从天然免疫介导的代谢性炎性反应角度探讨糖脂代谢病“浊”的生物学本质

吴小琴[1,2,3] 颜凯旋[1,2,3] 杨 勇[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 糖脂代谢病是一种以糖、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,其以神经内分泌失调、胰岛素抵抗、氧化应激、炎性反应、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。郭姣教授率团队基于系统性经典中医文献梳理和临床研究,提出“调肝启枢化浊法”治疗糖脂代谢病的新思路,以“浊”统指由于机体水谷津液运化失常而产生的“痰”“湿”“饮”“瘀”“热”等病理产物;其相互影响,遂成为糖脂代谢病及其变证的发生发展。经实验和前期临床研究证实,“调肝启枢化浊法”及其代表方药对于糖脂代谢病具有较好疗效。但目前对于“浊”的生物学本质尚未完全阐明。借助于多组学和模式动物表型鉴定等现代生物学前沿技术,目前已证实天然免疫反应介导的代谢性炎性反应是糖脂代谢性疾病发生和进展的核心病理机制之一。文章从天然免疫细胞(主要包括巨噬细胞和中性粒细胞)及其关键介导因子(Toll-like receptor 4、Lipocalin-2)调控的代谢性炎性反应角度探讨糖脂代谢病“浊”的生物学本质,对于揭示“浊”的病理实质和化浊方药改善糖脂代谢异常的物质基础等具有重要意义。

关键词 炎性反应因子;Toll 样受体;代谢紊乱;证候物质基础

Biological Exploration of “Zhuo” in Glucolipid Metabolic Disorders through Innate Immunity-mediated Metabolic Inflammation

Wu Xiaoqin[1,2,3], Yan Kaixuan[1,2,3], Yang Yong[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 Glucolipid Metabolic Disorders (GLMD) is a disease with the metabolic disturbance of glucose and lipid, influenced by genetic, environmental and mental factors. The significant pathology phenomena of GLMD are the neuroendocrine dysfunction, insulin resistance, inflammation and the alteration of intestinal flora. Meanwhile, there are clinical manifestations like hyperglycemia, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, hypertension and atherosclerosis showing up singly or going with each other. Prof. Guo Jiao and her team put forward ‘the way of regulating liver to resolve turbidity′ as a new train of thought for therapies of GLMD, based on systematic literature reviews in traditional Chinese medicine and clinical researches, which worked prominently in experiments and clinical researches. However, there is still no biological definition of ‘turbidity′. With the assistance of modern bio-technologies like multi-omics and phenotypic identifications of modified animal, it has been confirmed that metabolic inflammation mediated by innate immunity is one of the most vital pathological mechanisms in the process of GLMD. This article is to discuss the biological definition of ‘turbidity’ in GLMD through the innate immune cells(mainly including macrophage and neutrophils) also with its key mediated factor(Toll-like receptor 4, Lipocalin-2), and it is important for uncovering the substance of ‘turbidity’ and the material base of decoctions for resolving turbidity.

Key Words Inflammatory factors; Toll-like receptor; Metabolic disturbance; Internal Accumulation of dampness and turbid; Biological Essence of traditional Chinese medicine syndrome

中图分类号:R2-031 **文献标识码**:A **doi**:10.3969/j.issn.1673 - 7202.2019.01.005

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:吴小琴(1992.03—),女,硕士研究生,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:1461480961@qq.com
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:deweiye@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

目前，多种糖脂代谢异常相关性疾病，包括 2 型糖尿病、血脂异常、高血压、非酒精性脂肪肝以及与其相关的多种心血管并发症已跻身于流行病行列，成为严重影响全球人类健康的重大慢性疾病。仅就 2 型糖尿病而言，根据国际糖尿病联盟 IDF 发布的最新数据，2017 年全球罹患糖尿病的人数为 4.25 亿，大数据模型模拟预测到 2040 年，2 型糖尿病的总患病人数将达 6.29 亿[1]。因此，糖脂代谢紊乱诱发的多种代谢性疾病已经成为严重威胁人类健康的“头号杀手”。探索糖脂代谢性疾病的核心发病机制，并制定有效防控策略成为当前医学研究的重大问题。

