

- [28] 黄德斌,余昭芬. 鬼箭羽三种提取物对氧自由基作用的影响[J]. 湖北民族学院学报(医学版),2006,23(2):4-6.
- [29] 吴天碧. 鬼箭羽治染发过敏[J]. 江西中医药,1999,30(5):58.
- [30] 黄德斌. 鬼见羽 70% 醇提取物对速发型和迟发型变态反应抑制作用的实验研究[J]. 中国药理学通报,2003,19(6):686-688.
- [31] 谷树珍. 鬼箭羽醇提物的抑菌、抗炎作用研究[J]. 湖北民族学院学报·医学版,2006,23(1):17-19.
- [32] 尹贵宇. 鬼箭羽药理学浅谈[J]. 黑龙江医药,2006,19(4):300-301.
- [33] 田振虎,柴焱,郭建芳,等. 鬼箭羽提取物解热利尿作用及急性毒性研究[J]. 西北药学杂志,2013,28(4):388-390.

(收稿日期:2014-06-11)

(本文编辑:蒲晓田)

## 中医脏腑水液代谢功能失调与水通道蛋白 2 关系的研究概述

石聪颖 韦袞政 王现 周立华

**【摘要】** 经过多年的研究,目前对水通道蛋白 2(aquaporin-2, AQP-2)的蛋白质基本结构、功能及作用机理方面都有较清晰的了解。但关于中医脏腑水液代谢功能失调与 AQP-2 关系的研究较少。从动物实验、临床观察、药物治疗等方面,都证实中医各脏腑的水液失调均可直接或间接引起 AQP-2 基因表达的变化,主要表现在相关组织或尿中 AQP-2 浓度的变化,并都存在相关性联系。这些为中医相关脏腑水液功能失调的深入研究提供现代医学基础。

**【关键词】** 水通道蛋白 2; 水液代谢; 脏腑

**【中图分类号】** R277.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.02.040

### Correlation between the fluid metabolism disorder of TCM zang-fu organs and the aquaporin-2

SHI Cong-ying, WEI Gun-zheng, WANG Xian, et al. Geriatrics department, traditional Chinese medicine hospital of YunNan province, 650011 Kunming, China.

Corresponding author: WEI Gun-zheng, E-mail: weigunzheng@qq.com

**【Abstract】** Although there are a lot research on the basic structure, function and mechanism of aquaporin-2 (AQP-2), there is less focus on the correlation between the disorder of fluid metabolism in TCM zang-fu organs and AQP-2. Based on animal experiments, clinical researches, drug therapy and so on, the disorder of fluid metabolism in TCM zang-fu organs was shown to induce the gene expression changes of AQP-2, mainly reflected in the concentration change of AQP-2 in tissues and urine. Such correlation may provide the evidence for the disorder of fluid metabolism in TCM zang-fu organs.

**【Key words】** Aquaporin-2; Fluid metabolism disorder; TCM zang-fu organs

### 1 水通道蛋白 2 与肺脏水液代谢功能失调之间的关系

《黄帝内经》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于

作者单位:650011 昆明,云南省中医学院白塔校区临床医学院[石聪颖(硕士研究生)、王现(硕士研究生)];云南省中医学院针灸学院[周立华(硕士研究生)];云南省中医院老年病科(韦袞政)。

作者简介:石聪颖(1986-),2012 级在读硕士研究生。研究方向:中医心肺病的防治与研究。E-mail:scy21tx@163.com

通讯作者:韦袞政(1964-),医学博士,教授,硕士生导师。研究方向:呼吸系统、心血管系统及老年病方面研究。E-mail:weigunzheng@qq.com

脾。脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱。水精四布,五经并行,合于四时五藏阴阳,揆度以为常也。”这些指出正常水液是通过肺脏的通调水道作用来输布全身的,故肺脏水液代谢功能的失调可以引起多个脏腑水液代谢紊乱。有学者通过 Bradford 法检测正常组和哮喘组豚鼠尿中水通道蛋白 2(aquaporin-2, AQP-2)含量得出:哮喘组豚鼠小便量显著减少( $P < 0.05$ )、尿 AQP-2 显著升高( $P < 0.01$ );提示肺失宣降状态下, AQP-2 表达的增加抑制了豚鼠体内水液代谢速度,导致小便量明显减少;故认为 AQP-2 的正常表达是保证肺主行水和肺通

