

·肺系疾病证治体系的创建与应用·

# 伏毒损络与细胞自噬在肺间质纤维化发病过程中的相关性探讨

马鑫来<sup>1</sup>, 张 阳<sup>2</sup>, 张 伟<sup>2</sup>

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

**[摘要]** 细胞自噬有助于实现细胞自我修复并维持细胞内环境的平衡, 在细胞生长、增殖、衰老和凋亡等过程中发挥着至关重要的作用, 可以调控多种作用于肺间质纤维化(PF)的细胞因子, 并且这些调控作用与PF的发生发展密切相关。中医伏毒损络病机观在指导中医药延缓PF进展方面具有显著优势, 文章以中医学伏毒理论为指导, 结合现代临床及科学研究, 分析伏毒在PF发展中的作用。从伏毒论治PF可达到延缓其进展的目的, 而干预细胞自噬的表达过程也可一定程度上延缓其病情的发展, 从而猜测中医伏毒理论与细胞自噬存在一定相关性。

**[关键词]** 细胞自噬; 伏毒; 肺络; 肺痿; 肺间质纤维化

**[中图分类号]** R256.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0257-358X(2025)06-0620-05

**DOI:** 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.06.003

## Exploration on the Correlation Between Latent Toxins Damage the Collaterals and Cellular Autophagy in the Pathogenesis of Pulmonary Interstitial Fibrosis

MA Xinlai<sup>1</sup>, ZHANG Yang<sup>2</sup>, ZHANG Wei<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

**Abstract** Cellular autophagy helps to achieve cellular self-repair and maintain the balance of the intra-cellular environment and it plays a crucial role in processes such as cell growth, proliferation, senescence and apoptosis. It can regulate a variety of cytokines acting on pulmonary interstitial fibrosis (PF), and these regulatory effects are closely related to the occurrence and development of PF. The pathogenesis theory of

latent toxins damaging collaterals in traditional Chinese medicine (TCM) has significant advantages in guiding TCM to delay the progression of PF. This article, guided by the theory of latent toxins in TCM and combined with modern clinical and scientific researches, analyzes the role of latent

**[收稿日期]** 2024-08-21

**[基金项目]** 山东省自然科学基金项目(编号:ZR2021LYZ031)

**[作者简介]** 马鑫来, 2022 年硕士研究生, 研究方向: 呼吸系统疾病的中西医结合临床研究。

**[通信作者]** 张伟, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事呼吸系统疾病的中西医结合临床研究。邮箱: huxizhijia@126.com。

toxins in the development of PF. Treating PF based on the theory of latent toxins can achieve the goal of delaying its progression, and interfering with the expression process of autophagy in cells can also delay the development of the disease to a certain extent. Thus, it is speculated that there is a certain correlation between the theory of latent toxins in TCM and cellular autophagy.

**Keywords** cellular autophagy; latent toxins; lung collaterals; lung impotence; pulmonary interstitial fibrosis

细胞自噬是各种细胞应激条件下诱导的一种程序化细胞内降解过程,可消除受损的细胞成分,防止细胞损伤,对细胞衰老代谢的调控和细胞内环境稳态的维持具有至关重要的作用<sup>[1-2]</sup>。细胞自噬可以分为微自噬、分子伴侣介导的自噬和巨自噬三种形式,其中以巨自噬的作用最为显著。在巨自噬过程中,双膜囊泡(自噬体)吞噬部分细胞质物质,与溶酶体融合,使单膜自噬体释放到溶酶体腔中,随后降解隔离的大分子和受损的细胞器,这种形式的自噬可以在与溶酶体融合进入裂解室之前完全吞噬目标物质<sup>[3-5]</sup>。近年发现,细胞自噬在多种肺脏疾病进展过程中发挥重要作用,包括肺间质纤维化(PF)、慢性阻塞性肺疾病、肺恶性肿瘤、急性肺损伤等<sup>[6]</sup>。研究表明,中医药可双向调控细胞自噬,发挥其修复损伤和保护细胞作用<sup>[7]</sup>。本文对中医学伏毒在PF中潜在致病机制相关理论进行阐述,将细胞自噬与伏毒学说相联系,旨在探讨细胞自噬、伏毒、PF之间的相关性,为中西医结合抗PF发展提供理论支持。

