

出生年干支运气与肝细胞核因子-1β-血管紧张素转换酶2-基质γ-羟基谷氨酸蛋白通路血清表达水平的关联性研究

A study on the correlation between Yunqi at birth and expression levels of HNF-1β - ACE2 - MGP pathway

晏 涵¹ 朱红俊^{2*} 胡小海¹ 高敬如¹ 姚元春¹ 周春刚² 徐 辰²

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京, 210000; 2. 南京中医药大学无锡附属医院, 江苏 无锡, 214000)

中图分类号: R226 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2022) 14-0027-05

【摘要】目的: 探讨血清肝细胞核因子-1β (Hepatocyte Nuclear Factor 1β, HNF-1β) - 血管紧张素转换酶2 (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2) - 基质γ-羟基谷氨酸蛋白 (Matrix Gamma Hydroxyglutamate Protein, MGP) 通路与健康人群出生时干支运气的相关性。方法: 按照随机数字表法, 收集2021年1-2月体检的健康人群64例, 通过酶联免疫吸附测定法检测血清中HNF-1β、ACE2、MGP浓度。结果: 血清ACE2水平在男性体内低于女性, 且与年龄呈负相关; 出生年是丁干, 火行, 丑、卯、辰、巳、酉支以及阳明、太阴、太阳司天的人群的血清ACE2水平较低; 出生年是戊、庚、壬干, 子、申支, 水行, 及少阴、少阳、厥阴司天人群的血清ACE2较高 (P < 0.05)。出生年是水运、寅、午、酉、戌支人群血清MGP水平较高, 出生年是金运、申、丑、亥支人群的血清MGP水平较低 (P < 0.05)。HNF-1β与MGP呈正相关, ACE2与MGP呈负相关 (P < 0.05)。结论: 出生年干支运气会影响HNF-1β-ACE2-MGP通路的指标水平, 初步揭示了运气学说的科学性。

【关键词】五运六气; 天干地支; 肝细胞核因子1β; 血管紧张素转换酶2; 基质γ-羟基谷氨酸蛋白

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between the expression levels of HNF-1β - ACE2 - MGP pathway and Yunqi at birth (出生时干支运气) of healthy people. Methods: According to the random number table method, and 64 healthy people who underwent physical examination from January to February 2021 were collected, and the concentrations of HNF-1β, ACE2, and MGP in serum of them were detected by enzyme-linked immunosorbent assay method. Results: Serum ACE2 levels in men were lower than women, and were negatively correlated with age. The serum ACE2 levels in the population of patients who were born in years of Dinggan (丁干), Huoxing (火行), the earthly branches (地支) of Chou (丑), Mao (卯), Chen (辰), Si (巳), and You (酉), the Sitian (司天) of Yangming (阳明), Taiyin (太阴), and Taiyang (太阳) were lower. And serum ACE2 levels were higher in people born in years of the Heavenly stems (天干) of Wu (戊), Gen (庚), Ren (壬), the earthly branches of Zi (子) and Shen (申), Shuixing (水行), the Sitian of Shaoyin (少阴), Shaoyang (少阳), and Jueyin (厥阴) (P<0.05). The serum MGP levels in people born in the years of Shuiyun (水运), the earthly branches of Yin (寅), Wu (午), You (酉), and Xu (戌) were higher. And the serum MGP levels in people born in years of Jinyun (金运), the earthly branches of Shen, Chou, and Hai (亥) were lower (P<0.05). The serum HNF-1β level is positively correlated with MGP level, and serum ACE2 level is negatively correlated with MGP level (P<0.05). Conclusion: Yunqi at birth can affect the related indicator levels of HNF-1β-ACE2-MGP pathway, which preliminarily reveals the scientificity of the Yunqi theory.

【Keywords】Five elements and six natural factors; Heavenly stems and earthly branches; Hepatocyte nuclear factor-1β; Angiotensin converting enzyme 2; Matrix gamma hydroxyglutamate protein

