

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.18.002

基于营卫理论探讨自噬及替代自噬与皮肤衰老的相关性

靖媛¹, 胡炜圣², 惠倩倩¹, 游世晶¹✉

1. 福建中医药大学针灸学院, 福建省福州市闽侯县上街镇邱阳路1号, 350122; 2. 福建中医药大学附属第二人民医院

[摘要] 自噬及替代自噬作为细胞自身物质更新代谢的重要机制, 在皮肤衰老进程中起着重要作用。营气行于脉中而濡养肌肤, 卫气行于脉外而抵抗外邪、护卫肌表, 营卫之间互相协调方能维持皮肤正常的生理功能, 营卫功能紊乱则导致皮肤衰老。基于营卫理论, 从营卫失调阐释细胞自噬及替代自噬紊乱诱发皮肤衰老的机制, 认为营卫协调运行固护濡养皮肤、消除内外邪毒、自我防御的过程与自噬及替代自噬维持皮肤稳态、防止皮肤衰老的过程存在相关性, 进而提出“调和营卫”激活皮肤自噬及替代自噬以延缓皮肤衰老的治则, 丰富了皮肤衰老发病机制的理论内涵。

[关键词] 营气; 卫气; 自噬; 替代自噬; 皮肤衰老

皮肤是披覆在人体表层, 直接与外界环境相接触的一道天然屏障, 是人体最易出现衰老表征的器官之一。皮肤衰老的特征是皮肤细胞结构和功能的逐渐退化。自噬是真核细胞用于降解和回收利用细胞内生物大分子和受损细胞器的过程。Atg5 和 Atg7 被认为是自噬的关键基因^[1-2]。而近年研究显示, 缺乏 Atg5 或 Atg7 时细胞仍可以形成自噬体并进行自噬介导的蛋白质降解, 这种自噬与需要 Atg5 和 Atg7 参与的自噬相区别, 被称为替代自噬^[3]。研究表明, 细胞自噬和替代自噬可以促进皮肤细胞更新代谢, 维护皮肤稳态, 从而延缓皮肤衰老^[4]。营气和卫气均由水谷之精所化生, 二者协调配合, 发挥着调节皮肤屏障、维持气血运行从而延缓皮肤衰老的作用。皮肤细胞自噬的过程与营卫之气的生成及运行规律可能存在相关性^[5-7], 故可以从“营卫失调”的角度阐释细胞自噬及替代自噬紊乱诱发皮肤衰老的机制, 通过调和营卫调节自噬及替代自噬紊乱, 从而达到防止皮肤衰老的目的。

1 从营卫理论探讨营卫与皮肤衰老的关系

营卫理论是中医理论的重要组成部分之一,

《黄帝内经》中有关营卫生成、本质及运行规律的阐述, 揭示了营卫的功能机理及对人体的调节作用, 开创了营卫理论之先河, 后世医家在此基础上不断补充和发展, 形成了较为完善的营卫理论^[8-9]。《灵枢·营卫生会》言:“人气受于谷, 谷入于胃, 以传于肺, 五脏六腑皆以受气, 其清者为营, 浊者为卫”, 指明了营卫二气来源一致, 皆由水谷之气中的精微部分与肺吸入的清气结合所生; 又言:“营在脉中, 卫在脉外, 营周不休, 五十度而复大会, 阴阳相贯, 如环无端”, 阐述了营卫二气的运行特点, 即营行脉内, 主内守而属阴, 化生血液, 营养周身, 卫行脉外, 主卫外而属阳, 温养脏腑, 护卫肌表。营卫二者运行协调, 不失其常, 关乎人体气血盛衰, 是机体衰老与否的重要因素^[10]。《灵枢·本脏》言:“卫气者, 所以温分肉, 充皮肤, 肥腠理, 司开阖者也……卫气和则分肉解利, 皮肤调柔, 腠理致密矣”, 指出卫气具有温煦皮肤、肌肉, 濡养毛窍, 调节腠理开阖, 使肌肉充实、皮肤润滑的作用。《素问·痹论篇》云:“营者, 水谷之精气也, 和调于五脏, 洒陈于六腑, 乃能入于脉也, 故循脉上下, 贯五脏络六腑也”, 指出营气运行于全身上下内外, 流行于脉中而滋养五脏六腑, 布散于外。营卫二气, 一阴一阳, 互为其根, 相偕

