

基于新型代谢激素解析“枢纽肝” 调节糖脂代谢的物质基础

颜凯旋^{1,2,3} 华爽^{1,2,3} 吴小琴^{1,2,3} 荣向路^{1,2,3} 叶得伟^{1,2,3} 郭姣^{1,2,3}

(1 教育部糖脂代谢病粤港澳联合实验室,广州,510006; 2 广东省代谢病中西医结合研究中心,广州,510006; 3 广东药科大学中医药研究院,广州,510006)

摘要 “枢纽肝代谢稳态调节系统”是郭姣教授率团队基于系统梳理水谷津液代谢的中医经典文献,并结合 30 余年的临床研究结果提出的创新理论。该理论突破既往代谢性疾病多从脾肾论治的认识局限,强调“肝”是调控气血津液运化的枢纽,“枢纽肝代谢稳态调节系统”功能失调是糖脂代谢病发生的核心病机。基于该认识的“调肝启枢化浊法”及代表方药对于代谢性疾病具有较好疗效。现代生物学研究结果已明确,肝脏可通过 FGF21、Adiponectin 等新型代谢激素对糖脂代谢发挥重要调控作用。本文旨在从代谢调节激素角度探讨“枢纽肝”调节糖脂代谢的物质基础,对于阐明“枢纽肝代谢稳态调节系统”生物学本质以及糖脂代谢病中医核心病机的病理实质具有重要意义。

关键词 枢纽肝;糖脂代谢病;代谢激素;中医证候物质基础

Biological Exploration of “Nexus Liver” in Glucolipid Metabolic Disorders through Novel Metabolic Hormones

Yan Kaixuan^{1,2,3}, Hua Shuang^{1,2,3}, Wu Xiaolin^{1,2,3}, Rong Xianglu^{1,2,3}, Ye Dewei^{1,2,3}, Guo Jiao^{1,2,3}

(1 Joint Laboratory between Guangdong and Hong Kong on Metabolic Diseases, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2 Guangdong Metabolic Disease Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 3 Institute of Traditional Chinese medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Abstract “Nexus Liver” is an innovative theory raised by Pro. Guo Jiao, who analyzed classic of traditional Chinese medicine in metabolite selected by her team’s and combined her clinical researches in the past 30 years. This theory breaks the limits of therapies for metabolic diseases, and it emphasizes liver as the core, rather than just from the aspect of spleen and kidney. Dysfunction of “the metabolism adjusting system of the liver” is the vital pathological mechanism for glycolipid metabolism disease (GLMD). The therapies based on it are effective for metabolic disease. The results of modern biological researches indicate that liver influences the process of glucose and lipid metabolism through new metabolic hormones like FGF21 and Adiponectin. This article aims to discuss the material base of “liver as a core”. It is meaningful for figuring out the bio-essence of “the metabolism adjusting system of the liver” and vital Chinese Medicine pathological substance in GLMD.

Key Words Nexus liver; Glucolipid metabolic disease; Metabolic hormone; Biological essence of Nexus Liver in traditional Chinese medicine

中图分类号:R2-031 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.004

在中医整体观理论指导下,郭姣教授率团队基于 30 余年经典文献整理和临床研究结果,创新性提出“糖脂代谢病”理论,认为其是一种以糖、脂代谢紊乱为特征,由遗传、环境、精神等多种因素参与的疾病。以神经内分泌失调、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应、肠道菌群失调为核心病理,以高血糖、血脂失调、非酒精性脂肪肝、超重、高血压及动脉粥样硬化等单一或合并出现为主要临床表现特点,并需要综合一体化治疗^[1]。在“糖脂代谢病”基础上,郭姣

教授结合现代医学中关于肝的解剖学和生理功能的研究进展,首次提出“枢纽肝代谢稳态调节系统”创新认识,认为随着高热量饮食、运动少、多乘车的现代生活方式变化,除传统“脾肾”外,“肝”在调节机体各脏腑气血、津液代谢中发挥“关键脏腑”作用。该理论强调糖脂代谢病以肝为发病核心和枢纽,防治需要突破目前糖尿病、高脂血症等单病、单治的现状及局限,中西医结合,以中医思想为统帅凝练出糖脂代谢病的核心病机并对糖脂代谢病相关众多疾病

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81530102,81830113);广东省省级科技计划项目(2017B050504005);广东省科技厅实验室建设项目(2017B030314064);广东省科技厅国际合作基地建设项目(2016B050501003)