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.14.007

五运六气学说(简称运气学说)是中医理论的重要组成部分之一,是中医辨证施治思想的渊源^[1]。目前运气学的研究多集中于理论及运气与疾病发生等客观现象的研究^[2],对其人体内客观机制的相关指标研究很少。深入研究运气学说的科学机制对中医理论及临床的创新、发展意义重大。肝细胞核因子(Hepatocyte Nuclear Factor 1β, HNF-1β)、血管紧张素转换酶2(Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2)、基质γ-羟基谷氨酸蛋白(Matrix Gamma Hydroxyglutamate Protein, MGP)的体内表达水平对心血管疾病的发生、发展具有重要影响,因此,文章基于HNF-1β-ACE2-MGP通路研究了其与正常人群出生年干支运气的关联性,发现了有价值的结果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照随机数字表法纳入2021年1-2月在南京中医药大学无锡附属医院体检中心体检的无锡本地健康人群64例,男性31例,女性33例,年龄23~76岁,平均年龄(46.7±14.6)岁。记录姓名、性别、年龄、出生日期、血压等,按照出生时间确定天干、地支、年运、司天等,并进行分组。

本项目通过了南京中医药大学无锡附属医院伦理委员会同意(伦理审查批件号:2018011723)。

1.2 纳入标准

(1) 出生并长期生活在无锡地区的健康体检人群。健康人群诊断标准: ①通过详细问诊, 排除现患循环、呼吸、泌尿、消化等各系统疾病; ②南京中医药大学无锡附属医院全身体检检查结果全部在正常范围内。同时满足这两个条件者判断为健康人群。(2) 年龄、性别不限。(3) 同意入组, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1) 不同意或无能力决定是否参加本项目者; (2) 合并心、脑、肺、肝、肾和造血系统、风湿等严重原发性疾病者; (3) 精神病患者; (4) 妊娠、备孕期、哺乳期妇女; (5) 恶性肿瘤患者。

1.4 方法

1.4.1 天干地支运气学分组方法

五行分组方法。《素问·藏气法时论篇》:“五行者, 金木水火土也。”“肝主春”“其曰甲乙”;“心主夏”“其曰丙丁”;“脾主长夏”“其曰戊己”;“肺主秋”“其曰庚辛”;“肾主冬”“其曰壬癸”。根据条文, 定义出生年干中甲乙为木、丙丁为火、戊己为土、庚辛为金、壬癸为水, 进行天干合五行的分组。

岁运的五运分组方法。《素问·天元纪大论篇》:“甲己之岁, 土运统之; 乙庚之岁, 金运统之; 丙辛之岁, 水运统之; 丁壬之岁, 木运统之; 戊癸之岁, 火运统之。”根据条文, 定义出生年干甲己为土、乙庚为金、丙辛为水、丁壬为木、戊癸为火, 进行天干合五运的分组。

司天运气分组方法。《素问·五运行大论篇》:“子午之上, 少阴主之; 丑未之上, 太阴主之; 寅申之上, 少阳主之; 卯酉之上, 阳明主之; 辰戌之上, 太阳主之; 巳亥之上, 厥阴主之。”根据条文, 定义出生年支子午为少阴, 丑未为太阴, 寅申为少阳, 卯酉为阳明, 辰戌为太阳, 巳亥为厥阴, 进行地支合司天运气的六气分组。

1.4.2 血清 HNF-1β、ACE2、MGP 水平测定方法

清晨空腹采用干燥、含促凝剂的真空管(上海力因精准医疗产品有限公司)抽取肘静脉血 5 mL, 在室温状态下静置 2 h, 使用白洋 BY-L6000 高速离心机离心处理, 取上清置于无菌 EP 管中, 在 -80 °C 冰箱内冻存。所有标本收集完毕后, 使用酶联免疫吸附测定试剂盒(ACE2: 美国 rapidbio 公司, 批号 20201015; HNF-1β 与 MGP: 合肥跃亚生物科技有限公司, 批号 20210113)检测血清 ACE2、HNF-1β、MGP 水平。严格按照试剂盒说明书检测流程一次性完成, 避免血清的反复冷冻。

1.4.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行资料分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 对比 HNF-1β-ACE2-MGP 通路的性别差异应用独立样本双尾 Student-t 检验; HNF-1β-ACE2-MGP 通路 with 年龄、血清 HNF-1β、ACE2、MGP 及糖类抗原 125 (CA125) 的相关性研究应用 Pearson 相关分析及单因素 Logistic 回归线性估计; 利用单因素方差分析比较 HNF-1β-ACE2-MGP 通路在年干支运气不同组间浓度的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HNF-1β-ACE2-MGP 通路的性别差异

2.1.1 血清 HNF-1β、MGP 水平

血清 HNF-1β、MGP 水平和性别无关 ($P > 0.05$)。

2.1.2 血清 ACE2 水平

正常人群血清 ACE2 的性别差异有统计学意义, 男性的血清 ACE2 水平低于女性, 差异有统计学意义 ($t = -2.178, P = 0.033$)。见表 1。

