

· 学术论坛 ·

中医脾主运化水液理论与水通道蛋白的关系发微

成西 马淑然 邸莎 王雪娇 张和韡

【摘要】 脾主运化水液指脾具有吸收输布津液,调节水液代谢的功能。现代医学认为,水通道蛋白在人体泌尿、消化、呼吸及中枢神经系统均有分布及表达,水通道蛋白在人体水液转运和代谢中起着关键性作用。本文结合近年来脾主运化水液与水通道蛋白相关性的相关研究,从该领域的最新研究动态入手,探讨中医脾主运化水液与水通道蛋白的关系,并提出新的展望,为临床诊疗提供新的思路。

【关键词】 脾主运化水液; 水通道蛋白; 相关性

【中图分类号】 R2-03 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.10.014

津液在体内的代谢,是一个包括生成、输布和排泄等一系列生理活动的复杂过程,是多脏腑共同协同作用的结果,其中,脾主运化而居中焦,为水液升降输布的枢纽,对人体水液代谢的正常运行起着关键性的转输作用。而水通道蛋白(aquaporin, AQP)是一组广泛存在于人体各种组织细胞中,能使水分子通过生物膜的膜蛋白,其主要的生理功能是介导自由水被跨生物膜转运,对保持细胞内外环境的稳态平衡起着决定性作用。因此,从人体水液代谢角度来看,脾运化水液的功能与 AQP 有着内在相关性。下文拟就脾主运化水液与水通道蛋白的相关性进行探讨分析。

1 脾是水液代谢的枢纽

《素问·经脉别论》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。”是对津液代谢的简明概括,其中脾在津液代谢过程中起着不可替代的中转作用。脾主运化水液是指脾气散精,将津液上输于肺,经肺的宣发肃降敷布周身,多余水液则在肾的作用下化为尿液,排出体外。脾运化水液的作用一方面是化生津液,转输全身,滋润脏腑组织,另一方面,输转水液,升清降浊,促进水液代谢,从而维持机体水液代谢的动态平衡。若脾失健运,则水液化生及转输功能异常,导致津液不足,机体失润;或水液停聚,而至水湿痰饮,甚至水肿,故《素问·至真要大论》:“诸湿肿满,皆属于脾。”

基金项目:国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(刘燕池名医传承工作室)(01/010002607);北京市中医药管理局刘燕池名医传承工作站资助项目(2009-SZ-C-24)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[成西(硕士研究生)、马淑然、邸莎(硕士研究生)、王雪娇(硕士研究生)、张和韡(博士研究生)]

作者简介:成西(1993-),女,2015 级在读硕士研究生。研究方向:天人相应和五脏应时。E-mail:1126143921@qq.com

通讯作者:马淑然(1964-),女,博士,主任医师。研究方向:天人相应和五脏应时。E-mail:mashuran64@sina.com

2 AQP 是水液代谢的关键

现代医学认为,水通道蛋白为存在于动物、植物和微生物的一组小分子疏水性跨膜蛋白,单体大小为 26 ~ 34 kD,其可选择性通透水。Agre 等^[1] 研究发现了水通道蛋白 AQP1,它是人体红细胞膜上的一种主要蛋白质,是生物膜上特异性转运水的整合蛋白。水通道蛋白是一组广泛存在于人类各种组织细胞中,能使水通过生物膜的膜蛋白,其主要的生理功能是能介导自由水被跨生物膜转运,对保持细胞内外环境的稳态平衡起重要作用。研究发现, AQP 在人体各大系统均有表达,水通道蛋白的正常表达可能是水液代谢正常的分子生物学基础,水通道蛋白的异常表达也可能是水液代谢障碍性疾病形成的重要原因之一。下面将对近几年对水通道蛋白的研究进行分析探讨。

