

理论研究

基于巨噬细胞泡沫化探讨脾病
“脉道不利”的科学内涵张会永^{1,2} 闵冬雨¹ 贾连群² 杨关林^{1,2}

(1 辽宁中医药大学附属医院血脉病研究室, 沈阳, 110032; 2 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室, 沈阳, 110847)

摘要 脾主运化水谷, 布散精微。血脂亦由水谷化生, 并依赖脾气散精, 经“脉道”布散周身。脾失健运脂质代谢异常时, 痰浊内生, 阻碍气血运行, 导致“脉道不利”。脾失健运脂质代谢异常是导致早期动脉粥样硬化形成的主要因素。脾失健运脂质代谢异常, 可影响内皮细胞结构及功能, 促使异常代谢的脂质在血管内膜下沉积, 形成脂质条纹, 导致血管管腔变窄, 结构异常, 即“脉道不利”。巨噬细胞内胆固醇吸收与排泄障碍, 稳态失衡, 使得巨噬细胞内脂质蓄积形成泡沫细胞, 这一病理过程的使动环节与脾失健运脂质代谢异常密切相关。从“泡沫细胞”形成机制入手, 探讨脾失健运脂质代谢异常状态下, 早期动脉粥样硬化形成机制, 可为厘清“脾失健运”与“脉道不利”的关系提供科学依据, 亦为中医临床“从脾论治”冠心病提供科学依据。

关键词 血脂异常; 高脂血症; 高密度脂蛋白; 痰浊血瘀; 化瘀祛痰; 血脉

Exploration of Spleen Diseases Leading to “Unsmooth Vessels” Based on Macrophage FoamZhang Huiyong^{1,2}, Min Dongyu¹, Jia Lianqun², Yang Guanlin^{1,2}

(1 Blood-vessel Laboratory, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China; 2 Key Laboratory of Ministry of Education for TCM Viscera-State Theory and Applications, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

Abstract Spleen governs transportation and transformation of water and food, spreads food essence. Lipid also originates from food and water, and relies on spleen qi distributing essence, and is spread to the whole body by “vessels”. If abnormal lipid metabolism caused by spleen weakness happens, phlegm generates in the body which would obstruct of qi and blood running, leading to “unsmoothness of vessels”. Therefore, abnormal lipid metabolism caused by spleen weakness is a major factor which results in early atherosclerosis formation of fatty streaks. Focusing on the pathological change of fatty streak during early atherogenesis, begin from foam cell formation mechanism, with the aid of in vivo and in vitro experiments, exploration in the effects of lipid metabolic disorder caused by dysfunction of spleen in transportation in macrophage “foam cell formation” and to clarify the pathogenesis of “dysfunction of spleen in transportation” to “unsmoothness of vessels” by the influence of scavenger receptor on macrophages uptake of cholesterol in the blood vessels and the related gene expression of regulation of cholesterol metabolism in macrophages, which can reveal acting mechanism of invigorating spleen for eliminating phlegm Chinese medicine to protect vascular endothelial cells and inhibiting effect mechanism of macrophage “foam cell formation”. To illustrate scientific connotation “spleen disease syndrome, unsmoothness of vessels” in The Inner Cannon of Huangdi, and thus theoretical basis for clinical treated atherosclerosis from spleen could be provided.

Key Words Dyslipidemia; Hyperlipemia; High density lipoprotein; Turbid phlegm and blood stasis; Removing blood stasis and dispelling phlegm; Blood vessels

中图分类号: R221 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.05.010

因饮食结构及生活方式的改变, 我国冠心病发病逐年上升。研究发现, 冠心病患者多伴有血脂异常或肥胖^[1]。现代医学认为, 血脂代谢异常是冠心病等动脉粥样硬化性疾病的危险因素。关于血脂代

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(编号:2013CB531700); 辽宁省自然科学基金资助项目(编号:2015020385); 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用国家教育部重点实验室开放基金资助项目(编号:2016013)

作者简介: 张会永(1983.12—), 男, 硕士, 副主任中医师/副教授, 研究方向: 中医临床疗效评价方法学研究; 中医药防治动脉粥样硬化的基础研究; 名老中医学术思想

