

从痰论治椎动脉型颈椎病的 PI3K/Akt/mTOR 信号调控机制研究进展

侯红燕¹, 黄凯¹, 宋敏¹, 董万涛², 周灵通¹, 巩彦龙¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要 近年来随着人们生活及工作方式的改变,椎动脉型颈椎病(cervical spondylosis of vertebral artery type, CSA)的发病率呈逐年增高趋势,且有明显年轻化趋势,严重影响着人们的身心健康。中医药防治 CSA 的疗效确切,但往往缺乏客观的分子生物学依据解释其作用机理。磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在血管的生成及细胞的生长代谢过程中发挥着关键作用,参与调控多种代谢疾病的病理形成过程。近年来 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 CSA 的发生发展中的作用日益受到重视。本文就从痰论治 CSA 的辨治机理和现代研究、PI3K/Akt/mTOR 信号通路及其在 CSA 发病机制中的作用、从痰论治 CSA 对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 3 个方面,对从痰论治 CSA 的 PI3K/Akt/mTOR 信号调控机制的研究进展进行了综述。

关键词 颈椎病;椎动脉;磷酸肌醇 3-激酶;蛋白激酶类;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;痰证;祛痰;消痰;综述

椎动脉型颈椎病(cervical spondylosis of vertebral artery type, CSA)又称椎动脉压迫综合征、椎动脉缺血综合征、椎-基底动脉供血不足、颈性眩晕等,是颈椎退行性改变引起骨质增生及血管迂曲狭窄、痉挛,血流减慢,造成椎-基底动脉供血不足而导致的以颈项部僵硬、眩晕、头痛、耳鸣等为主要临床症状的颈椎病^[1-2]。其发病机制复杂,主要是以椎动脉压迫及颈交感神经受刺激为主,但近年来随着对该病的不断深入研究,有学者提出血管闭塞、栓塞也是其发病的原因之一^[3]。流行病学调查研究显示,我国 CSA 的发病率为 17.3%,而且近年来随着人们生活及工作方式的改变,其发病率呈逐年增高趋势,且有明显年轻化趋势^[4-5]。中医学认为该病的病机为“外邪侵袭,脾肾亏虚,痰湿内生,由痰致瘀,因瘀致痹”^[6],故治疗应内外同治,肝脾肾兼顾,以“健脾消痰,活血化瘀通络,补益肝肾”为治疗原则^[7-8]。长期的实验研究及临床观察表明,中医药治疗 CSA 疗效确切,但缺乏有效的分子生物学依据。现就从痰论治 CSA 的磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号调控机制的研究进展进行综述。

1 从痰论治 CSA 的辨治机理和现代研究

1.1 从痰论治 CSA 的辨治机理 根据 CSA 的发病部位、临床症状等可将其归属于中医“项痹”“眩晕”“颈肩痛”等范畴。该病的病位在脑及颈部,与肝、脾、肾密切相关。中医理论认为,风、寒、湿等邪气留滞筋脉,久之损及脏腑,痰湿蕴结,正气亏虚,痰饮、瘀血阻络,筋骨失荣,发为本病。中医典籍中多有从痰论治该病的论述,如《黄帝内经》首次提到“痰致痹痛”;张仲景开创因痰致眩之先河;朱丹溪认为“无痰不作眩”“百病皆由痰作祟”,认为痰既为病理产物又为该病反复发作的原因,治痰为治疗该病的关键^[9]。脾为生痰之源,肾为生痰之本,肝为生痰之枢纽,三者功能失调,则聚湿生痰,阻滞脉络,导致气机郁滞,血行不畅,瘀血内停,闭阻窍络^[10]。巢元方在《诸病源候论》中描述到:“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水积聚而不消散,故能痰也”。痰瘀之间相互转化,痰久必夹瘀^[11]。痰瘀日久,脉络闭塞不通,髓海、筋脉、肌肉失于濡养,故而发为本病。中医学认为“痰瘀同病、怪病多痰”,故而治疗该病的原则为“健脾消痰、活血化瘀通络、补益肝肾”。杨松涛教授自拟具有补肝肾、强筋骨的处方治疗该病,其方中沙苑子、巴戟天、怀牛膝补益肝肾、强筋健骨,羌活、葛根解表胜湿、蠲痹止痛,延胡索、土鳖虫、王不留行活血散瘀、理气止痛,黄芪、白术益气扶正、健脾除湿,诸药合用,可达痰瘀同治的目的^[12]。宋莉娟^[13]运用化痰清眩丸治疗痰湿中阻型眩晕,在

