

· 学术探讨 ·

中医学“内生浊邪”本质探讨

樊新荣¹ 唐农² 纪云西³ 张耀中⁴ 蒋历³ 黄贵华³
谢胜³ 李柳梅⁴ 宋春晖⁵ 凌江红⁶

摘要 中医学“内生浊邪”本质上不同于“膏、脂、痰、饮、湿、毒、瘀”。随着现代科学技术和生物学发展,“内生浊邪”本质的研究应与时俱进,对其物质基础当予以界定,应赋予微观层面的新内涵。浊的本质是因脏腑功能异常,糖、脂、蛋白质等精微物质化生不成熟,而成为半成品复合物或中间代谢产物,没有活性,不能参与正常的物质合成和分解代谢,既不能被直接转化为能量代谢,又不能合成为有活性的蛋白质执行功能,如果不能被机体的自噬溶酶体或泛素蛋白酶体降解成葡萄糖、脂肪酸、氨基酸等基础营养物质重新被利用,积聚体内,而成了真正意义上的“内生浊邪”。因此“内生浊邪”不同于机体的最终代谢产物,如尿素、二氧化碳等,它具有转化正气的一面。如何提高脏腑功能,增强细胞的自噬溶酶体或泛素蛋白酶体对其的降解,对脏腑功能的正常运行、防止相关疾病的产生和进展具有重要的意义。

关键词 内生浊邪;自噬溶酶体;泛素蛋白酶体;蛋白质降解

Exploration of the Essence of "Endogenous Turbidity" in Chinese Medicine FAN Xin-rong¹, TANG Nong², JI Yun-xi³, ZHANG Yao-zhong⁴, JIANG Li³, HUANG Gui-hua³, XIE Sheng³, LI Liu-mei⁴, SONG Chun-hui⁵, and LING Jiang-hong⁶ 1 Party Committee Office, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 2 Scientific Experiment Center, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning (530023); 3 Department of Scientific Research, First Affiliated Hospital, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning (530023); 4 Graduate School, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning (530023); 5 Life Science Institute of Jiangxi Normal University, Nanchang (360001); 6 Department of Traditional Chinese Medicine, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning (530001)

ABSTRACT The essence of endogenous turbidity in Chinese medicine (CM) is different from cream, fat, phlegm, retention, damp, toxicity, and stasis. Along with the development of modern scientific technologies and biology, researches on the essence of endogenous turbidity should keep pace with the time. Its material bases should be defined and new connotation endowed at the microscopic level. The essence of turbidity lies in abnormal functions of zang-fu organs. Sugar, fat, protein, and other nutrient substances cannot be properly decomposed, but into semi-finished products or intermediate metabolites. They are inactive and cannot participate in normal material syntheses and decomposition. They cannot be transformed to energy metabolism, but also cannot be synthesized as executive functioning of active proteins. If they cannot be degraded by autophagy-lysosome or ubiquitin-prosome into glucose, fatty acids, amino acids, and other basic nutrients to be used again, they will accumulate inside the human body and become endogenous turbidity. Therefore, endogenous turbidity is different from final metabolites such as urea, carbon dioxide, etc., which can transform vital qi. How to improve the function of zang-fu organs,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81260531; No. 81373708; No. 81460715);广西高等学校重点资助科研项目(No. 201102ZD023)

作者单位:1.中国中医科学院党委办公室(北京 100700);2.广西中医药大学科学实验中心(南宁 530200);3.广西中医药大学第一附属医院科研部(南宁 530023);4.广西中医药大学研究生学院(南宁 530023);5.江西师范大学生命科学院(南昌 360001);6.广西医科大学第一附属医院中医科(南宁 530001)

通讯作者:纪云西, Tel: 18275796682, E-mail: ji-yunxi@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 08. 1011

enhance its degradation by autophagy-lysosome or ubiquitin-prosome is of great significance in normal operating of zang-fu organs and preventing the emergence and progress of related diseases.