基金项目: 国家自然科学基金(82004438); 福建省自然科学基金(2019J01353)

✉ 通讯作者: 55623603@qq.com

而行,由经络内外相贯通,于皮肤交会气化。营行脉中,卫行脉外,共同维持着皮肤的功能,营卫之行不失其常则气血充盛,气道通畅,其肌肤凝滑润泽;若营卫气血生成运行失常,营卫弥散、交会、气化障碍,脏腑失于濡养,瘀血、痰浊内生,气道壅塞,则会加速皮肤衰老^[11]。同时,营卫功能失常,外邪则易乘虚而入,破坏皮肤的屏障功能,使皮肤抵御外源性损伤(如紫外线)的能力减弱,加速光老化的进程^[12]。营卫调和与气血充盈关系密切。李杲《脾胃论》云:“血不可不养,卫不可不温,血温卫和,营卫乃行。”营卫亏虚、气血不足,则脏腑功能减退,皮肤失于濡养;或营卫之气滞涩不通,皮肤气血津液运化难行,毒邪积聚留滞肌肤,加速皮肤衰老。

2 从现代医学角度探讨自噬及替代自噬诱发皮肤衰老的机制

自噬是真核生物衰老的重要调节机制之一,参与衰老及与衰老相关的多个病理过程^[13]。皮肤组织作为生物机体的一部分,其老化也与自噬有关。研究表明,皮肤衰老的过程中常出现皮肤自噬活性的下降,可能与年龄增长导致皮肤细胞结构改变及功能下降有关^[14]。自噬紊乱可以在多个方面诱发皮肤衰老,如在表皮角化过程方面,老化的角质形成细胞中包含大量自噬体囊泡和损伤的细胞核,并且 Beclin-1 等自噬相关蛋白的表达发生改变,从而推测高水平的自噬可以通过吞噬细胞核、线粒体等重要细胞器,从而引起角质形成细胞的衰老和死亡^[15];在黑色素代谢方面,自噬可以通过调节角质形成细胞中的黑素体降解而影响皮肤颜色,自噬紊乱时黑素体累积,可能诱发色斑^[16];在皮脂腺调控方面,自噬的灭活也会导致皮脂腺形态和功能的变化,引发皮肤干燥^[17];在皮肤屏障功能方面,自噬维持了皮肤物理、化学、微生物屏障调节,增强皮肤对不良刺激的耐受性,如果这种平衡被打破,免疫系统就会被严重破坏而引发皮肤抵抗力下降,加速皮肤老化^[18];在光老化调节方面,皮肤老化程度受紫外线照射程度的影响,其机制可能是通过抑制紫外线抵抗相关基因来下调自噬表达而诱发光老化^[19]。

近年来,有学者发现了替代自噬的途径。在自噬过程中,Atg5 和 Atg7 被认为是诱导自噬所必需的自噬相关蛋白,但缺少 Atg5 或 Atg7 的细胞在细胞毒性应激诱导下仍然可以形成自噬体,并执行自

噬介导的蛋白质降解,这说明还有一种替代的自噬类型,即使在缺乏 Atg5 和 Atg7 的细胞中也会发生^[20]。日本学者发现自噬替代是一种特殊的反应机制,当细胞过度受损如紫外线照射而导致 DNA 损伤时发生作用,在保持皮肤细胞健康中起着重要作用,参与了网织红细胞终末分化过程中线粒体的清除,而这种线粒体的清除被认为与皮肤衰老之间存在关联^[21]。山茶籽提取物被发现具有促进自噬替代激活作用,从而发挥延缓皮肤衰老的作用,这也是替代自噬首次被应用于化妆品领域^[22]。

