

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.14.002

# 基于内质网功能探讨“脾主运化”“脾主统血”的科学内涵

吕林<sup>1</sup>, 王凤云<sup>1</sup>, 唐旭东<sup>1\*</sup>, 王静<sup>2</sup>, 黄穗平<sup>2</sup>, 康楠<sup>3</sup>, 陈婷<sup>1</sup>, 王晓鸽<sup>1</sup>, 朱恩林<sup>3</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091; 2. 广东省中医院; 3. 北京中医药大学研究生院)

[摘要] 从细胞内质网角度探讨中医脾主运化、脾主统血理论的科学内涵。介绍内质网的结构与功能以及各种因素导致内质网应激产生的结果, 从脾主运化水谷、运化水液、脾主统血角度分别阐释中医方面的理论认识, 并结合现代科学知识体系进行分析, 认为内质网与中医脾的藏象功能联系最大, 内质网应激是脾虚的本质。

[关键词] 脾主运化; 脾主统血; 内质网; 内质网应激; 脾虚

中医学认为, 脾为气血生化之源、脏腑经络之根, 是人体赖以生存的仓廪, 故称为“后天之本”, 其最主要的生理功能“主运化”“主统血”一直是中医基础学科领域研究的热点。脾与生命科学中许多基本问题密切相关, 尤其是其功能涵盖了现代医学的整个消化系统, 为探讨“脾主运化”“脾主统血”的科学内涵, 我们从中医脾-细胞内质网角度来进行阐释。

## 1 内质网结构及生物学作用

### 1.1 内质网结构

内质网是细胞内的一个精细的膜系统, 交织分布于细胞质中膜的管道系统。在哺乳动物细胞中内质网是一种重要的细胞器, 其膜结构占细胞内膜的 1/2, 是细胞内其他膜性细胞器的重要来源, 在内膜系统中占有中心地位。两膜间是扁平的腔、囊或池, 其有两种类型, 一类是在膜的外侧附有许多小颗粒, 这种附有颗粒的内质网是粗糙型内质网, 颗粒则是核糖核蛋白; 另一类在膜的外侧不附有颗粒, 表面光滑, 为光滑型内质网。粗糙型内质网的功能是合成蛋白质大分子, 并把它从细胞输送出去或在细胞内转运到其他部位。凡蛋白质合成旺盛的细胞, 粗糙型内质网便相对发达。

### 1.2 内质网功能

内质网的功能主要有: 1) 是细胞的钙储存

库。内质网的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度高达 5.0 mmol/L, 并能调节维持细胞内钙平衡。2) 是分泌性蛋白和膜蛋白的合成、折叠、运输以及修饰的场所。内质网通过内部质量调控机制筛选出正确折叠的蛋白质, 并将其运至高尔基体, 将未折叠或错误折叠的蛋白质扣留以进一步完成折叠或进行降解处理。3) 内质网还参与固醇激素的合成及糖类和脂类代谢。内质网膜上含有固醇调节元件结合蛋白, 对固醇和脂质合成起调节作用。

### 1.3 内质网应激

作为细胞内最大的膜网络结构, 内质网担负着蛋白质修饰、加工以及新生肽链的折叠、组装和运输的重任, 且为细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的贮存场所。多种应激因素如紫外线照射、营养物质缺乏 (氨基酸、葡萄糖或胆固醇缺乏)、缺氧、氧化应激、高浓度同型半胱氨酸、病毒、毒性物质 (如重金属) 等, 以及内质网  $\text{Ca}^{2+}$  强烈释放剂、内质网  $\text{Ca}^{2+}$  三磷酸腺苷 (ATP) 酶抑制剂、 $\text{Ca}^{2+}$  载体、蛋白质糖基化均可造成未折叠或错误折叠蛋白在内质网内蓄积以及  $\text{Ca}^{2+}$  平衡紊乱, 引发内质网应激 (ERS) [1]。ERS 激活未折叠蛋白反应 (UPR) 信号通路以保护由 ERS 所引起的细胞损伤, 恢复细胞的正常功能 [2-3]。目前已知的感知内质网腔内未折叠蛋白堆积的感受器蛋白引起 ERS 并启动 UPR 的主要分子包括内质网跨膜激酶 (IRE-1)、双链 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶 (PERK) 和活化转录因子 (ATF6) [4]。内质网中的蛋白正确折叠需要分子伴侣。

