

本文引用:黎铭玉,周巍,周兰,艾坤,刘梨,刘密. 基于中医阴阳理论探讨针灸对细胞自噬的调节作用及意义[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(11): 1427-1431.

基于中医阴阳理论探讨针灸对细胞自噬的调节作用及意义

黎铭玉¹,周巍¹,周兰¹,艾坤¹,刘梨^{2*},刘密^{1,3*}

(1.湖南中医药大学针灸推拿学院,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;
3.浏阳市中医医院,湖南浏阳410300)

[摘要] 细胞自噬是近年来生物医学领域研究的热点问题,自噬既是人体诸多生理机能的参与者,又是多种疾病发展变化的风险因子。阴阳理论是中医最基本的理论学说之一,其追求阴阳平和的思想与自噬调控细胞内环境稳态的作用不谋而合。针灸可通过调和阴阳达到治愈疾病的目的,也能调控自噬的相关信号通路介导自噬的发生发展。本文尝试以中医阴阳理论为基础,探讨针灸对自噬的调节作用,为更深入地了解针灸与自噬的关系提供理论依据。

[关键词] 细胞自噬;针灸;阴阳理论;内环境稳态

[中图分类号]R245 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.11.025

Modulation and Significance of Acupuncture on Autophagy Based on the Yin-Yang Theory of Traditional Chinese Medicine

LI Mingyu¹, ZHOU Wei¹, ZHOU Lan¹, AI Kun¹, LIU Li^{2*}, LIU Mi^{1,3*}

(1. School of Acupuncture, Moxibustion and Tuina, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;
2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;
3. Liuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuyang, Hunan 410300, China)

[Abstract] Autophagy is a hot topic in biomedical field in recent years. Autophagy is not only a participant in many physiological functions of human, but also a risk factor for many diseases' development. The Yin-Yang theory is one of the basic theories of traditional Chinese medicine, and its pursuit of peace of Yin and Yang coincides with the role of autophagy in regulating the homeostasis of intracellular environment. Acupuncture can cure diseases by reconciling Yin and Yang, and it can also regulate the related signal pathway of autophagy to mediate the occurrence and development of autophagy. This paper attempted to explore the regulatory effect of acupuncture on autophagy based on the "Yin-Yang theory" of traditional Chinese medicine, so as to provide theoretical basis for better understanding of the relationship between acupuncture and autophagy.

[Keywords] autophagy; acupuncture; Yin-Yang theory; internal environment homeostasis

[收稿日期]2020-05-13

[基金项目]国家自然科学基金项目(81804204);湖南省自然科学基金项目(2018JJ2295);湖南省高校创新平台开放基金项目(18K066);长沙市科技计划项目(kq1801184);湖南省科技人才托举工程项目(2019TJ-Q04);湖南省“芙蓉学者奖励计划”(湘教通[2020]58号);湖南省高层次卫生人才“225”工程培养项目(湘卫函[2019]196号);湖南省121创新人才培养工程(湘人社函[2019]192号)。

[作者简介]黎铭玉,女,在读硕士研究生,研究方向:针灸治病机理的研究。

[通讯作者]*刘密,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:newmean9722@qq.com;刘梨,女,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:26134591@qq.com。

自噬是广泛存在于真核细胞生物中的生命现象,是一种与凋亡、坏死并列的细胞程序性死亡机制。细胞自噬在细胞废物清除、结构重建、细胞器更新和生长发育中扮演极为重要的角色^[1-2],根据其包裹物及运输方式的不同,主要可分为大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬^[3]。

阴阳理论是中医的基本理论学说之一,阴阳两分而本为一体,其丰富的变化规律与生命的变化规律相对应,阴阳中蕴含的对立制约、互根互用等理论可用来阐释生命的生理病理发展。针灸疗法作为中医最古老的治病方法之一,其根本基于阴阳。本文基于阴阳理论,结合现代医学相关知识,描述针灸对自噬的相关调节作用。