3 皮肤衰老过程中自噬同“营卫”的相关性

自噬作为皮肤衰老进程中细胞程序性调控的重要环节,在降解衰老细胞和促进皮肤细胞重组过程中发挥着重要作用。随着皮肤衰老,皮肤细胞增殖能力下降,凋亡数量增加,自噬调节紊乱,皮肤新陈代谢减慢,显现衰老的表象。中医理论认为,皮肤的健美有赖于卫气的防御与营血的濡养,营卫二气的规律性运行维持着皮肤的阴阳平衡^[23]。随着年龄增加,人体营卫失和,气血渐衰,肌肤失荣。我们认为,营卫的盛衰变化影响着皮肤衰老的进程,也与自噬及替代自噬诱发皮肤衰老的机制有一定联系。

3.1 卫气与自噬调节皮肤屏障相关

卫气作为人体的第一道屏障,运行周身,发挥着防御外邪、温煦肌肤和调节腠理的作用,也是皮肤抵御衰老诱因的第一道防线。自噬作为介导机体信息传递、信息表达的生理现象,也包含对卫气功能的影响^[5]。邪气侵入机体后,卫气发挥其防御功能,奋起抗邪,邪气被驱逐体外,则机体不发病,或发病轻微,这与自噬清除代谢废物并保护受损细胞的机制在一定程度上存在一致性^[6]。在光老化过程中,自噬的发生依赖于腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)的激活,当中波紫外线(UVB)照射后可激活 AMPK,促进着色性干皮病基因 C(XPC)生成并修复环丁烷嘧啶二聚体(CP-Ds),说明了自噬可正向调节 UVB 所致 DNA 损伤的修复过程,参与皮肤屏障功能的维护^[24]。另外,自噬对皮肤衰老的调节与卫气的温煦、固摄作用也具有相似之处。卫气的温煦、固摄作用体现在通过有规律地调节肌腠的开阖来调节人体的温度与水液代谢,以维持皮肤稳态。而自噬参与了角质形成细胞的分化过程,调节毛发和表皮的角化,维护皮肤屏障功能的完整性^[25]。当自噬发生缺陷时,在体内外出现氧

化应激后, 自噬缺陷的角质形成细胞会表现出 DNA 损伤、衰老和脂质成分异常, “卫外” 的屏障功能难以正常发挥, 加快皮肤衰老的进程^[26]。

3.2 营气与自噬促进皮肤更新相关

营气循脉流注全身, 于血管中运行不休, 流行于中而滋养五脏六腑, 布散于外而浇灌皮毛筋骨。只有营气正常运行, 皮肤才能得到血液充养, 维持其正常代谢, 这与自噬促进皮肤更新代谢存在关联性。研究发现, 自噬既可以促进角质形成细胞的分解, 又通过某种途径参与角质形成细胞的合成, 从而维系着皮肤稳态^[27]。另有学者发现, 在皮肤创面愈合过程中, 自噬相关蛋白 Beclin-1、p62 与血小板-内皮细胞黏附分子 (CD31) 在年轻组与年老组大鼠皮肤内的表达均存在显著差异, 而在老年组大鼠皮肤愈合过程中, 血管内皮细胞、成纤维细胞与新生毛细血管增加, 成纤维细胞与角质形成细胞内自噬泡数量增加, 提示自噬参与了创面愈合中血管新生、再上皮化等不同阶段^[28]。我们分析认为, 这种自噬参与皮肤血管新生、促进皮肤微循环的作用类似于营气化生血液、营养肌肤、促进皮肤气血运行的作用。还有研究发现, 皮肤炎症过程中伴随着自噬相关蛋白 p62 过度表达, 激活自噬可下调 p62 表达, 避免皮肤产生过度炎症^[29], 从而延缓炎症性皮肤病衰老。这可能与自噬调节皮肤血管内皮细胞连接的重塑和关键内皮细胞黏附分子的表达, 促进其细胞内的运输和降解, 抑制炎症过程中的中性粒细胞渗出有关^[30]。因此, 营气运行是脾胃精气与脉中血液转化代谢的过程, 也是皮肤细胞自我吞噬和血管内皮细胞再生重塑的过程, 是维持皮肤内稳态、预防衰老的重要条件。

