

氧化应激机制在痰湿体质研究中的应用探索

李玲孺, 王济, 李英帅, 张惠敏, 郑璐玉, 杨玲玲, 张妍, 王琦*

(北京中医药大学基础医学院, 北京 100029)

摘要:痰湿体质的形成与痰湿停滞有关,同时痰湿也是一种致病因子,长期不能消除,会滞脏腑、阻经络、碍气化,导致代谢性疾病及心脑血管疾病的发生。氧化应激是上述疾病发生发展的重要机制,早期的抗氧化治疗可预防此类疾病的发生。从影响因素及致病机制两个方面探讨了氧化应激与痰湿体质的相关性,认为痰湿体质和氧化应激具有很多相似的影响因素,如生活方式、运动及年龄等等;同时抗氧化能力减弱可能是痰湿体质形成的基础,氧化还原失衡可能是痰湿体质致病的推动因素,而自由基造成的氧化损伤可能是痰湿体质致病多样性的内在机制。从氧化应激机制角度研究痰湿体质可为早期预防疾病提供重要依据。

关键词:痰湿体质;氧化应激;预防

中图分类号:R211

文献标志码:A

文章编号:1672-0482(2013)01-0005-04

Application of Oxidative Stress Mechanism in phlegm-wet Constitution

LI Ling-ru, WANG Ji, LI Ying-shuai, ZHANG Hui-min, ZHENG Lu-yu, YANG Ling-ling, ZHANG Yan, WANG Qi*

(School of Basic Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT: Phlegm-wet block is associated with the formation of phlegm-wet constitution, and also it is a kind of pathogenic factors, which can block qi-blood flowing, affect the function of organs, and finally result in Metabolic and cerebrovascular diseases. Increased oxidative stress is a key pathophysiological feature of those diseases, and the early antioxidant therapy can prevent them. This paper discusses the relationship between phlegm-wet constitution and oxidative stress from aspects of influencing factors and pathogenic mechanism, and holds that there are many similar influence factors between phlegm-wet constitution and oxidative stress, such as life style, sports and age, etc. The decrease of antioxidant ability may be the formation basis of phlegm-wet constitution, the imbalance of redox may play an important role in the pathogenesis of phlegm-wet constitution, and oxidative damage may be the intrinsic mechanism which relate to the pathogenic diversity of phlegm-wet constitution. Exploring phlegm-wet constitution through oxidative stress can provide the important basis for disease prevention.

KEY WORDS: phlegm-wet constitution; oxidative Stress; prevention

痰湿体质是指由于津液运化失司,脾不散精,精微物质运行输布障碍与转化失调,痰湿凝聚、互蕴,迁延日久而逐渐形成的以黏滞重浊为主的偏颇体质状态。痰湿体质与代谢性疾病以及心脑血管性疾病密切相关^[1]。氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS)产生过多,氧化程度超出氧化物的清除,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤^[2]。氧化还原反应失衡以及过量的自由基在糖尿病、高血压以及心脑血管疾病的发病机制中起了重要作用。Ceriello^[3]提出“共同土壤”学说,即氧化应

激是胰岛素抵抗、糖尿病和心脑血管疾病的共同发病机制,早期的抗氧化治疗可预防此类疾病的发生。笔者兹从影响因素、致病机制等方面对痰湿体质与氧化应激机制之间的相关性进行探讨,以期对痰湿体质干预提供借鉴。

1 痰湿体质与氧化应激有相似的影响因素

1.1 饮食起居

饮食起居不规律是痰湿体质形成的重要因素。张从正在《儒门事亲·治法杂论》中说:“凡膏粱之人,起居闲逸,奉养过度,酒食所伤,以致中脘留饮,恶闷、痞满。”^[4]这里的“膏粱之人”即痰湿体质者,指

收稿日期:2012-09-23;修稿日期:2012-10-16

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2011CB505403);国家自然科学基金重点项目(81030064);国家自然科学基金青年项目(81102526)

