

# 从中医阴阳理论探讨神经细胞自噬现象 对阿尔茨海默病的影响

韦 云 刘剑刚\* 李 浩 唐旭东

(中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81173383);

“重大新药创制”科技重大专项课题资助项目(2009ZX09103-391)

\* 通讯作者: liujiangang2002@sina.com, (010)62835630

[摘 要] 自噬是普遍存在于真核细胞中的一种生命现象, 是其特有的一种自我保护机制。细胞自噬以其特异的清除和代谢途径与中医阴阳理论的相互为用、相互制约有着相似的内涵。自噬也可能诱导细胞的主动死亡, 在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病机制和多个病理环节中均有参与的迹象, 我们试从中医阴阳理论探讨细胞自噬与 AD 之间的相互关系。

[关键词] 阴阳理论; 阴阳失和; 自噬; 阿尔茨海默病

自噬是近年来分子生物学的研究热点, 自噬现象是真核细胞所特有的自我保护机制。但是自噬过度或者障碍均会造成细胞的过量损伤而诱导细胞的主动性死亡, 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进程中均发挥着重要的作用<sup>[1]</sup>。近年来, 许多学者都观察到在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD, 老年性痴呆)的多个病理环节中都有细胞自噬参与的现象, 在神经元细胞中自噬过程也是相对活跃的, 细胞自噬可能在 AD 的病理生理发展中扮演着重要的角色。阴阳学说作为中医理论的奠基石, 是对自然界中相互关联的某些事物或者现象对立双方属性的概括<sup>[2]</sup>, 用以解释细胞生长、凋亡、死亡整个过程中的许多生命现象, 符合中医理论对机体疾病的认识。我们试从中医阴阳理论探讨细胞自噬与 AD 之间的相互关系。

## 1 中医阴阳理论的渊源

《说文解字》曰:“阳, 高, 明也”;“阴, 暗也, 水之南山之北也”。顾名思义, 阴阳就是指代事物相互对立而又相互联系的两个方面。阴阳理论作为中医核心理论之一, 最早源于《易经》的八卦和六十四卦, 是中国古代的一种世界观和方法论, 可以用来阐述人体的组织结构、生理功能、疾病的发生、发展规律及药物的作用机制等。中医学认为, 人体的正常生命活动都是在阴阳两个方面保持正常的消长平衡的协调关系基础上进行的, 阴阳之间的平衡是人体各种生理功能和生命活动的基础。《素问·生气通天论》云:“阴平阳秘, 精神乃治。”各种疾病的发生归根结

底都是阴阳之间动态平衡的破坏, 如若这种失衡得不到纠正, 可继发多个对立失衡, 甚至是整个机体的失衡, 人必然会产生相应的外在表现。现今很多学者将中医阴阳理论的运用进行拓宽和创新, 发现在细胞超微结构、DNA 结构、细胞生长与凋亡等现代生物学方面都存在阴阳属性和微观阴阳属性的物质基础<sup>[3]</sup>。人体可以通过自身多个方面的阴阳调节机制, 使机体本身、自己与外界环境保持阴阳平和状态, 进而使身心保持健康。

## 2 细胞自噬与 AD 的相关性

### 2.1 细胞自噬内涵

根据自噬途径的不同, 自噬可分为大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬。在上述 3 种不同的自噬方式中, 大自噬占主要地位, 往往简称为自噬。它是机体细胞利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质以实现细胞本身的代谢和更新某些细胞器的过程<sup>[4]</sup>, 这一过程有利于维持细胞内蛋白质的平衡和内环境的稳态, 是真核细胞特有的并广泛存在的生命现象。自噬主要包括底物诱导自噬前体的形成、自噬体形成、自噬体与溶酶体融合和自噬体内容物被降解等 4 个环节。细胞自噬可通过降解功能障碍的细胞器和/异常折叠的蛋白质, 并产生氨基酸、游离脂肪酸等物质供新的蛋白质或参与能量的合成, 使细胞能够很快地适应缺氧和饥饿等不良的外界环境, 在细胞新陈代谢、细胞重建、环境适应及生长发育等过程中起着重要的作用, 维持着细胞内环境的稳态<sup>[5]</sup>。真核细胞通过自噬作用维持其生存, 但是异常的自噬作用最终会导致细胞的死亡。

## 2.2 细胞自噬与AD

自噬不仅是一种细胞的自我保护机制,在维持内环境的稳态、细胞分化、生长发育及对内外环境刺激的应激应答方面都有重要的作用,也被证实是细胞自我死亡的一种方式。从这个意义上来说,细胞自噬本身就处在一种动态的平衡之中,自噬功能的缺失或者亢进都可能降低细胞对蛋白质、细胞器或者异常聚合体的降解能力,并且最终导致包涵体形成和神经元的变性死亡,尤其是神经细胞本身不能通过细胞分裂稀释异常蛋白质、损伤的细胞器等组分,因此,通过自噬维持神经元正常功能显得尤为重要。