对于糖脂代谢异常相关性疾病的防控，目前主要存在以下难点与瓶颈问题：1）多种疾病的核心、共性发病机制尚未阐明；2）治疗策略仅关注单一发病环节、单一靶点；3）诊疗模式多采用分科诊治，导致多种代谢异常状态和药物疗效的随访信息难以完整采集，疾病预后难获全面评估；4）综合防控疗效欠佳。针对以上难点，郭姣教授基于文献整理和前期临床研究，针对葡萄糖和脂类代谢异常这一核心病理机制，创新性提出“糖脂代谢病”概念，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，其以神经内分泌失调、胰岛素抵抗、氧化应激、炎性反应、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，需要综合一体化治疗[2]。

1　“浊”与糖脂代谢病病机的中医学认识

中医学理论无糖脂代谢病病名，依据其高血糖、血脂异常、高血压、非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化等临床表现，将其归入“消渴病”“痰证”范畴。对于“消渴病”“痰证”的病机，经典中医理论多认为其起于肝、脾二脏功能失调，变生湿、浊、痰等病理产物[3]。现代中医临床流行病学研究发现，湿浊内蕴证是非酒精性脂肪肝和动脉粥样硬化主要证型之一[4-7]。因此，“浊”作为机体代谢过程的重要病理产物，与糖脂代谢病的核心病机密切相关。由于机体水谷津液运化失常而产生的“痰”“湿”“饮”“瘀”“热”等病理产物均可归于“浊”的广义范畴。肝失疏泄、浊聚体内，遂成为糖脂代谢病及其变证的发生发展。但目前尚缺乏针对“浊”与该病核心病机、病理实质和化浊方药干预糖脂代谢异常生物学基础的系统研究。

1.1　“浊”字意探源　从文字本意看，“浊”，不清也，指液体不清亮。《篇海类编·地理类·水部》载：“浊，不清也”；《释名·释言语》谓：“浊，渎也，汁滓演渎也”。“浊”亦指不干净、混乱。《楚辞·屈原·渔父》：“举世皆浊我独清，众人皆醉我独醒”。《史记·卷七六·平原君虞卿传·太史公曰》：“平原君，翩翩浊世之佳公子也，然未睹大体”。

1.2　“浊”的中医学认识

1.2.1　“浊”与机体气化与水谷代谢　浊在中医学上较早的含义是“浊气”和“浊阴”[8]。在中医学史上，“浊”首见于《黄帝内经》，多与“清”相对应。《素问·阴阳应象大论》载“清阳发腠理，浊阴走五脏”，以“浊”表示气化运动过程中性质偏稠厚者。《灵枢·营卫生会》载“清者为营，浊者为卫，营在脉中，卫在脉外”，以清浊分辨营卫。（《灵枢·阴阳清浊》载“其清者上走空窍，其浊者下行诸经”，以“浊”明晰清精和稠厚两类水谷精微的不同气化运动路径及濡养部位。因此，中医学中“清”“浊”是一对与机体水谷精微的气化运动密切关联的概念，既相互对立又相辅相成，二者共同维持机体水谷代谢的稳态平衡[9]。综上所述，“浊”一指稠厚的水谷精微物质，二是指机体正常的代谢产物[10]。

1.2.2　“浊”的中医病机　对于“浊”与中医病因病机关系的论述，《黄帝内经》中主要指其为水谷精微气化失衡而产生的病理产物，常与寒湿、湿浊等内生之邪兼夹伴生[9]。《金匮要略·脏腑经络先后病脉证治》记载“清邪居上，浊邪居下”，指出“浊邪”重浊黏腻、易阻阳气[10]。

综合上述文献论述，病理产物“浊”邪的产生主要与以下因素有关：1）饮食不节，酒食肥甘过量，阻滞脾气，如《素问·通评虚实论》载：“甘肥贵人，则高粱之疾也”；2）七情内伤，导致肝气不舒乃至郁结，气机不畅，清浊相混，聚而为浊、为痰；3）六淫外浸，外湿伤人，因同气相求，导致人体内生湿浊；4）起居无常，或因昼夜颠倒阴阳失调，或因运动不足，伤及肝脾。《素问·宣明五气论》曰：“久卧伤气，久坐伤肉”。伤气则气虚，气不化津，津停为脂。伤肉则脾虚，脾气虚弱，运化失职，湿浊停于体内，化生脂浊；5）年老体衰。肾为先天之本，为水脏，能化气行水，肾气渐衰，水液输布障碍，血行不畅，痰瘀渐生，致使湿浊内聚，化为膏脂。就脏腑而言，脾失健运是湿浊致病的关键，肝失疏泄是脂浊致病的主要环节，肾气亏虚是脂浊致病的重要因素[11]。

