

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.10.008
文章编号: 1005-8982 (2024) 10-0047-07

综述

细胞自噬与代谢综合征的相关性 及其中医药防治研究进展*

缪美琪, 韩宇博, 刘莉

(黑龙江中医药大学附属第一医院 心血管一科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 代谢综合征 (MetS) 是一种临床特征为胰岛素抵抗、高血压、腹部肥胖、糖代谢受损和血脂异常等多种心血管危险因素集合的慢性非感染性疾病。目前MetS的发病率急剧上升, 已成为一种全球性问题。系统性自噬缺陷会加重MetS。中医药可通过多途径、多靶点、多机制协同调控细胞自噬, 因此如何基于自噬途径有效防治MetS成为了该领域的研究热点。该文概述了细胞自噬过程、机制, 重点描述其与MetS主要病理机制的关系, 并基于现代医学理论和中医认识方向, 对中医药整方及其单味药有效成分通过细胞自噬途径对MetS的防治作用进行综述, 为推进中西医结合防治MetS提供新的思路。

关键词: 代谢综合征; 细胞自噬; 胰岛素抵抗; 中医药; 研究进展

中图分类号: R589

文献标识码: A

Associations between autophagy and metabolic syndrome and advances in the prevention and treatment of metabolic syndrome with traditional Chinese medicine*

Miao Mei-qi, Han Yu-bo, Liu Li

(Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of
Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: Metabolic syndrome (MetS) is a chronic non-infectious disease clinically characterized by a cluster of cardiovascular risk factors including insulin resistance, hypertension, abdominal obesity, impaired glucose metabolism, and dyslipidemia. The incidence of MetS is currently increasing dramatically and has become a global issue. Systemic defects in autophagy exacerbate MetS, while traditional Chinese medicine (TCM) can synergistically regulate cellular autophagy through multiple pathways, targets, and mechanisms. Thus, how to effectively prevent and treat MetS based on autophagy pathways has become a hot research topic in this field. This review outlines the process and mechanism of cellular autophagy, focusing on its relationship with the major pathological mechanisms of MetS, and summarizes the preventive and therapeutic effects of Chinese herbal formulas and their active ingredients on MetS through the cellular autophagy pathways based on the theories of modern medicine and the perspectives of TCM, thereby providing novel insights to promote the integration of TCM and Western medicine to prevent and treat MetS.

Keywords: metabolic syndrome; autophagy; insulin resistance; traditional Chinese medicine; research progress

收稿日期: 2023-01-03

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82074346); 黑龙江省博士后经费项目(No: LBH-Z18253); 黑龙江中医药大学校科研基金(No: 2019TD01, No: 2019BS02)

[通信作者] 刘莉, Tel: 13904616262, E-mail: liliu429@163.com

代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 被世界卫生组织定义为以腹部肥胖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、高血压和高脂血症为特征的临床综合征。现在已成为一个真正的全球性问题^[1]。自噬是通过溶酶体降解途径对不必要或功能失调的细胞质内容物进行分解代谢, 以维持细胞内环境稳态的过程, 也是维持能量代谢所必需的动态过程^[2]。多种研究表明, 自噬在 MetS 的各个病理机制如 IR、脂质损伤、炎症反应、氧化应激和自主神经调节紊乱等发挥调节作用, 增强自噬活性可明显延缓 MetS 的恶化^[3]。基于此, 一些自噬增强剂被用来治疗 MetS, 然而因治疗效果不显或存在一定副作用^[4], 故此项研究仅停留在动物实验的水平, 并未投入到临床。目前临床对 MetS 的治疗仅限于针对各个病理特征的单独或联合药物治疗, 如抗肥胖药物、噻唑烷二酮类、二甲双胍、他汀类药物等。中医药可通过多途径、多靶点、多机制协同调控细胞自噬, 因此中西医结合防治 MetS 是一个可行的潜在的发展方向。

