

· 学术探讨 ·

IPF 中医病机“气络失和”与 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路活化的相关性探讨

赵仲雪¹, 庞立健², 滑振¹, 刘创², 郑炜东¹, 臧凝子¹, 袁佺¹, 杨丽², 任延毅¹, 吕晓东^{1*}
(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

[摘要] 目的:探析在特发性肺纤维化(IPF)病程中气络失和与转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smads 信号转导通路活化的相关性。**方法:**通过查阅文献,明确气络概念,结合导师吕晓东教授提出的特发性肺纤维化“肺虚络瘀”病机观,提出气络失和为特发性肺纤维化的中医病机之一。基于吴以岭教授“气络-NEI”理论中气络与神经-内分泌-免疫网络存在高度相关性和内在一致性,神经递质、激素、细胞因子等信息分子及其受体是气络在分子水平上的生物学基础,以气络与细胞信号转导通路的结构、功能、疾病发生机制等为切入点,展开对气络失和与 TGF- β_1 /Smads 信号转导通路活化两者相关性的探讨。**结果:**气络通达内外,遍及周身上下,逐层细分,呈树枝状、网络拓扑状结构与细胞信号通路网络结构相近。气络运行气血津液,传递机体信息,并可双向调节,与信号转导通路传递信息,正负反馈调节功能相似。气络失和所致的痰、虚、瘀与 TGF- β_1 /Smads 信号转导通路活化所引起的免疫炎症机制、细胞外基质沉积等相似,且邪经气络逐层深入,与 TGF- β_1 /Smads 信号转导通路逐步活化过程相似。益气通络的中药复方治疗特发性肺纤维化的作用机制与抑制 TGF- β_1 /Smads 信号转导通路有关。**结论:**IPF 中气络失和与 TGF- β_1 /Smads 信号转导通路活化的具有相关性,推测益气通络法可能通过调节 TGF- β_1 /Smads 信号转导通路发挥抗纤维化作用。

[关键词] 特发性肺纤维化; 气络; 转化生长因子- β_1 /Smads 通路; 相关性

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0204-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170204

Correlation Between Traditional Chinese Medical Pathogenesis ‘Qi-Meridian Disharmony’ and TGF- β_1 /Smads Signaling Pathway Activation in IPF ZHAO Zhong-xue¹, PANG Li-jian², HUA Zhen¹, LIU Chuang², ZHENG Wei-dong¹, ZANG Ning-zi¹, YUAN Quan¹, YANG Li², REN Yan-yi¹, LYU Xiao-dong^{1*} (1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110032, China; 2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the correlation of Qi-meridian disharmony and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1)/Smads signaling pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Method:** Literatures were searched to define the Qi-meridian concept. On the basis of the pathogenetic concept of ‘lung deficiency and meridian stasis’ for idiopathic pulmonary fibrosis came up by Professor LYU Xiao-dong, we proposed that Qi-meridian disharmony is one of the pathogenesis of IPF. Based on the Qi-meridian-NEI theory proposed by Professor WU Yi-ling, there is a high correlation and internal consistency among Qi-meridian and nerve-endocrine-immune network, and neurotransmitters, hormones, cytokines, other information molecules and their receptors are the biological basis of Qi-meridian at the molecular level. The correlation between Qi-meridian disharmony and TGF- β_1 /Smads signal transduction pathway activation was studied based on the structure, function

[收稿日期] 20150214(008)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373579);辽宁省科技厅计划项目(2012225018-202);辽宁省中医临床重点学(专)科服务能力建设项目(2013-LNZYXZK-2);国家自然科学基金青年基金项目(81403290);沈阳市科技局计划项目(F14-231-1-13);辽宁省高等学校科学研究一般项目基础研究(L2014369)

[第一作者] 赵仲雪, 硕士, 从事中医药治疗肺系疾病的基础和临床研究, Tel:13709883895, E-mail:936968101@qq.com

[通讯作者] * 吕晓东, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医药治疗心肺疾病的基础和临床研究, Tel:18004010055, E-mail: deanoftcm@126.com

and pathogenesis of Qi-meridian and cell signal transduction pathway. **Result:** Qi-meridian is distributed throughout the body in a topological structure, which is similar with the cell signal transduction network structure. Qi-meridian carries Qi, blood and body fluid, transfers organism information through signal transduction pathways in a two-way manner, with similar functions in positive or negative feedback and regulation. Sputum, deficiency, blood stasis caused by Qi-meridian disharmony are similar to the inflammatory and extracellular matrix caused by the TGF- β_1 /Smads signaling pathway activation. And the pathogenic Qi enters through Qi-meridian layer by layer, which is similar to the gradual activation of TGF- β_1 /Smads signaling pathway. The action mechanism of Yiqi Tongluo traditional Chinese medicine compound in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis is correlated with the inhibition of TGF- β_1 /Smads signal transduction pathway. **Conclusion:** Qi-meridian disharmony is correlated with the activation of TGF- β_1 /Smads signaling pathway in IPF, suggesting the Yiqi Tongluo therapy may show the anti-fibrosis effect by regulating TGF- β_1 /Smads signaling pathway.