1.2.3　“浊”与“痰”的关联简析　《赤水玄珠》载：

“清浊相混，隧道壅塞，湿郁为热，热又生湿，湿热相生”，说明由于脾失健运、转输失职后，最先出现的病理变化是，清浊相混，浊邪壅阻脉道，从而出现痰湿等进一步的病理产物。浊邪与痰、饮、湿同源互衍：浊为痰之初，痰为浊之渐；浊为湿之极，湿为浊之渐；在病程中均具有胶着黏滞的特点，常在特定的条件下相伴而生、互助为患，互为继发病变的致病因素及病理产物[10]。

“浊邪”是糖脂代谢病的早期病理产物，故其进一步致病亦多在疾病的早期，对于患者的影响体现在阻碍肝脾气机，导致患者血中脂质、糖、蛋白质及各种微量元素增多[12]。随着疾病的进一步进展，“炼津成痰”“积浊成痰”，痰的形成意味着，生化指标进一步突出，痰浊相结，成为“痰核”“肿块”“斑块”等宏观病理产物，成为糖脂代谢病患者疾病中期的关键病理因素。痰阻碍气机的同时，也会阻碍肝、脾、肾三脏以及三焦等腑的功能，导致了糖脂代谢病的进一步发展。

1.2.4 “浊”是中医理论中与糖脂代谢性疾病关系最为密切的病理产物之一 中医病因学认为，糖脂代谢病的发生与先天禀赋、过食肥甘、疏于劳作、七情过度、脾胃虚衰以及变生的多种病理产物有关。《灵枢·五癃津液别》记载：“五谷之津液合而为膏者，内渗于骨空，补益脑髓，而下流于阴股”。张景岳评曰“膏，脂膏也，为精为血，故上至巅顶，得以充实，下流阴股，得以交通也”。《黄帝内经》记载：“中焦受气取汁，变化而赤是为血”。说明脂与津液类似，源于水谷精微，随血而循脉上下，运行全身以濡养五脏百骸。“浊”即混浊、秽浊之意。如果嗜食肥甘伤及脾胃，或内在脾虚，支化功能失常，水谷精微不归正化，过剩为害，则变为病理性的“痰”“湿”及“浊”。

因此，从中医病因病机角度，“浊”有狭义和广义之分。中医病因学之“浊”多指狭义之浊，指嗜食肥甘厚味或脏腑功能失常，膏脂不能正常输布，或多余脂质排泄不及，停于血脉内或皮下、膏肓所形成的性质稠厚的病理产物，表现为湿浊、痰浊等。针对糖脂代谢病的“调肝启枢化浊”创新理论的“浊”指广义之浊，统指由于机体水谷津液运化失常而产生的“痰”“湿”“饮”“瘀”“热”等病理产物；其相互影响，导致糖脂代谢病及其变证的发生。

2 “浊”与糖脂代谢病的病证结合研究

病证结合是研究中医药现代化的关键路径，对提升代谢性疾病的诊疗水平意义重大。辨证论治是中医的特色和精华，是中医学认识疾病和处理疾病的基本原则。中医学在处理和认识疾病的过程中，既强调辨证论治，又讲究辨证和辨病相结合，即“观其脉证，知犯何逆，随证治之”。辨证，是在认识疾病的过程中确立证候的思维和实践过程，是疾病过程中某一阶段或某一类型的病理概括，只能反映疾病的某一阶段和某一类型的病变本质，故中医学在辨识证候时，要求同时辨明疾病的病因、病位、病性及其发展变化趋势，即辨明疾病从发生到转归的总体病机。在中医学中，两者对疾病本质所反映的侧重面有所不同，因此，将辨病与辨证相结合是中医诊断学的基本原则之一。

《金匮要略》是最典型的、最有使用价值的辨病论治和辨证论治相结合的专著。各篇均题为“辨病脉证治”，所载病种达 60 种，计 262 方。现代医学辨病基础上的病证结合是传统病证结合的进一步发展，多是指将西医诊断的病与中医诊断的证相结合。病证结合临床诊疗和研究模式是中西医结合的重要模式。西医诊断疾病与中医辨证相结合的病证结合在临床中的广泛应用，充分体现了中西医 2 种医学的优势互补，体现了科学认识和治疗疾病及疗效评价。病证结合的临床诊疗和研究思想体现了疾病共性规律与患病个体个性特征的有机结合，为科学层面开展中西医结合的研究提供了可能，有利于经典理论与经验的传承，体现了治疗和诊断上的原始性创新。