1 自噬概述

自噬是亚细胞水平上细胞发生自我吞噬的过程, 细胞成分在溶酶体或液泡的帮助下在细胞中降解和再循环^[5]。自噬主要分为 3 种类型: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。细胞压力会抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 和激活 AMP 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK), 反过来又会正向调节类 UNC 自噬激活激酶 1 (UNC-like autophagy activating kinase 1, ULK1) 复合物。ULK1 复合物的诱导激活了磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚单位类型 3, 导致隔离膜中三磷酸 (3, 4, 5) 磷脂酰肌醇的合成并启动自噬。Atg12-Atg5-Atg16L1 复合体和 LC3-II 参与自噬的扩展和关闭, 一旦完成, 自噬体可能与晚期内切体融合, 形成自噬内涵体, 或者直接与溶酶体融合, 形成自溶酶体, 允许自噬底物的降解^[5]。

自噬的调控机制很复杂, 上游信号通路主要涉及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 依赖性通路和 mTOR 独立性通路。mTOR 是自噬诱导过程中关键的负调控因子。

由 mTORC1 和 mTORC2 组成, 并与多种上游信号如磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、胰岛素样生长因子-1/胰岛素样生长因子-2、AMPK 发生反应, 从而抑制自噬的发生。其中, mTOR 激酶激活蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等 mTOR 通路, 抑制自噬。AMPK 和 p53 信号通路对 mTOR 通路进行负向调节, 促进自噬^[6]。

mTOR 独立性通路包括: MAPK、PI3K、Ras-MAPK、p53、磷酸酶和张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog, PTEN)、内质网应激等信号通路, 此外瞬时受体电位钙离子通道亚家族正在成为调节溶酶体生物生成和自噬的重要信号通道^[7]。

mTOR 依赖性通路如下: ①经典的 PI3K-Akt-mTOR 途径。PI3K 途径的刺激增加了磷脂酰肌醇 3-磷酸表达, 通过磷脂酰肌醇依赖激酶 1 介导的 Akt 的磷酸化依赖性激活来抑制自噬, 而磷脂酰肌醇-PTEN 的过度激活则通过抑制这一途径诱导自噬^[6]。②AMPK/结节性硬化症复合体 (tuberous sclerosis complex, TSC) 通路。在能量状态的变化及缺氧条件下发生, AMPK 充当 ATP/AMP 变化的细胞能量传感器。当 AMPK 在 Ser467、Ser555、Thr574 和 Ser637 残基上直接磷酸化 ULK1 并从而增强自噬时, 观察到 AMPK 与核心自噬通路之间的直接联系^[6]。在低能量条件下, AMPK 信号增加了 TSC1 复合物介导的 mTORC1 抑制和自噬调节。③MAPK-细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 途径。ERK 抑制 TSC2 以激活 mTORC1, 此外, ERK 和核糖体蛋白 S6 激酶也磷酸化 TSC2, 抑制 TSC1/TSC2 复合物并触发大脑中富集的 RAS 同源物介导的 mTORC1 激活^[6]。总之, 广泛的信号通路汇聚在 ULK1 蛋白激酶复合物和 PI3K 脂质激酶复合物这 2 个蛋白质复合物上, 以启动自噬。mTORC1 通过控制 ULK1 复合物的活性成为自噬的主要调节者之一, 只要 mTORC1 被激活, 自噬就会因其介导的 ULK1 抑制性磷酸化而受到抑制。

2 细胞自噬与 MetS

MetS 是动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 心

血管疾病和 2 型糖尿病的多重危险因素, 由 IR、血脂异常、血压升高和葡萄糖升高、促血栓状态和促炎状态组成^[8]。MetS 的病理机制比较复杂, 目前对于其具体机制还无确切的认识, 现代医学认为 IR、脂质损伤、炎症反应、氧化应激和自主神经调节紊乱是 MetS 主要的病理机制^[9]。而 MetS 的这些病因机制与能量代谢失衡密切相关, 而能量代谢受到自噬的严格调控, 体内自噬稳态的缺陷与代谢异常关系密切^[3]。自噬在脂肪细胞的分化和成熟中起着关键作用, 而在 MetS 期间, 肥胖会进一步引发自噬活动。细胞内在影响 (如营养代谢、线粒体和脂滴平衡)、细胞外在影响 (如促炎症细胞因子的释放) 以及可能缺乏对胰岛素和 mTORC1 信号通路的反馈抑制, 都会干扰自噬机制。如同一个恶性循环, 自噬的缺陷加速了生活方式引起的肥胖, 反过来又抑制了肝脏、肌肉和脂肪组织的自噬, 恶化了 MetS 的症状特征^[10]。目前已有系统性自噬缺陷会加重 MetS 的共识, 一些自噬增强剂可被用来治疗 MetS, 但一些自噬增强剂可能疗效不明显, 或存在一定副作用^[4]。但从整体出发, 增强自噬活性仍不失为一种防止 MetS 恶化的行之有效的新方法。