作者简介:李玲孺(1986—),女,山东枣庄人,北京中医药大学讲师。*通信作者:wangqi710@126.com

出膏粱厚味、饮酒肥甘及生活起居过度安逸等为痰湿体质形成的重要因素。应用标准化中医体质量表调查发现,影响痰湿体质形成的因素按照影响程度大小排列的结果是生活习惯、体型、运动习惯、舒张压、嗜烟、早睡晚起、饮食喜油腻、出生后喂养方式、睡眠不规律^[5],提示痰湿体质的形成除先天因素外,与后天环境、饮食营养、不健康生活方式等关系密切,与古代对痰湿人的认识相同。

自由基本身的产生是正常的生理过程,可参与细胞信号、免疫功能及基因转录,但是自由基的产生受到很多因素影响,比如长期生活方式不健康,如抽烟、饮酒、睡眠不足、营养过度等会诱导自由基的过多产生,影响机体抗氧化预防能力^[6],这与痰湿体质类似。

1.2 运动因素

中医体质学指出过度安逸也是痰湿体质形成的重要因素,如《素问·宣明五气》所说的“久卧伤气,久坐伤肉”。当代社会竞争激烈,工作条件改变等因素,致使脑力劳动者伏案时间延长,或现代生活不良习惯引起的久坐、运动不足,导致气虚,也会使气机不畅,日久生痰,渐成痰湿体质,而增加适量的运动则是改善痰湿体质的重要方法^[7]。

过度安逸及久坐等不良习惯与氧化应激相关疾病的发生密切相关,增加适量的运动可以导致氧化应激的增强,持续温和的氧化应激刺激可促进抗氧化酶和抗氧化物的产生,增强人体对各种刺激的适应能力^[8]。这一方面与痰湿体质也有相似之处。

1.3 年龄因素

体质是按时相展开的生命过程,个体生命不同阶段,体质会不断演变,因而呈现出年龄上的体质特点,体质流行病调查显示中老年人痰湿体质多见,这与中医理论关于老年人气血运行缓慢,更易出现痰瘀互结的理论一致^[9]。

氧化应激现象亦与年龄密切相关,人们对氧化应激的认识即始于衰老的自由基理论,研究表明不同年龄阶段的健康人群,外周血单核细胞(PBMC)中促炎基因及促氧化的基因表达不同,中老年人(50~76岁)表达较之年轻人(18~33岁)增高,如NF- κ B、TNF- α 、NADPH 氧化酶、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等^[10],可见老年人抗氧化能力下降,并引发多种老年退行性疾病。年龄因素方面二者亦表现出一致性。

2 氧化应激参与痰湿体质致病的可能性探讨

痰湿体质的形成与先天禀赋及痰湿停滞有关,同时痰湿也是一种致病因子,长期潜伏于体内不能消除,则会滞脏腑、阻经络、碍气化,导致代谢性疾病及心脑血管疾病的发生,痰湿体质可能是上述疾病发生发展的背景和前景因素^[7]。氧化应激机制在胰岛素抵抗、代谢性疾病机制中起到重要的作用,最初的认识源于高糖、高脂可通过氧化应激加重胰岛素抵抗并引起氧化损伤,导致心脑血管等并发症的产生^[11],但是随着对氧化应激之间关系研究的逐步深入,人们意识到氧化应激出现在疾病发生之前。氧化应激可受到外界环境、饮食和生活环境等各种因素影响,引发胰岛素抵抗(IR)及代谢性疾病,是连接各种危险因素和 IR 之间的桥梁^[12]。

前期实验证明痰湿体质与氧化应激相关,痰湿体质相关基因及单核苷酸多态型筛选研究结果显示“PPARGC1A”是入选基因之一,PPARGC1A 是PPAR γ 的协同因子,调节糖脂代谢,而其他候选基因如FADS3是脂肪酸去饱和酶,具有氧化还原酶活性,PPARGC1A本身也与脂肪酸氧化密切相关,为其与氧化应激之间密切相关提供了有力证据^[1],说明痰湿体质具有氧化应激的分子特征,氧化应激现象在痰湿体质未病状态下即存在。因此提出氧化应激可能参与了痰湿体质的发生发展及致病过程。

