

从 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症理解中医理论“肝令人咳”^{*}

陈 永¹, 乐毅敏², 王光义^{3**}

(1. 复旦大学附属华东医院免疫风湿科 上海 200040; 2. 江西中医药大学岐黄书院 南昌 300040;
3. 贵州医科大学附属医院针灸推拿科 贵阳 550009)

摘 要 2500 多年来,“肝令人咳”这一中医理论一直指导着中医医师的临床实践。本文以 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症为切入点,通过从现代医学对 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶在体内的生成、生理功能、代谢及缺乏所引起的疾病等方面的研究诠释了这一理论的正确性。

关键词 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 肺气肿 慢性阻塞性肺气肿 中性粒细胞弹性蛋白酶 中医理论

doi:10.11842/wst.2016.10.026 中图分类号:R241 文献标识码:A

1963 年,瑞典科学家 Laurell 在他的实验室里对 1 500 份血清标本进行蛋白电泳,发现 5 份 $\alpha 1$ 蛋白带缺失。进一步的探索显示 5 份标本中有 3 份来自年轻的肺气肿患者。此后 Laurell 团队提出了 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症(Alpha 1-Antitrypsin Deficiency, AATD),其主要临床特征:血清电泳显示 $\alpha 1$ 带的某种蛋白缺失、肺气肿(年轻患者),以及 AATD 的遗传易感性。1969 年,Sharp 及其同事发现了 AATD 与肝硬化的关系,他们描述了来自 6 个家庭的 10 例儿童,他们的血清电泳显示 $\alpha 1$ 球蛋白含量显著减少,胰蛋白酶的抑制能力下降^[1]。50 多年以来,关于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶(Alpha 1-Antitrypsin, AAT)和 AATD 的研究非常的深入,包括:AAT 的结构、与底物结合的机制、中性粒细胞弹性蛋白酶、在肝内的积聚机制、AATD 的临床表现、病程发展等。这些现代医学的研究使笔者发现一个有趣的联系:AAT 将肺部疾病(包括 COPD、肺气肿、支气管炎、支气管扩展)和肝脏疾病(包括(黄疸性)肝炎、肝硬化、肝癌)两个系统的疾病紧密的联系在一起。

约 2500 年前,中医典籍《黄帝内经》提出:“五脏六腑皆令人咳,非独肺也”,即说明肺是人体娇嫩的

脏器^[2],其它器官、系统的疾病也可以导致肺部的疾病。肝即是“五脏”之一。中医认为:肝火循经络上犯于肺,熏灼肺脏,火炼津液为痰,痰火交阻,肺气失于宣降而致咳嗽、咯痰,痰出不爽,难以咳出,咳时引胁作痛之特征。肝火犯肺还伴有面红舌干,烦躁易怒,舌边尖红,苔薄黄而干,脉弦数等肝火内蕴之象。本文通过分析 AAT 和 AATD 来认识和理解基于整体观的中医“肝令人咳”这一理论的正确性。

1 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶(AAT)

AAT 主要在肝脏中合成,通过血液循环到达肺脏。肺部的巨噬细胞和支气管上皮细胞亦分泌少量 AAT。尽管其命名为“抗胰蛋白酶”,但事实上 AAT 与中性粒细胞弹性蛋白酶的反应要比其与胰蛋白酶的反应要活跃的多。在正常人体的下呼吸道,AAT 对抗了由中性粒细胞嗜天青颗粒中弹性蛋白酶产生的 90% 以上的弹性纤维溶解作用^[3]。

2 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)

AATD 是常染色体显性遗传病,基因缺陷的发生率为 1/5 000-1/2 000 人口。临床主要表现为肝脏疾病和年轻人肺气肿。AAT 虽然主要由肝脏产生,但其主要功能却是保护肺免受中性粒细胞弹性蛋

收稿日期 2012-06-21

修回日期 2013-10-02

* 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 吕明庄全国名老中医传承工作室,负责人:王光义。

** 通讯作者:王光义,教授,主要研究方向:慢病的整合医学干预。

白酶的蛋白水解作用。AATD 最常见的基因突变是 14q31-32.3 染色体上的 *SERP/NAI* 基因,并发生在 Z 等位基因。这一突变通过在肝细胞潴留积聚的 AAT 分子,导致血清中 AAT 浓度下降。当血清 AAT 浓度低于 $11 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的阈值,则有患肺气肿的风险^[4]。