2.1 自噬与 IR

IR 是诱发 MetS 发生、发展的潜在机制, 通常与中枢性或内脏性肥胖和心血管的功能障碍有关^[11]。靶器官或靶组织对胰岛素敏感性和反应性的降低、葡萄糖的摄取和利用也同时下降是 IR 的主要表现。自噬通过减轻线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mROS) 诱导的氧化应激, 对 IR 的发展和肥胖增加具有细胞保护作用^[12]。最新研究发现, 用高尿酸 (high uric acid, HUA) 培养基刺激的 HepG2 细胞显示出葡萄糖摄取减少和胰岛素信号通路抑制, 伴随着自噬的激活; HUA 增强 HepG2 细胞中 AMPK α 磷酸化并抑制了哺乳动物雷帕霉素靶蛋白磷酸化 (p-mTOR)。在转染抗 AMPK α 的小干扰 RNA 的 HepG2 细胞中 AMPK α 磷酸化和 LC3B-II/I 的水平下调, 以上结果表明 HUA 增加了肝脏自噬, AMPK α -mTOR 通路参与了 HUA 诱导的肝脏自噬, 并且自噬激活在肝脏 IR 中起保护作用^[13]。以上证据均表明, 适度自噬具有细胞保护作用, 参与了 IR 的发生、发展, 自噬稳态

可能会成为 MetS 防治的新靶点。

2.2 自噬与脂质损伤

AS 血脂异常是 MetS 的组成部分之一, 与肥胖密切相关, 其特点是甘油三酯 (Triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平低和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平高^[14]。近年来, 脂质代谢 (如消化、吸收、分解、生物合成和过氧化) 与自噬之间的串联研究有了重大突破, 即脂质代谢参与了与自噬有关的膜结构的形成^[15]。然而自噬在 AS 中的作用存在一定争议, 一方面在 AS 中保持基础自噬对血管有保护作用, MetS 的特征有助于自噬受损, 导致细胞毒性聚集物、功能失调的细胞器的积累, 并存在于 AS 斑块内^[16]。针对 mTOR 信号的药物显示了通过修复受损的自噬来稳定斑块的效果。另一方面, 尽管自噬对在各种压力条件下维持细胞平衡至关重要, 但过度的自噬可能会诱发自噬依赖性的细胞死亡。MetS 诱导的活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、氧化脂质和炎症似乎与自噬激活受损或过度有关, 促使血管壁受损和 AS 的发展^[16]。黄连温胆汤可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 诱导巨噬细胞自噬, 进而降低 ApoE^{-/-} 小鼠的总胆固醇、TG、LDL-C, 减小主动脉根部粥样硬化的总面积, 发挥降脂和抗动脉硬化作用^[17]。总之, 保持基础自噬对 AS 有血管保护作用, 而自噬的受损或过度则会加重脂质损伤、恶化 MetS, 因此调节自噬稳态会成为 MetS 的防治的新方向。

2.3 自噬与炎症反应

MetS 最重要的临床特征是内脏脂肪增加。肥胖导致从代谢细胞 (脂肪细胞、肝细胞或肌细胞) 开始的促炎状态, 并且还导致了免疫细胞聚集, 随后释放炎症细胞因子 [肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、脂联素等]^[18]。其中这些细胞因子直接参与诱导 MetS 和其他慢性疾病, 如心血管疾病、克罗恩病、囊性纤维化和糖尿病, 而自噬有可能作为炎症信号的媒介参与这一过程^[4]。一方面, 当自噬作用被破坏时, 会诱发 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-18 的分泌^[19]。LIM 等^[4]通过高通量筛选化学文库发现了一种新型自噬增强剂 MSL, 可增加 LC3-I 向 LC3-II 的转化, 而无