水通道蛋白通过其跨膜转运影响水液代谢,从功能上看,水通道蛋白是转运水分子的关键蛋白,并在人体泌尿、消化、呼吸及中枢神经系统均有分布及表达,十三种亚型的水通道蛋白在全身各大系统均有分布,进而调节全身水液代谢,而中医认为脾是人体水液代谢的枢纽,脾主运化水液主要是依靠脾的功能输转水液至全身,参与全身的水液代谢。AQP 具有转运水的功能,而水的跨膜转运与人体水液代谢息息相关。脂质双分子层的特征不足以解决如此大量渗透作用所驱使的水转运,水通道蛋白的发现及研究在某种程度上解决了这一问题,水分子通过水分通道分子主体中的狭窄水孔进出细胞,从而实现水在细胞内外的转运^[2]。AQP 通过各种不同的方式转运人体的水液,从而影响人体的水液代谢。从而可以推测水通道蛋白在功能上与脾有着一定的联系,甚至有着相同的特点。

3 脾主运化与 AQP 的关系

3.1 与脾主运化水液相关的重要的三种 AQP 及其表达

目前研究发现 AQP 具有 13 种亚型,其分布遍布全身各大系统,但参与人体水液代谢主要是 AQP3、AQP4、AQP8 三种亚型的水通道蛋白。AQP3 主要分布在结肠黏膜上皮细胞的顶部和底部侧膜上,主要参与肠道的水液代谢,并对水跨细

胞运输起着至关重要的作用,尤其在肠道吸收和分泌、药物通便等水液代谢中。AQP4 主要分布于结肠上皮细胞及隐窝细胞细胞膜处,参与结肠水的转运,影响结肠对粪便的脱水作用,与腹泻有密切关系^[3]。AQP4 的表达异常是影响胃肠疾病的关键病机。梅武轩等^[4]发现脾运化水液与 AQP 的表达水平密切相关,AQP 的表达失常可能是脾运化水液功能失常的重要原因之一。AQP8 主要分布在结肠组织中,参与肠道的水液代谢,其分布表达的正常与否与相关水液代谢疾病有着重要关系,AQP8 的表达异常是造成肠易激综合征的关键病机。研究认为 AQP8 广泛分布于人体结肠组织中,在肠道吸收和分泌过程中起着重要的调节作用,在体内液体转运和某些腺体分泌方面有重要的生理作用^[5]。进一步说明水通道蛋白的异常表达会影响脾运化水液的功能,从而说明了脾运化水液的功能与 AQP 的内在联系。若这三种 AQP 表达异常,则会出现腹泻、便秘等中医脾胃系病症。

3.2 脾主运化水液的功能与 AQP 的表达呈正相关

笔者认为脾在人体中运化水液的作用与水通道蛋白的表达呈正相关,现代实验研究发现脾的运化水液功能正常,人体水液代谢正常,则水通道蛋白在人体各部表达正常,反而言之,当脾运化功能失常,水液代谢出现障碍,如痰饮、便秘、腹泻等疾病。Silberstein C^[6]曾发现 AQP3 的高表达,可引起结肠黏膜对水的重吸收增加而导致便秘,AQP3 的低表达可引起结肠黏膜对水的吸收减少而导致腹泻或便溏。中医认为脾运化水液的功能亢进,对肠道的水液运输增强,从而也形成便秘,若脾虚不运,水液在大肠内停留,则会形成腹泻。因此笔者认为水通道蛋白的表达度与脾运化水液的功能呈正相关。王晓玲等^[7-8]对脾虚及腹泻状态下的大鼠进行实验研究发现,大鼠结肠 AQP8 表达及蛋白含量均比正常对照组减少,认为 AQP8 的表达减少可能是脾虚腹泻主要病理机制之一。同时王德山等^[9]就脾虚大鼠结肠上皮细胞 AQP8 表达的变化探讨了脾虚泄泻的发生机制,并认为 AQP8 表达下降可能是脾虚泄泻的病理生理机制之一。

3.2 脾主运化水液与 AQP 关系的临床指导意义

由于水通道蛋白的表达与脾运化水液的功能呈正相关,研究显示提高水通道蛋白的表达度会增强脾运化水液的功能。刘洋等^[10]研究发现,用五苓散能明显提高小鼠结肠组织 AQP4 mRNA 的表达,可提高结肠对水分的吸收,并可治疗腹泻,从而达到“利小便以实大便”的作用。江月雯等^[11]通过用高、中、低剂量苓桂术甘汤治疗脾阳虚泄泻大鼠,并对治疗后的大鼠胃体、胃窦、回肠、结肠组织中的 AQP3 表达进行分析,与正常对照组比较,各治疗组与模型组的 AQP3 表达均减弱,再次说明脾虚运化水液的功能降低,其 AQP3 的表达也会减弱。因此在临床上对于腹泻、便秘等水液代谢失常的疾病可以通过健脾以增强 AQP 的表达,从而达到治疗疾病的目的。