表 1 正常人群血清 HNF-1β、ACE2、MGP 浓度的性别差异 ($\bar{x} \pm s$)

性别	例数	HNF-1β/ (ng/L)	ACE2/ (ng/L)	MGP/ (ng/L)
男	31	88.03±27.86	28.45±6.89	175.37±69.45
女	33	86.65±31.77	32.02±6.31	171.91±65.98

注: HNF-1β 为肝细胞核因子; ACE2 为血管紧张素转换酶 2; MGP 为基质 γ - 羧基谷氨酸蛋白。

2.2 HNF-1β-ACE2-MGP 通路 with 年龄的相关性

2.2.1 血清 HNF-1β、MGP 水平

血清 HNF-1β、MGP 水平 with 年龄无相关性 ($P > 0.05$)。

2.2.2 血清 ACE2 水平

血清 ACE2 与年龄呈负相关性 ($r = -0.410, P = 0.001$)。见图 1。

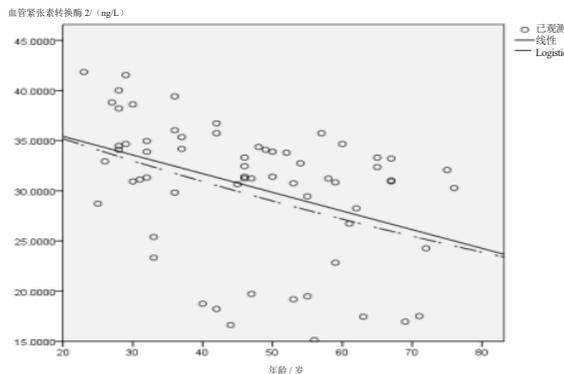


图 1 正常人群血清中血管紧张素转换酶 2 水平 with 年龄的负相关性

2.2.3 不同年龄段的 ACE2 水平

不同年龄段之间 ACE2 水平差异显著 ($F = 3.539, P = 0.007$)。20 ~ 29 岁的血清 ACE2 水平高于 40 ~ 49 岁、50 ~ 59 岁、60 ~ 69 岁、70 ~ 79 岁 ($P < 0.05$); 30 ~ 39 岁的血清 ACE2 水平高于 70 ~ 79 岁 ($P = 0.039$); 差异有统计学意义。见表 2。

表 2 不同年龄段 with HNF-1β、ACE2、MGP 的组间差异 ($\bar{x} \pm s$)

年龄段	例数	HNF-1β/ (ng/L)	ACE2/ (ng/L)	MGP/ (ng/L)
20 ~ 29 岁	10	79.36±32.11	36.53±4.23	173.47±99.37
30 ~ 39 岁	13	93.87±37.84	32.65±4.69 ²⁾	141.26±45.67
40 ~ 49 岁	14	94.64±28.39	28.90±7.17 ¹⁾	183.59±61.54
50 ~ 59 岁	13	81.36±25.40	28.20±6.66 ¹⁾	183.29±63.03
60 ~ 69 岁	10	89.73±25.47	28.50±6.40 ¹⁾	190.72±61.39
70 ~ 79 岁	4	76.16±28.81	26.04±6.59 ¹⁾	137.30±30.41

注: HNF-1β 为肝细胞核因子; ACE2 为血管紧张素转换酶 2; MGP 为基质 γ - 羧基谷氨酸蛋白。与 20 ~ 29 岁比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与 70 ~ 79 岁比较, ²⁾ $P = 0.039$ 。

2.3 出生时年干、岁运、五行的 HNF-1β-ACE2-MGP 通路的差异

2.3.1 年干 with 血清 ACE2 水平

不同出生年的年干间 ACE2 水平有差异 ($F = 3.258,$

$P = 0.003$); 出生在丁干年人群的血清 ACE2 水平低于戊、庚、壬干年 ($P = 0.038, 0.013, 0.010$)。见表 3。而血清 HNF-1 β 、MGP 年干间表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 不同出生年的年干间血清 HNF-1 β 、ACE2、MGP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