3.3 营卫功能协调与自噬维持皮肤稳态相关

营卫的运行维持着复杂的皮肤功能, 皮肤信息的传递以及对外部做出的许多生理反应, 皆可能与营卫二气的运行有关。因此, 营卫功能的协调可能对皮肤细胞自噬过程中正常的信息传递产生影响; 自噬的功能与卫气的推动、温煦、防御和中介等作用相似^[6]; 自噬活性受营养因素影响明显, 这又与营气的濡养作用相关^[7]。研究发现, 自噬功能失调会导致皮肤细胞内物质代谢失衡, 引发真皮层萎缩变形、弹性纤维断裂, 诱发皮肤细胞死亡, 最终导致皮肤衰老, 提示自噬与维持皮肤稳态进而延缓皮肤衰老相关^[31]。皮肤的免疫细胞功能在皮肤稳态和皮肤病理状态中起重要作用^[32]。有研究者^[6]从理论、实验、临床等方面分析卫气、自噬、免疫之

间的相互联系, 发现三者组成、功能、提高机体的抗病能力等方面存在一定的联系, 可通过调补卫气功能来影响自噬从而提高机体的免疫力。有研究者^[33]对《伤寒论》和《金匮要略》中补益营卫方进行挖掘、整理与分析发现, 补益营卫方剂通过抑制皮肤表皮细胞的凋亡, 降低细胞凋亡指数, 起到维持皮肤稳态、延缓皮肤衰老的作用, 提示调补营卫之气可以影响皮肤细胞自噬, 是调节皮肤细胞内物质循环代谢的重要途径。因此, 调节营卫对于激发皮肤自噬过程、维持皮肤细稳态具有重要意义。

在近期研究的替代自噬领域, 发现自噬替代的特定触发与皮肤炎症性衰老的发生存在关联。替代自噬可以清除细胞内衰老细胞器或错误折叠与聚集的蛋白质, 维持皮肤环境稳态, 减少皮肤炎症问题的发生^[34]。替代自噬产生异常时, 容易诱发皮肤产生炎症性衰老问题。总之, 自噬对皮肤的影响与营卫之气协调共同维护皮肤健康稳态的功能非常类似, 故可从中医调整营卫功能的角度来调节皮肤细胞自噬, 以提高机体的抗病能力, 减少皮肤炎症, 减少皮肤衰老的诱因。

4 基于调和营卫激活皮肤自噬及替代自噬防治皮肤衰老

从“营卫”角度对自噬及替代自噬同皮肤衰老关系进行探讨, 我们认为人体随着年龄增长, 脾肾之气渐衰, 营卫之气化生乏源, 难以运行周身以营养皮肤; 从现代医学角度来看, 皮肤细胞自噬功能减退, 皮肤自我更新代谢水平不足, 致使皮肤抵御外部影响的能力减弱, 皮肤衰老细胞过多堆积, 在内源性与外源性衰老因素的双重刺激下, 皮肤稳态失衡, 最终诱发皮肤衰老。目前对于细胞自噬与营卫之气的关系研究尚不深入, 但基于上述分析我们认为, 调和营卫可以改善人体衰老时营卫不足、气虚血瘀之态, 激活皮肤自噬及替代自噬, 将代谢废物排出体外或重组利用, 进而抵御由自噬及替代自噬紊乱诱发的皮肤衰老。

历代医家在调和营卫时, 所用药物药性以温性、平性为主, 药味以甘、辛和苦为主, 归经稍侧重于脾经, 功效以补虚药和解表药为主^[35]。在营卫与气血的关系上, 历代医家大都认识到两者“异名同类”的特点^[36], 故调和营卫的方剂大多亦具有补益气血的功能。现代研究亦证实, 调和营卫的方剂可以抵御自噬及替代自噬紊乱诱发的皮肤衰老。如当归饮子具有滋阴养血、益气固表的功效,