基金项目: 国家重点基础研究发展计划“973”计划 (2013CB531703)

\* 通讯作者: txdl@ sina. com. cn, 13901137632

侣蛋白免疫球蛋白重链结合蛋白 (Bip) /葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78), 当细胞处于正常状态时, PERK、ATF6、IRE-1 分别与 GRP78 结合, 处于无活性状态; 当细胞发生 ERS 时, 错误折叠或未折叠蛋白在内质网内堆积使 GRP78 从这 3 种跨膜蛋白上解离, 去结合错误折叠或未折叠蛋白, 解离后的感受蛋白被激活并启动 UPR, 来降低错误折叠或未折叠蛋白在内质网内的堆积, 同时上调内质网残存的伴侣蛋白或其他通路的调节因子, 伴侣蛋白介导的能量代谢同时也确保内质网蛋白高效率的折叠, 为细胞生存提供一个较好的环境。

## 2 脾主运化

脾主运化是脾把水谷化为精微, 将精微物质吸收转输至全身的生理功能, 包括运化水谷和运化水液两个方面, 前者是指对水谷的消化及精微物质的吸收和转输作用, 后者是指脾具有吸收、输布水液, 防止水液在体内停滞的作用。

### 2.1 脾主运化水谷

《素问·灵兰秘典论》云 “脾胃者, 仓廪之官, 五味出焉。” 人体依赖脾的 “运化水谷” 功能摄取饮食中的营养, 化生气血, 充养肌体, 维持生命活动, 正如《注解伤寒论》所云 “脾, 坤土也。脾助胃气消磨水谷, 脾气不转, 则胃中水谷不得消磨”。《素问·奇病论》云 “夫五味入口, 藏于胃, 脾为之行其精气”, 指出了脾在水谷消化、吸收和转输中的作用。消化吸收功能减弱可出现食欲不振、腹胀、便溏或完谷不化、倦怠、消瘦等症状。中医脾的功能突出表现在消化功能上, 但是从现代医学角度来分析, 机械性消化和化学性消化两种功能同时进行, 共同完成消化过程。化学性消化作用离不开各种各样的消化酶, 这些酶都是蛋白质, 合成场所均在细胞内质网中。食物通过舌下腺分泌唾液淀粉酶, 可将煮过的淀粉分解成糊精及麦芽糖, 到达胃中的食物则由胃腺细胞分泌的凝乳酶、脂肪酶、胰蛋白酶进一步消化。脂类的消化和吸收主要在小肠中进行, 脂类食物进入小肠时刺激胆汁分泌流入肠腔, 使脂肪颗粒变小, 这些微团被胰腺分泌的胰脂肪酶进一步水解。蛋白质在小肠内的消化主要依靠胰腺分泌的各种蛋白酶, 包括内肽酶和外肽酶, 使蛋白质变为氨基酸, 这些精微物质 (葡萄糖、氨基酸、脂肪酸等) 通过小肠薄壁进入微血管, 通过血液循环送到各组织细胞<sup>[5]</sup>。陈继业等<sup>[6]</sup> 研究认为, 酶具有中医学说脾的主运

化功能, 如果内质网功能发生改变, 必然会影响各种消化酶的分泌。金敬善等<sup>[7]</sup> 实验表明, 脾虚患者胰功肽试验低于正常水平, 尿淀粉酶活性亦降低, 提示脾虚患者胰腺功能下降。

人体需要适量的膏脂以充养形体, 但过多的膏脂又可导致疾病的发生, 正如《素问·异法方宜论》所云 “其民华食而脂肥, 故邪不能伤其形体, 其病生于内”。膏脂的生成与转化皆有赖于脾的健运, 脾虚气弱, 失其 “游溢精气” 和 “散精” 之职, 膏脂转运、输布亦不利, 滞留营中, 可形成高脂血症<sup>[8]</sup>; 脾胃虚弱无力, 运化失常, 水谷精微失于输布, 易致膏脂转输障碍而成血脂异常<sup>[9]</sup>; 脾虚散精不利, 血脂化生为痰浊, 致使生理之膏脂转化为病理之膏脂, 临床表现为血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (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<sup>[10]</sup>。林炳辉等<sup>[11]</sup> 研究发现, 中老年人脾虚与血脂紊乱关系密切, 尤其是 TC 水平, TC 越高, HDL-C、HDL-C/TC 值越低, 越倾向于脾虚证。贾连群等<sup>[12]</sup> 研究认为, 胆固醇从外周细胞逆向转运至肝脏的过程依赖于脾的运化和转输, 脾虚气弱则脾失健运, 胆固醇逆向转运途径受阻。