## 1 伏毒学说与细胞自噬

### 1.1 伏毒概述

伏毒即“邪伏于内而日久成毒”。究其原委,“伏”者,隐匿也,所谓伏邪,乃蛰伏于体内而不即显的病邪。“毒”的概念,出自《素问·生气通天论》“苛毒”一语,乃邪气蕴结不解之称,故邪之甚者谓之“毒”。伏毒之名可追溯至王叔和《脉经·热病生死期日证》“热病……伏毒伤肺中脾者死;热病……伏毒伤肝中胆者死;热病……伏毒在肝腑足少阳者死”<sup>[8]</sup>的论述。由此可见,伏毒致病即邪气蛰藏体内,深伏潜匿,正气渐亏,遇诱引触,发时始显。伏毒虽病因复杂,然概言之不外乎内、外两端,既可外受,亦可内生,抑或二者相因致病<sup>[9]</sup>。外感多因六淫侵袭,淫邪内犯不出而蕴结成毒;内生之变则主要因为邪犯日

久,五脏六腑失和、气血阴阳失调所致的湿、热、火等内生邪气及瘀血、痰饮、热毒等有形实邪在体内生成并蓄积不化,蛰伏于脏腑经络,暗耗气血<sup>[10]</sup>。肺痿之机,多虚多瘀,且毒愈深,气愈虚,虚渐甚,邪愈恋,正愈败<sup>[11]</sup>。因虚致瘀,瘀久愈虚,虚瘀互结,伏毒渐生。故伏毒隐匿、缠绵、暗耗、多端、难治,复杂的致病特点与PF初时伏而不发,发时症状反复、迁延难愈的特点类似,因此伏毒相关理论适用于PF的病机探索。

### 1.2 伏毒理论与细胞自噬的联系

所谓“邪之所凑,其气必虚”(《素问·评热病论》),亦有描述“正气不足,而后邪气踞也”(《医宗必读》),伏毒致病总以正气亏虚、脏腑失和为前提。在机体的生理活动过程中,阴阳达到动态平衡,即能保证正常生理功能的实现。《素问·六微旨大论》曰:“气有胜复,胜复之作,有德有化。”所谓“气有胜复”,即气的克制与反克制。细胞自噬清除折叠错误的蛋白质、亚细胞器的过程,为“胜”,为细胞的凋亡,属阴;细胞自噬通过降解受损物质为细胞提供能量的过程,为“复”,属阳<sup>[12]</sup>。因此,细胞自噬机制的有序进行,需以气化为前提,以阴阳为动力。阳化气功能不足或阴成形功能太过,均可导致精微物质输布失司而停聚体内,使痰、湿、瘀、毒等病理产物久蕴体内而成伏毒<sup>[13]</sup>。

细胞自噬发挥其调控机体稳态的作用,可看作机体对正虚邪实做出的调控反应。自噬过程中体内受损成分被降解成更精微的物质以作为机体内反应的底物,为机体推动各种反应提供能量<sup>[14]</sup>。这种利用代谢产物实现能量转化的过程与中医理论中气化的过程相似。伏毒产生于正虚邪盛之时,初期正气未衰,细胞自噬对于伏毒的控摄得当,则邪气不显,因而伏而不发;随着疾病进展,正气渐耗,细胞自噬功能失司、脏腑阴阳失衡,伏毒无以控摄,则发时始

显,此时表现为正虚邪盛之象。如在正常肺组织中,自噬主要作为一种细胞保护机制,可以降低细胞发生氧化应激和过氧化损伤的可能性,保持细胞内稳态、抑制细胞凋亡,从而抑制纤维化的进展。而在肺脏的纤维化过程中,肌成纤维细胞的活化可以通过成纤维细胞的自噬来获得能量,从而加速肺纤维化的进程。由此可见,绝对的或相对的自噬不足或自噬过度与各种疾病的发病和发展有关,这与正虚和(或)邪实导致机体阴阳失衡而发病有类似之处<sup>[15]</sup>。

## 2 细胞自噬与PF之间的关系

PF归属于中医学肺痹、肺痿范畴,是一种慢性、进行性和不可逆的间质性肺疾病。成纤维细胞的激活、炎症细胞浸润、氧化应激、上皮-间充质转化、细胞外基质的过度沉积都能够介导PF的发生和发展<sup>[16]</sup>。细胞自噬在上述PF的形成过程中涉及多个环节,以延缓多种因素导致的纤维化发展<sup>[17]</sup>。