属于调和营卫的方剂。有研究^[37]发现,当归饮子可显著改善慢性荨麻疹模型小鼠皮肤真皮水肿、胶原束分离、毛细血管扩张等病理表现,并促进自噬小体形成,调节微管相关蛋白轻链3抗体(LC3B)、p62 mRNA及蛋白表达,增强细胞自噬水平,进而改善小鼠皮肤状态。另有研究^[38]也发现经补益营卫方干预后,自然衰老小鼠表皮细胞的甾醇调节元件结合蛋白2(SREBP2)、脂肪酸合成酶基因(FASN)、硬脂酰辅酶A去饱和酶(SCD)及肝X受体(LXR)mRNA表达量均有不同程度的降低,说明补益营卫方可通过对表皮衰老相关基因的抑制,从而改善表皮脂质稳态,激活皮肤自噬,延缓皮肤衰老。还有研究^[39]表明,氧化应激中产生的活性氧能诱导自噬产生,而自噬能缓解氧化应激造成的损伤,从而保护细胞存活。如将益卫固表、调和营血功效的自拟活血除痹汤给予硬皮病硬化期模型小鼠,检测小鼠氧化应激及蛋白激酶B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt-mTOR)自噬通路相关指标,发现自拟活血除痹汤可通过降低模型小鼠皮肤组织氧化应激进而促进自噬,从而加强对胶原的降解能力,同时可下调促纤维化因子,从而减少过量的皮肤胶原合成^[40]。

近年来也发现某些调和营卫的中药对于皮肤自噬有调节作用。如以调和营血的赤芍的提取物芍药苷干预增生性瘢痕成纤维细胞^[41],结果显示,芍药苷处理后细胞胞质内可见明显的自噬体和自噬溶酶体,增生性瘢痕成纤维细胞中自噬微管相关蛋白轻链3Ⅱ/自噬微管相关蛋白轻链3Ⅰ(LC3Ⅱ/LC3Ⅰ)值以及p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和磷酸化细胞外信号调节激酶1/2(p-ERK1/2)表达均上调,表明芍药苷能诱导皮肤增生性瘢痕成纤维细胞自噬的发生。

此外,本课题组前期研究^[42]结果表明,艾灸补益营卫气血的穴位可以通过调节氧化应激紊乱及基质金属蛋白酶-1(MMP-1)/金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)在皮肤组织中的表达而起到延缓皮肤衰老的作用,目前正在进一步探究艾灸是否通过自噬途径而调节氧化应激紊乱引起的皮肤衰老的机制,以期阐述对调和营卫延缓皮肤衰老理论的科学内涵。

5 结语

衰老常伴随着细胞自噬水平的改变,自噬及替

代自噬与皮肤衰老的相关性研究越来越受到关注。从中医学营卫理论探讨细胞自噬及替代自噬紊乱诱发皮肤衰老的机制,在一定程度上补充了中医营卫理论对于皮肤衰老理论微观机制的阐释,为营卫理论在抗衰老方面的临床应用提供了现代医学的理论依据。在营卫理论的指导下,以调和营卫为激活皮肤自噬及替代自噬延缓皮肤衰老的治疗原则,从而调理气血、调整脏腑,可以达到抵御和清除内外实邪、维持皮肤稳态、延缓营卫功能失调所诱发的皮肤衰老的目的。但值得注意的是,目前中医药对于自噬的相关研究仍属于起步阶段,对调和营卫抵御自噬与替代自噬紊乱诱发皮肤衰老的实验研究较少,证据尚不充分,对于皮肤细胞自噬调控与中医证候的相关明确指标、变化量度等仍需进一步探索,还需从病因、病机、辨证要点、诊疗原则方面完善调和营卫延缓皮肤衰老的中西医结合理论,从更深入的实验研究中证实细胞自噬与营卫在功能、调控机制等方面的相关性,而这些研究的开展有望为这一理论价值的挖掘提供客观支持。

