自噬作用维持生存, 但异常的自噬作用会导致细胞损

[收稿日期] 2013-12-27

[基金项目] 教育部新世纪优秀人才支持计划项目 (编号: NCET-10-0088)

[作者简介] 周江霞 (1987-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 情志病与亚健康状态的中医药防治。

伤或死亡。

1.3 慢性心理应激 慢性心理应激是指个体面对长期特殊环境变化而不能调整和稳定内稳态时所经历的持续的情感变化及心理压力^[7-8]。其致病机制在于：应激原刺激机体失稳态，机体通过稳态应变予以纠正，生理上表现为应激反应系统中的 HPA 轴和 SNS 兴奋，释放大量的茶酚胺和糖皮质激素等神经内分泌介质，引起一系列循环、代谢、免疫、心理行为乃至基因表达的变化。一般随着应激原的去除，内环境的稳态能得以恢复。慢性心理应激时应激刺激持续或反复存在，则应激的效应累积形成稳态应变负荷，循环和组织中的应激相关神经内分泌介质和细胞因子持续升高，进而发展为稳态应变超负荷。由于大量神经内分泌介质和细胞因子的长期作用，导致各系统器官、组织和细胞功能异常，即使应激原去除，功能仍难以恢复，从而引起机体功能失常导致疾病。流行病学研究结果提示：社会精神心理因素是疾病发生的内在因素。社会精神心理因素主要包括负性生活事件、人格因素、应对方式和社会支持。负性生活事件及压力产生悲伤、焦虑、抑郁、绝望等负面情绪，负面情绪不能通过社会支持有效缓解，由此形成慢性心理应激，进而影响神经-内分泌-免疫网络轴导致疾病。

2 肝主疏泄、细胞自噬与慢性心理应激之间的关系

2.1 细胞自噬与慢性心理应激 细胞自噬是细胞的一种自我保护机制，是对内外源性刺激(包括营养缺乏、细胞密度负荷、低氧、氧化应激、感染等)的适应性反应，其降解产物可供能量循环，可调控长寿蛋白、过氧化物体、线粒体等的更新，保护受损细胞，同时诱导细胞主动性死亡。细胞自噬在维持内环境稳态、细胞分化、生长发育及对内外环境刺激的应激应答方面有重要作用，也是细胞自我死亡的一种方式。因此，通过细胞自噬，既可以抵御细胞的损伤，又可以诱导细胞的凋亡^[9]。有研究报道，脑血管痉挛后代谢型谷氨酸受体 1 表达增强可通过激活 Beclin-1 途径诱导小鼠海马区神经细胞自噬^[10]。还有研究报道，海人酸能诱导激活大鼠海马中的 Akt/mTOR 自噬相关通路，可能调节神经元的存活。这都说明了海马神经细胞对自噬特别敏感^[11]。

慢性心理应激可损害人体的学习记忆功能，导致学习和工作效率下降，海马神经细胞的损伤为其重要表现。越来越多的研究发现，细胞自噬与慢性心理应激密切相关。研究表明，采用慢性心理应激方法建立的抑郁模型大鼠，发现抑郁模型大鼠海马神经元核内异染色质增多，细胞器减少、结构破坏，胞浆中形成大小不等的空泡，可见明显自噬体，自噬相关蛋白 LC-3 II 比例增高，Beclin-1 上调，提示应激后海马神经元存在明显的细胞自噬^[12]。这些都提示自噬与慢性心理应激关系密切。

2.2 肝主疏泄与慢性心理应激的关系 从病因来看，肝主疏泄失常的主要病因是情志因素，慢性心理应激主要是情绪的改变，属于中医学情志病因的范畴，二者病因相似。慢性心理应

激多与情志相关，情志致病与中医学肝主疏泄的功能密切相关，肝主疏泄功能正常则情志活动正常。在慢性心理应激状态下，最易导致肝的疏泄功能失调，人体气机紊乱，进而出现人体气化过程失常。从临床症状来看，肝失疏泄病机为气机逆乱、气血失调，会有心情郁闷、焦躁不安、烦躁易怒、亢奋激动等情绪异常表现，这和慢性心理应激的表现相似。从治疗来看，中医药治疗肝失疏泄主要采用疏肝解郁法，常选用逍遥散、柴胡疏肝散等方。而现代研究发现，逍遥散等疏肝解郁方药都能用于治疗慢性心理应激^[13]。研究表明，疏肝解郁方药能从多层次、多水平缓解慢性心理应激造成的神经-内分泌-免疫功能紊乱，尤其能改善对海马的损伤^[14]。

2.3 肝主疏泄与细胞自噬 肝主疏泄通过调节机体全身的气机以畅达情志、维持津液代谢、血液运行输布、脾胃运化、胆汁分泌、生殖之精排泄等人体正常生理功能。肝的疏泄不及则可导致人体气机的郁滞、血液瘀阻、痰饮内停、排精不畅等病理变化。细胞是人体最基本的功能单位，就细胞层面而言，与肝主疏泄相关的这些生理功能的实现，又以构成人体各个脏腑组织结构细胞的正常生命活动为基础，细胞内蛋白质等物质合成与降解的平衡。细胞器损伤后的清除与更新是细胞正常功能得以维持的前提和基础，细胞自噬对于清除细胞内异常物质及受损细胞器具有重要作用。同时，它还能作为一种细胞死亡程序诱导细胞主动性死亡。一般认为，自噬一旦被过分激活，不仅会清除损伤、衰老细胞器，还会过分清除正常的细胞器，导致细胞“自杀”——程序性细胞死亡。这一促进自噬激活的过程与肝的疏泄太过相似。抑制自噬激活则不能实现细胞本身的代谢，损伤和衰老的细胞器不能清除出去，致使废物堆积，导致细胞的生理功能异常甚至死亡。据此，笔者认为，细胞自噬是肝主疏泄功能在细胞层面上的具体体现。