### 2.1 细胞自噬对PF过程相关因素的影响

转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )广泛参与多种器官纤维化的发展,是与肺纤维化发病机制有关的主要细胞因子<sup>[18]</sup>。TGF- $\beta$ 可以通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)通路激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,从而诱导自噬相关基因信使核糖核酸(mRNA)的表达,引起细胞自噬体的聚集。而mTOR通过调节蛋白质合成和其他生物合成过程促进细胞生长和存活,同时限制自噬介导的分解代谢<sup>[19-20]</sup>。因此TGF- $\beta$ 可以同时激活和抑制细胞自噬。细胞自噬是血管内皮细胞氧化应激损伤的重要病理改变,且氧化应激与细胞自噬之间存在正反馈机制,线粒体来源的活性氧(ROS)是自噬中的重要信号分子,在促进自噬相关的细胞凋亡过程中发挥调节作用<sup>[21]</sup>。线粒体自噬可由线粒体氧化应激诱导,是一种选择性的自噬形式,可定向清除功能失调的线粒体,以便其被分解再利用。这不仅可清除因氧化应激引起的受损线粒体,还能促进新线粒体的合成,对维持细胞内稳态至关重要<sup>[22]</sup>。ROS是PF的发病机制之一,线粒体产生的ROS可能会促进纤维化进程。此外,有研究表明,TGF- $\beta$ 不仅可促进ROS的产生,潜伏的TGF- $\beta$ 也可以通过氧化应激被激活<sup>[23]</sup>。

在多种肺组织细胞损伤中都发现了自噬的介导。光气暴露大鼠肺损伤模型中,细胞自噬可缓解氧化还原平衡紊乱,缓冲肺细胞组织损伤<sup>[24]</sup>。在PF过程中,多种炎症因子可介导其发展。有研究表明,自噬导致TGF- $\beta$ 和促炎细胞因子分泌减少,从而进一步降低了炎症细胞浸润和胶原蛋白的沉积,从而延缓其对PF的诱导<sup>[25]</sup>。随着I型、III型胶原物质为代表的细胞外基质的过度沉积,纤维化进程加快,细胞自噬这种“自食”式的细胞内稳态系统,可以将组织中生成的过量物质传递到溶酶体中,减缓肺组织中胶原物质的过度沉积,从而实现其分解再利用以维持组织的新陈代谢。

### 2.2 细胞自噬在PF过程中的双向调节作用

PF的发生与相关细胞因子的过度激活密切相关。细胞自噬作为一种细胞更新的保守进化过程,其调控机制错综复杂,涉及多种信号通路和细胞因子的调节。细胞自噬对组织细胞具有保护作用,但在相关细胞因子的不断刺激下,被过度激活的自噬也促进了细胞凋亡,因而不可避免地伴有纤维化的改变<sup>[26]</sup>。有研究表明,在其他器官(如肾脏、心脏和肝脏)的纤维化过程中有自噬减少的趋势,超水平自噬可以促进纤维化进程<sup>[27]</sup>。因此,细胞自噬在PF进程中有双向作用,处于基础水平时具有保护肺组织的作用,而在PF晚期阶段,自噬过度则会加剧肺组织的损伤。

## 3 PF-伏毒理论依据

伏毒具有隐匿、迁延、消耗、难治的致病特点,正气亏虚、气化失司、阴阳失调是其病理基础,且由痰、湿、瘀、毒痼结于肺络进一步导致病情的进展。伏毒初起匿伏潜藏,能入脏腑、达经络、遍周身,又因伏毒可外受,亦可内生,使之内外胶结,缠绵难治。初起虽隐匿无形,然并非按而不动,常窥五脏之气、盗六腑之精,终致气血津液亏耗,肺络失养而病情迁延,渐至危笃。PF的形成与进展,是伏毒痰、湿、瘀、毒的蓄积过程。虚是发病之始端,痰、湿、瘀、毒既是致病因素,又作为其病理产物蓄积于体内。叶天士提出“久病入络”之说,将病程较长、病势复杂、迁延难愈的疾病归属络病范畴<sup>[28]</sup>。PF初起本虚,外邪侵

