

基于病证结合模式探析线粒体疾病中医证候分布规律

林 飞^{1,2*} 王 阶^{1,2} 熊兴江¹ 樊 讯² 蒋跃文²

摘要 线粒体遗传病和线粒体相关疾病的临床表征涉及到中医病证多个方面,目前基于病证结合线粒体疾病中医证候研究较少。笔者通过分析线粒体疾病临床表征,从中医角度分析其所属证候特征并探讨其分布规律,认为线粒体疾病的临床表征,以中医气虚为主,涉及到五脏、气血以及经络病证的相关证候。

关键词 线粒体疾病;虚劳;气;病证结合;能量代谢

Chinese Medical Syndrome Distribution Laws of Mitochondrial Diseases Based on Combination of Disease and Syndrome LIN Fei^{1,2}, WANG Jie^{1,2}, XIONG Xing-jiang¹, FAN Xun², and Jiang Yue-wen² 1 Department of Cardiovascular Disease, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 2 Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan (430065)

ABSTRACT Clinical manifestations of mitochondrial genetic disease and mitochondria related disorders have involved many aspects of Chinese medical syndromes. Combination of disease and syndrome based studies on mitochondrial disease related Chinese medical syndromes are quite less. Authors believed mitochondrial diseases were mainly manifested as qi deficiency, involving related symptoms of five zang-organs, blood and qi, meridian disease by analyzing their clinical manifestations from the angle of Chinese medicine, and exploring their distribution laws.

KEYWORDS mitochondrial disease; consumptive disease; qi; combination of disease and syndrome; energy metabolism

病证结合的诊疗模式是中国医疗的特色,是中西医两种医学体系交叉融合的良好切入点,体现了中医学整体思维、意象思维、辨证思维与现代医学科学唯物论的结合,以及中医学宏观整体与现代医学微观局部的结合^[1]。随着现代医学对线粒体遗传病和线粒体相关疾病的研究不断深入,该疾病的临床表征多反应在中医多种病证的证候之中,以气虚为主,涉及到中医五脏六腑、气血津液及经络等病证的相关证候,也体现出现代医学诊断疾病结合辨证论治的现代病证结合模式。

1 线粒体疾病 线粒体疾病包括线粒体遗传病和线粒体相关疾病^[2]。线粒体遗传病是指线粒体结构和功能相关基因(包括核 DNA 编码基因、线粒体自身 DNA 编码基因)缺陷所致的遗传性疾病。目前已发现的线粒体疾病包括 Leigh 氏综合征、脑病、心脏病、视神经萎缩、线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒及卒中样发作、Kearns-Sayre 综合征等^[2]、慢性进行性外侧眼肌麻痹、神经源性肌软弱等。线粒体相关疾病是指机体在后天环境中由于环境、饮食营养、机体退行性变化等非遗传因素所致的与线粒体退变、损伤相关的一类疾病,涉及细胞能量障碍及氧化损伤的多种疾病,如神经退行性疾病、代谢性疾病、心血管疾病和肿瘤等。

线粒体(mitochondria DNA, mtDNA)的异常对线粒体疾病有着重要的影响。人类 mtDNA 为环状 DNA 分子,包含 16 569 个碱基对,其中 37 个基因分别编码 13 种蛋白质(多肽)、22 种 tRNA 和 2 种 rRNA。mtDNA 遗传特性为:(1)结构紧密、编码效率高;(2)异质性;(3)严格的母系遗传;(4)高突变率;(5)阈值效应。1988 年, Holt I J 等^[3]从母系遗传性肌病患者肌肉组织中发现 mtDNA 片段缺失,同年,

基金项目:科技部“重大新药创制”专项资助项目(No. 2012ZX09102201-006)

作者单位:1. 中国中医科学院广安门医院心血管科(北京 100053); 2. 湖北中医药大学中医临床学院(武汉 430065)

通讯作者:林 飞,电话:13601178399, E-mail: linfeixi@aliyun.com

*作者现在新乡医学院第一附属医院心血管病研究所(新乡 453100)