AD是以老年斑、神经原纤维缠结和海马神经元的丢失为主要病理改变的老年期特有的神经退行性疾病,是继心脏病、癌症、中风后的第四位死因。由于其进行性的智能减退会对老年患者的生活质量产生严重的影响,已成为不容回避的世界性公共卫生问题之一。越来越多的研究发现,细胞自噬与AD的发病过程密切相关。现代研究已经证实,老年斑的主要成分是 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ ),它是由淀粉样前体蛋白(APP)经 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶裂解产生的。很多体内外研究发现,自噬体内存在着A $\beta_{40}$ 或者A $\beta_{42}$ 、APP,以及产生A $\beta$ 必需的分泌酶,如 $\beta$ -分泌酶、 $\gamma$ -分泌酶及两者的复合体等<sup>[6-7]</sup>。正常情况下, $\gamma$ -分泌酶和A $\beta$ 存在于神经元自噬小体中,后者会随着自噬小体通过自噬—溶酶体途径进行降解,也就说适度的自噬可以清除有异常聚集倾向的蛋白,包括诱发AD形成的tau蛋白堆积形成的神经纤维缠结和神经元外A $\beta$ 聚集形成的老年斑。但是如果自噬小体与溶酶体的融合过程出现障碍,不能有效地降解这些废旧的代谢产物,必然会导致A $\beta$ 生成的异常增多并在海马内异常沉积,最终必然会导致认知障碍、进行性记忆力丧失等AD的相关症状。研究也发现<sup>[8]</sup>,A $\beta$ 聚集能增加AD动物模型中mTOR的表达,反之降低mTOR也能减少A $\beta$ 的表达。AD患者脑内受损脑区与正常组织对比mTOR通路的活性明显增加,且与tau蛋白成正相关性<sup>[9]</sup>。这些都提示自噬—溶酶体途径与AD的发病有着密切的联系。

## 3 从中医阴阳理论解读细胞自噬

不难看出,自噬就是一种调节细胞内阴阳使其保持平和的机制。生理状态下自噬可以通过及时降解并清除细胞内废旧的代谢产物(阴)来产生新的可

供机体利用的能量物质(阳),阴阳相互为用、相互制约,呈现一个动态平衡和动态发展的过程,使机体保持阴阳平和的状态,保证细胞的正常功能。虽然自噬活性会随着年龄的增长而衰退,导致细胞适应外界环境和自身防御能力的降低,但是机体却还是保持在相对平衡、相对协调的状态下,而没有明显的阴阳失衡的病态。这样一种平衡,即脏腑衰弱、精血耗损的生理特性相对于年轻人来讲是处于一种低阈值的平衡状态,但稳定性差,处于阴阳偏衰的情形,相对容易被打破。一旦外界或者内在因素的轻微变化和轻度刺激则会引起局部脏器和相关的组织器官津液输布发生障碍,逐渐出现痰浊、瘀血、毒邪三者互结的病理状态,就会打乱这种轻度的平衡状态,引起整体或者局部的阴阳失衡。一旦老年机体这种低水平的阴阳平衡被破坏,自噬功能也会随之发生紊乱,但是无论是自噬过度还是自噬不足,都不能有效地降解清除海马区内异常聚集的tau蛋白或者A $\beta$ 蛋白(阴邪),必然反过来加重老年阶段本身就存在的气滞、痰浊、血瘀等一系列的病理变化,如果不及时干预,两者之间相互影响形成恶性循环,机体必然会出现AD的一系列临床表现。

## 4 以中医阴阳失和指导AD的治疗

调整阴阳是中医治疗的基本原则和最终目的,更是中医学“治未病”的出发点和最终结局,正如《素问·至真要大论》中所说:“谨察阴阳所在而调之,以平为期”。也就是说任何疾病只要通过适当手段加以干预,补其不足,泻其有余,调动机体功能,使之恢复至阴阳动态平衡的状态,就可以治愈。迄今为止,AD的发病机制尚未明确,存在多种发病假说。西药单一靶点的治疗疗效差强人意,现阶段西医治疗的重点在于通过某种单一途径改善患者的智能(阳气),却不能直接祛除机体的阴邪(错误折叠和聚集的蛋白、受损亚细胞器等),治疗上还是存在一定的偏颇。毕竟阴阳失调是异常复杂的变化,如虚中夹实,实中夹虚,从这个意义上来说,这更为中医药的多靶点、多途径、多角度的整体治疗特色提供了契机。本课题组在AD的肾精亏虚为本,痰浊、瘀血、毒邪互结为标的病理机制指导下<sup>[10]</sup>组方而成中医复方——还脑益聪方,在补肾增强机体阳气的同时不忘祛痰、化瘀、解毒,阴邪、阳气调理并举,对于AD模型鼠行为学、病理形态学、脂质代谢、神经细胞凋亡、炎症表达等多方面均具有较好的作用<sup>[11-12]</sup>,显示了中医药在AD防治方面的前景。