尽管目前临床流行病学研究结果已揭示“浊”与糖脂代谢病的发生、进展具有密切关联，但“浊”的病理实质及其与糖脂代谢病核心病理机制的相关性尚未明确。因此，深入研究、揭示浊的生物学基础，对于建立“浊”证的客观诊断标准、阐明化浊方药改善糖脂代谢异常的分子机制和创新中药研发，均具有重要科学意义。

3 天然免疫介导的代谢性炎性反应是糖脂代谢病的关键发病机制之一

3.1 免疫细胞与天然免疫反应 大量临床及动物研究证据提示，天然免疫反应（Innate Immunity）的激活及其诱发的代谢性炎性反应与糖脂代谢病发生具有非常密切的关系[13-14]。机体天然免疫反应由多种免疫细胞所介导，包括巨噬细胞（包括外周血中巨噬细胞和定植于组织的巨噬细胞；定植于肝脏巨噬细胞即 Kupffer 细胞）、中性粒细胞、NK 细胞和树突状细胞[15]。中性粒细胞（Neutrophils）是天然免疫系统中细胞含量最多的细胞亚群，其在调节机体天然

免疫反应中发挥重要功能[16]。在组织发生损伤或受到感染时,中性粒细胞一方面可通过细胞吞噬作用清除病原体;另一方面,其还可通过释放大量促炎性细胞因子(包括 MCP-1 及 TNF-α 等)而显著加强组织炎性反应。此外,中性粒细胞还可通过释放多种趋化因子(包括 CXCL1、CXCL2 及 CXCL8 等)而增加其他炎性细胞(包括巨噬细胞及单核细胞)的组织浸润,从而增强及维持组织炎性反应[17]。在肝损伤状态下释放的趋化因子(主要为 CCL 与 CXCL 亚族)通过与位于中性粒细胞表面的受体蛋白(如 CXCR2)结合而介导中性粒细胞的肝组织浸润[18]。由于中性粒细胞在介导天然免疫与炎性反应中发挥重要作用,有研究发现特异性阻断趋化因子受体 CXCR2 可以抑制中性粒细胞组织浸润,并显著改善炎性反应及组织损伤[19-20]。这些令人振奋的研究结果提示,通过干预中性粒细胞功能而调节机体天然免疫反应可以作为控制肝脏炎性反应及治疗肝组织损伤的潜在治疗策略。

3.2 天然免疫与非酒精性脂肪性肝炎 非酒精性脂肪肝炎(Nonalcoholic Steatohepatitis,NASH)是一种与肥胖、2 型糖尿病及代谢综合征密切相关的肝脏疾病,其以肝细胞脂肪变性、肝脏小叶性炎性反应及肝细胞气球样变为主要组织病理学特点,可进展为终末期肝病(肝硬化及肝细胞癌)[21-22]。随着肥胖及 2 型糖尿病发病率的显著增加,NASH 已经成为全世界范围内最常见的慢性肝病之一[23-25]。

肝脏炎性反应是决定 NASH 发生与进展的关键环节。目前临床及动物组织病理学结果已证实,肝脏巨噬细胞(包括由外周血进入肝组织的巨噬细胞和定植于肝脏的 Kupffer 细胞)在介导肝脏代谢性炎性反应中发挥重要功能,其功能与 Toll-样受体 4-XBP1 信号通路密切相关[26]。除巨噬细胞外,中性粒细胞的肝组织浸润在 NASH 状态下显著增加,是 NASH 显著的组织病理学特征之一[21]。中性粒细胞来源的髓过氧物酶(Myeloperoxidase,MPO)敲除可以减轻高脂饮食诱导的小鼠 NASH 病变及肝纤维化,此效应可能与 MPO 酶缺失状态下中性粒细胞的肝组织浸润受到抑制有关[27]。Lipocalin-2(又称为 SIP24/24p3 或 neutrophil gelatinase-associated lipocalin)是一种属于 Lipocalin 家族的分子量约为 25 kDa 的分泌性糖蛋白[28]。Lipocalin-2 最早从人中性粒细胞中分离并发现[29]。Lipocalin-2 与炎性反应具有密切的关系。血清 Lipocalin-2 水平在多种炎性反应相关疾病状态下显著升高,包括肥胖、动脉粥样硬化、炎性反应性肠疾病、急/慢性肾损伤、缺血性心/脑血管疾病以及多种恶性肿瘤等[28]。动物实验结果显示,多种促炎性因素刺激可显著诱导 Lipocalin-2 表达水平升高,包括自身免疫性心肌炎及心脏缺血-再灌注损伤等[28,30-31]。全身性 Lipocalin-2 敲除对于高脂饮食导致的脂肪组织慢性炎性反应具有保护作用[32]。血清 Lipocalin-2 水平与慢性炎性反应标记物高敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平呈显著正相关[33]。肝脏 Lipocalin-2 表达水平在胆管结扎及四氯化碳诱导的肝脏慢性炎性反应模型中急剧上调[34]。最近的一项临床研究结果显示,Lipocalin-2 血清及肝脏表达水平在非酒精性脂肪肝患者中显著升高[35]。基于 Ly6G 抗体中和的中性粒细胞系统性耗竭或 Lipocalin-2 系统性敲除均可以显著改善实验动物的 NASH[36],说明中性粒细胞及其来源的多种代谢性炎性反应调控分子可作为干预 NASH 和新药研发的潜在靶点。