2.1 抗氧化能力减弱可能是痰湿体质形成的基础

氧化应激现象的产生与抗氧化能力下降及应激程度增强两个方面相关,有人从遗传因素角度阐释抗氧化能力下降与代谢紊乱性疾病相关,如报道在糖尿病的高危人群中已经有氧化应激现象的存在,与正常对照组相比,T2DM患者正常糖耐量一级亲属血清SOD有降低趋势,MDA有升高趋势,抗氧化应激能力有下降趋势,提示机体抗氧化应激功能的减退是T2DM发生发展的危险因素^[13]。对先天性肥胖鼠(ob/ob小鼠和Zucker肥胖大鼠)进行的观察也发现肥胖鼠的肝、肾和心肌中Cu、Zn-SOD、GSH-PX活性下降,说明抗氧化能力下降和肥胖本身相关^[14]。

痰湿体质的形成在于本虚,如《石室秘录》中描述到:“肥人多痰,乃气虚也,虚则气不运行,故痰生之”^[15],可见气虚、脾虚等机体运化能力降低是痰湿体质形成的基础,机体抗氧化能力减弱可能是痰湿体质形成及其向代谢性疾病发展的条件。

2.2 氧化还原失衡可能是痰湿体质致病推动因素

现代医家认为先天禀赋不足、嗜食肥甘、静坐少动、忧思郁怒等先后天因素导致脏腑功能下降,脾失健运,肝郁气滞,肾失蒸腾,水湿不化,津液不布,形成痰湿内蕴的状态;日久不得消除,痰湿瘀阻脉络,形成痰瘀互结,并进一步化燥伤阴,引起脏腑功能失调、各种代谢失衡,是代谢性疾病发生的病机演变过程^[16]。这说明痰湿致病是一个动态演进及恶性循环的过程。脏腑功能虚弱,气虚推动无力导致痰湿内生是痰湿体质形成的重要内在因素,若痰湿较轻,但长期潜伏于体内,对生理机能产生影响,逐渐形成特殊的机体状态,即痰湿体质;痰湿蕴久不愈则可导致疾病的发生。

氧化应激致病亦呈现时相性,机体呈现氧化应激状态并引起组织损伤而导致疾病的发生有一个过程,这与氧化还原系统的平衡状态密切相关。谢飞舟^[17]等从疾病的不同阶段对自由基和抗氧化预防能力进行了比较研究,结果显示健康人群、糖尿病前期组的总体抗氧化能力显示代偿性增高,而糖尿病组无增高。结果说明,健康人群具有抗氧化应激的代偿能力,机体氧化和抗氧化水平基本维持平衡状态;而糖尿病患者的抗氧化代偿能力明显下降,抗氧化体系无法阻抑自由基的损伤进程,氧自由基及氧化应激产物在体内积累过剩导致了疾病的发生。可见在内分泌代谢性疾病及心脑血管疾病中,抗氧化能力减弱、氧化还原失衡并引起氧化应激一系列变化起到了关键的作用。中医体质学认为痰湿体质是该类疾病的背景因素,我们推论氧化还原失衡及氧化应激可能是推动痰湿体质致病的内在分子机制,痰湿体质未病状态时尚具有抗氧化代偿能力,日久氧化还原失衡造成自由基损伤则推动了痰湿致病。

2.3 抗氧化损伤可能是痰湿体质致病多样性的基础

痰湿致病具有广泛性及证候多样性的特点。《杂病源流犀烛·痰饮源流》曰:“人身之痰不能滋润也,而其为物,流动不测,故其为害,上至巅顶,下至涌泉,随气升降,周身内外皆到,五脏六腑俱有”^[18]。痰湿内盛、充斥胞宫可导致相关妇科疾病,《傅青主男女科》中指出:“夫脾本湿土,又因痰多愈加其湿,脾不能受湿,必浸润于胞胎,日积月累,则胞胎竟变为汪洋之水窟矣。……内肉必满,遮隔子宫,不能受精”^[19];痰湿夹虚火上冲头目可发眩晕,如《医学正传·眩晕》中所说:“气虚肥白之人,湿痰滞于上,阴火起于下,是以痰挟虚火,上冲头目,……故忽然眼