临床取得了满意的疗效,其方中的白术、茯苓、砂仁、白芷益气健脾、化湿祛痰,远志醒脑,菊花明目,甘草、干姜调和诸药,共奏化痰止眩、活血化瘀的功效。

1.2 从痰论治 CSA 的现代研究 颈椎出现不同程度的退化后,机体微环境会发生改变,导致神经-内分泌-免疫调控机制出现紊乱,椎-基底动脉供血不足,脑组织低灌注,从而使颈部肌肉僵硬、萎缩,这与中医“外邪侵袭,脾肾亏虚,痰湿内生,由痰致瘀,因瘀致痹”的病机相吻合。目前已有研究从基因、细胞生物学、分子生物学及免疫学等不同角度对“痰病”进行深入研究,逐步使其概念客观化、指标化^[14]。有研究从血液流变学角度出发对“痰证”进行研究,认为当血管结构破坏,其功能紊乱,血液中的有形物质和无形物质不循脉道流行,从而导致血液的凝固性、聚集性、黏滞性明显增高,代谢产物堆积,生为痰,其本质为血流量的降低;当血流减慢又会引起血黏度增高,二者之间存在正反馈,如此使血液处于浓、黏、凝、聚状态,从而形成一种恶性循环^[15]。津血同源,当痰证形成时,也会兼有不同程度的瘀证。炎症反应可损伤血管内皮细胞,其平衡失调可造成血液流变学异常,同时还可影响血管的通透性,导致微循环障碍^[15];此外,还可造成机体细胞出现充血、肿胀、渗出,甚至凋亡,使局部组织出现缺血缺氧,加之其代谢产物的堆积,导致血液运行不畅,痰浊形成^[16]。痰浊流窜经脉,会造成人体全身血液循环障碍,从而导致椎动脉血管微环境发生改变,影响组织器官供血。

2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路及其在 CSA 发病机制中的作用

2.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的概述 PI3K/Akt/mTOR 信号通路最早应用于细胞突变和肿瘤方面的研究,近年发现该通路对细胞的正常生命活动也起着非常重要的作用,是细胞内重要的信号通路,与细胞的增殖、分化、凋亡关系甚密^[17-18],也影响着血管的发生,在局部缺血组织的新血管形成及损伤血管的重新内皮化方面发挥着重要的作用^[19]。该信号系统与 CSA 的发生有很大的相关性^[20]。PI3K 是肌醇与磷脂酰肌醇的重要激酶,根据其机构、调控机制及底物特异性可分为 3 个亚型:Ⅰ型(ⅠA 型和ⅠB 型)、Ⅱ型和Ⅲ型^[21]。PI3K 以异质二聚体形式发生作用,该二聚体是由调节亚基(p85)和催化亚基(p110)构成,正常情况下两者结合导致 PI3K 失活。

当细胞受到生长因子等刺激后,引起二聚体构象改变而被激活^[22],被激活的 PI3K 继续催化位于细胞膜表面的磷脂酰肌醇二磷酸,使其磷酸化为磷脂酰肌醇三磷酸,从而调节细胞内活动^[23]。PI3K 通过磷酸化细胞膜上的脂磷酰肌醇家族成员激活 Akt^[24],而 Akt 作为 PI3K 信号通路下游的一个重要靶点蛋白,对调控细胞的增殖和代谢起着重要作用;此外,活化的 Akt 可通过调节糖原合成激酶 3 β 和细胞周期蛋白 D1,促进细胞周期的进展。mTOR 作为该信号通路的下游分子,属于不典型的丝氨酸/酪氨酸蛋白激酶,在细胞的生长中起着重要的作用,是多种信号通路汇合的枢纽,其可感知细胞内外的能量、激素、生长因子等一系列信号^[25]。研究表明,mTOR 的磷酸化调控基因的转录、蛋白质的合成和细胞的生长存活,对 Akt 起着正负反馈的调节作用^[26]。