3.3 天然免疫与动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是肥胖诱发的严重并发症之一。发病率急剧增加,与其密切相关的的心血管疾病,特别是冠心病(Cardiovascular Disease,CVD)已经成为全球范围内引起死亡最常见的原因。临床流行病学资料显示,中国 2012 年死于冠心病的患者约有 350 万。高脂血症导致的血管内皮功能紊乱(Endothelial dysfunction)是动脉粥样硬化发生的早期改变,而动脉粥样硬化(Atherosclerosis)引起的血管狭窄和血栓形成是导致冠心病的主要原因。因此,深入研究肥胖相关的血管内皮功能紊乱和动脉粥样硬化斑块的发病机理,对预防和延缓肥胖诱发的心血管事件具有极其重要的意义。

天然免疫反应在动脉粥样硬化的发病机制中起关键作用。在小鼠模型中多种共刺激因子和促炎细胞因子的基因缺失可显著延缓动脉粥样硬化的进展[37]。当动脉粥样硬化开始时,循环低密度脂蛋白颗粒会在亚内皮聚集,使得被困的脂质被氧自由基和酶的攻击破坏。从活化的内皮细胞和巨噬细胞中产生的粘附分子和趋化因子将单核细胞,树突细胞(DC)和 T 细胞吸引到内膜中。单核细胞向巨噬细胞分化,胆固醇在内膜积聚,最终将这些巨噬细胞转化为泡沫细胞。刺激树突细胞引发多个 T 细胞亚群以及 B 细胞和 NKT 细胞的适应性免疫应答系统。中性粒细胞和肥大细胞也聚集到动脉粥样硬化病变部位,与其他先天性和适应性免疫细胞联合产生导致动脉粥样硬化的递质,从而促进病变的生长和疾

病进展[37]。先天性免疫受体的激活会引发一系列炎性反应，从而驱动动脉粥样硬化的发生和发展。大量的 PRRs 在动脉病变的多种细胞类型中表达，包括内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞。在高胆固醇血症载脂蛋白 E(ApoE)-缺陷小鼠模型中，MyD88 的缺乏会抑制动脉粥样硬化发展[38-39]。在 HFD 诱导的肥胖期间，小鼠 TLR4 的遗传缺陷会减弱血管炎性反应并降低 ApoE 敲除模型中的主动脉斑块大小[39-40]。

4 代谢性炎性反应是糖脂代谢病的核心共享分子机制

免疫反应与代谢调节紧密结合，并在功能上相互依赖。临床流行病学结果揭示的糖脂代谢异常及其并发症(包括非酒精性脂肪性肝病及动脉粥样硬化的密切关联)，提示免疫系统在调节胰岛素抵抗，能量平衡，动脉粥样硬化和非酒精性脂肪性肝病进展中的关键作用。特别是，先天性免疫受体已被证明是代谢性应激的重要传感器，也是代谢性炎性反应发生的关键决定因素。

非酒精性脂肪性肝病与动脉粥样硬化通过炎性反应调控因子相互影响[41]。动脉粥样硬化早期表现为动脉内膜增厚。单核细胞粘附于内皮细胞进入动脉壁以及脂质的积累促进了动脉粥样硬化斑块的形成。当动脉粥样硬化斑块进一步扩大时，炎性浸润和局部的新血管化增加，缺氧随之而来[42]。血管内皮生长因子(VEGF)水平的升高可增加缺氧诱导因子(HIF)的产生，从而诱发血管生成[43]。血管内皮内膜上白细胞粘附分子的过表达，如血管粘附分子-1(VCAM-1)和细胞内粘附分子-1，与白细胞增多的积累物有关[44]。因此，在 VEGFR2 阻塞抑制肝脂肪增生和坏死炎性反应的 NASH 小鼠模型中，肝内蛋白以及多血管生成和促炎性因子的 RNA 水平都被上调[45]。在肥胖的个体中，持续增加的血清 VCAM-1 水平与非酒精性脂肪性肝病程度显著相关[46]。