KEYWORDS endogenous turbidity; autophagy-lysosome; ubiquitin-prosome; protein degradation

中医学“内生实邪”理论是指在内外环境不良刺激下,脏腑生理功能异常,气血津液的生成、转化及排泄等失常所引起的综合性病机变化,导致一系列的生理性物质或病理性产物留滞体内,因病起于内,又与外感六淫致病的临床征象相似,且往往以标实显现,故属“内生实邪”的范畴,主要包括内生之“风、寒、燥、火、热、毒、水、饮、湿、浊、痰、瘀”等多种病理邪气。其中风、寒、燥、热、火、毒是内生邪气的性质,或疾病过程中病理产物所表现的临床特征。水、饮、湿、浊、痰、瘀则是内生邪气的有形病理产物。如果这些内生实邪在机体的正邪相争过程中,因正气的盛衰而使得内生水、饮、湿、浊、痰、瘀等实邪赋予了寒、热、燥、毒等性质。又因其损伤机体阴阳,或阻碍气血的正常运行和功能发挥,疾病由此产生,并表现出了风、寒、燥、热、火、毒等病理特征。水、饮、湿、浊、痰、瘀等内生邪气,是机体对内外环境变化,如六淫外邪、饮食、辐射以及自身内在免疫失常而形成的病理生理代谢产物。痰饮、水湿、瘀血等病因病机及其物质基础尚已清晰。但浊邪的病因病机及其物质基础众说纷纭,阐释不清。笔者认为“内生浊邪”本质上不同于“膏、脂、痰、饮、湿、毒、瘀”,但常常相兼为患。随着现代科学技术和生物学发展,中医学“内生浊邪”本质的研究应与时俱进。

目前,许多慢性复杂性疾病尤其是代谢性疾病及其并发症的中医病因学常被归结为“痰瘀毒聚”所致,然而“内生浊邪”常常是引起“痰瘀毒聚”的始发因素,是正常气血津液、精微物质和“痰瘀毒聚”形成的中间产物。“内生浊邪”不同于“痰饮瘀毒”之邪。

中医学“浊”涉及生理物质、病理性邪气两个方面。生理性“浊”包含了饮食精微及其化生后的质地较为稠厚的部分,如葡萄糖、氨基酸、甘油三酯及糖原、脂蛋白、胰岛素等物质,如《素问·经脉别论》曰:“食气入胃,浊气归心,淫精于脉”^[1]。病理性“浊”是指机体受体内不良刺激,导致脏腑精微物质积聚过多,超过脏腑转输、布散、濡养的功能而阻碍脏腑功能发挥和气机运行,或化生异常的病理性物质^[2]。《灵枢·逆顺肥瘦》有“此肥人……,厚皮而黑色,唇临临然,其血黑以浊,其气涩以迟”^[3]。可见“浊”是机体体内正常精微物质的过度积聚,或化生出异常病理性物质。

1 内生浊邪的形成及特点

1.1 浊源于膏脂精微 膏脂精微是构成机体气

血津液的重要组成部分,来源于水谷,具有滋养、濡润、防御、补益脑髓的功能。《灵枢·五癯津液别》云:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗于骨空,补益脑髓,而下流于阴股。”^[3]《类经》亦云:“精液和合而为膏,以填补肾空之中,则为脑为髓,为精为血”^[4]。张志聪曰:“中焦之气,蒸津化液,其精微,……溢于外则皮肉膏脂,余于内则膏脂丰满”^[5]。中焦脾胃之气充足,纳化正常,则化生膏脂精微如糖、脂、蛋白质等可输布周身,补益脏腑,发挥濡养防御作用。

而“内生浊邪”则指精微异常沉积于血中的有形之物,是精微生化异常,不归正化,聚集而成。膏脂若过度聚集血脉,而成“浊”,正如《灵枢·阴阳清浊》所云:“清者其气滑,浊者其气涩”^[3]。若脏腑气化失常,膏脂精微积聚停滞,则精化为浊。浊是一种中间的过度状态或过度的病理产物^[6]。