作者简介:颜凯旋(1991.09—),女,硕士研究生在读,研究方向:基于新型代谢激素的代谢相关疾病机制研究,E-mail:kaixuan_yan@yeah.net
通信作者:叶得伟(1981.03—),男,博士,教授,研究方向:糖脂代谢病的中西医结合基础与转化研究;E-mail:deweiy@gdpu.edu.cn;郭姣(1961.11—),女,博士,教授,主任医师,研究方向:中西医结合防治糖脂代谢病;E-mail:guoj@gdpu.edu.cn

进行共同生物标记物进行鉴定分析与应用,对疾病不同状态和进程进行精确分类的综合一体化防控。

现代生物学研究结果已明确,肝脏可通过 FGF21、Adiponectin 等新型代谢激素对糖脂代谢发挥重要调控作用。本文旨在从代谢调节激素角度探讨“枢纽肝”调节糖脂代谢的物质基础,对于阐明“枢纽肝代谢稳态调节系统”生物学本质以及糖脂代谢病中医核心病机的病理实质具有重要意义。

1 “枢纽肝代谢稳态调节系统”新理论的内涵和中医经典理论探源

中医“肝”通过“主疏泄”调节周身气血、津液运化及其他脏腑代谢过程。中医学“肝”一方面可以调畅情志,减轻或消除负性心理因素对糖脂代谢的不良影响;另一方面可以调畅气机,启迪诸脏气化,协调平衡人体气机升降出入运动,包括脾升胃降,三焦气化,肾的气化等,都与肝有关;第三方面可以调畅气机,促进水液膏脂代谢,包括维持津血运行,促进脾运化水液膏脂,促进胆汁的分泌和排泄,助肺肃降水液,通盛冲任以行气血和沟通全身脏腑经络。如肝失疏泄,不仅使人体气机紊乱,还会犯肺、伐胃,耗肾伤津、损血和挟痰,从而使气血津液输布失调,发生机体代谢紊乱^[2-5]。

中医古籍对肝在糖脂代谢性疾病发病中的作用也多有论述。《素问·举痛论》“余知百病生于气也”^[6];《读医随笔》“肝者…握升降之枢者也…肝者,升降发始之根也”;《素问·宝命全形论》“土得木而达”;《脾胃论》“脾升胃降,有赖少阳之转枢焉”;《血证论》“木之性主于疏泄,食气入胃,全赖肝木之气疏泄之而水谷乃化”^[7-8]。肝主疏泄,调畅气机,启迪气化,维持津血运行、助脾运化、调节胆汁分泌和排泄、畅情志、通冲任,促三焦、肾的气化,且肝肾互用,气化相协。诸脏气机升降有序,水液膏脂出入有常。肝失疏泄,则气机郁滞,津液输布代谢障碍,三焦水道不畅,血行滞涩,肾与膀胱气化不利,肺失宣肃,进而产生湿、痰、瘀浊,蕴久化热成毒^[9]。

因此,肝通过调畅全身气机和维持气化稳态,对气血津液的运化输布起着“枢纽”作用。如枢纽肝代谢稳态失衡,则湿痰瘀热诸浊内生,发为“瘕”“浊”,导致糖脂代谢病的发生、进展。

2 肝与糖、脂类物质代谢的现代生物学认识

2.1 肝脏对葡萄糖代谢稳态发挥重要调控作用

机体内葡萄糖有3个来源,包括:1)饮食碳水化合物消化后经肠道吸收;2)糖原分解;3)糖异生,即乳酸和氨基酸(特别是丙氨酸和谷氨酰胺)大部分

转化成葡萄糖而小部分形成糖醇的过程。肝脏通过表达多种葡萄糖合成和水解的关键酶(包括葡萄糖-6-磷酸酶、丙酮酸羧基酶、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶和果糖-1,6-二磷酸酶等)而调节葡萄糖代谢。在机体需要利用大量葡萄糖的条件下(如空腹),肝脏通过促进糖原分解而增加葡萄糖释放,而此时肝脏本身的能量需求则主要通过脂肪酸的 β -氧化作用而提供。相反,在机体能量需求满足条件下,肝脏可增加葡萄糖的摄取,并以糖原储存或脂肪转化的形式暂时储存相对过剩的机体能量。

2.2 肝脏参与脂类的消化、吸收、分解、合成、运输、改造及排泄等多个环节 肝脏是体内脂肪酸、胆固醇、磷脂合成的主要器官之一,并通过调控胆汁生成、排泄而调节机体胆固醇代谢与循环。同时,肝脏对于机体血脂水平发挥调节作用。当机体脂类代谢的以下关键环节任一发生故障时,则会导致肝脏中过多的脂肪堆积,即肝内脂肪变性的发生:1)饮食来源的三酰甘油向肝脏的转运增加;2)脂肪组织脂解作用增强或肝脏脂肪生成增加,从而使脂肪酸水平升高;3)肝内脂肪酸氧化减少;4)肝脏中生成极低密度脂蛋白三酰甘油的脂质输出减少^[10]。因此,任何能够引起肝脏中脂质合成和分解出现失衡的功能障碍或代偿失调都可能可导致肝脂肪变性的发生。