[**Key words**] idiopathic pulmonary fibrosis; Qi-meridian; transforming growth factor- β_1 /Smads signal pathway; correlation

特发性肺纤维化(IPF)是一种由不明原因引起弥漫性肺泡结构紊乱,最终导致肺间质纤维化的难治性疾病。以进行性加重的劳力性呼吸困难为主要临床表现,伴有咳嗽,咳痰,食欲不振,关节酸痛等症状,严重者出现呼吸衰竭而死。近年来,随着雾霾日益肆意,生活压力日益增加,其发病率和死亡率逐年增高,引起广泛关注。目前,IPF的发病机制尚不明确,涉及免疫炎症反应、细胞外基质生成与降解失衡、氧化应激反应、端粒/端粒酶活性异常、细胞因子网络失衡等多种学说^[1]。转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)作为公认的最重要的致纤维化因子,可依赖于Smads蛋白家族介导信号通路,直接或间接调控上述机制,引发IPF^[2]。故而认识和调控TGF- β_1 /Smads信号转导通路对IPF防治具有重要意义。

中医依据IPF临床表现,将其归属于“肺痿”、“肺痹”等范畴,整体观念,探析其病因病机,治法方药,对其防治具有一定优势。但无论是基于还原论的现代医学、还是系统论指导下的中医学均未能提出治疗IPF行之有效的方案。笔者导师吕晓东教授多年来从事IPF临床研究,结合中医络病理论,提出“肺虚络瘀”病机观。在此基础上,查阅古籍并参考现代文献,笔者提出气络失和为其中医病机,结合吴以岭教授^[3]提出“气络-NEI”理论,即气络与神经-内分泌-免疫网络存在高度相关性和内在一致性,神经递质、激素、细胞因子等信息分子及其受体是气络在分子水平上的生物学基础,认为气络失和导致IPF与TGF- β_1 /Smads信号转导通路活化,引起IPF发作相似。笔者从两者结构、功能、疾病发生机制等方面,探讨其相关性,为进一步解释、明确中药复方治疗IPF的作用靶点,研发新药奠定理论基础,提供新的治疗思路。

1 气络失和与IPF

1.1 气络概念 气络与运行血液的脉络之络——血络相对,是运行津气的经络之络,其首见于张景岳《类经》中:“血脉在中,气络在外,所当实其阴经而写其阳络”,鉴于《素问·营卫生会篇》载:“营在脉中,卫在脉外”等语,王永炎院士提

出卫气即为气络^[4]。王进^[5]认为气络是运行无形之气和经络感传作用的通道系统。李强^[6]据《先醒斋医学广笔记》谓:“天地之间,动静之为者,无非气也;人身之内,转运升降者,亦气也。”认为使不同的气到达各脏腑经络的通道为“气络”,并指出其与细胞信号传导通路相似。陈云^[7]认为,肺之气络与气管、各级支气管及其所附属的神经、内分泌、免疫系统相似。故而,笔者在以上研究的基础上,认为气络是运行津气至各脏腑的通道,与神经、内分泌、细胞因子等相关,与细胞信号通路传导相似。

1.2 IPF中医“气络失和”病机 历代医家多将IPF归属中医“肺痿”、“肺痹”、“络病”范畴,对其病机认识有“肺燥津亏”、“肺气虚冷”、“肺络痹阻”、“肺络症瘕”等病机观……笔者导师吕晓东教授以脏腑为纲,以经络为纬,阐述IPF病累肺、脾、肾三脏,以肺阴亏虚为本,络虚不荣为枢,痰瘀伏络为标,痰热毒瘀互结为要,总括病机为“肺虚络瘀”。笔者从气络辨析,认为气络失和为IPF中医病机。