### 2.2 脾主运化水液

《素问·厥论》云 “脾主为胃行其津液者也。” 《素问·经脉别论》云 “饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱, 水精四布, 五经并行。” 脾不能及时将津液转输至肺、肾及其他脏腑器官, 则停滞体内可产生痰、饮、湿等病理产物, 或凝于脏腑、或流于肠道、或溢于肌肤等, 从而出现咳喘、脘腹胀满、恶心呕吐、大便溏泄、胸闷、心悸、水肿、肢体麻木、瘰癧、痰核等病症, 故《素问·至真要大论》云 “诸湿肿满, 皆属于脾”。

现代医学认为, 血液由血浆和血细胞组成。血浆内含血浆蛋白 (白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原)、脂蛋白等各种营养成分以及无机盐、氧、激素、酶、抗体和细胞代谢产物等。血细胞含有红细胞、白细胞和血小板。血浆中的白蛋白构成了血液中的胶体渗透压, 维持了血容量稳定。血浆渗透压包括血浆晶体渗透压和血浆胶体渗透压, 如果由于某种原因造成血浆中蛋白质减少, 血浆的血浆胶体渗透压就会降低, 血浆中的水通过毛细血管壁进入组织间液, 致使血容量降低而组织液增多, 这是形成水肿的原因之一。当肝脏合成白蛋白减少, 有效

肾血流量下降、腹压升高、下腔静脉受压,致使肾脏灌注量降低,影响肾小球血流量,减低肾小球滤过率,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促使醛固酮的生成与分泌,抗利尿激素分泌增加,最终导致钠和水的潴留,从而促进和加重腹水的形成。

水通道蛋白(AQP)是目前研究较多的一类与水通透相关的细胞膜转运蛋白,编号从0-12共计13种<sup>[13]</sup>,其广泛分布于哺乳动物体内,尤其与吸收和分泌相关的内皮和上皮细胞中较多,这个发现在分子水平上揭示了水跨膜转运调节的基本机制。AQP与水代谢密切,AQP的正常表达可能是脾主运化水液的分子生物学基础。曾跃琴等<sup>[14]</sup>在湿困中焦的动物病理模型中,发现AQP0在消化道黏膜层表达可能与水分吸收、腺体分泌的调控机制相关,并证实平胃散能促进AQP0的表达,可以通过AQP0维持水液代谢的平衡,这可能是平胃散燥湿健脾、散满和胃在分子水平的机制之一。周正等<sup>[15]</sup>在观察慢性浅表性胃炎患者时发现,脾胃湿热证组AQP4、AQP4 mRNA表达量高于脾气虚证组,而脾气虚证组的AQP4基因表达量和蛋白表达量均低于正常组,认为AQP4异常表达可能是脾胃湿热证的发生机制之一。王德山等<sup>[16]</sup>观察了脾虚大鼠结肠上皮细胞AQP8的表达,结果认为AQP8表达下调可能是脾虚大鼠产生泄泻病理生理机制之一。于漫等<sup>[17]</sup>研究发现,脾阴虚模型大鼠回肠AQP4 mRNA及蛋白表达量均明显低于正常组,理脾阴正方可以在转录和翻译水平上调脾阴虚大鼠回肠AQP4表达,这可能是其治疗脾阴虚证的作用机制之一。以上研究均提示,水液代谢与细胞膜上的蛋白质功能有关,内质网是这些蛋白质具有相应生物功能的加工场所。

### 3 脾主统血

脾气对血液有直接统摄作用,是由脾的阴阳活力两个方面共同决定的,脾为至阴,阴气有向内凝聚作用,因此脾阴可以保持血液之液体成“形”的状态;脾阳有向外、外散化气的作用,因此脾阳可防止血液凝滞,保持血液成“形”而流动不滞的状态。可见脾阴活力,主要是摄血向内而不外溢,脾阳活力,主要是温通向外而不内滞,二者共同维持血液的正常生理状态,这就是脾气对血液的统摄机制<sup>[18]</sup>。脾虚则营气化生不足,影响统摄血液的功能,容易引起各种出血疾患。