调水道功能的基础<sup>[1]</sup>。有研究发现慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者过多二氧化碳潴留能增加肾脏 AQP-2 的表达,过多 AQP-2 能增加肾集合管对水的重吸收,从而使患者水负荷过重导致外周水肿的发生,而患者在水肿发生前即有尿液 AQP-2 的增加<sup>[2]</sup>说明了慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的肺脏呼吸功能的失调可很敏感引起肾脏中 AQP-2 基因的表达,进一步促进了水肿发生。

## 2 AQP-2 与肾脏水液代谢功能失调之间的关系

《素问·水热穴论》指出:“少阴何以主肾,肾何以主水?岐伯对曰:肾者,至阴也,至阴者,盛水也;肺者,太阳也,少阴者,冬脉也,故其本在肾,其末在肺,皆积水也。”因此中医上认为肾脏功能失常是机体水液代谢功能紊乱的根本因素。同时肾脏的气化功能在水液的正常运行中起重要作用。在基础研究中有国内外学者通过对小鼠的 AQP-2 基因敲除、活组织的检测及酶联免疫法等得出:AQP-2 存在于肾内髓部集合管主细胞胞浆内囊泡和顶质膜,还存在于末端结肠上皮顶质膜及内耳内淋巴囊上皮细胞中;特异性参与尿液浓缩<sup>[3]</sup>及稀释<sup>[4]</sup>,与尿液的生成及变化有重大关系。现代生物学研究证实:AQP-2 为抗利尿激素依赖式水通道蛋白,在抗利尿激素为零值时主细胞管腔膜 AQP-2 数量极少,水渗透通透性也极低;当血浆抗利尿激素水平显著升高时主细胞管腔膜 AQP-2 水通道蛋白数量急剧增加,水渗透通透性也显著升高<sup>[5]</sup>,这与中医因肾阳虚衰引起的水液泛滥极为相似。在相关疾病的临床观察中发现:随着先天性肾积水患儿肾积水程度的加重,其尿液中的 AQP-2 的浓度和尿渗透压均进行性下降,提示肾脏 AQP-2 表达与肾脏积水程度密切相关,指出 AQP-2 变化是先天性肾积水肾脏浓缩稀释功能受损的重要分子基础之一<sup>[6]</sup>。另有报道显示:急性和慢性肾功能衰竭时 AQP-2 表达均降低,并指出 AQP-2 的变化与肾集合管上皮细胞损伤程度密切相关;同时自由基、一氧化氮、肿瘤坏死因子等都会导致肾集合管 AQP-2 蛋白表达下降<sup>[7]</sup>。国外学者用链脲佐菌素诱导糖尿病发现几天后的糖尿病大鼠肾脏髓质顶端及基底部的 AQP-2 含量明显高于正常组<sup>[8]</sup>,这也证实下消初期可引起 AQP-2 的增多。在中医治疗肾脏疾病方面研究发现:黄芪能上调阿霉素肾病大鼠肾脏 AQP-2mRNA 的表达,同时降低肾脏 AQP-2 蛋白表达,认为这是黄芪能改善

阿霉素肾病大鼠水钠潴留状态的重要原因<sup>[9]</sup>。且临床复方治疗肾气虚型研究结果表明:上调肾小管和集合管主细胞的 AQP-2 基因表达能达到治疗作用<sup>[10]</sup>。而在泽黄煎剂对糖尿病大鼠肾脏水通道蛋白表达的调节研究中发现:AQP-2 蛋白在肾集合管表达,而在肾小球和肾间质未见表达;且观察到在早期泽黄煎剂能减少动物的尿量和尿蛋白排泄率与在晚期可以利尿消肿,增加尿量以减少尿蛋白排泄率似乎矛盾<sup>[11]</sup>;这是否说明中医在治疗糖尿病肾病或者其他所有疾病的整个过程中都起到正性作用,甚至能降低最后事件的发生都是很值得探索的问题。