需抑制 mTOR。MSL 可以增强自噬活性,改善 MetS 和肥胖症小鼠的代谢状况,并通过自噬依赖和自噬非依赖机制减弱细胞因子释放,改善了炎症体的激活。另一方面,在平衡条件下,促炎症细胞因子也调节自噬以提供保护和维持细胞功能。促炎症细胞因子(干扰素- γ 、IL-6、IL-2、TNF- α 、TGF- β)通过 NOD 样受体、Toll 样受体和相关信号介导的途径参与诱导自噬,发挥着重要的保护作用^[5]。然而,由于过度激活促炎症信号而导致的自噬不受控制的上调可能是有害的,正如在肥胖症中发生的那样。在 MetS 期间,脂肪组织中较高数量的 γ 干扰素诱导巨噬细胞浸润和脂肪细胞的自噬^[20]。总之,以上证据表明了自噬与炎症可以相互协调、相互影响,如何维持自噬-炎症稳态可以成为 MetS 防治的新方向。

2.4 自噬与氧化应激

堆积脂肪中氧化应激的增加是 MetS 的早期诱因,自噬是氧化还原信号的主要传感器。ROS 是高活性分子,主要由线粒体作为细胞代谢的副产品产生。mROS 对细胞有益或有害,具体取决于其浓度和位置。mROS 在生理低水平的细胞内信号传导中充当氧化还原信使,而 mROS 的过量产生会导致细胞成分的氧化损伤,从而导致细胞死亡。因此,平衡自噬相关的应激适应和细胞死亡对于理解氧化还原信号相关的发病机制具有重要作用^[21]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 是细胞氧化应激的中枢调节因子,也参与控制脂质沉积和代谢。ZHONG 等^[22]的研究发现,铜通过氧化应激和线粒体功能障碍诱导脂质沉积,氧化应激介导铜诱导 Nrf2 激活和自噬,而自噬的激活则有助于减轻脂质沉积。此外,铜过量会激活氧化应激和自噬,上调脂肪生成和脂质代谢,抑制 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 表达并激活 Nrf2 信号传导。以上发现揭示了自噬和氧化应激在脂肪细胞中的相互作用,为 MetS 的防治提供了强有力的理论基础。

2.5 自噬与自主神经功能紊乱

自主神经功能障碍表现为交感和副交感神经功能受损,导致高血压、心律失常和催汗功能障碍,可以被认为是促成 MetS 发生、发展关键的致病因素之一^[23]。高血糖被认为是心血管自主神经病变发病机制中最重要的因素。高血糖状态可通过

氧化应激、多元醇途径改变、蛋白激酶 C 活化和晚期糖基化终产物形成诱导神经元损伤,也可在非高血糖代谢应激状态下被激活,例如前驱糖尿病和 MetS^[23]。高血糖会在神经元和免疫细胞等细胞中诱导氧化应激,从而导致局部炎症和自噬/细胞凋亡机制的激活,这可能是糖尿病神经病变的发病机制和进展的原因^[24]。研究发现,在糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)患者中,由于长期缺氧、缺乏神经因子和氧化应激,神经组织会出现自噬障碍,在 DPN 大鼠中, Lipin1 的上调改善了自噬障碍和坐骨神经的病理变化,此外, Lipin1 在 RSC96 细胞中的过表达也显著降低了高血糖诱导的自噬过度活跃和细胞凋亡^[25]。因此,开发有利于自噬在自主神经病变疾病中的细胞保护作用的治疗方法是一条潜在的有前途的研究路径。