《难经·八难》中言:“气者,人之根本也”,夫人之精血津液均由气化而生,气充则精血津液充盛,脏腑内闭,邪弗敢犯,气虚则精血津液亏损,脏腑异常,百病丛生,恰如《素问·举痛论》所言:“百病生于气”。IPF属肺系慢性复杂性疾病,肺主气,司呼吸,周身体气体生成运行均依赖于肺,依叶天士“初在气在经”之论,必以伤气为先。然肺以气络为用,亦以气络为功,加之气络运行卫气,卫气者,卫外为固,若有邪来犯则在外在表之卫气与之交争,首当其冲,故诸邪易伤气络,且内外气体交换经由呼吸道、气管于肺内进行,依陈云“气管、各级支气管属肺之气络”之观,烟尘、雾霾等外邪经气道入肺,当先损肺之气络。气络既伤,其运行津气之能受约,一则气津不运,气聚不行为气滞,津停不走凝为痰,故症见喘促,咳嗽、咳痰;二则气络受损,耗上津气,络气亏虚,络津耗损,日久肺津不足,肺叶痿弱,呼吸困难,干咳,无痰,皮肤干燥。再者,导师吕晓东教授^[8]指出肺络中“气络吐纳,气血生化”,气络、血络相互伴生并行,互滋互助,气络吸入清气,与血络之津血交感以生产宗气与血液,达助心行血之效。因

气络运行之经气或虚或滞,其化生、温煦、推动不足,血络中营气与血液亦虚亦滞,致使 IPF 急性发作期多出现面色晦暗、口唇紫绀、舌有瘀斑、瘀点,舌下络脉曲张,脉涩等血瘀之象。故气络失和为 IPF 中医病机。

2 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路 与 IPF

2.1 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路的组成与传导过程 TGF- β_1 /Smads 信号通路由 TGF- β_1 , TGF- β_1 受体(TGF- β_1 R), Smads 蛋白家族、调控基因等元素组成。当通路被激活时, TGF- β_1 配体与 TGF- β_1 II 型受体结合→TGF- β_1 I 型受体磷酸化→形成 I 型受体、II 型受体复合物→Smad3, 2 表达增加且磷酸化→形成 Smad2, 3, 4 复合物→进入核内→与结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等核转录因子相互作用→调控基因转录^[9], Smad6 和 Smad7 可以竞争性抑制 Smad2, Smad3 活化, 负向调控 TGF- β_1 /Smads 细胞内信号传导。

2.2 TGF- β_1 /Smads 信号通路激活与 IPF IPF 发病病机复杂, 病理环节冗繁, 最关键的病理环节当属成纤维细胞灶形成与细胞外基质过度沉积, 在此过程中, TGF- β_1 /Smads 信号通路活化, 调控下游的结缔组织生长因子等基因的转录与表达, 进而通过^[10, 21]: ①促进成纤维细胞异常增殖、活化为肌成纤维细胞、加快细胞外基质(extracellular matrix, ECM)产生; ②基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)/金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)体系失衡, 减少 ECM 降解; ③诱导上皮细胞-间充质转化或内皮细胞间充质, 促进细胞分化为肌成纤维细胞, 加速间质改变; ④降低端粒酶活性, 加速细胞衰老; ⑤加速氧化应激反应; ⑥促进细胞因子网络失衡; ⑦与 MAPK, ERK 等其他信号通路协同……等影响细胞生长, 信号网状系统, ECM 及负反馈系统等, 引发 IPF。

3 气络失和与 TGF- β_1 /Smads 信号通路活化相关性

3.1 气络与 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路结构相似 络者, 络脉也, 依《灵枢》中“经脉为里, 支而横者为络, 络之别者为孙”及《医门法律·络脉论》中“十二经生十二络, 十二络生一百八十系络, 系络分支为一百八十缠络, 缠络分支连系三万四千孙络, 孙络之间有缠络”等言, 可知络脉是沿着诸经布散, 纵横交错, 通达内外, 遍及周身上下, 层层益益的, 呈树枝状、网络拓扑状的网络系统。吴以岭^[11]总结概括络脉结构特点为支横别出、逐级细分、络体细窄、网状分布。气络乃运行津气之络, 自具络脉的网状结构特点。细胞内的信号传导通路错综复杂, 当配体激活 TGF- β_1 /Smads 通路, 信息分子沿着通路下传, 进而引起 IPF 相因基因的转录与表达。并且, TGF- β_1 /Smads 信号通路由细胞因子组成, 细胞因子是一个庞大并复杂的网络体系, 细胞因子网络失衡可引发 IPF。加之, 诸多研究表明^[12]信号传导通路相互之间存在不同层次的信号交流, 是一个立体、多维的网状拓扑结构, 综上两者结构具有相似性。

3.2 气络与 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路功能相似 络者, 乃运载气血行至周身内外表里之道路, 气络乃行气津者。气