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 11. 1381

Wallace DC 等^[4]报道了 m. 11778G > A 是 Leber's 遗传性视神经病(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)的致病基因。随后,更多 mtDNA 点突变被发现,如 m. 3243A > G, m. 8344A > G, m. 8993T > G/C, m. 9176T > C/G, m. 13513G > A 和 m. 14459G > A, 线粒体疾病的基因型、临床表型和诊断治疗得到了突飞猛进的发展。

mtDNA 是游离的,缺乏蛋白质保护,又处在高氧化还原的环境中,易受到病理、环境及其他因素的影响而损伤,损伤时 mtDNA 首先发生突变,突变的 mtDNA 逐渐增多,超过其阈值区域,则会影响线粒体功能、细胞、组织、脏腑,待达到某种程度下引起整个机体或系统的功能异常。线粒体功能、细胞功能受损达到一定阈值之后,常表现出组织的病理反应,对于整个机体而言体现的是个体的病变,与中医学诊断基本原理司外揣内、见微知著、以常衡变有着异曲同工之妙。

2 线粒体疾病与中医病证的相关性 线粒体遗传病和线粒体相关疾病临床表型涉及多个方面,如中枢神经系统、心脏、肾脏、肌肉、眼睛等多个器官(系统),涉及中医学中心、肾、肺、肝胆、脾胃、气血津液以及肢体经络的相关病证。如中枢神经系统疾病,临床表型关系到脑病、卒中样发病、痴呆症、精神病、帕金森病等,本病以脑组织和骨骼肌受累最严重,最突出的特

征是四肢近端无力和中枢神经系统的病变。其中肌阵挛性癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维患者临床症状可见身材矮小、目光呆滞、表情痴呆、四肢乏力、视力下降等^[5]。学者研究带型线粒体肌病的主要临床表现为四肢无力,伴心慌、胸闷,且起病隐匿,病情较长呈进行性^[6]。

根据中医内科学相关病证的临床症状,中枢神经系统疾病的症状归属于中医肝胆病、心系病、气血津液病的范畴,临床证候表现头痛、眩晕、中风、不寐、癫狂、郁证、颤证等病证的不同症状。由于个体差异和外界环境的不一,临床证候有所不同,如帕金森病,研究显示线粒体功能异常对帕金森病的发生发展有着一定的影响,线粒体功能障碍在帕金森发病的早期即已出现,这被认为是散发性和单基因遗传性 PD 的共同特征,而线粒体复合物 I 功能缺乏能引起多巴胺能神经元选择性损伤,导致帕金森患者患者出现认知功能异常及运动障碍^[7]。临床表现为震颤、肌强直、行动缓慢、姿势不稳为主证,或痴呆、抑郁等。该病震颤作为主证,归属于中医颤证范畴,临床证治分类有五,即风阳内动证、痰热风动证、气虚亏虚证、髓海不足证和阳气虚衰证。其中后三者均与虚劳相关,同时伴有眩晕耳鸣,烦躁失眠,胸脘痞闷,神疲乏力,动则气短,痴呆善忘,畏寒肢冷,四肢麻木等,这些症状表现在不同证候中。经分析线粒体疾病的临床表型和中医病证详见表 1^[8-11]。

表 1 线粒体疾病的临床表型和中医病证

器官/系统	临床表型	中医脏系	中医病证
中枢神经系统	脑病、卒中样发作、痫性发作、呆症、精神病和抑郁症、共济失调、偏头痛、癫痫、脊髓病、帕金森病、痉挛性截瘫、空泡性神经肌、Moebius 综合征、Leigh 综合征	肝胆病证、气血津液病证、肢体经络病证	头痛、眩晕、中风、不寐、癫狂、痫病、郁证、痹证、痉证、痿证、颤证
心脏	扩张性心脏病、肥厚型心肌病、DiGeorge 综合征、心传导阻滞、预激综合征、心脏传导障碍	心系病证	心悸、胸痹、不寐、虚劳
肾	肾小管缺陷、范可尼氏综合征;发育障碍性疾病包括 Russell-Silver 综合征、	肾系病证、气血津液病证、肢体经络病证	尿浊、痿证、虚劳、中风、尿崩、疝积
肌肉	肌病、肌阵挛、肌张力障碍、运动不耐受症	气血津液病证、肢体经络病证	虚劳、痿证、痉证
耳、眼睛	角膜营养不良、失聪、失明、Moebius 综合征、Usher 综合征和非综合征型听力损失、眼外肌瘫痪、白内障、色素性视网膜病变、视神经萎缩、耳感音、神经性耳聋	肝胆病证	失聪、耳鸣、失明、圆翳内障、眩晕、中风
胃肠道	吞咽困难、假性梗阻、恶心、呕吐、便秘	脾胃系病证	噎膈、腹痛、痞满、呕吐、便秘
内分泌	糖尿病、甲状腺机能减退症、甲状旁腺功能不全、Stuve-Wiedemann 综合征	气血津液病证	郁证、消渴、血证、头痛、心悸、胸痹、水肿、痹证、痿证、痉证
其他	衰老、癌症	气血津液病证	虚劳、癌症、癥瘕、积聚