2.3 糖类和脂类物质代谢在肝脏内相互影响 首先,由脂肪酸合成酶(Fatty Acid Synthase, FAS)调控的脂肪酸代谢同时受到胰岛素(控制血糖的关键激素)介导的肌醇-3-激酶(PI3K)的磷酸化的调节^[11]。其次,葡萄糖代谢的关键调节因子,即葡萄糖依赖性转录因子碳水化合物响应元件结合蛋白(ChREBP),可诱导脂类的主要代谢酶包括脂肪酸合成酶(FAS)和乙酰辅酶A羧化酶(ACC)表达,从而在调控脂肪酸合成中发挥关键作用^[12]。第三,胰岛素调节外周脂肪分解和脂肪细胞中游离脂肪酸的释放,胰岛素信号对于肝内脂肪酸氧化的调节具有重要作用^[13]。因此,糖脂代谢是在肝脏的高度协调下进行的生理过程。

3 葡萄糖与脂质代谢之间的相互作用是代谢疾病的关键特征之一

临床流行病学已证实,2型糖尿病与血脂异常在糖脂代谢病患者中常常合并存在,提示病理状态下葡萄糖和脂类代谢密切相关^[14]。越来越多的动物和临床研究结果表明,以高三酰甘油和低水平的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)为特征的2型糖尿病相关血脂异常不仅是葡萄糖代谢异常的结果,而且

其在介导葡萄糖代谢异常中发挥重要作用^[15]。升高的游离脂肪酸和相对降低的 HDL-C 水平分别通过诱发代谢性炎症反应及降低反向胆固醇的逆向转运而导致胰岛素抵抗及 β 细胞功能分泌胰岛素的功能障碍^[16]。动物研究结果显示,由载脂蛋白 AI (ApoAI) 不足、高血糖和胰岛素抵抗均可引起脂代谢疾病,而过度表达的 ApoAI 能显著逆转葡萄糖耐受不良^[17-18],突出出糖脂代谢的相互影响在代谢性疾病发病中的重要作用。

4 新型代谢激素是肝脏发挥糖脂代谢调控的重要因素

4.1 FGF21 与糖脂代谢 成纤维细胞生长因子 21 (Fibroblast Growth Factor 21, FGF21) 是主要在肝脏中产生的内分泌 FGF 家族的成员^[19]。近些年很多研究显示 FGF21 与葡萄糖和脂类代谢密切相关。首先 FGF21 能通过激活下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴调节肝脏、脂肪和脑之间的串扰,从而调节空腹血糖稳态。生理上,可以通过禁食和用生酮饮食喂养诱导产生 FGF21^[20]。在药理学上,使用过氧化酶体增值物激活受体 PPAR α 和 PPAR γ 的激动剂可诱导产生 FGF21,表明其是 PPAR α 和 PPAR γ 的下游靶标^[21]。在饥饿状态下,肝内 PPAR α 的激活和随后的肝脏活动使 FGF21 的循环水平显著升高。之后,富集的 FGF21 穿过血脑屏障进入脑内以激活下丘脑神经元从而产生促肾上腺皮质激素释放激素,其反过来激活垂体释放促肾上腺皮质激素,随后肾上腺释放皮质醇。皮质醇作用于肝细胞以促进肝糖原异生。内源性 FGF21 在通过促进脂肪氧化、酮体生产和诱导生长激素抵抗介导的空腹/饥饿代谢反应中起关键作用。此外,重组 FGF21 治疗性干预可对啮齿动物和非人灵长类动物的肥胖及相关代谢紊乱,使肥胖和胰岛素抵抗减轻、改善血脂异常并且能够有效减少肝脏中过度的脂质蓄积^[10]。在正常和胰岛素抵抗的条件下,FGF21 抑制胰岛素或营养物质刺激的 mTORC1 活化以增强 HepG2 细胞中 Akt 的磷酸化。TSC1 缺陷消除了 FGF21 介导的 mTORC1 抑制和胰岛素信号传导和糖原合成的增加。引人注目的是, mTORC1/核糖体蛋白 S6 激酶 1 的肝 β Klotho 敲低或肝脏过度活化消除了 FGF21 在饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠中的肝胰岛素敏感和血糖控制作用因此 FGF21 作为 mTORC1 的抑制剂,可控制肝脏胰岛素作用,维持葡萄糖稳态^[21]。同时 FGF21 是 PPAR γ 激动剂 (噻唑烷二酮) 引起的降糖、胰岛素敏感性增加作用和 PPAR α 激动剂 (菲诺贝特) 对脂