3 中医药通过细胞自噬防治 MetS

根据 MetS 的病理及临床特征,中医将其分为“肥胖”“脾瘕”“肥满”等病证,并且多数学者认为 MetS 病性为本虚标实,病始于脾肝肾三脏功能失调,导致脏腑气血阴阳功能失调,发展为虚实夹杂病症^[26]。根据自噬的病理过程和特征,中医主要通过 3 种理论认识来分析自噬:①阴阳理论:阴阳平衡时,自噬通过分离与消化细胞内物质来调节和维持细胞稳态^[27];阴阳失衡时,细胞过度自噬会造成代谢功能紊乱,阴阳贯穿于疾病始终,自噬随着阴阳的变化而发挥着不同的作用^[27]。②精化气理论:自噬过程的新陈代谢和细胞组分变化是气化的一种表现形式,自噬具有保护细胞、抵御外邪、防御疾病的功能是气防御功能的一种微观表现。此外,自噬对疾病的双向调节作用是精气阴阳调和的体现^[28]。③扶正祛邪理论:正气不足是疾病发生的基础,自噬可视为机体对正邪相争的调节反应,其中降解和利用功能可以维持细胞内环境稳态,适度自噬对机体有保护作用,体现了正气充盛足以抗邪的阴阳平衡状态;自噬过度则会使邪气亢盛、正气耗伤,破坏阴阳平衡,进一步加重疾病的发生、发展^[29]。大量研究在此基础上发现中药整方及单味药主要化学活性成分均可通过多途径、多靶点、多机制协同调控自噬,干预 MetS 的发生、发展。

3.1 中药整方

3.1.1 黄连温胆汤 黄连温胆汤首见于由清代陆廷珍编撰的《六因条辨》中,由黄连、半夏、茯苓、陈皮、枳实、竹茹、炙甘草、生姜 8 种药物组成。其中黄连苦寒沉降,半夏辛温升散,二者共为君药,奏辛开苦降之功^[30]。刘莉等^[30]从黄连温胆汤的理法方药等理论基础研究;改善中心性肥胖、高血压、糖脂紊乱、炎症状态、不良反应等临床疗效;改善 IR、抗氧化应激、抗炎等实验机制来探讨其对于 MetS 的防治。研究发现,与模型组相比,黄连温胆汤组 LC3 II/LC3 I 比值降低,p62 蛋白表达水平和 p-mTOR/mTOR 比值升高,说明黄连温胆汤可通过上调大鼠肝组织 p-mTOR 蛋白表达,抑制肝脏自噬等机制,改善 IR 大鼠肝脏脂质蓄积^[31]。

3.1.2 葛根芩连汤 葛根芩连汤出自汉代张仲景的《伤寒论》,由葛根、黄连、黄芩和甘草 4 味方药组成,具有解表清里之功效^[32]。王丽等^[32]从葛根芩连汤的主要化学成分如黄酮类、生物碱类、三萜皂苷类;信号通路如 PI3K/Akt、ErbB 等;多靶点如 STAT3、MAPK3、MAPK8 等;实验机制如改善 IR、抗炎、调节糖脂代谢等方面来探讨葛根芩连汤对 MetS 防治作用。其中 PI3K/Akt 信号通路是调节自噬的主要通路,关于葛根芩连汤的研究表明,葛根芩连汤可以上调 PI3K、Akt 信号通路相关蛋白及 GLUT4 蛋白的表达,减轻 2 型糖尿病大鼠模型的 IR,发挥调节糖脂紊乱及抗 IR 作用^[32-33]。

3.1.3 苓桂术甘汤 苓桂术甘汤首见于汉代张仲景的《伤寒论》,全方由茯苓、桂枝、白术、甘草 4 味药物组成,主治脾阳虚弱、水饮内停所致的各种痰饮病^[34]。研究发现,加味苓桂术甘汤可显著降低 MetS 大鼠模型的胰岛素水平和 IR 指数,调节糖脂紊乱,改善 IR^[35]。师林等^[36]的研究发现加味苓桂术甘汤联合限食可能通过调节 PI3K/Akt/mTOR 经典自噬通路,改善脾虚痰湿型糖尿病脑病大鼠的糖脂代谢。

3.1.4 其他 陈恂^[37]通过复制高盐高糖饲料喂养的 MetS 大鼠血管损伤模型,发现柴芪汤能通过 AMPK/mTOR 通路上调自噬水平,改善 MetS 大鼠体重、血压、血糖、血脂等组分情况。付文浩等^[38]发现双清平化方可以通过激活骨骼肌 mTOR/Beclin1 自噬通路,改善 MetS 模型大鼠的 IR 级糖脂代谢水平。