参考文献

- [1] KUMA A, HATANNO M, MATSUI M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period[J]. *Nature*, 2004, 432(7020): 1032-1036.
- [2] KOMATSU M, WAGURI S, UENO T, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice[J]. *J Cell Biol*, 2005, 169(3): 425-434.
- [3] NISHIDA Y, ARAKAWA S, FUJITANI K, et al. Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy[J]. *Nature*, 2009, 461(7264): 654-658.
- [4] GU Y, HAN J, JIANG C, et al. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 59: 101036. doi: 10.1016/j.arr.2020.101036.
- [5] 颜培正, 张庆祥, 王诗源, 等. 气与细胞自噬的相关性[J]. *中医杂志*, 2019, 60(2): 111-113, 122.
- [6] 石冬燕, 陈兆耀, 常诚. 浅谈卫气与自噬的关系[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(5): 1157-1159.
- [7] 黄海, 陈丽, 李必保, 等. 从中医气、血浅议细胞自噬[J]. *中医学报*, 2021, 36(10): 2035-2040.
- [8] 林立人. 营卫理论治疗痹证的源流及发展[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [9] 黄淑珍. 经络学说的营卫理论源流探析[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [10] 彭红华. 肾与皮肤衰老关系的探析[J]. *广西中医药*, 2013, 36(3): 57-58.

- [11]陶冶, 张小卿, 吴景东. 皮肤光老化中医机理探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(1): 97-98.
- [12]周小平, 傅延龄. 营卫与皮肤及皮肤衰老的关系探讨[J]. 四川中医, 2008, 26(4): 22-23.
- [13]戴薇薇, 金国琴. 衰老与自噬的交互作用[J]. 生理科学进展, 2012, 43(4): 247-250.
- [14]SHIMIZU S, ARAKAWA S, NISHIDA Y. Autophagy takes an alternative pathway[J]. Autophagy, 2010, 6(2): 290-291.
- [15]GOSSELIN K, DERUY E, MARTIEN S, et al. Senescent keratinocytes die by autophagic programmed cell death[J]. Am J Pathol, 2009, 174(2): 423-435.
- [16]MURASE D, HACHIYA A, TAKANO K, et al. Autophagy has a significant role in determining skin color by regulating melanosome degradation in keratinocytes[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(10): 2416-2424.
- [17]ROSSITER H, STÜBGER G, GRÖGER M, et al. Inactivation of autophagy leads to changes in sebaceous gland morphology and function[J]. Exp Dermatol, 2018, 27(10): 1142-1151.
- [18]SIL P, WONG SW, MARTINEZ J. More than skin deep: autophagy is vital for skin barrier function[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1376. doi: 10.3389/fimmu. 2018. 01376.
- [19]张青松. 自噬与人皮肤成纤维细胞光损伤及光老化关系的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 中国医学科学院, 2008.
- [20]ARAKAWA S, HONDA S, YAMAGUCHI H, et al. Molecular mechanisms and physiological roles of Atg5/Atg7-independent alternative autophagy[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2017, 93(6): 378-385.
- [21]SHIMIZU S. Alternative autophagy plays a central role in mitochondria elimination from reticulocytes[J]. Rinsho Ketsueki, 2017, 58(6): 649-653.
- [22]长谷川达也, 中岛优哉, 宫井雅史, 等. 包含替代性自噬诱导剂的紫外线引发炎症抑制剂: CN113164604A [P/OL]. (2019-11-01) [2021-07-23]. <https://cpss.patentstar.com.cn/Search/Detail?ANE=9HHH9FFB9ICC9DBEBEGA9BIA1BAAACIA9BGA9DEB9BFA9ACA>.
- [23]谭西顺. 皮肤健美三要素[J]. 医药与保健, 1994(1): 15.
- [24]LU J, TANG M, LI H, et al. EBV-LMP1 suppresses the DNA damage response through DNA-PK/AMPK signaling to promote radioresistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Lett, 2016, 380(1): 191-200.
- [25]ECKHART L, TSCHACHLER E, GRUBER F. Autophagic control of skin aging[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 143. doi: 10.3389/fcell. 2019. 00143.
- [26]SONG X, NARZT MS, NAGELREITER IM, et al. Autophagy deficient keratinocytes display increased DNA damage, senescence and aberrant lipid composition after oxidative stress in vitro and in vivo[J]. Redox Biology, 2017, 11: 219-230. doi: 10.1016/j. redox. 2016. 12. 015.
- [27]贾肖肖, 宋秀祖. 自噬在皮肤氧化应激和色素代谢中的作用[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2016, 15(3): 194-196.
- [28]宣敏. 自噬参与衰老皮肤创面愈合的相关实验研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [29]LEE HM, SHIN DM, YUK JM, et al. Autophagy negatively regulates keratinocyte inflammatory responses via scaffolding protein p62/SQSTM1[J]. J Immunol, 2011, 186(2): 1248-1258.
- [30]REGLERO-REAL N, PÉREZ-GUTIÉRREZ L, YOSHIMURA A, et al. Autophagy modulates endothelial junctions to restrain neutrophil diapedesis during inflammation[J]. Immunity, 2021, 54(9): 1989-2004, e9.
- [31]黎颖贤, 敖海清. 从微观角度探究细胞自噬与肝主疏泄功能相关性[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(2): 45-47.
- [32]郑松, 高兴华. 皮肤的免疫功能[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(2): 3-8.
- [33]司晓伟, 周小平. 补益营卫方对衰老皮肤表皮凋亡指数的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(5): 1080-1082.
- [34]BHARATH LP, AGRAWAL M, MCCAMBRIDGE G, et al. Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation[J]. Cell Metabolism, 2020, 32(1): 44-55.
- [35]高黎, 贾春华. 基于《中华医典·医案》文献挖掘的调营卫用药规律研究[J]. 福建中医药, 2018, 49(2): 47-49, 52.
- [36]张松, 郭华. 黄元御营卫观探析[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(10): 658-660, 663.
- [37]徐风, 李代乾, 张美恒, 等. 基于自噬途径探讨当归饮子缓解CU模型小鼠过敏反应的效应机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 56-63.
- [38]程亚楠, 周小平. 补益营卫方对衰老表皮脂质屏障的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 257-259.
- [39]吴艳萍, 王阳, 李雅丽, 等. 氧化应激与自噬[J]. 动物营养学报, 2016, 28(9): 2673-2680.
- [40]王瑞洁. 活血除痹汤干预Akt-mTOR自噬通路治疗硬皮病硬化期模型小鼠的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [41]许志荣. 芍药苷诱导增生性瘢痕成纤维细胞自噬的发