注:线粒体疾病的器官(系统)和主要临床表型依据文献[8-11]进行分类,中医脏系和中医病证分类根据《中医内科学》^[11]各病证的突出证候特征进行分类

3 线粒体疾病与中医虚劳证候相关性 国内学者在 2001 年,从能量代谢角度认为线粒体可能为人体气的重要组成部分^[12],Wallace DC^[13]认为线粒体疾病主要是由于能量代谢的功能异常而致,从线粒体能量代谢的角度深入探讨,认为线粒体归属于中医气,线粒体的氧化磷酸化影响着细胞的多种功能,包括分配能量,产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),控制氧化还原反应,调节钙离子和程序性细胞死亡。线粒体既是细胞主要的能量供应细胞器,又是细胞内活性氧的主要发源地,同时还是细胞凋亡的调节枢纽之一。该类疾病涉及细胞能量障碍及氧化损伤的多种疾病,如神经退行性病变、代谢性疾病、心血管疾病等与线粒体的结构、功能以及线粒体动态变化等密切相关^[2]。综合分析线粒体疾病起病隐匿、病程较长、不易治愈的特点,临床表现主要涉及中医学虚劳证候,虚劳又称虚损,是以脏腑亏损,气血阴阳虚衰,久虚不复成劳为主要病机,以五脏虚证为主要临床表现的多种慢性虚弱证候的总称,且以气虚为主。

“邪之所凑,其气必虚”,在疾病发生发展过程中,病邪侵害和正气虚弱都是必不可少的因素。线粒体疾病的临床表型多涉及中医学心、脾胃、肝胆、肾、气血津液、肢体经络系统,主要表现为头痛、眩晕、中风、心悸、胸痹、不寐、癫狂、痫病、消渴、痿证、虚劳等,该病影响机体的四肢百骸、五脏六腑、不同的组织(系统),且以大脑、心脏和肌肉等以虚劳及能量代谢下调为主,临床表型可见发育迟滞,生长缓慢,肌肉无力,视觉和(或)听觉障碍,胃肠功能紊乱等症状,而现代医学呼吸系统疾病、神经系统疾病、心脏、肝脏或肾脏等疾病中,病证特点多表现经久不愈,疲乏无力,体质虚弱,呈渐进性的慢性疾患。

线粒体肌病中骨骼肌无力是一些经典线粒体综合征中突出的临床表现,甚至少数情况下,它是线粒体疾病的唯一表现。近端髋部肌和肩部肌最常受累,临床表现为进行性加重的无力、鸭步、跌倒不易爬起、上楼障碍、上下床活动等。中医学认为,脾为气血生化之源,脾合肌肉,主四肢,人体的肌肉组织、四肢需要依靠气血的濡养,才能使肌肉丰满,四肢有力,身体健壮。若脾气虚弱,营养亏乏,必致肌肉瘦削,软弱无力,甚至痿废不用^[11]。有学者从脾的生理功能,即脾主运化、脾主升清、主统血、主四肢肌肉的不同角度出发,探讨了脾虚病证线粒体改变,同时阐述其与线粒体能量代谢功能密切相关^[14]。又如:线粒体脑病和肌病是复合物 V 缺陷较常见的表型,表现为无力、肌张力低下、运动障碍、共济