蔡海荣^[39]发现疏肝温胆汤可以通过 LXR α 介导的自噬改善链脲佐菌素联合高脂高糖高盐复制的 MetS 大鼠 IR、糖脂代谢、氧化应激并减轻肝脏脂肪变性和胸主动脉 AS 病理改变。以上研究充分说明了中医方药在防治 MetS 中的多样性,多种方剂均可通过自噬通路改善 MetS,自噬可成为防治 MetS 的新靶点。

3.2 中药单味药及其有效化学成分

3.2.1 黄连 毛茛科多年生草本植物,味极苦、性寒,主要成分为生物碱类、木脂素类、黄酮类、酸性成分等。能够清热燥湿,泻火解毒,具有在抗心律失常、抗心力衰竭、降血压、抗肿瘤、降糖、抗病原微生物、抗炎、治疗消化系统疾病的功效^[40]。研究发现黄连素可以增强巨噬细胞的自噬,促进脂质代谢,减少泡沫细胞的形成,减缓 AS 的发生、发展^[41],这可能是防治 MetS 的作用机制之一。

3.2.2 半夏 为天南星科植物半夏的干燥块茎,味辛,性温,有毒,主要成分为生物碱类、有机酸类、氨基酸类、苯丙素类等。能够燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结,具有镇咳祛痰、止呕、抗胃溃疡、抗肿瘤、抗炎、抗菌、凝血、抗氧化、抗癫痫、抗腹泻等功效^[42]。最新的研究表明,黄连-半夏药可能通过靶向作用关键蛋白和重要通路达到治疗 MetS 的作用,其中黄连-半夏发挥治疗 MetS 的关键化合物有槲皮素、黄芩素、 β -谷甾醇、豆甾醇等活性成分,其作用机制主要集中于癌症的途径、乙型肝炎、神经活性配体-受体相互作用、HTLV-1 感染、PI3K-Akt 等通路,其中调控自噬的 PI3K-Akt 信号通路与 MetS 的发生、发展密切相关^[43]。

3.2.3 茯苓 为多孔菌科真菌茯苓的干燥菌核,气味甘、平,主要化学成分为有三萜类、多糖类、甾醇类、挥发油类、蛋白质、氨基酸及微量元素等,能够利水渗湿、健脾、宁心,具有抗肿瘤、保护心脏、抗炎、保肝、抗氧化、抗衰老、降血脂、调血糖、免疫调节、抗遗传损伤等功效^[44]。最近研究通过茯苓多糖可减轻 2 型糖尿病小鼠肠黏膜损伤和炎症反应,改善肠道屏障功能,其作用机制可能与抑制内质网应激引起的自噬激活有关^[45]。

4 总结与展望

MetS会导致心血管疾病的风险增加,目前已成为全球性问题。自噬是机体维持能量代谢所必需的动态过程。体内自噬稳态的缺陷与代谢异常关系密切,而自噬失调造成的能量代谢失衡与MetS的主要病理机制密切相关。中医药整方及其单味药主要化学活性成分可通过抗炎、抗氧化应激、调节糖脂代谢等方面调控细胞自噬,干预MetS发生、发展,充分展现其多途径、多靶点、多机制协同调控的特点。因此,临床上对于中医药的加入,有望在西药对单一疾病取得明显疗效的同时,更全面地发挥中医药对于MetS的干预作用,中西医结合治疗MetS会是一个很有前景的发展方向。

现代医学对于自噬的认识还在不断地深入了解中,目前基于自噬途径(如自噬增强剂)改善MetS代谢症状的治疗方法虽有一定临床效果,但仍存在部分质疑和副作用。而中医药防治MetS的自噬机制研究也处于起步阶段,目前仍有许多问题亟待研究人员去解决。首先,从本文可发现目前该领域的研究主要集中于资料较为丰富、临床效果良好的方剂上,而对于单味药及其有效化学成分对MetS影响的研究大多仅停留在网络药理学等理论或MetS的单独病理特征如肥胖、糖尿病等方面,缺少临床整体实验数据支持。因此可以在目前的单味药及其主要化学活性成分的理论基础上,加强对病理机制的研究,利用目前的数据挖掘技术和基因沉默技术来确定相关蛋白和分子靶点。其次,目前从现代医学理论角度对于细胞自噬和中医药相关的研究比较多,本文虽然概括了中医对于细胞自噬的理论认识,及自噬稳态/失衡与MetS的联系,但鲜少有文献是基于中医理论来探讨细胞自噬的原理和机制,因此需要加强理论指导,进一步挖掘更多具有防治MetS作用的方剂、中药及其主要化学活性成分。再次,目前对于MetS的病理特征研究中均提到了适度自噬会对机体产生保护作用,自噬的缺陷和过度均会导致MetS恶化。因此,如何调节自噬稳态,确定其阈值,防止由于自噬缺陷或过度而引起MetS恶化,就成为了该领域未来的研究重点。