1 自噬的含义和作用机制

细胞自噬是真核生物细胞系统的一部分,是指细胞在应激条件下通过降解衰老、受损蛋白质和可溶细胞物质等,实现物质能量的重吸收利用,以维持细胞的正常形态和功能,从而达到维持细胞内环境稳态的目的^[4]。依据其作用和自噬过程,其主要可分为4步:(1)自噬诱导:在饥饿、缺氧、感染等刺激下真核细胞中衰老、受损的蛋白质或受损细胞器等诱导细胞质内小膜囊形成具有双层膜结构的自噬前体;(2)自噬小体形成:双层膜结构逐渐拉伸,将需要降解的成分完全包绕并形成自噬小体;(3)自噬小体与溶酶体或液泡的对接和融合:自噬体将包裹物送至溶酶体并与之形成自噬溶酶体;(4)自噬小体破裂:自噬体融合后最后会被溶酶体中的水解酶溶解,降解后的产物在细胞内实现重吸收利用^[5]。

细胞自噬是一个受到严密调控的过程,主要受自噬相关基因(*autophagy-related genes*, *ATG*)和多种信号通路调控^[6]。*UNC-51*样激酶1(*UNC-51 like kinase 1*, *ULK1*)复合体是启动自噬的关键步骤之一:营养充足的情况下,雷帕霉素靶分子(*mammalian target of rapamycin*, *mTOR*)可以通过磷酸化*ULK1*和*ATG13*来抑制细胞自噬,降低*ULK1*激酶活性^[7];另一方面,*ULK1*复合物可磷酸化位于*Beclin-1*基因上的*Ser14*位点,通过激活III型磷脂酰肌醇-3激酶(*phosphatidylinositol 3-kinase class III*, *PI3K3*)复合物从而促进细胞的自噬^[8]。因此,*ULK1*复合体是连接上游营养感受器*mTOR*、腺苷酸活化蛋白激

酶与下游自噬体形成的关键因素,对控制胞内自噬水平有重要作用。

自噬作为当下生物研究的热点问题之一,现已有多个研究表明自噬在神经退行性疾病、心血管疾病、肿瘤、炎症、生殖系统疾病和自身免疫性疾病等多种疾病发生发展中具有重要的功能和作用^[9-11],自噬能不断地分解代谢保持细胞活性,维持细胞功能的正常运行,遏制疾病的发展与恶化。此外,有相关研究表明^[12-15]自噬作为一种应激反应,当其出现过度自噬或自噬不足等情况,可能会出现细胞自噬性死亡,加剧病情,如肿瘤间质细胞中的自噬作用可回收受损的线粒体和蛋白质,为邻近的癌细胞提供必要的营养和能量,从而进一步促进肿瘤的进展和转移^[16-17]。在胰腺癌细胞中,自噬相关受体*BRCA1*临近基因可将癌细胞表面的主要组织相容性复合体I类抗原转运到癌细胞的自噬溶酶体和自噬体中降解,从而抑制免疫应答激活,促进肿瘤生长^[18]。

2 阴阳与自噬的相关性

阴阳是中医哲学思想的集中体现^[19]。早在《周易》中,就用阴爻与阳爻的不同组合展示不同的卦象,以显示天地万物的变化,这种规律被推演到中医后,可将人类的疾病用阴阳变换来表示,虽疾病数之可千万,但总体规律仍可以被掌握。《素问·生气通天论》中提到:“夫自古通天者,生之本,本于阴阳……故阳强不能密,阴气乃绝;阴平阳秘,精神乃治;阴阳离决,精气乃绝”,《素问·阴阳应象大论第五》曰:“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪,变化之父母,生杀之本始,神明之府也,治病必求于本”,中医擅用取类比象之法,提出阴阳是生命之根本,阴阳失调是疾病发病的关键所在,因此,治病当审辨阴阳、察其病因。《素问·阴阳离合论》曰:“外者为阳,内者为阴”,《素问·阴阳应象大论》曰:“阴在内,阳之守也;阳在外,阴之使也”,表明阴阳也具有其特异性,阴阳相互对立又互根互用,人体在天地中随阴阳变化不断地进行能量交换,以维持身体的阴阳平衡。当此种平衡被打破,则容易发病,如“阳胜则热”“阴胜则寒”等。