失调及色素性视网膜炎、小头畸形、表观异常以及纹状体坏死^[15]。一些患者表现为其他脏器损害或多脏器损害,如肝病、肾病、心肌病、听力障碍、视力障碍等。患者病程呈进行性加重,病死率、致残率极高^[16]。

虚劳证候表现为脏腑经络,气血阴阳虚衰,其中气虚为虚损之根本,反应在脏腑功能活动减退,机体抗病能力下降。神疲乏力是其共同表征,虚劳病证中,疲乏无力是气虚常见的临床证候。作为部分五脏六腑,四肢百骸均有气虚具体体现,乏力是五脏主要临床症状,如心、脾、肺、肾气虚主要症状详见表 2^[11]。

表 2 心、脾、肺、肾气虚主要症状	
五脏	症状
心	心悸气短,动则为甚,自汗,面色㿔白,神疲乏力,胸部闷痛;舌淡红,苔薄白,脉细弱
脾	面色萎黄,少气懒言,纳少便溏,久泻脱肛,四肢乏力,肌肉萎缩,脘腹腰跨坠胀;舌质淡,脉濡弱
肺	咳嗽无力,痰涎清稀,短气自汗,声低气怯,倦态懒言,面色㿔白,时寒时热,易感冒;舌淡苔白,脉细弱
肾	腰膝酸软,耳鸣重听,眩晕健忘,溺有余沥,小便频数或失禁,面色㿔白,气短乏力;舌质淡胖,有齿印,苔薄白,脉细弱

4 临床治疗 随着现代医学对线粒体疾病的研究和认识,部分机理逐渐阐明,该病治疗策略主要有:(1)改变突变异质性程度;(2)野生型 mtDNA 替代突变型 mtDNA;(3)替换缺陷的线粒体基因和蛋白质;(4)清除毒性中间体^[18],但合适的治疗方案欠缺。现代医学诊断疾病结合辨证论治模式在中医临床诊治的重要性逐渐彰显,中医学对于线粒体疾病的系统性论述和诊治方案较少,偶有文献报道中医学药治疗线粒体疾病和线粒体相关疾病,但中医学的整体观念和辨证论治渗透于某些线粒体疾病,尽管病理因素并不十分清楚,但是病证结合、方证对应的治疗在临床上具有显著疗效。李霁等^[19]以活血祛风法为主,和脾降逆为辅治疗运用中药治疗儿童线粒体肌病,疗效显著。

气机失调与线粒体能量代谢、钙超载、细胞凋亡等功能异常有一定的联系。部分中药能够调节线粒体,保护线粒体功能,抑制线粒体氧化损伤,减轻钙超载,改善能量代谢等作用。如:益寿丸(由灵芝、当归、何首乌、枸杞子、远志、茯苓、石菖蒲七味中药组成)具有益气血,补肝肾,养心脾,安神等作用,经研究益寿丸有防御小鼠脑 mtDNA 缺失突变的作用,益寿丸在调节能量代谢方面具有一定改善作用^[20],并且该丸剂中所含中药灵芝、何首乌、枸杞也有保护线粒体功能,如灵芝醇提物能够影响线粒体脱氢酶的活性,并认为功能是抵抗老年神经退行性疾病的治疗作用,此类疾病与线粒体功能紊乱密切

相关^[21]。何首乌多糖可明显降低衰老模型大鼠的 mtDNA 片段的缺失,其可能通过提高抗氧化酶活性、减少自由基造成的 DNA 损伤;还可能通过提高细胞对 mtDNA 损伤的修复过程,进而发挥降低衰老时 mtDNA 缺失的作用^[22]。枸杞多糖可以明显减轻线粒体的病理改变,阻止神经细胞凋亡^[23]。