袭,阻滞气机,津液停聚,凝为水湿,水湿日久,蕴结成毒。虽湿为阴邪,伏于体内,郁久化热,耗煎阴津,炼液为痰。痰湿等病理产物伏于体内,或损肺络,或阻生瘀,渐致正气更亏,脏气渐衰。痰、湿、瘀、毒胶结,伏毒蕴生,“败瘀浊痰混处经络”,而致肺络受损,病久伏毒渐甚,暗耗气血,阴损及阳,肺络郁滞,终致肺之阴阳两败。伏毒致病,多始于微而成于著,始于五脏而极于经络。从隐匿、漫散到扩张之势,与PF的病程改变极为相似。《灵枢·百病始生》言“虚邪之中人也,始于皮肤……留著于脉,稽留而不去,息而成积,或著孙脉,或著络脉”,阐明邪毒久伏,侵及络脉,渐而成积的病理改变,指出疾病是伏毒内侵损及络脉的过程。随着PF的进展,伏毒之象渐显,或外感诱触,或内生而发,缠绵难去,肺虚络损,迁延难愈。

#### 4 细胞自噬-伏毒-PF的相关性

现代研究认为,自噬在一定程度上虽能保护肺脏,但其表达失调仍不可避免地引起PF进展。这可能与PF进展过程中的氧化应激、炎症细胞浸润、相关细胞因子激活及细胞外基质的过度沉积有关。这促使自噬功能由基础水平逐渐向超水平表达转化,进一步干扰细胞自噬调控机体稳态的作用<sup>[29]</sup>。微观层面上,引发PF进展的痰、湿、瘀、毒等伏毒正是细胞自噬功能失衡导致的衰老死亡的细胞成分、有缺陷的大分子、受损的蛋白质成分和细胞因子、炎症因子等蓄积体内的体现。

PF发病以肺虚为本,瘀血、痰浊、湿毒为标。有形实邪痼结肺络是肺络虚损、气化失司的产物,是PF发病的关键,而细胞自噬调控自降解途径清除组织内聚集“废物”与痰、湿、瘀、毒的代谢过程类似。PF肺体本虚,阴阳失衡,卫外不固,又加重了疾病的易感性。《金匮要略心典》云:“痿者,如草木之萎而不荣。”<sup>[30]</sup>机体正气亏虚,细胞自噬所体现的气化功能失调,无法清除机体蓄留日久的伏毒产物,进而使机体长期介于正虚邪恋、阴阳失序的状态。而“至虚之处,便是留邪之地”,因此极易由伏毒再度引触,从而形成PF迁延难治的临床特点<sup>[31]</sup>。细胞自噬、伏毒、PF三者之间联系密切,细胞自噬功能失调,不能有效降解组织内损伤成分,伏毒郁积于内而无以清除,胶

着于肺络,致肺络受损,微型痼痕渐生,终致肺脏衰败<sup>[32]</sup>。因此,肺虚气化不利,有形实邪郁阻肺络是自噬失调的基础,痼结日久、微型痼痕渐生是自噬失序的表现。故伏毒损络与自噬失调在PF病程中密切相关。

#### 5 结束语

肺体亏虚,气化不利,痰湿瘀毒胶结,伏毒困阻肺络而致PF发生发展。细胞自噬在PF发展进程中发挥着至关重要的作用,自噬不足则体内代谢废物无以降解再利用,与肺虚气化不利、内生邪毒郁结交滞相符合。文章以细胞自噬和PF相关细胞因子为切入点,就伏毒损络探讨PF发生发展的病因病机。从伏毒论治PF可达到延缓其进展的目的,而干预细胞自噬的表达过程也可一定程度上延缓其病情的发展,从而认为中医伏毒理论与细胞自噬存在一定相关性。目前没有确凿的证据证明细胞自噬、伏毒和PF三者之间的关系,通过将中医学伏毒损络病机观与细胞自噬失调致PF发展的发病机制、疾病进展相对比,旨在验证这三者之间的相关性,为PF的发病机制和潜在治疗方向提供新的见解。

#### [参考文献]

- [1] SHINTANI T, KLIONSKY D J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword [J]. *Science*, 2004, 306(5698):990-995.
- [2] JIA J, ABUDU Y P, CLAUDE-TAUPIN A, et al. GALECINS control MTOR and AMPK in response to lysosomal damage to induce autophagy [J]. *Autophagy*, 2019, 15(1):169-171.
- [3] LAMB C A, YOSHIMORI T, TOOZE S A. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(12):759-774.
- [4] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. *Cell*, 2011, 147(4):728-741.
- [5] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6):349-364.
- [6] 宋文沁, 黄亚医, 夏中元. 线粒体自噬及其在肺脏疾病中的作用研究进展 [J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(10):1367-1369.