质分布的治疗益处关键递质之一。

尽管 FGF21 主要在肝脏中产生,但它对脂肪组织中的能量消耗和全身葡萄糖代谢具有深远影响,比如 FGF21 通过作用于 FGF 受体 (FGFR) 和 β -klotho 之间的复合受体 (在脂肪组织、肝脏、胰腺和下丘脑等代谢活性器官中高度表达的支架蛋白) 调节糖脂代谢^[22]; FGF21 以不依赖胰岛素的方式促进葡萄糖摄取、调节脂肪分解、增强线粒体氧化能力增强 PPAR γ 活性并调节产热功能。在肝特异性胰岛素受体敲除小鼠中,FGF21 对降低循环胆固醇和肝三酰甘油以及调节肝脏中胆固醇和脂质代谢的关键基因表达的影响被破坏。从而揭示 FGF21 可通过激活褐色脂肪和白色脂肪褐变来增强能量代谢,独立于肝脏中的胰岛素作用来纠正糖尿病小鼠中的高血糖症^[23]。值得注意的是 FGF21 对糖耐量减低和胰岛素抵抗的有效作用在脂肪组织切除的脂肪营养性小鼠中大大减弱,而在白色脂肪组织移植后显著恢复了其降糖及增加胰岛素敏感性作用,进一步提示脂肪组织是赋予 FGF21 抗糖尿病活性的主要位点。

4.2 脂联素对于调控肝内糖脂代谢发挥重要功能

脂联素 (Adiponectin) 是脂肪组织大量释放的一种脂肪因子。人体脂联素的循环水平为 5 ~ 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 约占总血浆蛋白含量的 0.01%^[10]。循环中脂联素有 3 种不同的寡聚复合物: 三聚体、六聚体和高分子量多聚异构体。临床研究发现肥胖受试者的脂肪组织中脂联素循环水平明显降低 (低脂联素血症), 主要原因是细胞中高分子量多聚异构体的生成和分泌明显减少由此导致多种葡萄糖和脂质紊乱从而诱发多种糖脂代谢性疾病^[24]。此外流行病学研究已经确定脂联素高分子量寡聚复合物的循环水平较低是各种代谢性心脏病 (包括 2 型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化和心肌梗死) 的独立危险因素。动物研究数据表明, 脂联素缺失可显著增强大多数肥胖相关性的代谢性心脏病的易感性, 这与胰岛素信号通路的功能障碍密切相关。相反, 在啮齿动物和非人灵长类动物中使用重组脂联素可针对性治疗一系列肥胖相关性代谢疾病 (胰岛素抵抗、高血压、血脂异常、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝、心力衰竭、气道炎症反应甚至几种肥胖相关的癌症)^[25]。综上所述, 脂联素可调节脂肪组织和其他代谢器官之间的串扰, 因此它具有平衡体内糖脂以及增强胰岛素敏感性的多效性作用。

5 讨论

“枢纽肝代谢稳态调控系统”是在中医学整体

观理论指导下,经系统梳理、高度凝练中医“肝”脏象理论、综合现代生物医学中肝脏调控糖脂代谢生理功能的最新研究进展而提出的创新理论,突破了既往代谢性疾病多从脾肾论治的认识局限。因此,“枢纽肝”物质基础的研究对于全面阐释糖脂代谢病的关键病理机制和中医核心病机的生物学本质、创立该类疾病的综合防控新策略等具有重要意义。

“枢纽肝代谢稳态调控系统”理论主要包括以下2个层面的内涵:1)从中医学角度认识,“肝”通过“主疏泄”调节周身气血、津液运化和其他脏腑代谢过程。“肝”调畅情志,减轻或消除负性心理因素对糖脂代谢的不良影响;“肝”调畅气机,启迪脾胃、三焦和肾等脏腑气化,协调平衡人体气机升降出入运动;此外,肝通过调畅气机,促进水液膏脂代谢,包括维持津血运行,促进脾运化水液膏脂,助肺肃降水液,通盛冲任以行气血和沟通全身脏腑经络。若枢纽肝稳态失衡,则肝失疏泄,气机失调,水谷津液输布障碍,犯肺伐胃、耗肾伤津、损血和挟痰,变生糖脂代谢病。2)从解剖学和病理生理学角度,肝脏对于机体的葡萄糖和脂类代谢发挥重要调节作用,是全身能量代谢中最重要的代谢器官之一。肝脏代谢调节激素(包括 FGF21 及脂联素等)调节肝内和全身的葡萄糖和脂质代谢。新型代谢激素同时是介导肝脏与其他代谢调节器官(包括脂肪、胰腺、骨骼肌、大脑及中枢)间串扰和对话的重要介导因子。

