

Na⁺-K⁺-ATP 酶活性与阳虚证的内在联系探讨

潘承政 韦袞政

【摘要】 Na⁺-K⁺-ATP 酶是人体细胞内能量代谢中最主要的酶,广泛分布于人体内各种组织细胞中,它催化 ATP 水解供能产热,对维持细胞正常生理功能起到重要作用。中医阳虚证是以人体阳气亏损,温煦功能的减退为主要表现,五脏皆可阳虚证,而目前报道的阳虚证研究多分单一脏腑,不同脏腑的阳虚证之间其相关检测指标也不同,因此寻找一个五脏阳虚证所共有的检测指标对于探究中医阳虚证的本质是十分有意义的。本文回顾分析了近十几年来国内 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性与中医阳虚证相关的临床和实验研究,力图从研究结果中探究两者之间是否有着某种内在的关联性,并对进一步的研究进行展望。

【关键词】 阳虚; Na⁺-K⁺-ATP 酶; 细胞膜; 自由基; 能量代谢

【中图分类号】 R2-03 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.11.015

1 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性是机体寒热感觉的基础

阳虚,在中医范畴里是与阴虚相对而言,是一种人体阳气不足而造成的脏腑功能衰退、机体抵抗力和应变量下降的病证。从内经《素问·调经论》中有曰:“阳虚则外寒,阴虚则内热,阳盛则外热,阴盛则内寒。”而明·张介宾《景岳全书·杂证谟·寒热》中对阳虚体质所表现的各种寒象进行了概述:“禀赋素弱,多有阳衰阴盛者,此先天之阳气不足也;又或斫丧太过,以致命门火衰者,此后天之阳气失守也。”其中“其证则未冷先寒,或手足清厥,或身为寒栗,或脾胃不健,或肚腹不实,或小水频数,或阳道不壮,或每多恐惧,或眼耳少神,是皆阳虚生寒也”。说明阳虚体质者,在未至寒冷季节之前即有寒象,并对疾病的发生和发展有一定影响^[1]。

Na⁺-K⁺-ATP 酶广泛存在于人体组织细胞膜上,它主要催化 ATP 水解并供能,驱动 Na⁺ 和 K⁺ 于细胞膜的两侧进行对向运输,维持着细胞膜两侧的膜电位及调节细胞的渗透压,为营养物质的吸收提供动力,并且在神经和肌肉细胞的冲动传导方面起着重要作用^[2]。红细胞产能的 40% 以上用于维持它的正常运转,ATP 水解时所释放的能量,除用于维持上述生理过程以,一部分还以热量的形式散发,所以 Na⁺-K⁺-ATP 酶是基础代谢下产热最主要的酶,它活性增高,细胞产热就增高,活性降低,细胞产热就减少。

畏寒肢冷是机体寒热感觉最直观的表现,同样也是阳虚证的主证之一。近年来有研究并探讨阳虚证的实质可能是疾病造

成的体表组织血流量(热量)减少^[3],如疾病造成皮肤和四肢血流量减少,导致血液携带到体表组织的热量减少(如循环功能障碍或心功能下降),从而造成体表组织温度降低;或是某些疾病造成机体产热能力的下降(如甲状腺功能减退等)。尽管体表组织血流量没有改变但因同体积血容量中的热量减少,血液携带到体表组织的热量亦减少,造成体表组织温度降低,继而刺激温觉感受器,使得机体在不寒冷的舒适环境中也表现出畏寒肢冷的症状。由此可见心功能下降和机体产热不足都会对体温造成影响,而本文列举的研究结果表明 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性与这两者都有着密切联系^[4,11-13],当它活性降低时,就会影响心功能降低及细胞产热不足,所以 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性对阳虚证所产生自觉畏寒肢冷有着一定的影响。

2 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性与五脏阳虚直接相关

阳虚证患者畏寒肢冷等症状和体征,和现代医学理论中的基础代谢率及能量代谢水平下降而导致的产热不足表现相类似。从现代生物化学的观点看,细胞物质代谢活动都伴随有能量转化,而 ATP 是机体内储能和直接供能的物质,它的分解需要通过 ATP 酶的作用来释放能量。因此,了解阳虚证患者的能量代谢水平和 ATP 酶的改变特征,对于阐释阳虚证阳虚的本质具有重要的意义。下面本文就临床上较常见的心脾肾三脏的阳虚证,结合目前报道的相关阳虚证研究与 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性的联系来探讨,从中医不同脏腑阳虚证的不同临床表现中寻找与 Na⁺-K⁺-ATP 酶的联系。