1.2 浊不同于痰饮水湿 痰饮水湿是机体水液代谢障碍所形成的病理产物。“饮”是指水饮之邪,是人体水液输化失调停聚而成。脾失健运,肺失宣降,肾失蒸化,水液则易停聚成为病理性的水饮之邪。《诸病源候论·痰饮病诸候》曰:“诸饮者,由气脉闭塞,津液不通,水饮气停在胸府,结而成痰。……因饮水多停积而成痰饮”^[7]。“饮”邪的本质即是病理性的水液。《素问·六元正纪大论》曰:“太阴所至,为积饮否隔”^[1]。痰是病理产物,又是有形的致病因子。广义的痰是指由于机体气机郁滞或阳气衰微,不能正常运化津液,使体液停留积聚逐渐而成。《症因脉治·痰症论》曰:“津液凝浊,生痰不生血”^[8]。血不利则为水为湿,《金匱要略·水气病脉证并治》曰:“血不利则为水”^[9],唐容川云:“血积既久,亦能化为痰水”^[10]。痰与湿异名而同类,同为水液代谢失常的产物。湿和水有关。湿邪即从内生。《说文解字》曰:“幽湿也,从水。”^[11]脏腑功能失调,水湿停聚;水湿停聚阻碍气机升降运动。“湿胜阳微”,“湿阻气机”,“湿盛则肿”,这与机体全身或局部水液代谢失调,组织细胞含水量过剩,造成细胞或组织间隙的水肿、渗出增加有关^[12]。

1.3 浊不同于瘀 膏浊入血,气机不利,血行不畅,脉道不利,血行涩滞,日久则变生死血,留于脉中而成瘀。瘀可加重浊,《医碥》曰:“气本清,滞而痰凝,血瘀则浊矣”^[13]。痰瘀常互结而致病,浊是血瘀的前期

阶段。朱丹溪认为人体“或因忧郁,或因厚味,……气腾血沸,清化为浊,老痰宿饮,胶固杂糅,脉道阻塞,不能自行”^[14],指出浊与痰、饮互结,导致脉道阻塞。浊邪过度滞留脉道,导致血液浓稠运行迟缓而致血瘀;血中津液与脉道痰浊互相结合,使血黏滞加重血流缓慢而致血瘀^[15,16]。浊邪蓄积,进一步引发痰和瘀血的形成,交相混合,相互影响,互为因果,恶性循环,致使浊邪体内蓄积过量,痰湿瘀血加重^[15,17]。

2 浊邪形成的物质来源 对浊邪形成的物质来源,祝湛予教授提出了“气虚浊留”理论,他认为脾气虚弱,健运失司,脾不散精,糖、脂质、蛋白质、微量元素等精微物质不能正常转输布散,不能被机体有效地利用而滞留蓄积于血液而为糖浊、脂浊、蛋白浊、微量元素浊^[18]。糖浊源于饮食不节,肥甘厚味,脾气耗损,运化失常,水谷精微不归正化,气化不利,散精不及,化为糖浊。糖浊蓄积过量则酿成糖耐量减低,并逐渐演变成糖尿病^[19]。自糖耐量减低阶段开始就存在着糖脂代谢紊乱,引发胰岛素抵抗,氧化应激,氧自由基、炎症因子释放,导致瀑布样炎症反应,与此同时糖基化产物蓄积在组织细胞,诱发糖尿病的慢性并发症的发生和发展,使得病情日趋严重和恶化。糖浊易与瘀血、痰湿之邪合而为病,若损及肾络,使肾纳不收,精微泄漏,则出现尿糖、蛋白尿;若壅滞血脉,损及心脉,引起内皮功能紊乱,导致动脉粥样硬化,并最终导致胸痹;若损及脑脉,易发中风;损及目络可致目眇;损及皮络则麻木不仁,足生大疔^[1]。

糖、脂、蛋白质等精微代谢有赖于脾的气化作用。脾虚可致气化失司,散精不利,使原系水谷精微之膏脂转化为病理之脂浊。脂浊滞留蓄积血中而致高脂血症、积于脉道而成动脉斑块、积聚肝脏演变成脂肪肝。脂浊包括血液循环中一切异常的脂质成分,异常增高脂质或者比例失调的脂质成分以及脉道中沉积的脂蛋白、氧化修饰的脂蛋白、巨噬细胞吞噬氧化修饰的脂蛋白和斑块中沉积的脂核均属于浊脂范畴^[20]。

浊邪常处于疾病的前期阶段,呈持续性,或间断性,或隐匿性致病,危害极大。王永炎^[21]提出“邪气亢盛,败坏形体”。“脏腑功能和气血运行失常,体内的生理和病理产物不能及时排出,蓄积体内过多可转化为毒。”且“逐渐从功能性失调转变为器质性损害”^[18]。蓄积体内过多的浊邪而转化为浊毒^[15,16],与痰瘀胶着成混杂复合物,以血为载体,不断地沉积于全身各组织器官,导致糖、脂质、蛋白质、微量元素等异位沉积的组织器官病理性损害^[18]。如肺泡蛋白沉着症的胶原蛋白沉积;如冠心病、脑血管病的脂质血管沉