从新型代谢激素角度解析“枢纽肝代谢稳态调控系统”的生物学基础符合中医“整体观”的核心思想,可显著加深对于“枢纽肝”理论内涵的认识,对于揭示糖脂代谢病的中医关键病机及调肝方药的靶点分子具有重要科学意义。

参考文献

- [1]郭皎,肖雪,荣向路,等.糖脂代谢病与精准医学[J].世界科学技术-中医药现代化,2017,19(1):50-54.
- [2]艾梦环,关芳,王骄,等.从肝主疏泄辨治杂病[J].实用中医内科杂志,2018,32(9):7-10.
- [3]吕宝伟,冯春青,孙建光.基于“肝主疏泄”理论探讨脂肪肝分期治疗[J].吉林中医药,2018,38(3):266-269.
- [4]王兴丽,吕艳,石丹梅,等.基于“肝主疏泄”论治肝郁气滞型痞满的情志调护[J].大众科技,2017,19(9):67-69.
- [5]李吉武,李双蕾,唐爱华,等.从气血津液探源阴阳升降-三焦-脏腑不同气化角度辨识代谢综合征[J].世界中西医结合杂志,2017,12(11):1604-1606,1615.
- [6]夏苏英.“百病生于气”解——读《素问·举痛论》[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(3):5.
- [7]徐新宇,许家祥,颜蕾,等.从脾胃论治肝病[J].现代中医药,2018,38(5):78-81.
- [8]王小平.肝主“疏泄”的概念及理论源流[A].中华中医药学会.

- 中华中医药学会第十六次内经学术研讨会论文集[C].中华中医药学会:山东中医药大学基础医学院,2016:5.
- [9]吴周选,陈壮忠,王梅,等.水肿病从肝论治浅析[J].光明中医,2007,22(6):21-23.
- [10]Ye DW, Rong XL, Xu AM, et al. Liver-adipose tissue crosstalk: A key player in the pathogenesis of glucolipid metabolic disease[J]. Chin J Integr Med,2017,23(6):410-414.
- [11]Sul HS, Latasa MJ, Moon Y, et al. Regulation of the fatty acid synthase promoter by insulin[J]. J Nutr,2000,130(2):315S-20S.
- [12]Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver[J]. Biochimie,2005,87(1):81-86.
- [13]Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, et al. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases[J]. J Hepatol, 2012,56(4):952-964.
- [14]Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012 [J]. JAMA 2015, 313(19):1973-1974.
- [15]Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia [J]. Diabetes Metab J, 2015, 39(5):353-362.
- [16]Rachek LI. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance [J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2014,121:267-292.
- [17]Lehti M, Donelan E, Abplanalp W, et al. High-density lipoprotein maintains skeletal muscle function by modulating cellular respiration in mice[J]. Circulation,2013,128(22):2364-2371.
- [18]Han R, Lai R, Ding Q, et al. Apolipoprotein A-I stimulates AMP-activated protein kinase and improves glucose metabolism[J]. Diabetologia,2007,50(9):1960-1968.
- [19]Hui X, Feng T, Liu Q, et al. The FGF21-adiponectin axis in controlling energy and vascular homeostasis[J]. J Mol Cell Biol,2016,8(2):110-119.
- [20]Véniant MM, Hale C, Helmering J, et al. FGF21 promotes metabolic homeostasis via white adipose and leptin in mice [J]. PLoS One, 2012,7(7):e40164.
- [21]Gong Q, Hu Z, Zhang F, et al. Fibroblast growth factor 21 improves hepatic insulin sensitivity by inhibiting mammalian target of rapamycin complex 1 in mice [J]. Hepatology,2016,64(2):425-438.
- [22]Lin Z, Tian H, Lam KS, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice[J]. Cell Metab,2013,17(5):779-789.
- [23]Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, et al. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism [J]. J Clin Invest,2014,124(2):515-527.
- [24]Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator [J]. J Clin Invest,2005,115(6):1627-1635.
- [25]Ge X, Chen C, Hui X, et al. Fibroblast growth factor 21 induces glucose transporter-1 expression through activation of the serum response factor/Ets-like protein-1 in adipocytes [J]. JBC, 2011, 286(40):34533-34541.