现代医学认为,凝血机制包括凝血和抗凝两个

方面,两者间的动态平衡是正常机体维持体内血液流动状态和防止血液丢失的关键。机体的正常止血、凝血主要依赖于完整的血管壁结构和功能,有效的血小板质量和数量,正常的血浆凝血因子活性。血浆中最重要的抗凝物质是抗凝血酶Ⅲ和肝素,它们的作用约占血浆全部抗凝血酶活性的75%。抗凝血酶Ⅲ是一种丝氨酸蛋白酶移植物。肝素是一种酸性黏多糖,主要由肥大细胞和嗜酸性粒细胞产生,存在于大多数组织中,在肝、肺、心和肌肉组织中更为丰富。李兴华等<sup>[19]</sup>用党参、炒白术、熟地黄、山萸肉等药物组成的补肾健脾方来治疗青春期功能性子宫出血模型大鼠,发现补肾健脾方止血作用机理可能与激活内源性和外源性凝血系统凝血因子,促进凝血酶原和凝血活酶生成有关。这些凝血因子都具有蛋白质组分特性,合成过程主要在肝脏的内质网中。

### 4 中医脾藏象内涵的现代认识

人体中具有各种功能的酶都具有蛋白质属性,是保证机体正常生理机能的必要物质。中医关于脾藏象理论的内涵,与细胞中蛋白质合成的关键细胞器——内质网关系密切,脾为“后天之本”,而具有使蛋白质具有生物活性的内质网也是生物体能够发挥正常功能的根本保证。

蛋白质的合成过程首先是由相关基因片段转录成mRNA,然后mRNA由细胞核进入到细胞质与粗面内质网上的核糖体结合,在核糖体中把mRNA分子中碱基排列顺序转变为蛋白质或多肽链中的氨基酸排列顺序。这些蛋白质包括:1)向细胞外分泌的蛋白,如抗体、激素;2)跨膜蛋白,并且决定膜蛋白在膜中的排列方式;3)需要与其他细胞严格分开的酶,如溶酶体的各种水解酶;4)需要进行修饰的蛋白,如糖蛋白。这些在核糖体中合成的多肽链虽然已经具备蛋白质的结构,但必须在内质网腔经过进一步的折叠、组装、加糖基团处理才具有相应空间结构及生物活性,才能发挥作用。内质网向内与细胞核膜相连,向外与细胞膜相连,起到折叠、加工修饰、运输蛋白的功能。因此,内质网是蛋白质具有生物活性的关键场所,其结构或功能发生损失必然会导致相应蛋白质的分泌减少,生物体的相应功能受到影响。

### 5 小结

脾主运化、主统血的功能是在内质网功能正常的基础上发挥作用。脾在消化食物、运化水液、调

节膏脂、维护血液等方面的功能都需要具有各种不同功能的蛋白质来完成。脾虚是由于各种因素导致内质网发生了 ERS，内质网功能受到影响，各种人体所需的蛋白质分泌不足，造成消化不良、水肿、脂肪代谢紊乱、出血等疾病。因此我们认为，从内质网角度来探讨中医脾的藏象理论内涵具有科学依据。

## 参考文献

- [1] Xu C ,Bailly-Maitre B , Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions [J]. J Clin Invest , 2005 ,115( 10) : 2656-2664.
- [2] Dobson CM. Principles of protein folding ,misfolding and aggregation [J]. Semin Cell Dev Biol 2004 ,15( 1) : 3-16.
- [3] Schroder M. The unfolded protein response [J]. Mol Biotechnol 2006 ,34( 2) : 279-290.
- [4] Ron D ,Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response [J]. Nat Rev Mol Cell Biol ,2007 ,8( 7) : 519-529.
- [5] 周爱儒 ,黄如彬. 医学生理化学 [M]. 北京: 北京医科大学出版社 ,1997: 38-39.
- [6] 陈继业 ,张萍. 脾主运化 ,抑酶主运化: 论中医藏象理论脾的功能 [J]. 现代中西医结合杂志 ,2006 ,15( 15) : 2029-2030.
- [7] 金敬善 ,王丽华 ,陈桂君 ,等. 老年人和脾虚患者消化系统功能的观察 [J]. 中西医结合杂志 ,1984 ,4( 3) : 164.
- [8] 郑贵力 ,王煦. 王绵之教授治疗高脂血症的学术思想及经验 [J]. 北京中医药大学学报 ,2000 ,23( 2) : 48-

50.