积、非酒精性脂肪肝的肝细胞脂质沉积;肾淀粉样变性的 β 淀粉样蛋白($\text{amyloid-}\beta$, $\text{A}\beta$)纤维沉积;肾纤维化的胶原蛋白沉积、糖尿病视网膜膜病变的糖基复合物沉积^[22],以及铅沉积、铁沉积等各类重金属沉积当属于微量元素浊。

3 从自噬溶酶体、泛素蛋白酶体途径阐释浊邪形成的微观机制 蛋白质降解调控着真核细胞内几乎所有相关蛋白的生命活动^[23]。自噬溶酶体系统和泛素蛋白酶体系统是细胞内脂类、蛋白质等降解的两种最主要的系统。自噬是真核生物细胞进化进程中形成的一种高度保守的、维持细胞内环境稳定的重要保护性机制。在生理情况下,细胞处于低自噬水平,清除细胞内少量受损的亚细胞器如受损的线粒体等和长寿命蛋白质,维持细胞内环境稳定。在应激情况下,细胞启动自噬通路,清除细胞内受损的蛋白质、细胞器,通过溶酶体途径进行降解,释放出游离氨基酸、脂肪酸,用来生物合成或产生能量,以便维持细胞的生存^[24],避免受损的大分子物质及细胞器等“内生浊邪”在细胞内的不断积累。如错误折叠的蛋白质(蛋白质浊)堆积引起的内质网应激反应,导致相关疾病。如果营养和能量过剩,肝细胞内过度沉积的脂滴(脂浊),细胞将通过双层膜包裹的自噬体转运到溶酶体降解,处理肝细胞大量的脂滴,这对于防止脂肪肝的形成有重要意义。研究表明,自噬相关基因7($\text{autophagy related 7, Atg7}$)敲除的小鼠肝细胞中脂类堆积显著增加,自噬作用降低导致脂肪肝、个体肥胖等^[25]。肥胖还能导致细胞自噬抑制剂——哺乳动物雷帕霉素靶蛋白($\text{mammalian target of rapamycin, mTOR}$)过度激活,细胞自噬水平的降低进一步加剧了脂肪肝的形成^[26]。

泛素蛋白酶体系统是细胞内介导蛋白质降解的又一主要途径,泛素分子在泛素活化酶、泛素结合酶和泛素连接酶的作用下,对细胞内错误折叠的以及特定时间、空间内需要降解的蛋白质进行标记,最终被蛋白酶体识别并降解,这对维持细胞正常的生理功能发挥至关重要的作用。自噬溶酶体系统和泛素蛋白酶体系统失调或受损,使得细胞内错误折叠的、必须在特定时间、空间内降解蛋白,不能及时降解清除,不仅导致细胞功能的异常,而且也与多种重要疾病如帕金森病等神经退行性疾病,糖尿病,癌症和免疫病的发生和发展密切相关^[27,28]。如自噬被阻断和(或)泛素蛋白酶体系统被抑制将导致神经元中泛素蛋白的积累,造成神经退行性疾病。不同类型异常蛋白的聚集将引起不同类型的神经变性疾病。如 Tau 蛋白的异常聚集则导

致 Tau 蛋白相关疾病包括阿尔茨海默病,肌萎缩侧索硬化症,唐氏综合征及继发性的神经元萎缩死亡;突触核蛋白的异常聚集则导致 Meige 综合征、多系统萎缩症,帕金森氏病等。过磷酸化 Tau 蛋白形成的神经纤维缠结和 A β 在细胞外沉积形成的老年斑则是老年痴呆病关键的分子因素^[29]。A β 寡聚物和 A β 衍生配体能与突触及神经元的细胞膜结合引起钙内流和神经元的死亡^[30]。A β 沉积物可以破坏脑血管,使流入脑部的血液减少,形成脑血管疾病,引起血管性痴呆和认知障碍^[31]。