自噬通过清除细胞质中的废弃物质以产生新的物质能量并以此来维持内环境稳态的过程,与中医追求阴阳平衡保持人体平和的目的之一致。在病理(如缺血缺氧、毒物刺激等)或饥饿状态下,自噬水平明

显升高,这有利于及时清除受损的细胞器,维持细胞的正常结构和功能,保持机体内环境的稳定。自噬的工作是使机体维持“阴阳平衡”的过程:一方面,本底水平的自噬降解衰老或受损的细胞器等代谢产物的过程是为“阴”,产生新的供能物质为“阳”,代谢物的及时清除和新能量的及时生成保证了机体的阴阳自和^[20]。另一方面,机体受外邪侵袭,自噬过度或不及,均会造成阴阳失衡:自噬不足,自噬调节能力下降,细胞识别及降解废弃物质的能力减弱,使细胞产生的有形病理性产物(本质为“阴”的物质)过多沉积,最后导致“阳虚阴盛”;自噬过度,细胞过度分解,破坏有效成分,细胞损伤不可逆^[21],使机体呈现“阴虚阳亢”的假象。

3 针灸调节阴阳的作用

3.1 针灸对阴阳具有双向调节作用

针灸是中医学传统的治疗手法之一,具有双向调节的作用^[22]。《灵枢·根结篇》云:“用针之要,在于知调阴与阳,调阴与阳,精气乃光,合形与气,使神内藏”,气在中医哲学中被认为是构成人体和维持人体活动的根本,《庄子·则阳》中提到:“阴阳者,气之大者也”,《春秋繁露·五行相生》提及:“天地之气,合而为一,分为阴阳”。人体之气亦分阴阳^[23],如阴气在人体内主宁静、凉润、抑制,阳气主推动、温煦、兴奋等,针灸治疗可通过刺激经脉穴位,调节体内经气的运行,根据气之盛衰施以相应的补泻手法,即为调节人体阴阳平衡,使生命活动趋于平和的过程。故《灵枢·经脉》曰:“盛则泻之,虚则补之,热则疾之,寒则留之,陷下则灸之,不盛不虚,以经取之。”补虚泻实是针灸治疗的基本原则之一,也是调节阴阳的主要方法。

针灸补泻可通过经络、手法、腧穴等不同的选择变化来体现^[24-26],大量临床和实验研究也佐证了这些理论。李晓彤等^[27]根据“分期论治理论”治疗卵巢储备功能减退,顺从女性月经与排卵的阴阳消长更替规律,利用针灸能调理冲任、补益肾精,推动阴阳藏泻转化正常。赖新生教授“通元针法”也是以平衡阴阳为主要目的,以“通督养神、引气归元”为原则,取督脉和任脉的穴位以调节人体元阴元阳^[28]。文培培^[29]研究发现电针“神门”“三阴交”可改善促肾上腺皮质激素释放激素注射失眠模型大鼠的下丘脑-垂

体-肾上腺轴功能,缓解大鼠焦虑情绪,调节脏腑,调和阴阳。

《素问·阴阳应象大论》曰:“故善用针者,从阴引阳,从阳引阴,以右治左,以左治右,以我知彼,以表知里,以观过与不及之理,见微得过,用之不殆。”《黄帝内经》中对针灸调节阴阳的治法有诸多举例,从气血、经络、腧穴等多方入手,调整阴阳,整体为治,以促进气血阴阳平衡,恢复人体正常功能活动。