代谢组学研究结果揭示，非酒精性脂肪性肝病及动脉粥样硬化具有相似的脂质谱。在 NASH 中进行脂质组学分析时，研究发现游离胆固醇、内源性大麻素、花生四烯酸、鞘磷脂和神经酰胺是 NASH 发展的主要推动力和治疗的潜在目标[47-51]。同样，脂质分析也有相关的游离胆固醇，类二十烷酸途径，花生四烯酸，神经酰胺，以及一些胆固醇含量不稳定的血小板特征和 CVD 的结果[52-55]，表明 NASH 和不稳定的冠状斑块之间有相似的脂质谱。

5 讨论

先天性免疫受体、粘附分子和趋化因子介导的天然免疫反应及代谢性炎性反应是糖脂代谢病发生的关键分子机理之一。梳理传统中医理论，肥胖诱发的糖脂代谢异常性疾病的病因多归于“湿”“浊”及“膏脂”。早在 2000 多年前的《黄帝内经》中就提到了“膏脂”，《灵枢·卫生失常论》记载“人有脂，有膏，有肉”。现代中医证候研究发现，“浊”是糖脂代谢性疾病的主要病理产物，统指由于机体水谷津液运化失常而产生的“痰”“湿”“饮”“瘀”“热”等。但目前对于“浊”的病理实质尚未阐明。由于证的实质是中医基础理论的精华所在，厘清“浊”的物质基础及其病变机制，不仅有助于深入理解中医证候，而且可以为中西医的结合搭建桥梁。病证结合研究可建立机体宏观病态表征与微观病理生物学物质变化的关联性，是最大程度发挥现代医学“辨病”与中医“辨证”治疗策略各系优势的关键路径。因此，着眼于天然免疫反应介导的代谢性炎性反应这一糖脂代谢异常性疾病的共有核心分子机制，揭示“浊”的病理实质及化浊类中药的靶点分子，对于建立糖脂代谢性疾病的病证结合创新理论具重要科学意义。见图 1。

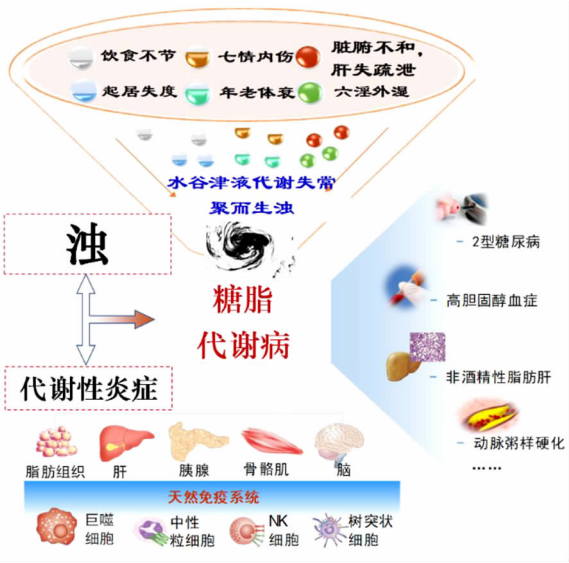

图 1 天然免疫介导的代谢性炎性反应是糖脂代谢病中医“浊”的核心物质基础

参考文献

[1] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138(1): 271-281.

[2] 郭姣, 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.

[3] 史丽伟, 倪青. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝中西医结合诊疗方法[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(9): 1018-1021.