黑生化”^[20];痰湿郁久化热可发消渴,如《素问·奇病论》云:“帝曰:有病口甘者,病名为何?何以得之?岐伯曰:此五气之溢也,名曰脾瘴。夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气,津液在脾,故令人口甘也。此肥美之所发也。此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”^[21]。可见痰湿致病极为广泛,内分泌、代谢、心脑血管疾病及并发症均与其有密切的关系。

氧化应激致病主要与自由基损伤密切相关,自由基具有高度反应性,能够迅速与DNA、蛋白质和脂类反应,导致生物膜脂质过氧化、细胞内蛋白及酶变性、DNA损害,细胞死亡或凋亡,组织损伤,引起多种疾病的产生。并且自由基有类似于第二信使信号分子的作用,激活许多氧化应激敏感性信号通路,导致损伤及疾病发生^[22]。由于自由基的高度反应性及第二信使的作用,使其致病作用广泛,是引起多种内分泌、代谢性疾病及并发症产生的重要机制。由此我们提出,氧化损伤的多样性可能是痰湿致病广泛的基础。

3 氧化应激窗口期可能是痰湿体质干预的最佳时机

痰湿体质是痰湿内蕴机体,对生理机能产生影响,所逐渐形成的特殊机体状态,若痰湿较重,痰湿壅盛或在内因、外因的刺激下会转变为病理状态;若能在痰湿体质未病状态下进行干预,则可有效的阻止疾病的发生。氧化应激造成机体损伤及疾病产生也是一个逐渐演进的过程,有专家提出,氧化应激存在3个水平即正常水平、亚健康水平和致病水平,任何一种由氧化应激升高造成的疾病,其发病前都存在一个窗口期^[23],这也许是痰湿体质这一类高危人群未病状态下干预的最佳时机,早期的抗氧化干预可能是预防痰湿体质相关疾病发生的有效手段。

参考文献:

- [1] 王琦,董静,吴宏东,等. 痰湿体质的分子生物学特征[J]. 中国工程科学,2008,5(7):17.
Wang Q,Dong J, Wu HD,et al. Molecular biology characteristics of phlegm-wet constitution[J]. Engineering Science,2008,5(7):17.
- [2] Spector A. Review: Oxidative stress and disease[J]. J Ocul Pharmacol Ther,2000,16(2):193-201.
- [3] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease. The common soil hypothesis revisited[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2004,24(5):816-823.
- [4] 张从正. 儒门事亲[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:235.