2.2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 CSA 发病机制中的作用

2.2.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节血管内皮的生成 在 CSA 发病过程中椎动脉血管内皮结构异常、功能紊乱,致脑组织缺血缺氧。PI3K/Akt/mTOR 信号通路可调节血管平滑肌细胞的增殖、自噬、凋亡等活动,影响血管疾病的发生与发展^[27]。血管修复与新生的关键是血管新生的诱导因子与抑制因子之间的平衡^[28]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是常见的诱导因子之一,能促进血管内皮细胞的增殖及新生血管的形成,VEGF/血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)信号系统调控着血管新生,PI3K/Akt/mTOR 信号通路能促进 VEGF 信号的转导,而 VEGFR 能激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路^[29]。当机体缺血缺氧时,VEGF 表达上调,通过 VEGFR 激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,抑制 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和存活素的下调^[30],减少磷酸化 Akt 的丢失^[31],从而抑制神经元的死亡和减少凋亡的面积^[32]。VEGF 调控内皮细胞和血管的生成,在此过程中 Akt 起着至关重要的作用,活化的 Akt 可促使内源性一氧化氮的产生,一氧化氮作为血管舒张因子,对血管的内皮恢复及重塑起重要作用^[33]。因此,在 CSA 的早期治疗中,修复损伤血管和恢复正常的血供是治疗该病的关键所在^[34]。

2.2.2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节炎症反应

颈部肌肉长期供血不足,会导致组织缺血缺氧,代谢功能紊乱,产生乳酸堆积或炎性物质,此属慢性炎症过程。研究发现,颈椎病患者椎间盘组织白介素-6 及核转录因子- κ B(nuclear factor kappaB, NF- κ B)明显高于正常人^[35]。NF- κ B 参与调控众多炎症因子基因的表达,PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与其活性调节^[36]。当各种细胞因子使 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活后,Akt 表达增强,使 NF- κ B 抑制蛋白磷酸化,进一步激活 NF- κ B,诱导众多炎症因子的表达,从而产生炎症,同时 Akt 也被 NF- κ B 调节,形成正反馈作用^[37]。通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,抑制 NF- κ B 的表达,减轻缺血缺氧中血管的炎症反应,发挥其保护作用。

3 从痰论治 CSA 对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响

临床上 CSA 最常见的证型为痰湿阻络型和肝阳上亢型。王羽丰等^[38]通过研究颈性眩晕的中医辨证规律,发现痰湿阻络兼脾肾阳虚型占颈性眩晕的 43.67%、肝阳上亢型占颈性眩晕的 32%、气血两虚型占颈性眩晕的 16.67%、气虚血瘀型占颈性眩晕的 7.67%。无论是中药单体、单味中药还是中药复方,只要具有化痰作用,在一定程度上均能通过影响 PI3K/Akt/mTOR 系统,达到治疗 CSA 的目的^[39]。陈皮、半夏为临床上常见的经典化痰药对,其燥湿化痰之力较强。黄小波等^[40]通过陈皮半夏汤干预内皮细胞发现,通过影响 PI3K/Akt/mTOR 通路下游多种效应分子的活化状态,在基因水平上可降低 PI3K、Akt 的表达;并认为对内皮细胞进行调控,可防止 CSA 的发展。二陈汤作为化痰祛湿的常用方在中医临床被广泛应用。二陈汤可以调节脂代谢异常,降低血液黏度,防止代谢产物聚集,改善局部血液循环,使 PI3K、Akt 表达增加^[41]。栝楼半夏汤具有祛痰宽胸、通阳散结的作用,其主要成分为栝楼、半夏、薤白,其对缺血损伤的血管具有保护作用,可激发 Akt 磷酸化发挥调节作用,降低缺血损伤,进一步通过 PI3K/Akt/mTOR 信号上调 bcl-2、抑制 bax 的表达,减少细胞的凋亡^[42]。VEGF/VEGFR 受体信号系统与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相互促进,可以加强血管的修复、血液的供应及局部炎症反应的吸收。有研究建立内皮细胞乏氧模型来探讨益气除痰方与桃红四物汤对血

管新生的影响及机制,结果发现采用益气除痰方(法半夏、西洋参、山慈菇、浙贝母等)或桃红四物汤干预后,均可以上调 VEGF 的表达,激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,上调一氧化氮合成酶的表达,促进血管再生^[43-44]。根据临床药理研究发现,茯苓、陈皮、白术等健脾祛湿药可纠正代谢异常,改善血液循环;红花、桃仁、当归等活血药物可改善血管内皮环境,促进损伤血管的修复和新生^[45]。