- [7] 王蓓蕾. 基于自噬调节上皮-间质转化探讨肺痿冲剂治疗肺纤维化机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
- [8] 王叔和. 脉经[M]. 太原:山西科学技术出版社,2019:142.
- [9] 周仲瑛. 伏毒新识[J]. 世界中医药,2007,2(2):73-75.
- [10] 陈凤,张伟,杨公涛. 基于细胞自噬论伏毒的微观机制及在特发性肺纤维化中的作用[J]. 世界中医药,2021,16(18):2742-2746.
- [11] 张伟. “瘀毒”理论指导下不同肺系疾病诊疗思路[J]. 山东中医杂志,2025,44(1):17,18-23.
- [12] 侯媛,杨生,韩烁,等. 基于“气化理论”探讨细胞自噬在特发性肺纤维化中的作用[J]. 北京中医药大学学报,2021,44(11):1039-1043.
- [13] 李芊芊,张伟. 从伏毒论治肺癌[J]. 天津中医药大学学报,2019,38(2):126-129.
- [14] 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.
- [15] 冉静纯,赵唯含,王捷虹,等. 从细胞自噬探讨“毒瘀交阻”的微观机制及其在胃癌前病变中的应用[J]. 中华中医药学刊,2019,37(12):2894-2896.
- [16] KING T E J R, PARDO A, SELMAN M. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Lancet,2011,378(9807):1949-1961.
- [17] RACANELLI A C, KIKKERS S A, CHOI A M K, et al. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease[J]. Autophagy,2018,14(2):221-232.
- [18] FERNANDEZ I E, EICKELBERG O. The impact of TGF- $\beta$  on lung fibrosis: from targeting to biomarkers[J]. Proc Am Thorac Soc,2012,9(3):111-116.
- [19] DING Y, KIM S L, LEE S Y, et al. Autophagy regulates TGF- $\beta$  expression and suppresses kidney fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction[J]. J Am Soc Nephrol,2014,25(12):2835-2846.
- [20] CAYO A, SEGOVIA R, VENTURINI W, et al. mTOR activity and autophagy in senescent cells, a complex partnership[J]. Int J Mol Sci,2021,22(15):8149.
- [21] SCHERZ-SHOVAL R, ELAZAR Z. ROS, mitochondria and the regulation of autophagy[J]. Trends Cell Biol,2007,17(9):422-427.
- [22] LU Y, LI Z, ZHANG S, et al. Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. Theranostics,2023,13(2):736-766.
- [23] JAIN M, RIVERA S, MONCLUS E A, et al. Mitochondrial reactive oxygen species regulate transforming growth factor- $\beta$  signaling[J]. J Biol Chem,2013,288(2):770-777.
- [24] 郭晓洁,刘鹏晖,龙子,等. 氧化应激致自噬在光气诱导的急性肺损伤中的作用[J]. 癌变·畸变·突变,2023,35(5):325-333,340.
- [25] 李叶,孟伟明,赵雪梅. 鸡内金提取物通过调节肺泡巨噬细胞自噬水平减轻尘肺大鼠肺间质纤维化的机制[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(8):792-796.
- [26] 黄伟,罗富里,沈金峰,等. 初探“细胞自噬-伏毒-肾间质纤维化”相关性假说[J]. 中华中医药杂志,2020,35(1):264-266.
- [27] ARAYA J, KOJIMA J, TAKASAKA N, et al. Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2013,304(1):L56-L69.
- [28] 魏聪,贾振华,常丽萍. 中医络病学科研究回顾与展望[J]. 中医杂志,2015,56(22):1971-1975.
- [29] 张洪,陆皓,朱伟嵘. 中药复方调控自噬的作用与机制研究进展[J]. 中成药,2018,40(1):152-158.
- [30] 尤在泾. 金匱要略心典[M]. 北京:中国中医药出版社,2009:1.
- [31] 赵圆圆,郭静,王飞. 基于伏邪理论刍议特发性肺纤维化[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(9):71-74.
- [32] 苏健,张伟. 基于肺络癥瘕聚散理论探讨特发性肺间质纤维化的病机及治疗[J]. 中医杂志,2021,62(11):947-950,970.