- Zhang CZ. *Confucian's Duties to Their Parents* [M]. Shenyang: Liaoning science and technology publishing house, 1997: 235.
- [5] 王琦, 朱燕波, 折笠秀树, 等. 中医痰湿体质相关影响因素的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(1): 10-13.
- Wang Q, Zhu YB, Hideki O, et al. The Influence Factors of phlegm-wet constitution[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2008, 31(1): 10-13.
- [6] Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50(5): 567-575.
- [7] 王琦. 中医体质学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 34-36.
- Wang Q. *Traditional Chinese constitutional medicine* [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2008: 34-36.
- [8] Yung LM, Laher I, Yao X, et al. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update: part 2 [J]. Sports Med, 2009, 39: 45 - 63.
- [9] 王琦, 朱燕波. 中国一般人群中中医体质流行病学调查——基于全国 9 省市 21 948 例流行病学调查数据[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(1): 7-12.
- Wang Q, Zhu YB. Epidemiological investigation of constitutional types of Chinese medicine in general population: Base on 21 948 epidemiological investigation data of nine provinces in China [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2009, 24(1): 7-12.
- [10] Gano LB, Donato AJ, Pierce GL, et al. Increased proinflammatory and oxidant gene expression in circulating mononuclear cells in older adults: amelioration by habitual exercise [J]. Physiol Genomics, 2011, 43: 895-902.
- [11] 龚小花, 郑景晨. 氧化应激与糖尿病神经病变[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006(12): 990-992.
- Gong XH, Zheng JC. Oxidative stress and diabetic neuropathy [J]. Inter J Endocr Metab, 2006(12): 990-992.
- [12] Matsuzawa-Nagata N, Takamura T, Ando H, et al. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity [J]. Metabolism, 2008, 57(8): 1071-1077.
- [13] 刘新风, 魏凌云, 王平, 等. 2 型糖尿病糖耐量正常一级亲属抗氧化能力的研究[J]. 山东大学学报: 医学版, 2010, 48(2): 10-13.
- Liu XF, Wei LY, Wang P, et al. Antioxidant Ability in First Degree Relatives of Type 2 Diabetics with normal glucose tolerance [J]. J Shandong Univ: Health Sci, 2010, 48(2): 10-13.
- [14] Watsonam, Poloyac SM, Howard G, et al. Effect of leptin on cytochrome P-450 conjugation and antioxidant enzymes in the ob/obmouse [J]. Drug Metab Dispos, 1999, 27: 695-700.
- [15] 陈士铎. 石室秘录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 108.
- Chen SD. *Shishi Milu* [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2006: 108.
- [16] 吕崇山, 杨叔禹, 杜建. 代谢综合征中医病机及证候学的研究思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(9): 799.
- Lv CS, Yang SY, Du J. TCM Pathogenesis and syndrome of Metabolic Syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2007, 27(9): 799.
- [17] 谢飞舟, 施冬云, 肖玲, 等. 2 型糖尿病葡萄糖应激与抗氧化代偿的变化[J]. 复旦学报: 医学版, 2009, 36(1): 23-27.
- Xie FZ, Shi SY, Xiao L, et al. Glucose Stress and Antioxidant-Compensatory of Type 2 Diabetics [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2009, 36(1): 23-27.
- [18] 沈金鳌. 杂病源流犀烛[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 249.
- Shen JA. *Zabing Yuanliu Xizhuo* [M]. Beijing: Chinese medicine publishing house, 1996: 249.
- [19] 傅山. 傅青主男女科[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 44.
- Fu S. *Fuqingzhu Nannvke* [M]. Beijing: Chinese medicine publishing house, 1999: 44.
- [20] 虞抟. 医学正传[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2012: 197.
- Yu T. *Yixue Zhengzhuan* [M]. Beijing: TCM ancient classics publishing house, 2012: 197.
- [21] 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 260.
- The Canon of Internal Medicine* [M]. Beijing: People's medical publishing house, 1963: 260.
- [22] 牟忠卿, 陈丽. 糖尿病与氧化应激[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2005, 25(6): 393.
- Mou ZQ, Chen L. Diabetes and Oxidative Stress [J]. Section Endocrinol Foreign Med Sci, 2005, 25(6): 393.
- [23] 周颖. 氧化应激假说印证中医“治未病”思想[N]. 中国中医药报, 2008-8-4(2).
- Zhou Y. Oxidative stress hypothesis and preventive thoughts of traditional Chinese medicine [N]. China News of Traditional Chinese Medicine, 2008-8-4(2).

(编辑: 范欣生)

· 征订 ·

《南京中医药大学学报(社会科学版)》1999 年创刊(季刊), 由江苏省教育厅主管、南京中医药大学主办, 国内外公开发行人。设有中医文化、哲学、史学、文献研究、人物、教育研究等专栏, 刊登中医文化、哲学、经济、中医学史、中医文献、医学心理、医学伦理、中医海内外教育等方面的学术论文。读者对象为高等中医药院校、科研单位的教学、科研人员, 以及广大传统文化、中医药学的爱好者。每期 62 页, 定价 10.00 元, 全年定价 40.00 元。逢 3、6、9、12 月 18 日出版。国际标准刊号 ISSN1009-3222, 国内统一刊号 CN32-1561/C。可向编辑部直接购买, 请与张秀春老师联系。地址: 南京仙林大学城仙林大道 138 号南京中医药大学 42 号信箱; 邮编: 210023; 电话: 025-85811935; E-mail: xbnjutcm@126.com。