[4]黄永莲. 动脉硬化患者中医体质分布及与心血管危险因素的相关性研究[D]. 广州:广州中医药大学,2016.
[5]马倩. 动脉粥样硬化性心脑血管疾病中医证素和中药分布规律临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
[6]许传芳,穆湘霖,胡振斌,等. 非酒精性脂肪肝中西医发病机制的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2018,34(6):177-179.
[7]许羽洁. 非酒精性脂肪肝病患者中医体质类型与中医证型关系的初步研究[D]. 南京:南京中医药大学,2016.
[8]赵伟. 浊毒略论[J]. 四川中医,2010,28(1):34-35.
[9]王长荣.《内经》"清"、"浊"十解[J]. 湖北中医杂志,1985,6(1):10-11.
[10]李海燕,陈磊,汤杰,等. 浊邪致病及论治初探[J]. 上海中医药大学学报,2015,29(5):19-23.
[11]孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:143-146.
[12]郭蕾,王永炎,何伟,等. 关于代谢综合征中医浊病学说思路的研讨[J]. 北京中医药大学学报,2010,33(7):437-440.
[13]Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, et al. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications[J]. Gut Liver, 2012, 6(2): 149-171.
[14]Perkins JD. Innate immunity involved in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Liver Transpl, 2006, 12(10): 1553-1554.
[15]Adams DH, Ju C, Ramaiah SK, et al. Mechanisms of immune-mediated liver injury[J]. Toxicol Sci, 2010, 115(2): 307-321.
[16]Phillipson M, Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation[J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1381-1390.
[17]Sadik CD, Kim ND, Luster AD. Neutrophils cascading their way to inflammation[J]. Trends Immunol, 2011, 32(10): 452-460.
[18]Marques PE, Amaral SS, Pires DA, et al. Chemokines and mitochondrial products activate neutrophils to amplify organ injury during mouse acute liver failure[J]. Hepatology, 2012, 56(5): 1971-1982.
[19]Ijichi H, Chytil A, Gorska AE, et al. Inhibiting Cxcr2 disrupts tumor-stromal interactions and improves survival in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Clin Invest, 2011, 121(10): 4106-4117.
[20]Coelho FM, Pinho V, Amaral FA, et al. The chemokine receptors CXCR1/CXCR2 modulate antigen-induced arthritis by regulating adhesion of neutrophils to the synovial microvasculature[J]. Arthritis Rheum. 2008, 58(8): 2329-2337.
[21]Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. N Engl J Med, 2002, 346(16): 1221-1231.
[22]Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2008, 134(6): 1682-1698.
[23]Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(2): 399-408.
[24]Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference[J]. J Hepatol, 2010, 53(2): 372-384.
[25]Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204-210.
[26]Ye D, Li FY, Lam KS, et al. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice[J]. Gut, 2012, 61(7): 1058-1067.
[27]Rensen SS, Bieghs V, Xanthoulea S, et al. Neutrophil-derived myeloperoxidase aggravates non-alcoholic steatohepatitis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e52411.
[28]Wang Y. Small lipid-binding proteins in regulating endothelial and vascular functions: focusing on adipocyte fatty acid binding protein and lipocalin-2[J]. Br J Pharmacol, 2012, 165(3): 603-621.
[29]Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase[J]. J Biol Chem, 1993, 268(14): 10425-10432.
[30]Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL-1beta-specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IkappaB-zeta[J]. J Immunol, 2006, 176(9): 5559-5566.
[31]Ding L, Hanawa H, Ota Y, et al. Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis[J]. Circ J, 2010, 74(3): 523-530.
[32]Law IKM, Xu AM, Lam KSL, et al. Lipocalin-2 Deficiency Attenuates Insulin Resistance Associated With Aging and Obesity[J]. Diabetes, 2010, 59(4): 872-882.
[33]Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans[J]. Clin Chem, 2007, 53(1): 34-41.
[34]Borkham-Kamphorst E, Drews F, Weiskirchen R. Induction of lipocalin-2 expression in acute and chronic experimental liver injury moderated by pro-inflammatory cytokines interleukin-1beta through nuclear factor-kappaB activation[J]. Liver Int, 2011, 31(5): 656-665.
[35]Auguet T, Terra X, Quintero Y, et al. Liver lipocalin 2 expression in severely obese women with non alcoholic Fatty liver disease[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2013, 121(2): 119-124.
[36]Ye D, Yang K, Zang S, et al. Lipocalin-2 mediates non-alcoholic steatohepatitis by promoting neutrophil-macrophage crosstalk via the induction of CXCR2[J]. J Hepatol, 2016, 65(5): 988-997.
[37]Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis[J]. Nat Immunol, 2011, 12(3): 204-212.
[38]Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways[J]. Nat Med, 2004, 10(4): 416-421.
[39]Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(29): 10679-10684.
[40]Kim F, Pham M, Luttrell I, et al. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity[J]. Circ Res, 2007, 100(11): 1589-1596.
[41]Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis[J]. J Hepatol, 2016, 65(3): 589-600.
[42]Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, et al. Enhanced coronary vasa

vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia [J]. J Clin Invest, 1998, 101(8): 1551-1556.

[43] Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha/vascular endothelial growth factor pathway for adventitial vasa vasorum formation in hypertensive rat aorta[J]. Hypertension, 2002, 39(1): 46-50.