年干	例数	HNF-1 β / (ng/L)	ACE2/ (ng/L)	MGP/ (ng/L)
甲	11	84.73 \pm 44.19	31.03 \pm 7.43	196.29 \pm 86.41
乙	6	70.46 \pm 22.88	30.81 \pm 1.65	131.97 \pm 30.99
丙	4	76.34 \pm 20.40	25.64 \pm 8.15	230.71 \pm 60.06
丁	5	103.13 \pm 42.75	21.93 \pm 3.43	190.63 \pm 42.44
戊	11	94.13 \pm 27.87	32.02 \pm 6.18 ¹⁾	183.94 \pm 85.96
己	1	114.40	17.52	104.99
庚	6	101.49 \pm 30.81	33.44 \pm 2.972 ¹⁾	157.61 \pm 42.09
辛	4	95.24 \pm 1.80	25.16 \pm 8.57	204.52 \pm 28.93
壬	8	78.45 \pm 25.74	35.20 \pm 5.70 ¹⁾	153.80 \pm 75.46
癸	8	83.49 \pm 17.08	31.28 \pm 4.96	138.06 \pm 25.37

注: HNF-1 β 为肝细胞核因子; ACE2 为血管紧张素转换酶 2; MGP 为基质 γ -羧基谷氨酸蛋白。与丁干年比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3.2 岁运与血清 MGP 水平

出生于水运年的血清 MGP 水平显著高于其他四运年, 其中水运与金运的差异有统计学意义 ($P = 0.001$)。见表 4。岁运之间血清 ACE2、HNF-1 β 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 不同出生年于五运间血清 HNF-1 β 、ACE2、MGP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

五运	例数	HNF-1 β / (ng/L)	ACE2/ (ng/L)	MGP/ (ng/L)
木运	13	87.94 \pm 33.94	30.10 \pm 8.25	167.97 \pm 65.34
火运	19	89.40 \pm 23.68	31.71 \pm 5.56	164.63 \pm 69.98
土运	12	87.70 \pm 42.71	29.90 \pm 8.09	188.69 \pm 86.50
金运	12	85.98 \pm 30.53	32.13 \pm 2.67	144.79 \pm 37.69 ¹⁾
水运	8	83.43 \pm 18.29	25.43 \pm 7.80	219.07 \pm 48.04

注: HNF-1 β 为肝细胞核因子; ACE2 为血管紧张素转换酶 2; MGP 为基质 γ -羧基谷氨酸蛋白。与水运年比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3.3 五行与血清 ACE2 水平

不同五行属性年干之间 ACE2 水平具有显著性差异 ($F = 3.613, P = 0.011$); 其中水行年的血清 ACE2 水平显著高于火行年 ($P = 0.010$)。见表 5。五行之间血清 HNF-1 β 、MGP 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5 出生年干不同五行属性血清 HNF-1 β 、ACE2、MGP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

五行	例数	HNF-1 β / (ng/L)	ACE2/ (ng/L)	MGP/ (ng/L)
木	17	79.02 \pm 36.81	30.95 \pm 5.95	173.59 \pm 77.27
火	9	89.73 \pm 34.59	23.79 \pm 6.21 ¹⁾	210.67 \pm 53.38
土	12	95.97 \pm 27.14	30.82 \pm 7.23	177.36 \pm 85.07
金	10	99.41 \pm 24.58	30.13 \pm 6.91	176.37 \pm 43.01
水	16	80.97 \pm 21.26	33.24 \pm 5.54	145.93 \pm 54.99

注: HNF-1 β 为肝细胞核因子; ACE2 为血管紧张素转换酶 2; MGP 为基质 γ -羧基谷氨酸蛋白。与水行年比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 HNF-1 β -ACE2-MGP 通路与年支、岁气的相关性

2.4.1 年支与血清 ACE2 表达水平

不同年支间血清 ACE2 表达水平差异具有统计学意义 ($F = 2.188, P = 0.029$), 其中出生年年支为子的血清 ACE2

表达水平高于卯、辰、巳、酉年支 ($P = 0.021, 0.022, 0.027, 0.036, 0.044$); 年支为申的血清 ACE2 表达水平高于丑、卯、辰年支 ($P = 0.032, 0.002, 0.038$); 差异均具有统计学意义。见表 6。

2.4.2 年支与血清 MGP 表达水平

不同年支之间血清 MGP 表达水平差异具有统计学意义 ($F = 2.243, P = 0.025$); 其中年支为丑的年份血清 MGP 表达水平低于寅、午、酉、戌年支 ($P = 0.006, 0.013, 0.049, 0.026$); 年支为寅的年份血清 MGP 表达水平高于申、亥年支 ($P = 0.016, 0.048$), 年支为申的年份血清 MGP 表达水平低于戌年支 ($P = 0.023$)。见表 6。