- [9] 周学文 ,陈民 ,李曦明 ,等. 血脂异常中医病因病机探讨 [J]. 中华中医药学刊 2007 ,25( 2) : 197-198.
- [10] 张警 ,梁东辉 ,李小敏 ,等. 冠心病痰瘀辨证分型与血清脂蛋白动态平衡关系的研究 [J]. 中国中西医结合杂志 ,1995 ,15( 1) : 9-10.
- [11] 林炳辉 ,方素钦 ,叶盈 ,等. 中老年人脾肾虚证实质的探讨 [J]. 中国中西医结合杂志 2002 ,22( 1) : 33-36.
- [12] 贾连群 ,杨关林 ,张哲. 从“脾主运化”理论探讨膏脂转输与胆固醇逆向转运 [J]. 中医杂志 2013 ,54( 20) : 1793-1795.
- [13] Agre P ,King LS ,Yasui M ,et al. Aquaporin water channels-from atomic Structure to clinical medicine [J]. J Physiol 2002 ,542( Pt 1) : 3-16.
- [14] 曾跃琴 ,陈继兰 ,黄秀深. 从平胃散干预前后水通道蛋白 0( AQP0) 的定性定量表达研究湿阻中焦证的水液代谢机制 [J]. 时珍国医国药 ,2012 ,23( 7) : 1641-1644.
- [15] 周正 ,劳绍贤 ,黄志新. 从水通道蛋白 4 的表达探讨脾胃湿热证的机理 [J]. 广州中医药大学学报 ,2004 ,21( 5) : 369-372.
- [16] 王德山 ,张宇 ,王哲 ,等. 脾虚模型大鼠结肠上皮细胞水通道蛋白 8 表达变化 [J]. 中国中西医结合消化杂志 2008 ,16( 4) : 71-73.
- [17] 于漫 ,王彩霞 ,宋雪娇. 理脾阴正方对脾阴虚大鼠回肠水通道蛋白 4 表达及分布的影响 [J]. 中华中医药杂志 2014 ,29( 10) : 3298-3300.
- [18] 纪立金. “脾主统血”的机理探讨 [J]. 福建中医学院学报 2000 ,10( 2) : 36-38.
- [19] 李兴华 ,刘方洲 ,王希浩. 补肾健脾方止血作用研究 [J]. 中医研究 2010 ,23( 2) : 28-30.

## Scientific Connotation of “Spleen Governing Transportation and Transformation” and “Spleen Governing Blood” from the Perspective of Endoplasmic Reticulum

LÜ Lin<sup>1</sup> , WANG Fengyun<sup>1</sup> , TANG Xudong<sup>1</sup> , WANG Jing<sup>2</sup> , HUANG Suiping<sup>2</sup> , KANG Nan<sup>3</sup> , CHEN Ting<sup>1</sup> , WANG Xiaoge<sup>1</sup> , ZHU Enlin<sup>3</sup>

( 1. Xiyuan Hospital , China Academy of Chinese Medical Sciences , Beijing , 100091; 2. Guangdong Traditional Chinese Medicine Hospital; 3. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine)

**ABSTRACT** This paper discusses the scientific connotation of “spleen governing transportation and transformation” and “spleen governing blood” from the perspective of endoplasmic reticulum. It introduces the structure and function of endoplasmic reticulum , as well as the effects of endoplasmic reticulum stress caused by various factors. This paper demonstrates the Chinese medicine theory in three aspects: spleen transporting and transforming water and food , spleen transporting and transforming fluid , and spleen governing blood , and analyzes the theory with modern scientific knowledge. It concludes that endoplasmic reticulum has the closest relationship with the function of the “spleen” in Chinese medicine , and that spleen-deficiency may essentially be endoplasmic reticulum stress.

**Keywords** Spleen governing transportation and transformation; Spleen governing blood; endoplasmic reticulum; endoplasmic reticulum stress; spleen-deficiency

( 收稿日期: 2014 - 11 - 15; 修回日期: 2015 - 01 - 16)

[编辑: 黄 健]