

从“线粒体-肠道菌群交互作用” 探讨益气化痰通络法治疗缺血性中风*

马妍¹ 吴丹² 仲爱芹³ 张伟⁴ 张琳琳¹ 王凯¹ 李斌¹ 何剑炜¹

1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150; 2. 天津医科大学第二医院, 天津 300211;
3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 4. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 线粒体结构的完整性及功能被破坏是缺血性脑卒中的主要病理环节之一。“线粒体-肠道菌群交互作用”体现了中医整体观,是人体气与血、正与邪,气机运行和病理产物之间平衡与失衡的一个体现。线粒体功能障碍、肠道菌群失调与中医“气虚”“痰浊”“瘀血”的机理有相似之处。益气化痰通络法可通过保护线粒体、干预肠道菌群的作用调节机体的气血平衡,达到益气化痰、补气化痰、活血通络、扶正祛邪的作用。

关键词: 益气化痰通络法 “线粒体-肠道菌群交互作用”; 缺血性中风

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2022.01.006

中图分类号: R255.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2022)01-0024-05

Discussion on the Method of Supplementing Qi, Resolving Phlegm and Dredging Collaterals in the Treatment of Ischemic Stroke from the "Microbiota-Mitochondria Crosstalk"

MA Yan¹, WU Dan², ZHONG Aiqin³, ZHANG Wei⁴, ZHANG Linlin¹, WANG Kai¹, LI Bin¹, HE Jianwei¹

1. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin, China 300150; 2. The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, China 300211; 3. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin, China 300193; 4. Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin, China 301617

Abstract: The destruction of mitochondrial structural integrity and function is one of the main pathological links of ischemic stroke. "Microbiota-mitochondria crosstalk" embodies the holistic view of Chinese medicine and is an embodiment of the balance and imbalance between qi and blood, positive and pathogen, the operation of qi movement and pathological products. Mitochondrial dysfunction and intestinal flora imbalance are similar to the mechanisms of "qi deficiency", "phlegm turbidity" and "blood stasis" in Chinese medicine. Mitochondrial dysfunction and intestinal flora imbalance are similar to the mechanisms of "qi Deficiency", "phlegm turbidity" and "blood stasis" in Chinese medicine. The method of supplementing qi, resolving phlegm and dredging collaterals can regulate the balance of qi and blood by protecting mitochondria and interfering with intestinal flora, so as to achieve the effects of supplementing qi and removing blood stasis, supplementing qi and resolving phlegm, activating blood circulation and dredging collaterals, supporting vital qi and eliminating pathogen.

Key words: method of supplementing qi, resolving phlegm and dredging collateral; "microbiota-mitochondria crosstalk"; ischemic stroke

脑卒中在我国及全世界患病率逐年上升^[1-2], 具有高致死率、高致残率^[3]、低治愈率的特点,造成了沉重的经济和社会负担^[4]。静脉溶栓是目前治疗急性缺血性脑卒中的重要内科治疗手段^[5],但因

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81804049)

时间窗及应用风险等原因,其临床应用仍受限制。中医称缺血性脑卒中为“缺血中风”。中医药对其治疗具有辨证论治和整体治疗的优势,其中益气化痰通络法具有确切的临床疗效^[6],可促进急性脑缺血模型大鼠缺血海马区神经再生,减少神经功能损伤等^[7],但是尚缺乏从整体观阐释益气化痰通络法治疗缺血中风的科学内涵。

线粒体结构完整性及其功能稳态平衡的破坏是缺血性脑卒中主要病理环节之一^[8]。随着肠道菌群-脑-肠轴成为热点,新近研究发现线粒体与肠道菌群之间存在着交互作用^[9]。中医认为,中风病理因素不离“风”“火”“痰”“瘀”“虚”五个方面,其中“气虚”“瘀”“痰”这些病理因素贯穿疾病始终。从整体观、取象比类思维来看,因线粒体参与能量代谢,与“气”的内涵密切相关^[10],线粒体受损后发生钙超载和活性氧的大量产生,类似于“痰”“瘀”“毒”^[11-13]等病理产物;肠道菌群既参与能量代谢,又与活性氧、免疫炎症等息息相关,而炎症反应同样与“痰”“瘀”“毒”^[13]密不可分。结合团队的前期研究结果,本文以“线粒体-肠道菌群交互作用”作为切入点,探讨益气化痰通络法治疗缺血中风的科学内涵。

1 益气化痰通络法治疗缺血性中风理论依据

“风”“火”“痰”“瘀”“虚”是中风的主要病理因素,对中风临床证型分析发现,气虚血瘀、风痰上扰、痰瘀阻络、痰热腑实等是主要证型^[14],其中“气虚”“瘀”“痰”贯穿疾病始终,而病理因素之间亦互为因果。“气虚”则气血推动无力,生“痰”、生“瘀”,“痰”“瘀”之间又常相互化生,“痰”“瘀”可阻碍气机,使正气耗伤,导致“气虚”。因此,对这几个关键病理因素的干预十分重要。益气化痰通络法则顾及了这三个方面,该法是由“化痰通络法”丰富发展而来,是对团队特色组方的补充和完善。