2.1 心肌的 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性与心阳相关

心主血脉,主行血,故《素问·五脏生成篇》曰:“诸血者,皆属于心。”《素问·痿论》:“心主身之血脉。”心阳气旺盛,则血脉运行畅通,其脉象和缓有力,节律均匀为之正常。反之,如果心气虚,推动无力,则血脉运行不畅,表现为心悸,心胸闷疼,脉细无力或涩,甚至节律不整而有结代现象。显示在心阳气虚时,人体循环系统功能障碍,心肌电生理功能

作者单位:650021 云南中医学院临床医学院[潘承政(硕士研究生)];云南省中医医院呼吸科(韦袞政)

作者简介:潘承政(1984-),2011 级在读硕士研究生。研究方向:中医心肺病的防治研究。E-mail: vforeverpp@gmail.com

通讯作者:韦袞政(1964-),博士,副主任医师,硕士生导师。研究方向:肺系疾病临床研究。E-mail: weigunzheng@qq.com

失常,心输出量降低,心脏代偿性增厚等。

童妍等^[4]研究发现心阳虚型慢性心力衰竭 SD 雄性大鼠模型心肌细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低,导致细胞内 Ca^{2+} 超载, Na^+ 增多,细胞内的 Na^+ 增多引起 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换增加,进一步加剧细胞内 Ca^{2+} 超载,从而引起心肌细胞凋亡。参附汤治疗组心肌 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性增加,提示参附汤可能是通过提高心肌 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,使细胞内 Ca^{2+} 浓度降低,改善 ATP 酶活性,抑制心肌胶原增生,从而抑制心肌肥厚和心脏重构提高心肌收缩力,从而改善心脏功能。

2.2 骨骼肌、肝细胞的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性与脾阳相关

脾主肌肉,主运化,故《素问·痿论》曰:“脾主身之肌肉。”《素问集注五脏生成篇》:“脾主运化水谷之精,以生养肌肉,故主肉。”脾胃健运,则饮食精微物质消化和吸收和运送旺盛,人体肌肉发达,体健有力,若脾阳虚弱,则百病皆由脾胃衰而生,出现消化吸收运输等功能失常,人体得不到正常的营养物质而致肌肉消瘦,四肢乏力,不耐劳作等。有研究显示脾虚证时,人体的组织器官、肌肉的能量代谢处于“供不应求”的状态^[5]。近几年,大量的临床和实验研究表明,脾虚证与 ATP 酶的活性有着非常密切的关系。

王彩霞等^[6]通过测定实验性脾虚衰老大鼠红细胞膜 ATP 酶活性发现:脾虚衰老大鼠的红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低,而通过补益脾胃的中药可以提高不同证型脾虚证老年大鼠红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,证实了脾虚证的动物模型的细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性受到抑制,不能正常发挥其生理功能,机体对营养物质吸收障碍,外观上表现出食欲不振、消瘦、体倦等脾阳虚的症状。说明细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性下降是脾阳虚证的病理机制之一。

曾益宏^[7]通过观察实验性脾虚证大鼠模型骨骼肌线粒体 ATP 酶活性的影响,发现脾虚证模型大鼠 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的含量显著低于正常对照组,提示脾虚证时骨骼肌 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性降低,从而使能量产生不足(ATP 直接生成减少)和能源物质(肌糖原、脂肪、蛋白质)匮乏,故临床病人和脾虚证动物出现神疲乏力、肌肉消瘦等症状,从骨骼肌组织测定 ATP 酶是一项用来探讨中医学“脾主肌肉”理论的直观手段。

现代医学研究表明, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶存在于肝细胞血窦和侧面质膜,因此若酶的活性受抑制,则影响肝细胞对 Na^+ 依赖性胆汁酸的摄取,使胆汁分泌减少^[8]。实验对大鼠肝细胞的线粒体 ATP 酶活性进行测定的结果表明:益气健脾中药组 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性升高,显著高于脾虚模型组,而稍低于正常对照组。说明以四君子汤为代表的这类益气健脾中药通过改善脾虚证肝细胞线粒体 ATP 酶的活性,提高了胆汁的分泌,进而改善了胃肠道消化系统对脂肪等营养物质的消化吸收^[6]。这为临床上脾虚证病人出现纳呆、腹胀、厌油等消化不良症状的治疗提供了理论依据。

2.3 红细胞膜、逼尿肌的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性与肾阳相关

肾主藏精,主水液,主要是指肾中精气的气化功能,它对于体内津液的输布和排泄,维持体内津液代谢的平衡起着极为重要的调节作用。故《素问·逆调论》曰:“肾者水脏,主

津液。”特别是尿液的生成和排泄,更是与肾中精气的蒸腾气化作用直接相关。如果肾中精气的气化功能失常,则既可引起关门不利的津液代谢障碍,而发生尿少、水肿等病理变化,又可引起气不化水,而出现小便清长、尿量大量增加等病理变化,肾阳虚的老年人以夜尿频多常见。