通信作者: 杨关林(1962.10—), 男, 硕士, 主任医师/教授, 研究方向: 中西医结合防治心脑血管疾病; 中医脏象理论研究, E-mail: yangguanlin945@163.com

谢异常引发动脉粥样硬化的机制及动脉粥样硬化的早期干预调脂治疗一直是心血管领域研究热点。近年来,随着“治未病”理念的兴起,中医界更加关注动脉粥样硬化的早期预防及干预。目前学术界多采用健脾益气、祛痰化瘀等防治血脂异常及动脉粥样硬化,并开展了大量基础研究,在基因蛋白水平上揭示了动脉粥样硬化病理过程中的痰瘀物质基础。以《黄帝内经》(以下简称《内经》)“脾病,脉道不利”理论为指导,将动脉粥样硬化研究重心前移,探讨脾失健运脂质代谢异常对动脉粥样硬化早期病理变化的影响机制,阐述中医“脾失健运”与“脉道不利”的关系,可为中医“从脾论治”冠心病提供科学依据,丰富脾脏象理论,促进中医学术水平进步。

1 《内经》脾病“脉道不利”理论

“脾病,脉道不利”之说出自《素问·太阴阳明论》:“四肢皆禀气于胃,而不得至经,必因于脾,乃得禀也。今脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利,筋骨肌肉,皆无气以生,故不用焉。”四肢功能正常,是因为得到胃中水谷精气的充养,但水谷精气不能直达四肢,必须依赖脾气散精,经脉道输送,才能到达。如果“脾病”则不能为胃输散精微,四肢不能禀受水谷精微,出现“脉道不利”,肌肉失养而不用。后世医家受此启发,治疗肌肉痿废多从脾着手。上述“脾病”导致“脉道不利”的病机为水谷精气不足,气日以衰,脉道不盈或失养;但对于“脾病”导致“脉道不利”的其他病机,尚未进行深入的探讨。

《内经》中“脉道”强调的是“脉”的形体,即运行气血的管道,即血脉^[2]。“脉道”通畅,是行使脉的生理功能的前提,“脉道”中空运行气血,而有“血之府”“奇恒之腑”之称。“脉道不利”泛指血脉运行不畅。“脾病”指脾脏的各种病证,虽种类繁多,但其病机不离脾失健运、运化失常。《内经》亦记载“久坐伤肉”及“膏粱之变”等,均可影响脾胃正常功能,而变生它病。因此,“脾病,脉道不利”可因藜藿之亏,脾无运化,气血衰少,脉道不盈,失其充养,导致“脉道不利”;亦可因膏粱过逸,脾失健运,痰浊内生,气机阻滞,血行不畅,痰浊、瘀血阻塞脉道,而致“脉道不利”。

“脾病,脉道不利”为中医防治动脉粥样硬化性疾病提供了理论依据。辽宁中医药大学已故名老中医田嘉禾曾以此为理论依据,提出“脾胃受伤,运化功能减弱……过食肥甘……滋长阴浊弥漫,极易化为脂液,因其性质黏腻,浸淫脉道,附着于脉壁,造成

心脉瘀塞”,主张“从脾论治”冠心病^[3]。

2 脾病“脉道不利”与动脉粥样硬化

脾属土居中焦,主运化水谷,布散精微。血脂亦由水谷化生,并依赖脾的运输功能布散周身。脂质代谢异常表现为总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低等。中医认为脾失健运是脂质代谢异常的主要病机。嗜食肥甘厚味,脾失健运,不能将多余脂质运化,积存在血脉之中而致血脂异常,即内生之痰浊。正如《景岳全书》所说:“水谷……随食随化,皆成血气,焉得留而为痰?惟其不能尽化,而十留一二,则一二为痰矣;十留三四,则三四为痰矣”。