## 3 AQP-2 与脾胃水液代谢功能失调之间的关系

《素问·至真要大论》:“诸湿肿满,皆属于脾。”《脾胃论·脾胃盛衰论》:“百病皆由脾胃衰而生也。”中医学认为水液的生成有赖于脾胃的水谷运化。有专家通过总结国内外脾主运化水液与水通道蛋白的研究文献后得出:津液代谢是联系脾胃功能与水通道蛋白 2 的纽带,认为水通道蛋白的正常表达可能是脾主运化水液的分子生物学基础<sup>[12]</sup>。有研究表明在脾胃湿热证中,湿重于热时测量尿中 AQP-2 明显减少,而在热重于湿时尿中 AQP-2 明显增多<sup>[13]</sup>。观察脾胃湿热证大鼠湿、热偏重模型及在三仁汤、白虎加苍术汤的干预下大鼠尿液中 AQP-2 的变化的实验发现:脾胃湿热证大鼠湿、热偏重模型存在 AQP-2 含量增高,而三仁汤、白虎加苍术汤对大鼠尿液中的 AQP-2 含量具有调节作用,能降低已增高的 AQP-2 的含量;说明 AQP-2 对脾胃湿热证型有重要鉴别作用,且得出中医祛湿的作用机制可能是通过降低人体 AQP-2 的含量来达到调整细胞内外的水液平衡<sup>[14]</sup>。另有实验研究认为,AQP-2 在胃体中间粘膜组织的表达减少可能是湿阻中焦证临床证候产生的原因之一,亦可能是口渴口干等津液代谢失调的根本原因<sup>[15]</sup>。

## 4 AQP-2 与心脏水液代谢功能失调之间的关系

《素问·五脏生成篇》:“诸血者,皆属于心。”《素问·痿论》:“心主身之血脉。”中医上认为津血同源,心脏亦是参与了水液代谢平衡的调节,故心气、心阳虚等的发生可引起水液平衡失调。卢武生等<sup>[16]</sup>在监测心力衰竭模型大鼠尿中 AQP-2 时发现,随着心肌梗死的面积的逐渐增多,尿中的 AQP-2 的

浓度也逐渐升高;但尿中 AQP-1 及 AQP-3 的表达并无明显变化,而同时水潴留亦增加,导致低钠血症的进一步加重,这表明 AQP-2 是特异性增加的。临床研究也证明慢性心力衰竭患者尿中 AQP-2 与其血钠浓度呈负相关<sup>[17]</sup>,提示 AQP-2 是慢性心力衰竭患者调节水潴留的关键性蛋白。以上研究为心阳虚证提供了新的思路和研究基础。在高血压病的病因研究中,Roxas<sup>[18]</sup>发现对盐敏感的 DahlSS/Jr 大鼠给予高盐饮食后,其肾脏中的 AQP-2 的转录显著增加,这说明 AQP-2 的表达改变可能是引起高血压病的一个原因之一。

## 5 AQP-2 与肝脏水液代谢功能失调之间的关系

《金匱·水气病篇》曰:“肝水者,其腹大不能自转侧,胁下腹痛。”故指出肝脏的疏泄功能失调可引起水肿等病症的出现。在肝硬化腹水研究中发现:腹水大鼠模型肾脏皮髓质的 AQP-2 蛋白及其 mRNA 全面上调,而在解释多项采用由 BDL 制备的肝硬化(代偿)动物模型的实验中发现,血浆抗利尿激素(又称血管升压素,vascular vasopressin, AVP)水平正常,AQP-2 在肾皮质中的表达降低,而在内髓中无明显改变,其直接原因是 AQP-2 表达的下调,这也可能是肝硬化代偿阶段对于水潴留的一种适当反应;当进展至失代偿阶段时,伴随着血浆 AVP 水平的增高才会出现 AQP-2 的上调,并认为丹参能下调肝硬化腹水时肾组织中 AQP-2 的高表达<sup>[19]</sup>。临床中证实肝硬化腹水患者存在 AVP 和肾脏 AQP-2 浓度增高,且血浆 AVP 的变化亦影响 AQP-2 的表达<sup>[20]</sup>。

## 6 AQP-2 与大肠水液代谢功能失调之间的关系

《脾胃论》指出:“大肠主津,小肠主液。”故当大肠功能失常,则大肠中的水液不得吸收,水与糟粕俱下,就可出现肠鸣、腹痛、泄泻等病症。Gallardo 等<sup>[21]</sup>在研究大鼠的结肠上皮细胞时发现 AQP-2mRNA 的确在远端结肠隐窝表达,表面吸收上皮细胞也有少量表达(胃肠道的其他部位没有发现表达);而且发现 AQP-2 蛋白与 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶共存表达于表面吸收细胞的顶部,并发现水剥夺可提高原位杂交信号及 AQP-2 蛋白表达水平;这些可证实 AQP-2 存在于结肠并参与水液调节,这说明 AQP-2 与大肠分清泌浊功能有关系。有研究发现:用宣白承气汤从肠论治慢性阻塞性肺疾病得出,使