查良伦等^[9]发现了肾虚患者的红细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶功能下降,通过温补肾阳法发现约半数患者的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性增强,可推论温阳中药可能通过此途径激活了 ATP 酶,促进 ATP 水解,改善肾阳虚的临床症状。

谭莹^[10]研究发现亚急性衰老大鼠多尿动物模型逼尿肌 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶水平较正常对照组大鼠明显降低,它的活性可作为逼尿肌功能障碍的重要酶组织学指标。亚急性衰老大鼠膀胱逼尿肌组织中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活力显著下降,反应其逼尿肌出现能量代谢异常及功能受损,提示动物出现排尿次数增加可能与膀胱功能的改变相关,这与人体在衰老过程中出现的情况基本一致。药物组可明显改善 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活力,降低逼尿肌张力和兴奋性,提高逼尿肌的弹性和顺应性,降低逼尿肌的收缩频率。实验结果提示通过改善 ATP 酶的活性可以改善膀胱逼尿肌的异常功能,缓解老年肾阳虚证常见的尿频多的症状,以达到延长水负荷后排尿潜伏期、减少排尿次数的目的。

2.4 机体的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性与甲状腺功能有关

临床观察发现,甲减患者中医辨证大多符合阳虚内寒证候,且此类患者均有能量代谢的降低。这与以往的研究热证时物质代谢机能旺盛而寒证时代谢低下^[11]相吻合,也与中医学“阳虚则内寒”的理论是一致的。

甲状腺是人体最大的分泌腺,其主要功能是合成分泌甲状腺激素。甲状腺激素的主要作用就是促进物质与能量代谢,促进生长与发育过程,提高机体基础代谢率,使产热和氧耗量增加。黄江绒等^[12]研究动物注射甲状腺激素后,心、肝、骨骼肌组织出现产热效应时,在这些组织中的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性明显升高。如果甲状腺功能减退,则相对能量代谢率低下, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性降低。分析原因可能是注射甲状腺素使甲状腺吸碘率提高,而甲状腺素不但能够促使某些蛋白的合成,还能促使 ATP 酶活性增高,分解大量 ATP,从而加速细胞内物质代谢率,提高其代谢水平。同样甲状腺摘除所致阳虚内寒大鼠模型肝脏和骨骼肌的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性均明显下降,能量代谢明显下降、产热降低,大鼠体表温度下降,提示甲状腺功能对 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性起到了明显的正性作用^[13]。

3 灸法能提高机体 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性

灸法是一种以温热刺激为特色的中医疗法,施灸时通过艾草燃烧产生热量,并主要以红外辐射的方式传递到治疗部位,以治疗一些阳虚型疾病见长。如《扁鹊心书》中记载:“每夏秋之交,即灼关元千壮,久久不畏寒暑。”由此可知长期施灸,可以温通经络、培肾固本、调气回阳、壮一身元阳之气,对于阳虚证的主要症状畏寒肢冷是有效的一种治疗方法。有

研究表明^[14]对肾虚大鼠进行艾灸治疗后,艾灸组在与肾虚模型对照组比,局部经穴肌肉组织中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性升高,有统计学差异。提示艾灸的辐射光谱可以促进 ADP/ATP 的转化,光信号在细胞内传导、放大,产生了生物调谐作用,促进机体的 ATP 能量代谢^[15-17]。动物实验^[18]亦发现,艾灸可以改善脾阳虚证大白鼠的症状、体征和机能状态,其作用机制可能是与提高细胞膜功能蛋白 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性有关。从侧面反映了阳虚证与 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性有着密切的联系,灸法这类温补阳气的治疗方法可以提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性从而提高机体能量代谢,达到治疗畏寒肢冷的效果。

4 关注阳虚与 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性的内在联系,揭示阳虚本质

阳虚证是中医临床常见证候之一,涉及到多种疾病,心肝脾肺肾五脏均可有阳虚,而临床上脏腑阳虚兼证居多,单一脏腑的阳虚证很少见,疾病的晚期均会不同程度地见到多脏腑阳虚证,这与疾病在发展过程中慢慢由本脏累及他脏密不可分。中医讲五脏是相互联系密不可分的,单一脏腑长期的阳虚必然会影响到其他脏腑的功能,比如最常见的心肾阳虚证。而目前报道的阳虚动物造模中涉及到单独某一脏腑的较多,而脏腑兼证^[19]模型较少,这与临床相对复杂的证候是不相一致的。因此,寻找各脏腑阳虚证中相互共有的细胞病理改变,从而在分子水平上理解阳虚证的病理机制,从而进一步发展和深化对中医的认识是很有必要的。