4 小 结

从痰论治 CSA 的方法体现了“痰生百病,治病必求本”的原则。从痰论治 CSA,可调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路传导紊乱,抑制血管的损伤和炎症反应,促进血管的新生及细胞、脂类的代谢,从而可达到防治 CSA 的目的。CSA 的发病机制较为复杂,中医学认为其发病机制为外邪侵袭、脾肾亏虚、痰湿内生、由痰致瘀、因瘀致痹。随着分子生物学的不断发展,中医药通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗 CSA 虽然取得了一定的疗效,但尚需进一步深入探究。从分子生物学角度出发,以 PI3K/Akt/mTOR 信号通路为枢纽,把中药的靶向治疗作为中心环节,将为中医药防治 CSA 开辟新的捷径。

5 参考文献

- [1] 张健,吕守正,刘英春,等. 156 例颈性眩晕患者病因分析及治疗探讨[J]. 当代医学,2012,18(15):83-84.
- [2] HANNECKE V, MAYOUX - BENHAMOU MA, BONNICHON P, et al. Metabolic differentiation of the human longus colli muscle[J]. Morphologie, 2001, 85(269):9-12.
- [3] 宋敏,蒋宜伟,史达. 椎动脉型颈椎病发病机制研究进展[J]. 颈腰痛杂志,2003,24(5):310-312.
- [4] 董志锋,任春贞. 颈椎病治疗的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(16):105.
- [5] 仲卫红,冯居平,陈水金,等. 福州市中青年伏案工作者颈椎病的流行病学调查及危险因素的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2010,18(2):50-51.
- [6] 叶秀兰,谢兴文,李宁,等. 从肝、脾、肾论治颈椎病——施杞教授治疗颈椎病学术思想之一[J]. 中国中医骨伤科杂志,2005,26(4):46-47.
- [7] 董万涛,宋敏,邓强. 从虚痰瘀论治椎动脉型颈椎病探析[J]. 甘肃中医,2008,21(2):2-4.
- [8] 汪小敏,曹林忠,宋敏,等. 从痰论治激素性股骨头坏死 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2017,24(10):133-136.
- [9] 李力,王振兴,王一童,等. 朱丹溪眩晕证治探析[J]. 成