生[D]. 广州:暨南大学,2016.
[42]靖媛,张苗,游世晶. 艾灸关元穴对 D-半乳糖诱导的衰

老大鼠皮肤氧化应激及 MMP-1、TIMP-1 mRNA 表达的
影响[J]. 福建中医药,2018,49(5):32-35.

Discussion on the Correlation between Autophagy, Alternative Autophagy and Skin Aging Based on the *Ying-wei* (营卫) Theory

JING Yuan¹, HU Weisheng², HUI Qianqian¹, YOU Shijing¹

1. School of Acupuncture and Moxibustion, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, 350122; 2. The Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Autophagy and alternative autophagy, as an important mechanism of substance renewal and metabolism of cells, is critical in the process of skin aging. *Ying qi* (营气) travels in the veins to nourish skin, while *Wei qi* (卫气) travels outside the veins to resist external pathogens and protect the skin surface. The coordination between the two can maintain the normal physiological function of skin, while the dysfunction of *Ying* and *Wei* leads to skin aging. Based on the *Ying-Wei* theory, this paper explains the mechanism of skin aging induced by the disorder of autophagy and alternative autophagy from “disharmony between *Ying qi* and *Wei qi*”, and believes that *Wei qi* is related to autophagy and alternative autophagy in skin barrier maintenance, while *Ying qi* is associated with removing damaged cellular components and promoting skin renewal. Autophagy and alternative autophagy in maintaining skin homeostasis and preventing skin aging is similar to the coordination between *Ying qi* and *Wei qi* to protect and nourish the skin, eliminate internal and external invasion, and self-defense. Furthermore, the therapeutic principle of activating skin autophagy and alternative autophagy to delay skin aging by “harmonizing *Ying* and *Wei* levels” is proposed, which enriches the theoretical connotation of the pathogenesis of skin aging.

Keywords *Ying qi* (营气); *Wei qi* (卫气); autophagy; alternative autophagy; skin aging

(收稿日期: 2022-02-28; 修回日期: 2022-06-28)

[编辑: 王利芬]