是具有很强活力的精微物质, 有温煦、推动、固摄、防御、气化、营养之功, 而津者, 津液也, 乃机体之正常水液总括, 可滋润濡养机体、化生血液、调和阴阳、排泄废物。气络是运行气津的通道, 气之功与津之能均赖于气络实现, 且络从经分, 联系脏腑, 各脏之功能与信息交流均依靠络脉传递。再者, 基于吴以岭“气络-NEI”相关理论, 信号通路中的神经递质、细胞因子等是气络的生物基础, 正是通过细胞信号通路中细胞因子等信息分子介导, 调控神经-免疫-内分泌三大功能系统, 形成多维立体网络结构。TGF- β_1 /Smads 作为信号传导通路, 必然属气络范畴, 与其存在高度的内在一致性。此外, 吴以岭^[11]总结络脉乃三维立体网状结构, 其气血运行特点为“运行缓慢、双向流动、并呈面性弥散”, 这与细胞信号通路立体、多维的网状信息传递及正负反馈、双向调节的特性具有高度相似性。

3.3 气络失和与 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路激活致 IPF 相似 在 IPF 中气络失和包括虚实两端, 虚者为络气亏虚、络津不足, 实者为络气滞涩、痰伏络道。现代医学已经阐述 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路激活可引致 IPF。其中, ①气络失和虚者, 络气亏虚、络津不足。依王永炎“气络即卫气”之言, 气络亏损, 卫气不固, 卫气为人体之防御系统, 同免疫机制相关, 故而气络失和则免疫机制失衡, TGF- β_1 /Smads 信号传导通路中 TGF- β_1 为常见的免疫炎症因子, 且 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路激活后, 亦可以通过免疫炎症机制诱发 IPF, 故而两者具有相似性。②气络失和实者, 络气滞涩、痰伏络道。IPF 的病理特点为成纤维细胞灶形成与细胞外基质过度沉积, 李岩等^[13]认为 ECM 的过度积的直接结果聚是津凝痰结, 津凝标志着正常分布的 ECM 的积聚增多。加之, 邹万成等^[14]认为 IPF 的细胞外基质与络病病机中的虚、痰、瘀高度相关, 沉积的 ECM 促进成纤维细胞的游走与病络是邪气传导的中心一致, 而 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路可调节 MMPs/TIMPs 体系失衡, 促进 ECM 生成, 减少其降解。故而痰滞气络与 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路活化调控 ECM 沉积具有高度相似性。③由于烟尘等外邪袭肺, 经由肺之气络, 逐层深入, 与 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路逐步活化, 传递信号的传变形式相似。且邪气损害肺的各级气管、支气管及肺泡, 肺泡上皮细胞凋亡、上皮细胞-间充质转化均可由 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路激活引起。故而气络失和与 TGF- β_1 /Smads 信号传导通路激活具有内在相关性。

3.4 益气通络法中药复方治疗 IPF 与 TGF- β_1 /Smads 信号通路相关 目前, 中医药治疗特发性肺纤维化具有显著优势, 有文献指出^[15]: 单味药中黄芪、川芎、丹参、冬虫夏草、虎杖等多种益气活血中药可通过降低 TGF- β_1 , 干扰素- γ (INF- γ), 白细胞介素-4(IL-4)等细胞因子表达、减少胶原形成, 而发挥抗纤维化作用。而基于中医理论, 辨证论治后所确定的中药复方治疗肺纤维化效果更为显著, 如陈云凤等^[16]以补肺益肾、化痰通络之功的抗肺纤维胶囊, 曹芳等^[17]以益气活血, 清热化痰, 通络开痹之肺痹汤治疗肺纤维化等均取得显著疗效, 张天嵩等^[18]运用数据挖掘对防治 IPF 的中医复方

进行统计分析,指出益气、活血、通络法得到众多医家的推崇。而王洪彬等^[19]通过对 1979 至 2013 年近 3 000 篇中药复方治疗硬皮病的文献研究则发现,单味药益气活血之功的黄芪、当归、丹参出现的频率最高;药类则主要为补虚药、活血化瘀药及解表药。由此可知,益气养阴通络法为治疗 IPF 的主流治法。动物实验中,唐志宇等^[20]认为脾气虚弱、络气不足,肺络瘀阻、痰瘀交互阻滞肺络是肺纤维化基本病机,他以攻补兼施,益气养阴的鳖甲煎丸治疗博莱霉素所诱导的肺纤维化大鼠,研究发现鳖甲煎丸抗肺纤维化作用,与调控 TGF- β /Smad 信号转导通路的表达有关。柴立民等^[21]认为在 IPF 的发病和病情进展中,络脉痹阻、气血不荣于肺致肺脏萎缩是病机所在,以补肾益肺消症方发挥补肺通络、化痰消症之功治疗肺纤维化大鼠,实验结果提示补肾益肺消症方可能通过调控 TGF- β 信号传导通路,缓解炎症反应并抑制肺组织纤维化。上述报道均佐证了肺纤维化存在“气络失和”中医病机,且气络失和可能与 TGF- β_1 /Smads 通路活化具有相关性。