[参考文献]

- [1] 叶青. 自噬的分子机制与病理生理意义[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(4): 358-362.
- [2] 李丹. 肝主疏泄与中医内科多种疾病的关系探讨[J]. 中国医药导报, 2009, 6(25): 66-67.
- [3] 史亚飞, 张彩霞, 徐志伟, 等. 加味四逆散对慢性轻度不可预计性心理应激模型大鼠神经内分泌免疫网络调控作用的研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 362-365.
- [4] 成军. 现代细胞自噬分子生物学[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 3.
- [5] [美]B. 莱文, [日]吉森保, [美]V. 德雷蒂奇. 细胞自噬[M]. 程秩喆, 刘娟, 译, 北京: 化学工业出版社, 2012: 16-17.
- [6] Abeliovich H, Zhang C, Dunn WA Jr, et al. Chemical genetic analysis of Apg1 reveals a non-kinase role in

- the induction of autophagy[J]. Mol Biol Cell, 2003, 14(2): 477-490.
- [7] Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology- pathways and mechanisms [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(3): 240-248.
- [8] McEwen BS. Mood disorders and allostatic load [J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(3): 200-207.
- [9] Huang J, Klionsky DJ. Autophagy and human disease [J]. Cell Cycle, 2007(6): 1837-1849.
- [10] 刘江, 李冉, 崔建忠, 等. mGluR1 蛋白诱导海马组织自噬对脑血管痉挛小鼠学习记忆能力的影响 [J]. 中国老年杂志, 2013, 33(2): 340-342.
- [11] 方金林, 吴春春, 孙晓红, 等. Akt/mTOR 信号通路在海人酸损伤大鼠海马组织中的激活 [J]. 基础医学与临床, 2010, 30(6): 630-633.
- [12] 刘昊, 王海涛, 徐爱军, 等. 抑郁症模型大鼠海马神经元自噬变化及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2013, 39(4): 672-675.
- [13] 敖海清. 逍遥散抗心理应激损伤学习记忆神经机制的初步研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2004.
- [14] 孙淇, 敖海清, 郭维. 逍遥散抗慢性应激损伤研究进展 [J]. 新中医, 2011, 43(11): 105-107.

(责任编辑: 黎国昌)

浅议慢性阻塞性肺疾病表型研究中体现的中医学辨证理论

杨荣源, 李际强, 刘云涛

广东省中医院, 广东 广州 510120

[摘要] 表型研究是近年来慢性阻塞性肺疾病(COPD)研究的重要内容之一。结合表型研究的特征及中医辨证理论的特点, 从中医辨证论治的视角认识表型研究, 为 COPD 表型研究与辨证论治的有机结合提供理论基础。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病 (COPD); 临床表型; 辨证论治

[中图分类号] R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 07-0003-02

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.07.002

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以不完全可逆性气流受限为特征的疾病状态, 气流受限呈进行性发展, 多与肺部对有害颗粒与气体的异常炎症反应相关^[1]。Ghosh AB^[2]关于 COPD 在印度流行病学的综述, 表达了其对于在全球范围内日趋严峻的 COPD 流行趋势的看法。钟南山院士及同事在中国所进行的研究结果亦表明 COPD 日渐盛行, 致残率、病死率逐渐上升^[3-4]。2001 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)的发表及各国 COPD 相关诊治指南的相继出现, 为规范 COPD 治疗提供了参考。然而, 伴随着气候环境的改变, 来源于空气的污染物在 COPD 病原学中扮演的角色越来越重要。复杂的病因、多样化的临床表现, 为 COPD 的有效治疗提出新的挑战。

表型研究是近年来 COPD 研究的重要内容之一, 它通过对 COPD 综合征重要组成部分进行识别、分组, 形成的亚组(即表型)可以从一定程度上反映疾病的特征和(或)疾病的严重程度、疾病的预后, 有助于为患者提供更具针对性的治疗^[5]。

从这一过程来看, 表型研究与中医学辨证论治理论不谋而合。笔者将尝试从中医辨证论治的视角对表型研究进行分析。

1 表型的概念中体现了辨证理论, 证候可作为 COPD 的一种临床表型

表型又称表现型。对一个生物而言, 表示它某一特定的物理外观或成分。从疾病角度而言, 凡能反映不同患者间差异的一种或几种疾病特征, 并且与临床预后相关, 都可称之为表型^[6]。目前研究认为 COPD 分为临床表型、1 秒用力呼气容积(FEV₁)快速下降表型、气道疾病和肺气肿表型、频发急性加重表型、全身炎症反应、合并症、多维指标等^[7], 每一种表型均体现一类独特的表现, 各表型间又存在交叉和相互作用。

结合中医学理论, 在机体疾病发展变化的全过程中, 存在若干具有一定独立性和规律性、能反映机体某阶段或某类型病机的概括, 即相应的“证”。COPD 发生、发展过程的不同阶段, 可以出现不同的“证”; 不同体质的人群发生 COPD, 亦

[收稿日期] 2014-02-22

[基金项目] 广东省自然科学基金项目 (编号: 9451040701003687); 广东省中医药局课题 (编号: 2008122)

[作者简介] 杨荣源 (1976-), 男, 副主任医师, 主要从事呼吸系统疾病及感染性疾病的研究。

[通讯作者] 李际强, E-mail: lijiaqiangjzhen@163.com。