[44] O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, et al. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content[J]. Circulation, 1996, 93(4): 672-682.

[45] Coulon S, Legry V, Heindryckx F, et al. Role of vascular endothelial growth factor in the pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis in two rodent models[J]. Hepatology, 2013, 57(5): 1793-1805.

[46] Lefere S, Van de Velde F, Devisscher L, et al. Serum vascular cell adhesion molecule-1 predicts significant liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Obes(Lond), 2017, 41(8): 1207-1213.

[47] Van Rooyen DM, Larter CZ, Haigh WG, et al. Hepatic free cholesterol accumulates in obese, diabetic mice and causes nonalcoholic steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2011, 141(4): 1393-1403, 1403 e1391-1395.

[48] Gan LT, Van Rooyen DM, Koina ME, et al. Hepatocyte free cholesterol lipotoxicity results from JNK1-mediated mitochondrial injury and is HMGB1 and TLR4-dependent[J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1376-1384.

[49] Van Rooyen DM, Gan LT, Yeh MM, et al. Pharmacological cholesterol lowering reverses fibrotic NASH in obese, diabetic mice with metabolic syndrome[J]. J Hepatol, 2013, 59(1): 144-152.

[50] Zelber-Sagi S, Azar S, Nemirovski A, et al. Serum levels of endocannabinoids are independently associated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Obesity(Silver Spring), 2017, 25(1): 94-101.

[51] Green CL, Mitchell SE, Derous D, et al. The effects of graded levels of calorie restriction: IX. Global metabolomic screen reveals modulation of carnitines, sphingolipids and bile acids in the liver of C57BL/6 mice[J]. Aging Cell, 2017, 16(3): 529-540.

[52] Vorkas PA, Shalhoub J, Isaac G, et al. Metabolic phenotyping of atherosclerotic plaques reveals latent associations between free cholesterol and ceramide metabolism in atherogenesis[J]. J Proteome Res, 2015, 14(3): 1389-1399.

[53] Cheng JM, Suoniemi M, Kardys I, et al. Plasma concentrations of molecular lipid species in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome: Results of the ATHEROREMO-IVUS study [J]. Atherosclerosis, 2015, 243(2): 560-566.

[54] Park JY, Lee SH, Shin MJ, et al. Alteration in metabolic signature and lipid metabolism in patients with angina pectoris and myocardial infarction[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135228.

[55] Vorkas PA, Shalhoub J, Lewis MR, et al. Metabolic phenotypes of carotid atherosclerotic plaques relate to stroke risk: an exploratory study [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016, 52(1): 5-10.

(2018 - 12 - 10 收稿 责任编辑: 王明)

马建中主席为我会设立在法国的“中国 - 法国中医药中心”挂牌

继 2018 年 5 月“世界中联 - 法国中医药中心”启动以来,得到了社会各界的高度关注。随着工作的逐步开展,中心建设得到了国家中医药管理局的大力支持,被纳入中医药国际合作专项项目。

2018 年 11 月 14 日上午 9:30,国家中医药管理局原副局长、世界中医药学会联合会主席马建中、国家中医药管理局国际合作司司长王笑频、医政司副司长赵文华、政策法规与监督司副巡视员刘文武、国际合作司欧大非洲处处长金阿宁、中国驻法使馆科技处秘书颜涛、世界中医药学会联合会副秘书长陈立新等应法国塞纳市市长、塞纳医院监督委员会会长 Francis Monchet 先生的邀请,出席了“中国 - 法国中医药中心(塞纳)”挂牌仪式。

世界中医药学会联合会副秘书长陈立新介绍了在塞纳市建立“中国 - 法国中医药中心(塞纳)”的历程、项目的价值以及意义。马建中主席在讲话中表示,“中国 - 法国中医药中心(塞纳)”可以发挥三个平台的作用:一是科研合作的平台,推进中法中西医结合科学研究;二是中西医互鉴交流的平台,促进中法中西医人才的交流与合作;三是中法人民感情交流的平台,增进中法人民的感情和友谊。CCTV、凤凰卫视、新华社、欧洲时报、法国侨报等新闻媒体的负责人参加了仪式。挂牌仪式进行了网络直播,当天收看人数超过 8 万多人次。

中国 - 法国中医药中心(塞纳)在国家中医药管理局的直接领导和支持下,在各方的共同努力下,将通过灵活的外交沟通、融通的中西文化与医学交流、创新的工作机制与方法,脚踏实地地向前推进并获得长足够发展,为海外中医药中心的发展开启新的篇章。