AQPsmRNA 表达增强是其产生相关效应的作用环节之一;进一步证实大肠分清泌浊功能与 AQP-2 的表达密切相关,亦从侧面证明运用中医治疗相关水液代谢疾病时 AQP-2 与疾病的好转存在明显的相关性<sup>[22]</sup>。

## 7 AQP-2 与子宫水液代谢功能失调之间的关系

《黄帝内经·五脏别论》云:“女子胞,主月事及胎儿,为女子先天之本。”中医学认为女子胞功能失调可以引起月经周期及白带分泌的异常。国外学者发现 AQP-2 能够在外源性雌激素的诱导下表达于小鼠子宫肌层和内膜的腺上皮和腔上皮细胞<sup>[23]</sup>。有实验从 AQP-2 在人不同时期子宫内膜中的表达入手,证实了 AQP-2 在人子宫内膜中的表达,且在月经周期的不同时期表达量不同,从而为揭示雌激素作用下的水在人子宫内的转运机制提供了理论依据。但由于本实验所取标本有限,增生期的标本也限于增生早中期,目前无晚期标本,因此有关 AQP-2 在人增生晚期内膜中的表达有待更深的研究;而 AQP-2 在人子宫内膜液体分泌中作用亦有待于进一步探索<sup>[24]</sup>。另有学者通过对子宫肿瘤组织的病理切片研究后发现:AQP-2 存在于子宫内膜上皮细胞胞质及胞膜,且参与了宫腔液体的增减<sup>[25]</sup>,指出 AQP-2 的变化是引起子宫液体分泌变化的重要原因之一。

## 8 AQP-2 与膀胱水液代谢失调之间的关系

《素问·灵兰秘典论》:“膀胱者,州都之官,津液藏焉,气化则能出矣。”故膀胱功能的失调可引起尿失禁、少尿等病症。现代研究发现 AQP-2 定位于人膀胱黏膜上皮细胞的细胞膜及胞质中,在研究腺性膀胱炎患者中发现:AQP-2 在炎症组织中表达较正常组织弱,即其相关组织中的阳性指数(阳性指数=阳性面积/测量组织面积×阳性强度灰度值)较正常膀胱粘膜组织明显减少且差异有显著性( $P<0.01$ )<sup>[26]</sup>,这些都说明了膀胱功能的失调可引起 AQP-2 表达的异常,进一步可引起膀胱水液功能的失调而导致尿量减少。但临床上相关研究较少,故可以从 AQP-2 的表达来研究膀胱水液失调为相关疾病的治疗提供新方法。