- 都中医药大学学报, 2017, 40(2): 96 – 98.
- [10] 卢红蓉, 杜松, 胡镜清. 痰瘀互结证治理论源流考[J]. 中医杂志, 2015, 56(10): 811 – 815.
- [11] 吴玉婷, 周迎春. 冠心病从痰论治的现代理论研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(7): 1029 – 1031.
- [12] 刘鹏, 郑爽, 毛旭东, 等. 杨松涛教授治疗项痹临床经验[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(16): 105 – 106.
- [13] 宋莉娟. 化痰清眩丸联合氟桂利嗪治疗眩晕(痰湿中阻)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2018, 32(2): 38 – 40.
- [14] 刘兴祥, 刘阳. 中医痰病学的现代研究思路与方法探讨[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(14): 158 – 159.
- [15] BARQUÍN N, CHOU P, RAMOS C, et al. Increased expression of intercellular adhesion molecule 1, CD11/CD18 cell surface adhesion glycoproteins and alpha 4 beta 1 integrin in a rat model of chronic interstitial lung fibrosis[J]. Pathobiology, 1996, 64(4): 187 – 192.
- [16] 马青, 唐民科, 孙文燕. 血管性痴呆中医发病机制现代研究述要[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 212 – 215.
- [17] LIEN EC, LYSSOTIS CA, CANTLEY LC. Metabolic reprogramming by the PI3K – Akt – mTOR pathway in cancer[J]. Recent Results Cancer Res, 2016, 207: 39 – 72.
- [18] ULICI V, HOENSELAAR KD, GILLESPIE JR, et al. The PI3K pathway regulates endochondral bone growth through control of hypertrophic chondrocyte differentiation[J]. BMC Dev Biol, 2008, 8(1): 40.
- [19] SOUMYA SJ, BINU S, HELEN A, et al. 15(S) – HETE – induced angiogenesis in adipose tissue is mediated through activation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Biochem Cell Biol, 2013, 91(6): 498 – 505.
- [20] 童秀冰, 郑佳璇, 廖军, 等. 电针对颈椎病大鼠椎间盘软骨细胞及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(9): 1232 – 1235.
- [21] VANHAESEBROECK B, GUILLERMET – GUIBERT J, GRAUPERA M, et al. The emerging mechanisms of isoform – specific PI3K signalling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(5): 329 – 341.
- [22] AKINLEYE A, AVVARU P, FURQAN M, et al. Phosphatidylinositol 3 – kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics[J]. J Hematol Oncol, 2013, 6(1): 88.
- [23] 夏田. PI3K/AKT 信号通路在 ARC 保护细胞氧化损伤中的作用机制研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2015.
- [24] XUE G, HEMMINGS BA. PKB/Akt – dependent regulation of cell motility[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(6): 393 – 404.
- [25] FRANCIPANE MG, LAGASSE E. mTOR pathway in colorectal cancer: an update[J]. Oncotarget, 2014, 5(1): 49 – 66.
- [26] TAKEUCHI CS, KIM BG, BLAZEY CM, et al. Discovery of a novel class of highly potent, selective, ATP – competitive, and orally bioavailable inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR) [J]. J Med Chem, 2013, 56(6): 2218 – 2234.
- [27] ZHANG W, WANG J, WANG H, et al. Acadesine inhibits tissue factor induction and thrombus formation by activating the phosphoinositide 3 – kinase/Akt signaling pathway[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(5): 1000 – 1006.
- [28] 巩彦龙, 宋敏, 刘涛, 等. miRNA 与血管新生相关细胞因子的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(9): 877 – 881.
- [29] DAI J, RABIE AB. VEGF: an essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification[J]. J Dent Res, 2007, 86(10): 937 – 950.
- [30] TOLOSA L, MIR M, ASENSIO VJ, et al. Vascular endothelial growth factor protects spinal cord motoneurons against glutamate – induced excitotoxicity via phosphatidylinositol 3 – kinase[J]. J Neurochem, 2008, 105(4): 1080 – 1090.
- [31] DALE – NAGLE EA, SATRIOTOMO I, MITCHELL GS. Spinal vascular endothelial growth factor induces phrenic motor facilitation via extracellular signal – regulated kinase and Akt signaling[J]. J Neurosci, 2011, 31(21): 7682 – 7690.
- [32] SUN Y, JIN K, XIE L, et al. VEGF – induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia[J]. J Clin Invest, 2003, 111(12): 1843 – 1851.
- [33] ABEYRATHNA P, SU Y. The critical role of Akt in cardiovascular function[J]. Vascu Pharmacol, 2015, 74: 38 – 48.
- [34] 向洪斌. 疏血通注射液治疗椎动脉型颈椎病的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(7): 52 – 53.
- [35] ZIRAN BH, PINEDA S, POKHARNA H, et al. Biomechanical, radiologic, and histopathologic correlations in the pathogenesis of experimental intervertebral disc disease [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1994, 19(19): 2159 – 2163.
- [36] CANTLEY LC. The phosphoinositide 3 – kinase pathway[J]. Science, 2012, 296(5573): 1655.
- [37] GUSTIN JA, OZES ON, AKCA H, et al. Cell type – specific expression of the IkappaB kinases determines the significance of phosphatidylinositol 3 – kinase/Akt signaling to NF – kappa B activation[J]. J Biol Chem, 2004, 279(3): 1615 – 1620.

(上接第 45 页)

- [38] 王羽丰,杨一帆,林定坤,等. 应用多维数据分析规范颈性眩晕的中医辨证规律[J]. 山东医药,2011,51(36): 106-107.
- [39] 潘晔,殷佳,蔡雪朦,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中医药治疗冠心病的研究进展[J]. 中草药,2017,48(19): 4100-4104.
- [40] 黄小波,王宁群,陈玉静,等. 陈皮、半夏对衰老脐静脉内皮细胞中 PI3K-Akt 和磷酸化 p38 表达的影响[J]. 北京中医药,2016,35(5):411-414.
- [41] 丁珊珊,康洁,张凌媛,等. 二陈汤对脂代谢紊乱小鼠 Cav-1 和 PI3K/AKT 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017,32(1):242-244.

- [42] 石月萍,杨关林. 栝楼薤白半夏汤预处理保护缺血再灌注大鼠心肌 PI3K/Akt 通路机制[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(7):906-908.
- [43] 韩岚,梁杰,张艳艳,等. 桃红四物汤对产后血瘀大鼠血清 NO、子宫组织 VEGF 的表达及对 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(5):1625-1629.
- [44] 吕卓,孙玲玲,林丽珠. 基于 VEGF 相关信号通路研究益气除痰方对缺氧血管新生的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018,45(4):797-800.
- [45] 吴旭彤,朱萱萱,李七一,等. 中药对血管内皮细胞损伤的保护作用的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2011, 29(12):2648-2650.

(收稿日期:2018-06-05 本文编辑:时红磊)