本文通过研究近十几年来的阳虚证与 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶相关的研究发现,多个脏腑的阳虚证中都伴随有 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性的降低,并且与阳虚证的临床表现有着密切联系,可以作为一个衡量阳虚证标准的参考指标。但是目前相关研究中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性检测仅局限于作为一个了解细胞能量代谢的参考指标,与阳虚证的相关研究中仍论述较少,没有作为一个主要参考指标。而 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶除了分解 ATP 产热之外对维持细胞内液正常渗透压和细胞容积也有很重要的作用,在阳虚证慢性加重期 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶严重损伤,细胞离子泵活性丧失,细胞膜通透性提高伴随细胞内水分增加和离子紊乱,最后导致 ATP 酶活性严重下降,出现以胞质肿胀和核溶解为主要细胞损伤表现的“细胞胀亡”,与阳虚证后期阳虚水泛的水肿症状,两者之间是否存在进一步联系,仍有待继续研究。

综上所述,从阳虚证患者的能量代谢水平和 ATP 酶的改变特征,来研究和探讨阳虚证阳虚的本质是一个直观有效的方法,在今后应更加深入的研究,为中医学与现代医学更深层次结合起到一定作用。

参 考 文 献

[1] 王琦,高京宏. 体质与证候的关系及临床创新思维[J]. 中医

药学报,2005,23(3):389-392.

- [2] Gorini A, Canosi U, Devecchi E, et al. ATPases enzyme activities during ageing in different types of somatic and synaptic plasmamembranes from rat frontal cerebral cortex[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2002, 26(1): 81-90.
- [3] 金锐, 张冰. 基于机体对寒冷刺激的适应性改变原理探讨阳虚证畏寒肢冷实质[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 5(32): 696-700.
- [4] 童妍. 温补心阳法治疗心阳虚型慢性心力衰竭大鼠的分子机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [5] 杨维益, 梁峰, 文平, 等. 中医脾虚证的研究[J]. 北京中医学院学报, 1992, 15(1): 65.
- [6] 王彩霞, 李德新, 王淑娟, 等. 脾虚衰大鼠红细胞膜 ATP 酶活性及海马神经元 PKC 活性的变化[J]. 中医药学报, 2005, 23(8): 1362-1364.
- [7] 曾益宏. 脾虚证与线粒体基因多态性及胃泌素和 ATP 酶的相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [8] 曾民德, 萧树东. 肝脏与内分泌[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 28.
- [9] 查良伦, 沈自尹, 陈锐群, 等. 肾阳虚与红细胞钠泵活性[J]. 中西医结合杂志, 1985, 5(7): 416-417.
- [10] 谭莹. 基于逼尿肌胶原蛋白及神经受体探讨缩泉丸作用机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [11] 匡调元, 张伟荣, 丁镛发, 等. 寒体与热体的研究[J]. 中医杂志, 1995, 36(9): 553-556.
- [12] 黄江荣, 李祥华, 张家均, 等. 六味地黄丸对甲状腺功能亢进肾阴虚型小鼠 cAMP、cGMP 含量和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 1-3.
- [13] 黄丽萍, 陈凯峰, 张甦, 等. 甲状腺摘除所致阳虚内寒证大鼠能量代谢相关研究[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(5): 98-100.
- [14] 王波. 灸法对肾虚模型大鼠 ATP 能量代谢的影响[C]. 中国针灸学会年会, 2011: 777-785.
- [15] Yeager RL, Franzosa JA, Millsap DS, et al. Effects of 670-nm phototherapy on development[J]. Photomed Laser Surg, 2005, 23(3): 268-272.
- [16] Grossman N, Schneid N, Reuveni H, et al. 780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: involvement of reactive oxygen species[J]. Lasers Surg Med, 1998, 22(4): 212-218.
- [17] Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells[J]. J Photochem Photobiol B, 1999, 49(1): 1-17.
- [18] 冯起国, 肖凯, 林立全, 等. 艾灸对脾虚大鼠骨骼肌细胞线粒体酶活性的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(7): 315-317.
- [19] 吴向东, 邓继红. 大鼠心肾阳虚证动物模型实验研究[J]. 基层中药杂志, 2002, 16(6): 21-24.

(收稿日期: 2013-06-30)

(本文编辑: 秦楠)