综上所述,本文通过归纳总结细胞自噬通路与MetS的关系,以及中医药基于自噬途径防治MetS的研究现状,为中医药防治MetS提供了新思路,同时

为推进中西医结合防治MetS的实验研究及临床治疗提供科学依据。

参考文献:

- [1] SAKLAYEN M G. The global epidemic of the metabolic syndrome[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2): 12.
- [2] D'ARCY M S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-592.
- [3] 卢晨瑛,吴进兰,吴明江,等. 代谢综合征与细胞自噬的研究进展与展望[J]. *安徽医学*, 2021, 42(2): 223-226.
- [4] LIM H, LIM Y M, KIM K H, et al. A novel autophagy enhancer as a therapeutic agent against metabolic syndrome and diabetes[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1438.
- [5] MENIKDIWELA K R, RAMALINGAM L, RASHA F, et al. Autophagy in metabolic syndrome: breaking the wheel by targeting the renin - angiotensin system[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 87.
- [6] CAO W Y, LI J H, YANG K P, et al. An overview of autophagy: mechanism, regulation and research progress[J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3): 304-322.
- [7] AL-BARI MAA, XU P Y. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and -independent pathways[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1467(1): 3-20.
- [8] GRUNDY S M. Metabolic syndrome update[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2016, 26(4): 364-373.
- [9] 姜月蓬,张楠,曲苗,等. 近年来代谢综合征中药疗法用药规律的文献研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(9): 1470-1475.
- [10] FRISARDI V, MATRONE C, STREET M E. Metabolic syndrome and autophagy: focus on HMGB1 protein[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 654913.
- [11] GLUVIC Z, ZARIC B, RESANOVIC I, et al. Link between metabolic syndrome and insulin resistance[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(1): 30-39.
- [12] KARUNAKARAN U, PARK K G. A systematic review of oxidative stress and safety of antioxidants in diabetes: focus on islets and their defense[J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(2): 106-112.
- [13] HE F R, WANG M, ZHAO H R, et al. Autophagy protects against high uric acid-induced hepatic insulin resistance[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 547: 111599.
- [14] CHEN C Y, LEE C W, CHIEN S C, et al. Dyslipidemia management for elderly people with metabolic syndrome: a mini-review[J]. *Int J Gerontol*, 2018, 12(1): 7-11.
- [15] XIE Y C, LI J B, KANG R, et al. Interplay between lipid metabolism and autophagy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 431.
- [16] XU J, KITADA M, OGURA Y, et al. Relationship between autophagy and metabolic syndrome characteristics in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 641852.