表 6 不同出生年年支间血清 HNF-1 β 、ACE2、MGP 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

年支	例数	HNF-1 β / (ng/L)	ACE2/ (ng/L)	MGP/ (ng/L)
子	3	85.43 \pm 39.64	36.71 \pm 2.44	143.84 \pm 31.76
丑	6	89.06 \pm 22.50	27.29 \pm 6.91 ²⁾	129.12 \pm 24.93
寅	7	99.17 \pm 35.65	32.67 \pm 5.70	228.46 \pm 67.88 ³⁾
卯	5	134.36 \pm 27.31	25.52 \pm 5.85 ^{1) 2)}	184.69 \pm 63.95
辰	6	74.66 \pm 20.99	25.24 \pm 9.12 ^{1) 2)}	157.72 \pm 65.12
巳	2	78.02 \pm 16.80	31.73 \pm 1.29 ¹⁾	152.04 \pm 36.71
午	8	88.42 \pm 34.83	31.70 \pm 6.30	182.76 \pm 39.30 ³⁾
未	2	80.16 \pm 17.29	26.26 \pm 9.99	151.53 \pm 24.08
申	9	80.02 \pm 30.66	35.55 \pm 3.59	133.94 \pm 68.87 ⁴⁾
酉	4	70.44 \pm 21.96	24.64 \pm 7.61 ¹⁾	177.03 \pm 41.28 ³⁾
戌	6	92.20 \pm 32.23	29.87 \pm 6.89	244.07 \pm 103.98 ^{3) 5)}
亥	5	78.57 \pm 16.52	31.32 \pm 4.71	153.25 \pm 34.96 ⁴⁾

注: HNF-1 β 为肝细胞核因子; ACE2 为血管紧张素转换酶 2; MGP 为基质 γ -羧基谷氨酸蛋白。ACE2: 与子支年比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与申支年比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。MGP: 与丑支年比较, ³⁾ $P < 0.05$; 与寅支年比较, ⁴⁾ $P < 0.05$; 与申支年比较, ⁵⁾ $P < 0.05$ 。

2.4.3 司天与血清 ACE2 表达水平

六个司天之间血清 ACE2 表达水平差异具有统计学意义 ($F = 3.973, P = 0.004$), 其中出生在阳明司天的人群, 血清 ACE2 表达水平低于少阴、少阳、厥阴司天 ($P = 0.009, 0.000, 0.022$), 出生在少阳司天的血清 ACE2 表达水平高于太阴、太阳司天 ($P = 0.023, 0.018$)。见表 7。

表 7 不同出生时司天间血清 HNF-1 β 、ACE2、MGP 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

司天	例数	HNF-1 β / (ng/L)	ACE2/ (ng/L)	MGP/ (ng/L)
少阴	11	87.60 \pm 34.14	33.07 \pm 5.87 ¹⁾	172.15 \pm 40.16
太阴	8	86.84 \pm 20.53	27.03 \pm 6.97 ²⁾	134.72 \pm 25.18
少阳	16	88.40 \pm 33.25	34.29 \pm 4.70 ¹⁾	175.29 \pm 81.96
阳明	9	97.83 \pm 40.71	25.13 \pm 6.25	181.29 \pm 51.96
太阳	12	85.82 \pm 28.87	27.73 \pm 8.01 ²⁾	204.22 \pm 95.81
厥阴	8	78.36 \pm 15.38	31.48 \pm 3.63 ¹⁾	152.80 \pm 32.92

注: HNF-1 β 为肝细胞核因子; ACE2 为血管紧张素转换酶 2; MGP 为基质 γ -羧基谷氨酸蛋白。与阳明司天比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与少阳司天比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 血清 HNF-1 β 、ACE2、MGP 及 CA125 的相关性

2.5.1 血清 HNF-1 β 水平

血清 HNF-1 β 水平与 MGP 浓度之间呈正相关性 ($r = 0.396, P = 0.002$), 差异有统计学意义。见图 2。血清 HNF-1 β 与 ACE2 之间的相关性差异无统计学意义。