2.1 流行病学

美国 Cleveland 医院 James 医生认为 AATD 有两个流行病学特点: AATD 是相对比较常见的疾病,而非国内认为的“罕见疾病”;临床医生对 AATD 的认识不足可能会导致明显的不良后果。通过 Hardy-Weinberg 平衡原理,采用间接法进行估测,美国约有 3 万人基因型是 PI^*ZZ ,在世界上 94 个国家(75% 的世界人口)中,约有超过 17 万人基因型是 PI^*ZZ ,超过 100 万人基因型是 PI^*SZ ^{[1]*}。

可见 AATD 的发病率是相当高的,那么为什么只有少数 AAT 缺乏患者被确诊呢? James 医生认为对 AATD 的认识不足是主要原因。例如, Silverman 及其同事对 St. Louis 血库 2 万份捐血标本进行检测,发现 7 名 PI^*ZZ 的 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症患者。假设这 7 名捐血者并无 AATD 的典型/严重的临床表现,据此比例推测 St. Louis 应该有 700 名 PI^*ZZ 。然而,研究者试图通过联系当地医生计数所有的 PI^*ZZ 患者,最后仅确认 28 例。研究说明,只有很少(4%)的 AATD 患者在 St. Louis 确诊^[5]。

2.2 AATD 病理生理机制

AAT 是丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin)超家族的原型。丝氨酸蛋白酶抑制物包括 α_1 -抗胰凝乳蛋白酶、C1 抑制剂、抗凝血酶和神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂。丝氨酸蛋白酶抑制剂构象的 β -折叠部分具有不稳定性,易导致突变和聚合作用,从而导致所谓的丝氨酸蛋白酶抑制剂病变,可表现为两种情况:获得毒性作用,例如:肝硬化与 AAT 积聚、痴呆与神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂积聚;功能缺失,例如肺气肿与 AAT、血栓形成与抗凝血酶。在 PI^*ZZ 患者,聚合作用导致 AAT 在肝细胞潴留,从而导致肝硬化,并失去对抗中性粒细胞弹性蛋白酶(及其他蛋白酶)的作用,也失去了 AAT 的抗炎作用,有发生肺气肿的倾向。AATD 的促炎效应对有感染性疾病的患者不

利。另有研究表明,蛋白酶抑制剂的降低可提高排卵、受孕率,提高精子的活力,以及双胎机率^[1]。

2.3 临床表现

AATD 有明显的发展肺部疾病(例如:肺气肿、支气管扩张)和肝脏疾病(例如慢性肝炎、肝硬化、肝癌)倾向。皮肤病(即脂膜炎)、血管炎(尤其是抗细胞质抗体阳性的血管炎,如 Wegener 肉芽肿病)也比较常见。其它可能与之相关的疾病还包括:肾小球肾炎、乳糜泻、肺癌、结肠癌、膀胱癌、颅内和腹腔动脉瘤、肌纤维发育不良、胰腺炎等。

2.3.1 肺部疾病

与 AATD 相关的肺气肿可有 3 个特点:年轻患者(40-50 岁),全腺泡型,不成比例的肺底部肺气肿(通常肺尖部多见)。在 NHLBI 的研究中,共 1 129 例 AATD 患者表现为,呼吸困难 84%,长期咳嗽 42%,咯痰 46%,气喘伴上呼吸道感染者 76%。AATD 相关的慢性阻塞性肺气肿(COPD)患者与其他原因相关的 COPD 不同,通气状况部分可逆的情况比较常见^[6]。Larsson 首先观察到 216 例 PI^*ZZ 型 AATD 患者中,支气管扩张症发病率为 11.3%,但是 NHLBI 研究仅为 2%^[1]。

2.3.2 肝脏疾病

AATD 相关的肝病包括肝炎、肝硬化和肝癌^{**}。在瑞典的一项筛查中,20 万名新生儿中有 120 名基因型是 PI^*Z ,其中 22 人(18%)随访有肝功能不全的证据,包括梗阻性黄疸(12%)和其它实验室检查的异常(7%)。这些肝功能不全患者进展为肝硬化的危险高达 50%,25% 的患者将在 10 岁以前死亡,2% 的患者在儿童期进展为肝硬化。成年以后,预后较好^[7]。

3 AAT 与“肝令人咳”的关系

AAT 与中性粒细胞弹性蛋白酶等于阴阳的两个方面。中性粒细胞总是存在于肺组织,其嗜天青颗粒中弹性蛋白酶有利于肺组织清除灰尘、参与感染性反应、清除病原体等,这相当于人体的“正气”,属于阳。但是如果没有 AAT 的存在,则它将损伤到自身的肺组织。AAT 属于阴,只有这一对阴阳物质保存一定的比例,避免太过和不及,才能保证肺得到阴