- [17] 杨金果, 鞠建庆, 汤献文, 等. 黄连温胆汤调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路干预 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(4): 620-626.
- [18] 郭入嫣, 韩宇博, 邹国良, 等. 运动调节代谢综合征患者脂肪因子的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(17): 54-60.
- [19] ZHONG Z Y, SANCHEZ-LOPEZ E, KARIN M. Autophagy, inflammation, and immunity: a troika governing cancer and its treatment[J]. Cell, 2016, 166(2): 288-298.
- [20] CASTOLDI A, NAFFAH de SOUZA C, CÂMARA N O S, et al. The macrophage switch in obesity development[J]. Front Immunol, 2016, 6: 637.
- [21] YUN H R, JO Y H, KIM J, et al. Roles of autophagy in oxidative stress[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3289.
- [22] ZHONG C C, ZHAO T, HOGSTRAND C, et al. Copper (Cu) induced changes of lipid metabolism through oxidative stress-mediated autophagy and Nrf2/PPAR γ pathways[J]. J Nutr Biochem, 2022, 100: 108883.
- [23] YU T Y, LEE M K. Autonomic dysfunction, diabetes and metabolic syndrome[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(12): 2108-2111.
- [24] GASTOL J, POLUS A, BIELA M, et al. Specific gene expression in type 1 diabetic patients with and without cardiac autonomic neuropathy[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5554.
- [25] WANG M J, XIE M, YU S Y, et al. Lipin1 alleviates autophagy disorder in sciatic nerve and improves diabetic peripheral neuropathy[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(11): 6049-6061.
- [26] 刘莉, 李卫忠, 王师菡, 等. 中医药多靶点干预代谢综合征机制研究概述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 214-221.
- [27] 陈晓宇, 张森, 刘飒, 等. 基于阴阳理论探讨脾对细胞自噬和艾滋病的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(12): 1989-1992.
- [28] 代倩兰, 刘绍能. 基于中医精气理论探讨细胞自噬与精化气的关联性[J]. 环球中医药, 2023, 16(1): 107-110.
- [29] 王财东, 陈玉, 苟涛, 等. 中医药基于“扶正祛邪”理论调节自噬防治恶性肿瘤研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 190-195.
- [30] 刘莉, 李卫忠, 邹国良, 等. 黄连温胆汤治疗代谢综合征研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 190-196.
- [31] 樊德慧, 韩宇博, 邹国良, 等. 黄连温胆汤对胰岛素抵抗大鼠肝脏脂质蓄积的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3): 59-64.
- [32] 王丽, 何毅豪, 胡星园, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 及网络药理学探讨葛根芩连汤治疗代谢综合征的潜在作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 484-491.
- [33] 章常华, 孙军, 肖琴, 等. 葛根芩连汤含药血清对 L6 肌细胞胰岛素抵抗模型中 PI3K、Akt、GLUT4、AMPK 蛋白的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7): 1537-1540.
- [34] 姜德友, 张宛秋, 韩洁茹. 苓桂术甘汤研究进展[J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2562-2567.
- [35] 倪靖怡, 李旷怡, 张英俭, 等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠脂肪细胞因子和骨骼肌葡萄糖转运蛋白表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(9): 1769-1774.
- [36] 师林, 柯斌, 杨玉彬, 等. 加味苓桂术甘汤联合限食对脾虚痰湿型糖尿病脑病大鼠海马组织 PI3K/Akt/mTOR 通路的影响[J]. 中药材, 2018, 41(5): 1186-1190.
- [37] 陈恂. 柴芪汤通过细胞自噬改善代谢综合征血管内皮损伤的功效和机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [38] 付文浩, 田春雨, 喇孝瑾, 等. 双清平化方对代谢综合征大鼠骨骼肌自噬通路蛋白表达的影响[J]. 中草药, 2022, 53(19): 6108-6116.
- [39] 蔡海荣. 疏肝温胆汤改善代谢综合征胰岛素抵抗的疗效和作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [40] 付琳, 付强, 李冀, 等. 黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 87-92.
- [41] 密泗宇. 黄连素对动脉粥样硬化中巨噬细胞自噬功能调控机制的研究[D]. 宁波: 宁波大学, 2018.
- [42] 王依明, 王秋红. 半夏的化学成分、药理作用及毒性研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(21): 2676-2682.
- [43] 王诗怡, 杨宇峰, 石岩. 基于网络药理学研究黄连-半夏药对治疗代谢综合征作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(5): 60-66.
- [44] 邓桃妹, 彭代银, 俞年军, 等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [45] 敖文, 徐在革, 白杨, 等. 基于内质网应激-自噬通路研究茯苓多糖对 2 型糖尿病小鼠肠道屏障功能损伤和炎症反应的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(5): 829-838.

(李科 编辑)

本文引用格式: 缪美琪, 韩宇博, 刘莉. 细胞自噬与代谢综合征的相关性及其中医药防治研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(10): 47-53.

Cite this article as: MIAO M Q, HAN Y B, LIU L. Associations between autophagy and metabolic syndrome and advances in the prevention and treatment of metabolic syndrome with traditional Chinese medicine[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(10): 47-53.