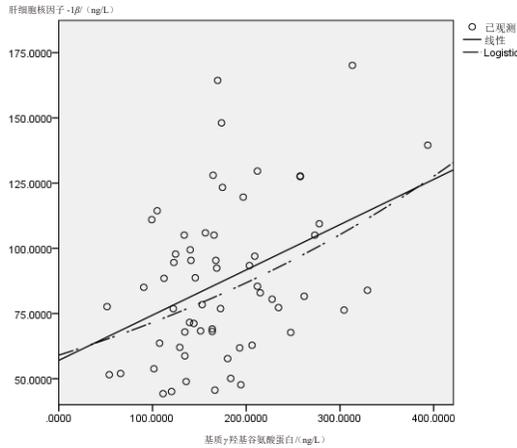


图2 正常人群血清中肝细胞核因子与基质γ-羧基谷氨酸蛋白水平的正相关性

2.5.2 血清 ACE2 水平

血清 ACE2 水平与 MGP 浓度之间呈负相关性 ($r = -0.248$, $P = 0.046$), 差异有统计学意义。见图 3。

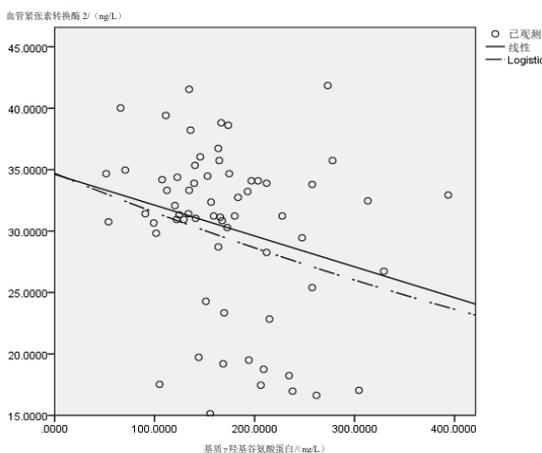


图3 正常人群血清中血管紧张素转换酶2与基质γ-羧基谷氨酸蛋白水平的负相关性

2.5.3 血清 HNF-1β 水平与 CA125 水平的相关性

血清 HNF-1β 水平与 CA125 水平呈正相关性 ($r = 0.531$, $P = 0.003$), 差异有统计学意义。见图 4。

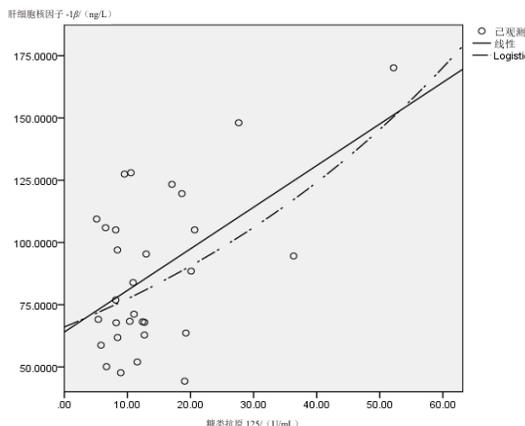


图4 正常人群血清中肝细胞核因子-1β与糖类抗原125水平的正相关性

3 讨论

运气学说以“天人相应”整体观为指导思想, 探讨自然现象与生命现象的联系。五运六气可影响先天胎孕禀赋、后天体质及发病倾向以及冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)^[3-4]、脑梗死的发病规律^[5]。运气学说还可以为中医药诊治提供新思路^[4]。然而运气学说晦涩难懂, 其科学机制研究报道很少。研究证实, 五运六气的科学性和 HNF-1β-ACE2-MGP 通路的血清表达水平有关。

本研究证实, 正常人群中血清 ACE2 水平存在性别差异, 男性血清 ACE2 水平低于女性, 这可能是男性比女性更容易出现高血压病的原因^[6]。文献也提示, 血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)可以升高 ACE2 的水平和活性。依那普利可以增加心脏 ACE2 的表达^[7]。ACEI 治疗也可增加糖尿病患者血清 ACE2 活性^[8]。但是, 在心力衰竭人群中, 男性血浆中的 ACE2 浓度要高于女性; 且服用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂, 如 ACEI 或血管紧张素受体阻滞剂, 也不能升高血液中 ACE2 的水平^[9]。这可能提示了心力衰竭患者存在 ACE2 的调控紊乱。

研究还发现, 血清 ACE2 水平与年龄呈负相关, 尤其是 21 ~ 30 岁年龄段的血清 ACE2 水平显著高于其他年龄段; 且从 20 ~ 50 岁, 血浆 ACE2 水平从 (36.53 ± 4.23) ng/L 持续下降到 (28.90 ± 7.171) ng/L; 而从 40 ~ 70 岁, 血浆 ACE2 水平始终保持在 (28.90 ± 7.171) ng/L 至 (28.50 ± 6.40) ng/L。《素问·阴阳应象大论篇》:“年四十, 而阴气自半也, 起居衰矣。”和本研究一致。这也与现代心血管疾病发病率随年龄增加而增加一致^[10]。我们推测, 这也许是男性、高龄、高血压病等会成为新型冠状病毒易感因素的机制之一^[11]。