脾失健运,痰浊内生,阻碍脉道气血运行,久而出现“脉道不利”,即由脂质代谢异常导致动脉粥样硬化。周学文^[3]认为动脉粥样硬化的关键病机为脾虚运化失司升降失常,痰浊瘀血流于脉中,痰瘀互结,脉道不畅。王东生^[4]也提到脾虚失运,痰浊凝聚,结于脉道而致动脉粥样硬化。沈绍功、袁肇凯、宋剑南等^[5-6]多位学者通过临床及实验研究,从基因、蛋白水平揭示了动脉粥样硬化脾虚生痰、由痰致瘀、痰瘀互结的病机演变过程。

我们所在研究团队以脾失健运脂质代谢异常为切入点,采用高脂喂养先后复制小鼠、大鼠、家兔及小型猪动脉粥样硬化模型,系统阐释了脾失健运脂质代谢异常状态下模型动物血脂谱、内皮细胞功能、血小板活化、炎症因子、平滑肌细胞增殖的变化及规律,并通过中药干预,发现具有健脾祛痰化瘀作用的中药制剂能够降低模型动物血清中 TG、TC、LDL、apoB100,升高 HDL、apoA1 等水平;减少动脉管腔中粥样斑块面积和管壁脂质沉积,降低巨噬细胞荷脂量;上调肝脏 LDL-R、LCAT、CYP7A1、SR-B I 等基因表达^[7]。证实了健脾祛痰化瘀中药通过调节血脂,抑制粥样斑块形成,尤其是调节胆固醇逆向转运等而起到抗动脉粥样硬化作用。

3 脂质代谢异常对血管内皮的影响

血管内皮是连续的细胞单层,保持血管内膜的完整,维持血液正常循行。内皮细胞分泌多种血管活性物质及细胞因子,维持正常血管张力及功能。血脂异常脂质代谢紊乱时,内皮细胞分泌细胞因子异常及活性减低等,导致内皮功能障碍及结构异常,促使血液中的胆固醇等以脂蛋白形式从内膜进入血管壁。

血液中的单核细胞也粘附血管内皮细胞经单核

细胞趋化因子等迁移至内膜下转变成巨噬细胞。巨噬细胞在内皮下可大量吞噬吸收氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL),结果在巨噬细胞内大量胆固醇酯蓄积,成为了超载脂质的泡沫细胞。这些泡沫细胞在体内趋化移行,造成脂质堆积而形成脂质条纹,成为动脉粥样硬化早期的重要特征,也是血脂异常常伴有的动脉粥样硬化病理改变。

巨噬细胞清道夫受体是泡沫化过程的一个重要靶点,包括清道夫受体 A(SR-A)及清道夫受体 B(SR-B)。SR-A 在单核/巨噬细胞表面表达,研究发现动脉血管损伤处的巨噬细胞通过 SR-A 不断摄取 ox-LDL 和糖基氧化的 LDL,导致巨噬细胞内脂质蓄积,最终形成动脉粥样硬化病变早期特征性标志泡沫细胞^[8]。CD36 是 SR-B 的亚型,也参与了泡沫细胞的形成过程。研究表明,利用基因干扰技术降低 SR-A 或 CD36 活性时,可减少动脉粥样硬化斑块及泡沫细胞的形成^[9]。由此可见,通过纠正脂质代谢紊乱,保护血管内皮细胞,阻断巨噬细胞“泡沫化”,可以起到防治动脉粥样硬化的作用。

4 巨噬细胞泡沫化与动脉粥样硬化

巨噬细胞向泡沫细胞的转变与细胞内胆固醇稳态失衡、胆固醇的吸收与排泄密切相关^[10]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、肝 X 受体(LXR α)、及三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G1(ABCG1)直接参与调控巨噬细胞内胆固醇平衡。对 PPAR γ -LXR α -ABCG1/ABCA1 信号通路表达的研究成为巨噬细胞“泡沫化”研究的热点。