4 小结

综上,气络与 TGF- β_1 /Smads 细胞信号通路在机体内的结构分布、功能、疾病发生机制等方面均具有高度相关性和内在一致性,且有相关动物实验提示益气通络法治疗 IPF 可能通过抑制 TGF- β_1 /Smads 通路激活发挥抗纤维化作用。鉴于气络即具有功能性,又具有物质性,细胞因子、激素等仅为其物质基础的一部分,TGF- β_1 /Smads 信号转导通路仅仅是 NEI 网络中的一部分,故而认为其也仅是气络大家族中的一员。从 TGF- β_1 /Smads 信号转导通路探析气络失和对 IPF 的影响仅为一个切入点,将两者结合来考虑,以期从分子生物学角度,进一步诠释中医学气络概念及 IPF 中医病机的内涵,如果能更深层次探讨气络失和与 TGF- β_1 /Smads 信号转导通路在 IPF 病程中每一阶段相关特点为何,是否涉及 NEI 网络中的其他部分,具体哪些部分,则能更好探析中药复方治疗 IPF 的作用靶点,为研发治疗 IPF 药物拓宽思路。

[参考文献]

[1] 贾留群,文富强. 特发性肺纤维化的研究进展及其治疗[J]. 世界临床药物,2013,34(1):12-16.
[2] 袁佳,庞立健,臧凝子,等. TGF- β_1 /Smads 信号转导通路在 IPF 病程中的作用初探[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(8):97-100.
[3] 吴以岭. 气络-NEI 网络相关性探析[J]. 中医杂志,2005,16(10):723-726.
[4] 常富业,王永炎,高颖,等. 络脉概念诠释[J]. 中医杂志,2005,16(8):566-568.

[5] 王进. 关于络脉概念的几点认识[J]. 湖北中医学院学报,2008,10(3):42-43.
[6] 李强. 络分气血探讨[J]. 实用中医药杂志,2012,28(2):149.
[7] 陈云. 肺络实质探析[J]. 山东中医药大学学报,2011,35(4):313-314.
[8] 吕晓东,庞立健,刘创. 肺络结构和功能与特发性肺纤维化急性发作期“肺热络瘀”病机[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2014,16(9):1980-1983.
[9] Lan H Y. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation [J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(7): 1056-1067.
[10] 郭永红,罗金燕. TGF- β 超家族与 Smad 信号转导研究进展[J]. 医学综述,2005,11(8):685-688.
[11] 吴以岭. 络病学[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:23,25.
[12] 代荣阳,刘友平,严冬梅. 细胞信号网络拓扑结构分析[J]. 泸州医学院学报,2005,28(1):25-28.
[13] 李岩,赵雁,黄启福,等. 中医络病的现代认识[J]. 北京中医药大学学报,2002,25(3):1-5.
[14] 邹万成,张六通,邱非凡. 从特发性肺纤维化探讨细胞外基质沉积与络病的相关性[J]. 湖北中医杂志,2008,30(6):24-26.
[15] 张帅,邓家刚,黄思诗,等. 中药治疗肺纤维化的研究进展[J]. 医药导报,2014,33(9):1208-1211.
[16] 陈云凤,刘洪,李群英,等. 补肺益肾、化痰通络法治疗特发性肺间质纤维化的临床研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(9):3030-3032.
[17] 曹芳,吴志松,付小芳,等. 肺痹汤治疗特发性肺间质纤维化咳嗽 22 例[J]. 环球中医药,2015,2(4):87-89.
[18] 张天嵩,张素,李秀娟,等. 治疗肺纤维化中药复方用药规律的数据挖掘[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(2):31-33.
[19] 王洪彬,崔建美,赵舒,等. 基于数据挖掘的中药防治硬皮病规律研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2014,16(9):1922-1926.
[20] 唐志宇,李天朗,唐小宾,等. 鳖甲煎丸对肺纤维化大鼠 TGF- β_1 及 Smad 信号通路的影响[J]. 世界中医药,2011,6(6):522-523.
[21] 柴立民,刘涓,王珍,等. 补肾益肺消痰方干预肺纤维化大鼠 TGF- β 信号通路的作用机制[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(9):1022-1024,1030.

[责任编辑 邹晓翠]