3.2 针灸通过调节自噬而调整阴阳

阴阳变化是自然形成的,但阴阳自和是受到条件限制的,无论是外界刺激还是阴阳能力自身的虚弱所导致的阴平阳秘失调,都会影响疾病转归^[30]。自噬也是一种动态发展的过程:自噬不足,不能及时降解并清除废旧的代谢产物,导致胞浆内致炎因子(如肿瘤坏死因子- α 、白介素-1、白介素-8等)分泌相对过多(阴盛),可利用的能量物质相对削弱甚至不足(阳虚);自噬过度,自噬体会干扰细胞正常功能的发挥,溶酶体过多溶解细胞成分,使局部组织受损加剧,均呈现一种细胞阴阳失衡的状态。针灸作为传统的中医疗法,可通过刺激穴位和经络调节机体内部的自噬活动,及时清除体内“废物”,维持细胞自噬和凋亡的生理功能,平衡自噬的“度”,从而维持机体“阴平阳秘”的最佳状态。

不同的疾病,针灸对其自噬的调节方向也有差异性,这表明针灸对自噬调节具有双重性。研究发现^[31-32],针刺可促进帕金森小鼠模型溶酶体膜的修复和 α -synuclein 毒性蛋白的降解,调节帕金森小鼠模型的自噬-溶酶体通路,恢复溶酶体水平,改善其运动能力,提高模型小鼠的生存质量。朱才丰等^[33]发现艾灸督脉可下调阿尔茨海默病转基因小鼠的海马抗 β 淀粉样蛋白 1-42、微管相关蛋白轻链 3(microtubule associated protein light chain 3, LC3)、选择性自噬受体 p62 和磷酸化核糖体 40S 小亚基 S6 蛋白激酶的表达水平,提高其海马和大脑皮层的自噬水平,改善该小鼠的认知能力和学习能力。杜琳等^[34]发现针灸预处理可以对心肌缺血大鼠产生心脏保护效应,调节细胞 LC3-II 的水平,适度提高细胞自噬能力,减少细胞凋亡。另一方面,针灸通过抑制自噬来促进机体生理功能的恢复。研究发现^[35-36],电针预处理脑缺血/再灌注大鼠“百会穴”可降低大鼠微管相关蛋白 LC3-II 和 Beclin-1 基因的表达,抑制缺血再灌注

后神经细胞凋亡,缩小梗死体积和含水量,改善神经预后;另外,电针对自噬的启动、囊泡的形成、自噬小体的成熟以及自噬溶酶体的融合和降解都可能存在影响^[37]。

针灸治疗不仅调节自噬相关因子,还可以调节自噬相关信号通路^[38-39]。依赖 AMPK 的 ULK1 磷酸化是诱导细胞自噬的直接机制^[40],目前,有相关研究发现针灸可影响 AMPK/ULK1 信号通路^[41],抑制 AMPK 磷酸化,激活 mTORC1 的功能而抑制自噬。PI3K/AKT 信号通路是自噬非常重要的负反馈调节通路^[42],AKT 作为 PI3K 信号通路下游主要效应物,其激活后生成 p-AKT 而抑制自噬。何坚等^[43]发现电针治疗可明显上调缺血再灌注大鼠皮质神经细胞 PI3K 的蛋白表达,张利达等^[44]研究发现艾灸 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠督脉上的百会、大椎、风府穴能降低 PI3K、AKT、p-AKT、mTOR、p-mTOR 蛋白表达,减少小鼠皮质和海马脑区老年斑的面积,延缓衰老。

4 小结与展望

《道德经》曰:“道生一,一生二,二生三,三生万物,万物负阴而抱阳,冲气以为和”,世间万物变化皆在阴阳之内,自噬的发展过程变化从微观的角度揭示了这种阴阳变化,自噬调控胞内物质能量转化可视为调节阴阳消长的过程,而废弃物质与新能量的转化则体现了阴阳在一定条件下可相互转化。针灸对自噬的调控作用能帮助维持细胞内环境稳态,维护体内阴阳平衡。然而,自噬作为一把“双刃剑”,既能调控细胞的程序性死亡,也能促进细胞的存活,对于如何利用针灸去精准控制自噬能力的强弱,尽量避免“过度自噬”与“自噬不足”带来的不良影响,量化针灸在不同疾病治疗中的刺激量,针对自噬的不同阶段而产生相应的“靶向”作用效果,最大程度发挥自噬在疾病中预防和治疗的作用,以及更深入地阐述针灸调控自噬的分子机制方面,仍有待进一步研究。