在泡沫细胞中 PPAR γ 呈高表达,通过巨噬细胞清道夫受体介导摄取的 ox-LDL 刺激 PPAR γ 基因表达,加速巨噬细胞内胆固醇酯的累积^[11]。LXR 调控细胞内胆固醇及脂肪酸的代谢,LXR 激动剂可促进巨噬细胞内胆固醇的外流。ABCG1 是 ABC 转运体超家族成员之一,可抑制巨噬细胞内大量脂质负荷;ABCA1 是一种较大的膜蛋白,控制巨噬细胞内胆固醇外流并参与胆固醇逆转运。PPAR- γ 可通过激活 LXR 信号途径,上调巨噬细胞内 ABCA1、ABCG1 的表达,刺激胆固醇外流至外周 HDL^[12],通过 HDL 将胆固醇转运进入肝脏,并减少胆固醇的吸收,抑制了巨噬细胞泡沫化过程^[13]。

刘萍^[14]发现益气化痰祛痰中药可以上调大鼠主动脉 LXR α 及 ABCA1 基因表达,薛偕华^[15]证实了泽泻、白术可上调大鼠腹腔巨噬细胞内的 LXR α 及 ABCA1 基因表达。我们所在课题组通过提取小

鼠腹腔巨噬细胞,发现祛痰化痰中药可以上调巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 基因表达;降低细胞内 TC、TG 含量,证实了中药可以调节细胞内胆固醇平衡,起到抗巨噬细胞“泡沫化”的作用。

5 问题与展望

脾主运化水谷,布散精微。血脂亦由水谷化生,并依赖脾的运输功能布散周身。脾失健运,不能将多余脂质运化,积存在血脉之中而致血脂异常,即内生之痰浊,阻碍脉道气血运行,导致“脉道不利”。脾失健运脂质代谢异常是导致早期动脉粥样硬化病理变化的主要因素。脾失健运脂质代谢异常,可影响内皮细胞结构及功能,促使异常代谢的脂质在血管内膜下沉积,形成脂质条纹,导致血管管腔变窄,结构异常,即“脉道不利”。但对其中的具体发病机制,仍有待进一步阐明。巨噬细胞内胆固醇吸收与排泄障碍,稳态失衡,使得巨噬细胞内脂质蓄积形成泡沫细胞,这一病理过程的使动环节与脾失健运脂质代谢异常密切相关,这其中,可能是脾失健运状态下,血管内清道夫受体活性受抑及巨噬细胞内相关信号通路的异常表达有关。通过实验研究虽然发现健脾祛痰中药可起到保护血管内皮细胞、抑制泡沫细胞形成等作用,但其作用机制仍有待进一步补充。阐明脾失健运脂质代谢异常状态下,究竟是哪些关键环节导致了巨噬细胞泡沫化,可为厘清“脾失健运”与“脉道不利”的关系提供科学依据,亦为中医“从脾论治”冠心病提供科学依据。

参考文献

- [1] 刘浩,余金明,陈芳,等.冠心病患者血脂代谢异常的流行病学研究[J].中国实用内科杂志,2007,27(12):965-967.
- [2] 徐光福.络病的内涵及其外延释义[J].中医药学刊,2005,23(1):96-98.
- [3] 杨少友.中医对冠心病的认识与辨证论治[J].中国现代医药杂志,2006,8(2):68.
- [4] 王东生,袁肇凯,陈方平.动脉粥样硬化“痰瘀”病理的理论探讨[J].湖南中医学院学报,2004,24(5):27-29.
- [5] 袁肇凯,黄献平,王丽萍,等.冠心病“痰瘀”证素特征的临床研究[J].云南中医学院学报,2011,34(1):3-7.
- [6] 宋剑南,刘军莲,房祥忠,等.高脂血症和动脉粥样硬化不同痰瘀证候患者血浆蛋白质差异表达谱与脏腑功能的关系[J].中西医结合学报,2008,6(12):1233-1237.
- [7] 贾连群,陈文娜,赵秋宇,等.化痰祛痰方药对动脉粥样硬化模型小鼠肝脏胆固醇代谢相关基因表达调控的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(1):216-220.
- [8] Ashraf MZ, Gupta N. Scavenger receptors: Implications in atherothrombotic disorders[J]. Int J Biochem Cell Biol,2011,43(5):679-700.
- [9] Mäkinen PI, Lappalainen JP, Heinonen SE, et al. Silencing of either

SR-A or CD36 reduces atherosclerosis in hyperlipidaemic mice and reveals reciprocal upregulation of these receptors[J]. Cardiovasc Res, 2010,88(3):530-538.