## 9 小结

科学研究表明:人体中的三分之二是水,没有

水就没有生命;并且它能决定大分子的结构、活性和反应,在生命的过程中处于中心地位<sup>[27]</sup>。而 AQP-2 为水通道蛋白中一员,是人体各脏腑水液正常代谢所必须的非常重要的通道。综上可知:中医脏腑与水液代谢的关系可以通过 AQP-2 的变化来反映;当人体水液代谢正常时,AQP-2 在各脏腑中都有正常表达;而水液代谢紊乱时相关脏腑都可出现 AQP-2 浓度及相关 AQPmRNA 表达的明显变化。通过进一步研究各脏腑对 AQP-2 浓度变化影响来了解人体水液代谢情况,不但可以为中医相关脏腑疾病的诊疗提供更加科学的依据,也为中医理论的现代化研究提供新方法和新思路,对指导中医临床诊疗规范和丰富中医理论均有重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] 张小虎,陆健,古继红,等.肺主宣降与“肺为水之上源”相关性的实验研究及其探讨[J].中国科技论文在线,2007,2(11):843-846.
- [2] 余保军,张文武.慢性阻塞性肺疾病急性发作期血浆 VP、尿液中 AQP-2 浓度变化研究[J].临床研究,2012,19(17):33-34.
- [3] 才丽平,赵金茹,林庶茹,等.水通道蛋白研究进展[J].解剖科学进展,2003,9(2):167-170.
- [4] Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine [J]. *Physiol Rev*, 2002, 82(1): 205-244.
- [5] 林茂樟. 抗利尿激素对肾集合管水通道蛋白的调节[J]. 生物学通报, 2003, 38(2): 22-23.
- [6] 文建国, 王焱, 李真珍, 等. 先天性肾积水肾脏及其尿液中水通道蛋白 2 表达的相关性研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2009, 30(2): 86-90.
- [7] 李小会, 成晓萍, 苏衍进. 慢性肾功能衰竭微炎症状态、HSP70、AQP-2 与中医证型关系研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2452-2454.
- [8] Kim D, Sands M. Changes in renal medullary transport proteins during uncontrolled diabetes mellitus in rats[J]. *Am J Physiol renal Physiol*, 2003, 285(2): 303-309.
- [9] 刘少军, 顾勇, 蒋殷睿, 等. 黄芪对肾病综合征大鼠肾脏水通道蛋白的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(11): 627-630.
- [10] 王德山, 王哲, 太史春, 等. 消酞散对肾气虚模型大鼠肾组织 AQP-2 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(1): 25-27.
- [11] 胡波, 李锋, 李敏, 等. 泽黄煎剂对糖尿病大鼠肾脏水通道蛋白-2 表达的调节[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(3): 179-182.
- [12] 周正, 黄志新. 脾主运化水液与水通道蛋白内在关系的研究[J]. 中医药学刊, 2003, 21(6): 864-865.
- [13] 廖荣鑫, 周福生, 文小敏, 等. 脾胃湿热证大鼠湿偏重、热偏重模型尿液 AQP-2 的变化及其在肾组织的表达[J]. 山东中医杂志, 2007, 26(12): 846-848.
- [14] 谭永振, 陈佩婵, 李云鹏, 等. 水通道蛋白-2 在脾胃湿热证大鼠湿、热偏重模型中表达的研究[J]. 陕西中医, 2009, 30(5): 619-621.
- [15] 彭晋, 王良, 黄秀深, 等. 湿阻中焦证模型胃肠水通道蛋白-2 的表达分布谱及平胃散的干预作用[J]. 中医杂志, 2011, 52(21): 1856-1858.
- [16] 卢武生, 许顶立, 孟素荣, 等. ELISA 法检测心力衰竭模型大鼠尿液水通道蛋白-2 的变化及意义[J]. 南京医学院学报, 2002, 24(3): 150-152.
- [17] 杨明, 宋建平, 谢桥涛, 等. 充血性心力衰竭患者尿水通道蛋白-2 的变化[J]. 江苏医药, 2008, 34(10): 993-994.
- [18] Rox as B, Farjah M, Danziger RS. Aquaporin-2 transcript is differentially regulated by dietary salt in Sprague-Dawley and Dahl SS/Jr rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 296(3): 755-758.
- [19] 王建华, 郭永泽, 张晓岚. 水通道蛋白-2 在胆总管结扎大鼠肝硬肾组织中的表达及丹参注射液对其表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(25): 2393-2396.
- [20] 王建华. 肝硬化腹水患者血浆 AVP 和尿 AQP2 的检测及临床意义[J]. 临床合理用药, 2013, 6(17): 155.
- [21] 尹淑慧, 孟荣贵. 水通道与大肠内液体转运及便秘的关系[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2005, 25(4): 364-367.
- [22] 祝小惠, 钟相根, 李宇航, 等. COPD 大鼠 AQPmRNA 表达及“从肠论治”干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(1): 39-41.
- [23] Jablonski EM, McConnell NA, Hughes FM Jr, et al. Estrogen regulation of aquaporins in the mouse uterus: potential roles in uterine water movement[J]. *Biol Reprod*, 2003, 69(5): 1481.
- [24] 何荣环, 周彩云, 王波, 等. 水通道蛋白 2 在人不同时期子宫内膜中的表达[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(34): 2420-2424.
- [25] 文建国, 张宁, 王庆伟, 等. 子宫内膜腺癌组织中水通道蛋白 1、2 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2009, 44(2): 301-303.
- [26] 魏巍, 张刚, 谷欣权, 等. AQP1、AQP2 及 AQP3 在人腺性膀胱炎组织中的表达[J]. 吉林大学学报(医学版), 2007, 33(2): 318-320.
- [27] 乔玉欢. 对水在生命体中作用的探讨[J]. 实验室科学, 2007, (2): 179-180.

(收稿日期:2014-05-15)

(本文编辑:蒲晓田)