5 讨论 研究认为线粒体功能障碍与对老年病(糖尿病、代谢综合征、阿尔茨海默病、帕金森病、心血管疾病以及癌症)具有一定关联^[24]。解剖医学模式和孟德尔遗传模式对这些疾病缺乏较好的解决方案,基于线粒体的功能、中医气的作用,以及临床上能量代谢的异常与中医气机失调的病证具有一些虚弱无力的共性,线粒体模式将作为合适的医学理论候选者,补充解剖医学模式和孟德尔遗传模式在解决老年病、衰老以及癌症的复杂性所显示的不足^[13],并提出基于中药对线粒体的调节作用可能揭示先前不为所知的线粒体通路和新的理论策略。基于中医学整体观念和辨证论治理论,线粒体疾病的证候多表现虚劳症状,以病程较长、病程进展缓慢、疲乏无力等为主要特征。其临床表征涉及中医各系统疾病多个病证,其病机与生命动力“气”的失调密切相关,临床症状表现为整体气机失调。因此,基于中医学理论整体观念,借助于病证结合诊疗模式,将有助于线粒体疾病的辨证论治遣方调药,也为探析中医药治疗线粒体疾病的机制提供研究思路。

参 考 文 献

- [1] 王阶,熊兴江,张兰凤. 病证结合模式及临床运用探索[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3): 297-299.
- [2] 刘健康,王学敏主编. 线粒体医学与健康[M]. 北京: 科学出版社, 2012: 25-125.
- [3] Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies[J]. Nature, 1988, 331(5): 777-779.
- [4] Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy[J]. Science, 1988, 242(4884): 1427-1430.
- [5] 夏建海,宋彦. 线粒体肌病与线粒体脑肌病的临床研究[J]. 医学信息, 2010, 23(9): 123.
- [6] 赵丹华,栾兴华,陈彬,等. 8 例肢带型线粒体肌病患者的临床、病理特点和线粒体基因突变分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17(5): 334-337.
- [7] 冯娅,吴云成. 线粒体功能异常在帕金森病发病机制中的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(4): 349-352.
- [8] 刘誉,韦建鸽,吴彬彬,等. 线粒体病的分子生物学机制[J]. 暨南大学学报, 2011, 32(2): 115-121.
- [9] 赵一婷,孙鲁宁. 线粒体核糖体蛋白与人类线粒体疾病[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(3): 256-260.
- [10] Sylvester JE, Fischel-Ghodsian N, Mougey EB, et al. Mitochondrial ribosomal proteins: candidate genes for mitochondrial disease[J]. Genet Med, 2004, 6(2): 73-80.
- [11] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 63-502.
- [12] 张茂林,张六通,邱幸凡,等. 论线粒体与中医“气”的关系[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(4): 60-61.
- [13] Wallace DC. Mitochondria as *Chi* [J]. Genetics, 2008, 179(2): 727-735.
- [14] 侯丽颖,季幸妹,曾常春. 从脾功能不同角度探讨脾虚病证线粒体改变意义[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(2): 92-94.
- [15] Sperl W, Jesina P, Zeman J, et al. Deficiency of mitochondrial ATP synthase of nuclear genetic origin[J]. Neuromusc Disord, 2006, 16(12): 821-829.
- [16] 李溪远,杨艳玲. 线粒体呼吸链酶复合物 V 缺陷与线粒体病[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(7): 596-600.
- [17] 林飞,郭丽丽,王阶. 基于线粒体的功能阐释中医“气”的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 903-906.
- [18] 郑斌娇,梁敏,薛凌,等. 线粒体相关的疾病治疗及干预策略[J]. 生命科学, 2012, 24(2): 185-190.
- [19] 李霁,韩斐. 韩斐运用活血祛风法治疗儿童线粒体肌病案[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(1): 111-113.
- [20] 吴立蓉. 益寿丸延衰益智作用的机理研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [21] Ajith TA, Sudheesh NP, Roshny D, et al. Effect of *Ganoderma lucidum* on the activities of mitochondrial dehydrogenases and complex I and II of electron transport chain in the brain of aged rats[J]. Exp Gerontol, 2009, 44(3): 219-223.
- [22] 纪庆丽,魏晓东,欧芹. 何首乌多糖对衰老模型大鼠肝 mtDNA 损伤及复合体 IVCOI.ATPase 6 mRNA 表达的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2009, 32(6): 45-46.
- [23] 郭健,徐国兴,侯泽江,等. 枸杞多糖对糖尿病大鼠视网膜超微结构的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(10): 1404-1407.
- [24] Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine[J]. Annu Rev Genet, 2005, 39: 359.

(收稿:2014-06-15 修回:2015-10-09)