[10] Fu Y, Luo N, Lopes-Virella MF, et al. The adipocyte lipid binding protein (ALBP/aP2) gene facilitates foam cell formation in human THP-1 macrophages[J]. Arteriosclerosis, 2002,165(2):259-269.

[11] McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, et al. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy[J]. Prog Lipid Res, 2011,50(4):331-347.

[12] Lammers B, Out R, Hildebrand RB, et al. Independent protective roles for macrophage Abcg1 and Apoe in the atherosclerotic lesion de-

velopment[J]. Atherosclerosis, 2009,205(2):420-426.

[13] Soumian S, Albrecht C, Davies A H, et al. ABCA1 and atherosclerosis[J]. Vase Med, 2005,10(2):109-119.

[14] 章怡祎, 刘萍. 冠心病对动脉粥样硬化大鼠主动脉 LXR α 、ABCA1 基因表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010,18(8):614-616.

[15] 薛偕华, 魏伟, 陈彤, 等. 泽泻汤对巨噬细胞泡沫化脂质沉积及其 LXR α 和 ABCA1 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013,21(11):971-976.

(2016-06-17 收稿 责任编辑:王明)

第十四届世界中医药大会暨“一带一路”中医药文化周 第二轮会议通知

各位专家、各位同仁:

由世界中医药学会联合会主办的世界中医药大会是全球中医药领域规模大、参与广、层次高的学术盛会。至今已在中国、法国、加拿大、西班牙、新西兰等国家和地区成功举办了十三届。“第十四届世界中医药大会暨‘一带一路’中医药文化周”, 将于 2017 年 10 月下旬在东南亚举行。活动期间, 来自世界各地的中医药专家学者、政府官员、企业家将分享他们的理论研究和临床经验、科研成果和新发明新创造, 大会附设中医药服务贸易展览会。活动期间将组织多种形式的学术考察调研活动。

现就有关事宜通知如下:

一、地点: 泰国、柬埔寨、印度、尼泊尔、菲律宾

二、主题: 助力一带一路, 服务民众健康

三、会议主要议题及征文内容:

涵盖中医药基础理论研究; 中医药临床实践; 针灸推拿研究实践; 中药研究; 中西医结合研究; 中医手法流派的传承与发展; 中医药国际化、信息化研究; 中医药在世界各国的发展及立法情况, 各国中医教育动态、教育制度现状及科研情况; 中医药文化与非物质文化遗产保护; 道地药材与濒危珍稀动植物保护; 中医药服务贸易理论研究与实践及经验交流等议题。

四、会议安排:

1. 学术会议: 开、闭幕式, 主题演讲, 分会场专题报告, 现场演示工作坊, 欢迎晚宴。

2. 中医药服务贸易展览会: 每个展位 3 * 3 m, 1 张

桌子, 2 把座椅, 1 个插座, 基本照明, 免 2 人参会注册费。

3. 参会者可授予中国国家级继续教育二类学分证书 6 分, 如有需要, 请提前告知大会组委会。

4. “一带一路”中医药国际交流考察: 具体安排请咨询世界中联国际联络部。

五、重要日期:

2017 年 7 月 1 日大会注册费优惠截止。

2017 年 8 月 31 日大会论文投稿截止。

六、会议注册:

即日起接受报名, 采用网上会议平台注册, 网址如下:

http://

wccm2017.medmeeting.org/cn

或微信扫描右侧会议平台二维码, 点击“报名参会”即可。



七、会议咨询联系方式如下:

世界中医药大会办公室(国际联络部): 王晶、潘眩、李昕雪、农钦、杨柳

电子邮箱: wccm@vip.163.com, 电话: 010-58650240/58650026/58650058/58650243

学术部: 邹建华、关涛、焦云洞、刘香玉、刘晓婷、陈安

电子邮箱: wfcmshxb@vip.163.com, 电话: 010-58650042/58650043

世界中医药大会组委会

2017 年 2 月 15 日