ACE2 是肾素-血管紧张素系统的关键酶之一, 可将血管紧张素 II 降解为血管紧张素 1-7, 并通过 Mas 受体舒张血管而降低血压。同时, ACE2 能够减轻心脏重构和纤维化^[12], 抑制血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 蛋白的表达而减少动脉粥样硬化的风险^[13], 并减少炎症细胞浸润, 增加一氧化氮的释放, 稳定动脉粥样硬化斑块^[14], 还有抗心律失常及心力衰竭的作用等^[15]。

因此, 丁干年、火行年、丑、卯、辰、巳、酉支年以及阳明、太阴、太阳司天出生人群较低的 ACE2 血清水平提示了更高的心血管疾病风险。而戊、庚、壬干年、子、申支年、水行年、少阴、少阳、厥阴司天出生人群血清 ACE2 水平较高则发生心血管疾病风险较低。《素问·五常政大论篇》:“阳明司天, 燥气下临, 肝气上从……寒热如疟, 甚则心痛。”“太阳司天, 寒气下临, 心气上从……寒清时举, 胜则水冰, 心热烦……甚则心痛。”《黄帝内经》理论和本研究结果高度一致。同时, 这也和无锡地区冠心病流行病学调查结果一致。无锡市地区 57 001 例调查发现, 出生时间在太阳寒水人群的冠心病发病率较高^[9]。因此, 太阳司天出生人群较低的血清 ACE2 水平进一步揭示了这些现象的内在机制和《黄帝内经》理论的内涵。

MGP 是维生素 K 依赖性蛋白, 存在于骨骼、软骨、心脏、肾脏和肺等脏器中, 具有抑制钙离子在软骨、血管壁和其他软组织发生异常沉积的作用, 与主动脉钙化有密切相关性^[16], 提示了 MGP 和心血管疾病的紧密关系。在本组资料中, 水运

年、寅、午、酉、戌支年的血清 MGP 水平较高,提示这类人群患动脉粥样硬化的概率较小。而出生于金运年、申、丑、亥支年的人群低水平血清 MGP 水平提示了较高的心血管疾病风险。北京地区 400 例冠心病患者出生时相的主运分析提示,木运年份冠心病发病率最高,而水运年冠心病发病率较低;太阴主气时象冠心病发病率较高^[17]。本研究中,丁干年血清 ACE2 水平最低,水运年血清 MGP 水平最高,可以解释木运年出生人群冠心病发病率高于水运年的机制;太阴司天时较低的血清 ACE2 水平、丑支年较低的血清 MGP 水平也可以部分解释太阴主气是冠心病发病率较高的内在机制。《素问·五常政大论篇》:“太阴司天,湿气下临,肾气上从……胸中不利,阴痿,气大衰……心下否痛。”与本研究结果一致。同时,也有文献认为,北京地区出生年支为丑年时,急性心肌梗死发生人数是比较少的^[18],其间差异尚需要进一步研究。

ACE2 是 HNF-1 β 的直接靶基因, HNF-1 β 可诱导胰岛分泌细胞中 ACE2 的转录表达^[19]。本研究发现,血清 ACE2 与 MGP 浓度呈负相关、MGP 与 HNF-1 β 浓度呈正相关,表明三者间联系紧密。但是,本组资料中没有发现 HNF-1 β 和年龄、性别、天干地支以及岁运、司天的关联性。

综上所述,正常人群的出生年干运气与 HNF-1 β -ACE2-MGP 通路血清表达水平有一定关联性。本研究结果初步揭示了五运六气对人体影响的机制,一定程度上证实了运气理论的科学性与客观性,对运气学说科学性的研究及其理论传承、创新和传播具有重要意义。本研究结果为预防心脑血管疾病提供了一定的参考价值,对于已出生人群,如其出生时间为心脑血管的易患时段,其后天罹患该病的风险相对增加,所以应更加重视后天饮食起居,规避心脑血管的致病因素。正常人群的出生年干运气影响 HNF-1 β -ACE2-MGP 通路的指标水平对心脑血管疾病诊治也具有一定的指导意义。