参考文献

[1] KROEMER G, MARIÑO G, LEVINE B. Autophagy and the integrated stress response[J]. *Molecular Cell*, 2010, 40(2): 280-293.
 [2] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
 [3] RUBINSZTEIN D C, MARIÑO G, KROEMER G. Autophagy and

aging[J]. *Cell*, 2011, 146(5): 682-695.
 [4] KLIONSKY D J. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation[J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1717-1721.
 [5] YIN Z Y, PASCUAL C, KLIONSKY D. Autophagy: machinery and regulation[J]. *Microbial Cell*, 2016, 3(12): 588-596.
 [6] OHSUMI Y. Historical landmarks of autophagy research [J]. *Cell Research*, 2014, 24(1): 9-23.
 [7] SARKAR S. Regulation of autophagy by mTOR -dependent and mTOR -independent pathways: Autophagy dysfunction in neurodegenerative diseases and therapeutic application of autophagy enhancers[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2013, 41(5): 1103-1130.
 [8] RUSSELL R C, TIAN Y, YUAN H X, et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase[J]. *Nature Cell Biology*, 2013, 15(7): 741-750.
 [9] GAO X, YUAN B, ZHANG X, et al. Autophagy and its role in the pathogenesis of multiple sclerosis [J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2017, 42(9): 833-837.
 [10] SAHA S, PANIGRAHI D P, PATIL S, et al. Autophagy in health and disease: A comprehensive review[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2018, 104: 485-495.
 [11] 黄姗姗,刘慧萍,张韞玉,等.卵巢颗粒细胞自噬与 PI3K/AKT/FOX-O3a 信号通路的相关性[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(6):775-780.
 [12] 王旭垒,熊剑锐,赵启明,等.自噬在疾病中的双重作用[J].*现代生物医学进展*,2014,14(25):4997-5000.
 [13] ZHOU S T, ZHAO L J, KUANG M C, et al. Autophagy in tumorigenesis and cancer therapy: Dr. Jekyll or Mr. Hyde?[J]. *Cancer Letters*, 2012, 323(2): 115-127.
 [14] ZHAI H Y, FESLER A, BA Y F, et al. Inhibition of colorectal cancer stem cell survival and invasive potential by hsa-miR-140-5p mediated suppression of Smad2 and autophagy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23): 19735-19746.
 [15] CHOI Y, BOWMAN J W, JUNG J U. Autophagy during viral infection—a double-edged sword[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2018, 16(6): 341-354.
 [16] HENSON E, CHEN Y Q, GIBSON S. EGFR family members' regulation of autophagy is at a crossroads of cell survival and death in cancer[J]. *Cancers*, 2017, 9(4): E27.
 [17] JANJI B, VIRY E, MOUSSAY E, et al. The multifaceted role of autophagy in tumor evasion from immune surveillance [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 17591-17607.
 [18] YAMAMOTO K, VENIDA A, YANO J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I[J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 100-105.
 [19] 彭 坚.从中医临床角度解读阴阳五行学说[J].*湖南中医药大学学报*,2010,30(7):3-6.
 [20] 韦 云,刘剑刚,李 浩,等.从中医阴阳理论探讨神经细胞自噬