4 小结与展望

综合上述,脾主水液的功能与 AQP 的正常表达息息相关,从水液代谢角度而言,脾与 AQP 均是水液代谢的枢纽,脾是宏观的大枢纽,AQP 则是微观的小枢纽。AQP 的表达与脾主运化的功能呈正相关,当脾主运化的功能亢进时,

AQP 的表达增高;当脾主运化的功能减退时,AQP 的表达降低。AQP 是中医脾主运化水液功能的生理基础,AQP 的正常表达是中医脾主运化功能得以正常发挥的前提与保证;脾是中医里主持水液代谢的重要脏腑,脾运化水液功能正常则人体津液输布正常,同时水通道蛋白的表达正常则有助于脾的运化,水通道蛋白是水液代谢的分子生物学基础,从某种层面上来看,AQP 可以作为反映脾主运化功能的客观指标之一。总之,AQP 的发现不仅有利于深化中医理论认识,揭示中医脾主运化水液理论的现代科学内涵,而且还可以给中医藏象理论的现代研究予以启迪,并为水通道蛋白的进一步研究提供新的视角。

但目前对水通道蛋白的研究相对较少并仅仅局限于某一脏腑或病因病机,缺乏整体性的研究,国内外研究重点大多放在水通道蛋白的结构方面,对于水通道蛋白的调控因素研究甚少,以及对脾主运化水液的节律性研究均不足,有待进一步深化。因此对于脾主运化水液与水通道蛋白的关系还需要进一步研究与探讨。而这一问题的研究不仅能为临床水液代谢障碍性疾病的治疗提供新的思路,而且还可以推动中西医结合诊疗的发展。

参 考 文 献

- [1] Agre P, Sasaki S, Chrispeels MJ. Aquaporins: a family of water channel proteins [J]. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 1993, 265 (3): F461.
- [2] 郭教礼,马多巧.“脾主运化”实质新假说[J]. 中医药学报, 1988, (2): 8-12.
- [3] Laforenza U. Water Channel proteins in the gastrointestinal tract [J]. MOL Aspects MED, 2012, 33 (5/6): 642-650.
- [4] 梅武轩,劳绍贤,周正,等. 慢性浅表性胃炎不同证型与胃粘膜 3 通道蛋白 3-4 基因表达的相关性[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15 (29): 3131-3134.
- [5] Tritto S, Gastalidi, Zelenin S, et al. Osmotic water permeability of rat intestinal brush border membrane vesicles: involvement of aquaporin-7 and aquaporin-8 and effect of metal ions [J]. Biochem Cell Biol. 2007, 85 (6): 675-684.
- [6] Silberstein C, Kierbel A, Amodeo G, et al. Functional characterization and localization of AQP3 in the human colon [J]. Braz J Med Biol Res, 1999, 32 (10): 1303-1313.
- [7] 王晓玲,王俊平. 腹泻状态下大鼠结肠水通道蛋白 4 表达的研究[J]. 中国药物与临床, 2007, 16 (3): 290-293.
- [8] 王晓玲,王俊平. 腹泻大鼠结肠水通道蛋白 4 表达与分布的研究[J]. 山西医药杂志, 2007, 36 (12): 1079-1081.
- [9] 王德山,张宇,王哲,等. 脾虚模型大鼠结肠上皮细胞水通道蛋白 8 的表达变化[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16 (4): 71-73.
- [10] 刘洋,苏凤哲,徐华洲,等. 五苓散对腹泻型小鼠结肠 AQP4-mRNA 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18 (5): 197-198.
- [11] 江月雯,李奕祺,吕冠华,等. 苓桂术甘汤对脾阳虚泄泻大鼠水通道蛋白 3 表达的影响[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19 (1): 3-5.

(收稿日期: 2016-01-08)

(本文编辑: 蒲晓田)