诸如此类生理性、病理性代谢产物如糖基化复合物、蛋白质、脂质的沉积,不能及时被自噬溶酶体系统和泛素蛋白酶体系统降解,这与中医学“内生浊邪”病机相契合。因此,探索“内生浊邪”的病理生理物质基础,进一步阐明中医化浊、降浊、涤浊的微观机制具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 孙玉信,李泰然点校. 黄帝内经·素问[M].上海:上海第二军医大学出版社,2005:7,64,254.
- [2] 陈雅,林婕妤. 论血浊与血管性痴呆[J]. 浙江中西医结合杂志,2012,22(8):604-605.
- [3] 张玉萍点校. 黄帝内经·灵枢[M].福建:福建科学技术出版社,2013:110,112,116.
- [4] 明·张介宾.郭洪耀,吴少祯校注.类经[M].北京:中国中医药出版社,1997:248.
- [5] 清·张志聪著.矫正强,王玉兴,王洪武点校.黄帝内经灵枢集注[M].北京,中国古籍出版社,2012:10.
- [6] 刘喜明,仝小林,王朋倩. 试论“膏浊”致病论[J]. 世界中西医结合杂志,2009,12(4):839-842.
- [7] 南京中医学院校释. 诸病源候论校释[M].北京:人民卫生出版社,1980:608,614.
- [8] 明·秦景明著.清·秦皇士辑. 症因脉治[M].上海:上海卫生出版社,1958:91.
- [9] 汉·张仲景.李克光编校. 金匱要略[M].北京:人民卫生出版社,1989:404.
- [10] 清·唐容川著.胡甜甜点校. 血证论[M].上海:第二军医大学出版社,2012:91.
- [11] 汉·许慎著. 说文解字[M].天津:天津古籍出版社,1991:224.
- [12] 林立本,张海鸥. 试就内科领域探讨湿的若干问题[J]. 福建中医学院学报,1995,5(2):33-35.
- [13] 清·何梦瑶著.邓铁涛,刘纪莎点校. 医编[M].北京:人民卫生出版社,1994:44
- [14] 金·朱丹溪著.毛俊同点注. 格致余论[M].江苏:江苏科学技术出版社,1985:7
- [15] 季长春,董志,郭俊杰,等. 益气祛瘀化痰治疗不稳定性心绞痛76例[J]. 光明中医,2010,25(6):980-982.
- [16] 郭蕾,李振中,丁学屏,等. 糖尿病血管病变中医病机理论诠释[J]. 中华中医药杂志,2009,24(7):885-888.
- [17] 于俊生,王砚琳. 痰瘀毒相关论[J]. 山东中医杂志,2000,19(16):323-325.
- [18] 季春林,郭蕾,佟志,等. 气虚浊留与浊病[J]. 中国医药指南,2009,7(18):38-39.
- [19] 冯英和,李国素,谢子琪. 浅论浊毒与糖耐量异常[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(5):521-522.
- [20] 张哲,杨关林,陈民,等. 小议浊脂[J]. 辽宁中医杂志,2008,35(3):730-731.
- [21] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(4):176.
- [22] 季长春,郭蕾,董振华,等. 浊病病机探析[J]. 光明中医,2011,26(1):9-10.
- [23] Goldberg AL. Nobel committee tags ubiquitin for distinction[J]. Neuron, 2005, 45(3): 339-344.
- [24] Hansen M, Taubert S, Crawford D, et al. Lifespan extension by conditions that inhibit translation in *Caenorhabditis elegans* [J]. Aging Cell, 2007, 6(1): 95-110.
- [25] Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism[J]. Nature, 2009, 458(7242): 1131-1135.
- [26] Codogno P, Meijer AJ. Autophagy: a potential link between obesity and insulin resistance [J]. Cell Metab, 2010, 11(6): 449-451.
- [27] Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging [J]. Science, 2011, 333(6046): 1109-1112.
- [28] Jimenez-Sanchez M, Thomson F, Zavodszky E, et al. Autophagy and polyglutamine diseases [J]. Prog Neurobiol, 2012, 97(2): 67-82.
- [29] Octave JN. Alzheimer's disease: cellular and molecular aspects [J]. Bull Mem Acad R Med Belg, 2005, 160(10-12): 445.
- [30] Deshpande A, Mina E, Glabe C, et al. Different conformations of amyloid beta induce neurotoxicity by distinct mechanism in human cortical neuron [J]. J Neurosci, 2006, 26(22): 6011.
- [31] Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol, 2009, 118(1): 103.

(收稿:2014-09-24 修回:2015-03-30)