同时,尽管课题组已尽最大努力排除运气之外的混杂因素,但考虑到临床研究的复杂性,以及样本量偏少,本研究的结果依然可能受到未知混杂因素、抽样误差等影响。今后将进行多中心研究,增大样本量,并分析多重因素对出生时运气的影响,以更好地发现疾病与运气之间的趋势性。

参考文献:

- [1]乐潜山,张其成.浅析五运六气在中医学中的价值[J].中医杂志,2020,61(10):909-912.
- [2]郝宇,汤巧玲,韩玲,等.出生时干支运气与白血病罹患的关联性研究[J].中华中医药杂志,2020,35(1):105-109.
- [3]朱红俊,陆曙.基于五运六气理论和气象资料无锡地区冠心病发病规律研究[J].世界中医药,2020,15(18):2823-2826.
- [4]赵瑞霞,杜延军.1575例脑梗死病人出生日期五运六气特点分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(1):121-125.
- [5]朱红俊,陆曙.构建新的三因司天方临床技术方案的思考[J].中华中医药杂志,2020,35(1):280-282.
- [6]KIM H, LEE S, HA E, *et al.* Age and sex specific target of blood pressure for the prevention of cardiovascular event among the treatment naive hypertensive patients[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):21538.
- [7]OCARANZA M P, GODOY I, JALIL J E, *et al.* Enalapril attenuates

down regulation of Angiotensin-converting enzyme2 in the late phase of ventricular dys function in myocardial infarctedrat[J]. *Hypertension*, 2006,48:572-578.

- [8]SORO-PAAVONEN A, GORDIN D, FORSBLOM C, *et al.* Circulating ACE2 activity is increased in patients with type1 diabetes and vascular complications[J]. *J Hypertens*,2012,30(2):375-383.
- [9]SAMA I E, RAVERA A, SANTEMA B T, *et al.* Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors[J]. *Eur Heart J*,2020,41(19):1810-1817.
- [10]中国高血压防治指南2018年修订版[J].*心脑血管病防治*,2019,19(1):1-44.
- [11]BISWAS M, RAHAMAN S, BISWAS T K, *et al.* Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Intervirology*,2020,9:1-12.
- [12]WANG J, HE W, GUO L, *et al.* The ACE2-Ang (1-7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*,2017,16(2):1973-1981.
- [13]ZHANG Y H, ZHANG Y H, DONG X F, *et al.* ACE2 and Ang-(1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response[J]. *Inflamm Res*,2015,64(3-4):253.
- [14]FRAGA-SILVA R A, SAVERGNINI S Q, MONTECUCCO F, *et al.* Treatment with Angiotensin-(1-7) reduces inflammation in carotid atherosclerotic plaques[J]. *Thromb Haemost*,2014,111(4):73.
- [15]FERRARA F, VITIELLO A. Scientific, and pharmacological rationale for the treatment of cardiac damage caused by COVID-19[J]. *Discov Med*,2020,30(161):155-161.
- [16]BJØRKLUND G, SVANBERG E, DADAR M, *et al.* The Role of Matrix Gla Protein (MGP) in Vascular Calcification[J]. *Curr Med Chem*, 2020,27(10):1647-1660.
- [17]匡武,郭自强.基于运气学理论分析400例冠心病病人先天禀赋的运气学特点[J].*中西医结合心脑血管病杂志*,2021,19(1):27-31.
- [18]曲文白,冯汝丽,曲信彦,等.基于五运六气学说探讨急性心肌梗死病人的禀赋特点[J].*中西医结合心脑血管病杂志*,2020,18(21):3534-3538.
- [19]PEDERSEN K B, CHHABRA K H, NGUYEN V K, *et al.* The transcription factor HNF-1 α induces expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in pancreatic islets from evolutionarily conserved promoter motifs[J]. *Biochim Biophys Acta*,2013,1829(11):1225.

基金项目:

无锡市卫健委中青年拔尖人才资助计划 (BJ2020064);南京中医药大学自然科学基金项目 (XZR2020080);江苏省青年医学重点人才培养项目 (QNR2016205)。

作者简介:

晏涵 (1996 -),女,四川南充人,硕士研究在读,主要从事中西医结合防治心系疾病研究工作。

朱红俊 (1976 -),通讯作者,博士,主任中医师,硕士研究生导师,主要从事中西医结合防治心系疾病研究工作。

编辑:李培琳 编号:EA-3211019135 (修回:2022-05-15)