除了药物治疗之外,古人还提出很多非药物方面的调理阴阳的措施,包括根据饮食的不同性味,合理调配饮食补充五脏的虚损;适量的体育锻炼,改善老年人的瘀血体质;调畅情志,使肝脏的疏泄功能恢复正常,达到形与神关系的和谐统一,使“精神内守,病安从来”等等,这些措施的价值已经被越来越多的研究所证实。合理饮食、适当的运动可以通过抑制 mTOR 信号通路的活性,改善细胞的自噬功能来达到延缓衰老的目的<sup>[13]</sup>,也会对 AD 的治疗起到辅助作用。

期望随着分子生物学研究的进一步深化,可以找到自噬通路中某个或者某些关键的作用靶点,在中医阴阳理论的指导下,发挥中医药的独特优势,通过药物调控神经细胞的活性至适度的自噬水平(即阴阳平和状态),为更好地防治 AD 患者的神经功能损害提供可能。

#### 参考文献

- [1]郭晓莹,李应东. 细胞自噬对肿瘤发展影响的研究进展[J]. 中华临床医师杂志,2012,6(8):2161-2162.
- [2]孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:38.
- [3]闵小俊,厉晶萍,陈如泉,等. 浅谈中医阴阳理论认识局限与创新[J]. 医学与哲学(人文社会医学版),2007,28(2):70-72.
- [4]Reggiori F, Klionsky DJ. Autophagy in the eukaryotic cell[J]. Eukaryot Cell,2002,1(1):11-21.
- [5]Reggiori F, Wang CW, Nair U, et al. Early stages of the secretory pathway, but not endosomes, are required for Cvt vesicle and autophagosome assembly in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Mol Biol Cell,2004,15(5):2189-2204.
- [6]Yu WH, Kumar A, Peterhoff C, et al. Autophagic vacuoles are enriched in amyloid precursor protein-secretase activities; implications for beta-amyloid peptide over-production and localization in Alzheimer's disease[J]. Int J Biochem Cell Biol,2004,36(12):2531-2540.
- [7]LeBlanc AC, Xue R, Gambetti P. Amyloid precursor protein metabolism in primary cell cultures of neurons, astrocytes, and microglia[J]. J Neurochem,1996,66(6):2300-2310.
- [8]Lipinski MM, Zheng B, Lu T, et al. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2010,107(32):14164-14169.
- [9]Rubinsztein DC, Marino G, Kroemer G. Autophagy and aging[J]. Cell,2011,146(5):682-695.
- [10]刘明芳,李浩,刘剑刚,等. 中医虚瘀浊毒与老年性痴呆[J]. 中医杂志,2010,51(7):561-564.
- [11]李浩,姚明江,徐立,等. 还脑益聪方对认知障碍大鼠认知功能及海马 Bcl-2, Bax 蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志,2009,34(20):72-76.
- [12]刘剑刚,姚明江,黄志斌,等. 还脑益聪方对老年大鼠脑组织炎症因子及海马核因子- $\kappa$ B 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(1):158-162.
- [13]牛燕媚,苑虹,刘彦辉,等. 有氧运动和饮食干预对胰岛素抵抗小鼠骨骼肌脂联素-腺苷酸活化蛋白激酶信号系统的影响研究[J]. 中国运动医学杂志,2009,28(4):402-406.

(收稿日期:2013-02-19;修回日期:2013-03-12)

[编辑:黄健]

## 欢迎订阅《中医杂志》

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主,兼顾普及”的办刊方针,是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级医药期刊,是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊。2009 年被中国期刊协会评为“新中国 60 年有影响力的期刊”。2011 年获国家新闻出版政府奖期刊奖提名奖,并且是唯一获此荣誉的中医类期刊。被国内外多种检索系统收录。本刊主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验;临床研究、临床报道介绍中医药治疗的新方法、新成果。学术探讨、思路与方法、方法学与临床评价、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目,提供最新信息与治疗方法,成为学习中医药、研究中医药,不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊,大 16 开本,每月 2 日和 17 日出版,每期 9.80 元。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号:2—698),也可以与本刊读者服务部联系邮购,邮购免邮费。电话:010-64014411 转 3036。国外发行:中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱,邮编:100044,代号:M140)。

本社地址:北京市东直门内南小街 16 号,邮编:100700,电话:010-64035632。网址:<http://www.jtcm.net.cn>。