* PI 编码系统 PI, protease inhibitor, 即蛋白酶抑制剂;其后是遗传等位基因,用字母表示在等电位 PH 梯度中,该分子从“A”阳极变异到“Z”,即为缓慢移动变异。

** 典型的基因型特点是肝细胞内产生聚合作用的基因突变,例如等位基因为 Z、Mmalton、Siiyama 等的突变。

液的滋润,发挥正常的功能。

中医理论认为,肺主“肃降”,肺主气司呼吸,以清肃为顺。处肺外,其它脏腑有病(包括肝),也可以传肺,致肺失肃降,气机不利,肺气上逆,导致咳嗽。《症因脉治·肝经咳嗽》节中论析道:“肝经咳嗽之因,木气怫郁,肝火时动,火盛刑金,则为喘咳,或肝经少血,肝气亏损,则木燥火生,亦为喘咳,二者肝经之咳嗽之因也”。肝脏导致咳嗽,称“肝咳”。笔者认为,肺作为娇脏,咳嗽是肺的最典型、常见表现之一。我们可以将“咳嗽”引申为肺部疾病。AAT主要由肝细胞合成,经血液循环到达肺脏,保护肺组织免于中性粒细胞弹性蛋白酶的损伤。本文以AATD这一遗传性疾病为切入点,充分认识“肝令人咳”这一理论的正确性。在AATD患者,一方面由于肝细胞合成了功能缺陷的AAT,不能发挥正常的保护肺组织的功能;另一方面,也可积聚于肝组织,血清中AAT低于 $11\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,导致浓度不足以保护肺组织。

4 小结

“肝令人咳”还有更多的已知和未知机制,例如:肝肺综合征,AAT只是机制之一。另外,用现代医学解释中医理论还有待于更深入的研究。例如《医学衷中参西录·论肺病治法》中提到:“肝中所寄之相火,因肝木横恣,更挟虚热刑肺,于斯上焦顿觉烦热,吐痰始则黏滞,继则腥臭,肋下时或作疼,其脉弦而有力,或弦而兼数,重按不实”。那么肝令人咳为什么开始时粘滞的?这可能与机体缺水有关。为什么继则腥臭?这与现代诊断学观察相符,但是何种物质产生的臭味?舌苔脉象的改变更缺乏相关研究,但是,这也给了现代医学研究的启示。随着医学的发展,中医和西医将会发现越来越多的共性,两种医学体系会真正意义上的结合。

致谢:衷心感谢美国Cleveland医院James K. Stoller教授在 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶分子生物方面的热情指导。

参考文献

- 1 Stoller J K, Aboussouan L S. A review of $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. *Am J Res Critical Care Med*, 2012,185:246-258.
- 2 Chen Y, Han L, Chen R L, *et al.* To understand "Lung as Delicate Zang Viscus" from epidemiology study. *Int J Respir*, 2012,32(5):398-401.
- 3 Stanbury J B, Wyngaarden J B, Frederickson D S. The metabolic basis of inherited disease (5th ed). New York: McGraw-Hill, 1983: 1450-1467.
- 4 Stoller J K, Aboussouan L S. $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. *Lancet*, 2005, 365(9478):2225-2236.
- 5 Silverman E K, Miletich J P, Pierce J A, *et al.* Alpha-1 antitrypsin deficiency: high prevalence in the St. Louis area determined by direct population screen. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140:961-966.
- 6 McElvaney N G, Stoller J K, Buist A S, *et al.* Alpha-1 antitrypsin deficiency registry study group. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest*, 1997, 111:394-403.
- 7 Sveger T. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*, 1976,294:1316-1321.

Understanding the Traditional Chinese Medicinal Theory of “Liver Diseases Can Lead to Cough” from $\alpha 1$ -Antitrypsin Deficiency Syndrome

Chen Yong¹, Le Yimin², Wang Guangyi³

(1. Rheumatologic Department, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

2. Qihuang School, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 300040, China;

3. Acupuncture Department, Affiliated hospital of Guizhou Medical University, Nanchang 550009, China)

Abstract: For over 2500 years, the traditional Chinese medical (TCM) theory of “liver diseases can lead to cough” has been applied to TCM clinical practice. By the analysis of the production, physiological functions, metabolism and diseases caused by deficiency of $\alpha 1$ -antitrypsin, this paper attempts to verify the truth of the theory.

Keywords: $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, neutrophil elastase, traditional Chinese medical theory

(责任编辑:朱黎婷,责任译审:朱黎婷)