- 现象对阿尔茨海默病的影响[J].中医杂志,2013,54(13):1085-1087.
- [21] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. Nature, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [22] 陈少宗.针灸双向良性调节作用规律的 3 种形式[J].针灸临床杂志,2010,26(12):62-65.
- [23] 孙广仁.脏腑精气阴阳理论体系的构建[J].山东中医药大学学报,2000,24(5):322-325.
- [24] 王 佳,杨 燕,李 雪,等.浅析针刺捻转补泻之“向左为补、向右为泻”[J].中国针灸,2018,38(8):847-851.
- [25] 姚 鑫,刘振国,黄作阵.《灵枢·终始》针刺补泻取穴考[J].北京中医药大学学报,2019,42(9):730-733.
- [26] 金春兰.试论针灸补泻之内涵[J].北京中医药,2011,30(10):760-761.
- [27] 李晓彤,刘保延,房繁恭.针灸“分期论治”卵巢储备功能减退的理论应用探讨[J].中国针灸,2016,36(8):887-890.
- [28] 吴沛龙,黄海梅,邹楚冰,等.探析赖氏通元针法蕴含的阴阳之道[J].四川中医,2018,36(2):1-3.
- [29] 文培培.电针“神门”、“三阴交”对 CRH 注射失眠模型大鼠 HPAA 功能的影响研究[D].成都:成都中医药大学,2016:20-34.
- [30] 赵 惠.试论阴阳自和对现代医学发展的意义[J].南京中医药大学学报(社会科学版),2004,5(3):150-152,162.
- [31] 黄 庆,孙艳红,王 璐,等.针灸对帕金森小鼠模型运动机能调节的分子机制研究[J].核技术,2012,35(11):877-880.
- [32] TIAN T, SUN Y H, WU H G, et al. Acupuncture promotes mTOR-independent autophagic clearance of aggregation-prone proteins in mouse brain[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 19714.
- [33] 朱才丰,张利达,宋小鸽,等.艾灸督脉对阿尔茨海默病转基因小鼠自噬水平及学习记忆能力的影响[J].针刺研究,2019,44(4):235-241.
- [34] 杜 琳,谭成富,王 超,等.电针、艾灸预处理对心肌缺血大鼠心肌细胞凋亡和自噬的影响[J].针刺研究,2019,44(1):31-36.
- [35] WU Z Q, ZOU Z Q, ZOU R, et al. Electroacupuncture pretreatment induces tolerance against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibition of the autophagy pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 11(6): 4438-4446.
- [36] 黄亚光,陶 薇,王金凤,等.针刺调控自噬保护脑缺血再灌注损伤的研究进展[J].针刺研究,2019,44(6):459-464.
- [37] HUANG Y G, TAO W, YANG S B, et al. Autophagy: novel insights into therapeutic target of electroacupuncture against cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Neural Regeneration Research, 2019, 14(6): 954-961.
- [38] 张 跃.电针对 SHR 大鼠心肌肥大和心肌细胞自噬的影响[D].北京:北京中医药大学,2019:48-59.
- [39] 刘 昊,张 攀,李新伟,等.针刺对出血性中风大鼠脑组织自噬相关蛋白表达的影响[J].针刺研究,2019,44(9):637-642.
- [40] SUVOROVA I I, POSPELOV V A. AMPK/Ulk1-dependent autophagy as a key mTOR regulator in the context of cell pluripotency[J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(4): 260.
- [41] 潘小丽,周 丽,王 丹,等.电针“足三里”对功能性消化不良大鼠胃排空及自噬信号通路的影响[J].针刺研究,2019,44(7):486-491.
- [42] HEMMINGS B A, RESTUCCIA D F. The PI3K-PKB/Akt pathway[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2015, 7(4): a026609.
- [43] 何 坚,黄紫妍,陈伟标,等.电针抑制局灶性脑缺血损伤大鼠皮质细胞自噬的实验研究[J].中国康复医学杂志,2015,30(12):1203-1207.
- [44] 张利达,韩 为,朱才丰,等.艾灸督脉调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路增强 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠自噬水平的研究[J].中国针灸,2019,39(12):1313-1319.

(本文编辑 匡静之)