笔者所在团队在张伯礼院士主持的国家“十五”科技攻关课题“中风病急性期综合治疗方案研究”成果的基础上,结合我院脑病中心10余年临床经验,总结了化痰通络法,并由天麻、半夏、胆南星、丹参、川芎、地龙、酒大黄7味药组成了化痰通络方。方中天麻性味甘平,为治风之要药;地龙咸寒,能清热熄风通络;川芎辛散上行,为血中气药,丹参味苦微寒,可凉血活血,二药合用可达行气活血祛瘀之目

的;半夏辛温、胆南星性苦微辛,具有清热化痰通络之功;酒大黄清热祛瘀泻浊。诸药合用,共奏祛风化痰、清热泻浊、祛瘀通络之功效。团队对于化痰通络法的临床疗效及作用机制进行了长期而持续的研究,明确了化痰通络法的临床治疗效果,建立了化痰通络法联合溶栓剂治疗急性脑梗死溶栓方案。并在多项基金资助下,通过相关基础实验探讨了化痰通络法的作用机制,发现其脑保护作用可能与该法干预溶栓后炎症因子的浸润、血管炎症反应以及在凝血纤溶系统、保护血脑屏障完整性、调控内质网稳态方面具有一定作用^[15-16]。

气虚可导致血瘀,血瘀亦可生风,因此调和气血尤为重要。王清任在《医林改错》中云“治病之要诀,在明气血”。益气活血法可以推动人体达到“气血调和”的状态,在中风的各个病期都可达到较好的治疗作用。同时,“气行则血行,气止则血止”,补气可以扶助正气,促进血行,消除瘀血,又可促进水液代谢,减少痰浊的生成。张伯礼院士临床尤其重视“痰瘀互结”^[17],认为痰浊瘀血不可单独而论,二者不但相互搏结,亦常互相化生,故常在活血化瘀的基础上佐黄芪等补气药物以扶助正气^[18]。益气、化痰、活血三者互相联系,密不可分,共同调节机体的气血平衡,达到祛邪扶正的作用。益气活血法和化痰通络法结合相得益彰,根据文献临床研究发现,益气化痰通络法有确切的临床疗效^[6],值得进一步探讨其内在机制和科学内涵。

2 “线粒体-肠道菌群的交互作用”在脑保护中的作用

2.1 线粒体损伤是脑缺血/再灌注损伤的关键环节

缺血性脑卒中首先表现为脑缺血损伤^[19],而恢复血流后的脑缺血/再灌注损伤不可避免。脑缺血/再灌注损伤主要包括钙超载、氧化应激及线粒体功能紊乱等环节^[20]。线粒体是一种半自主细胞器,不但在能量代谢中发挥重要作用,在控制细胞存亡的过程中也扮演着重要的角色,脑缺血/再灌注损伤后细胞凋亡的发生主要取决于线粒体^[21]。同时线粒体是细胞钙稳态调节的主要结构,细胞钙超载可导致氧化应激,产生大量ROS和RNS,其中以线粒体内ROS大量生成为主^[22]。mPTP是ROS依赖的位于线粒体内外膜之间的一组蛋白复合体,线粒体内钙超载以及氧化应激可通过脂质过氧化、损伤线粒体

呼吸链等导致 mPTP 的大量开放,进而使线粒体膜电位下降,释放细胞色素 C 等^[21]。细胞色素 C 则是位于线粒体内膜的小蛋白,它的作用是作为线粒体呼吸链的复合物 III 和复合物 IV 之间的电子载体,其释放可活化 caspase - 9,继而活化凋亡执行蛋白 caspase - 3,最终导致神经元凋亡^[22]。可见线粒体结构完整性及其功能稳态平衡的破坏是脑缺血/再灌注损伤的关键环节,保护线粒体结构和功能是脑缺血/再灌注损伤后神经元保护的重点。

2.2 肠道菌群与神经保护 肠道菌群是人体内一种共生微生物生态系统,肠道微生态的失衡与多种疾病发生和发展有关,如肥胖、糖尿病等代谢性疾病。最新研究发现,肠道菌群与中枢神经系统疾病关系密切^[23]。脑-肠轴成为研究热点^[24],肠道菌群可以通过免疫、神经内分泌以及迷走神经等途径影响神经系统^[25]。文献表明,脑卒中可导致肠道菌群失调,多样性减少,拟杆菌过量增殖,从而影响卒中患者的预后^[26]。卒中患者临床往往存在消化系统症状,而这些并发症的存在影响了患者神经功能的恢复^[27]。肠道黏膜免疫是机体主要免疫细胞的来源,其与肠道微生态密切相关,肠道菌群失调可刺激炎症因子的释放,经血脑屏障入脑后与神经元血管上的相应受体结合,从而对中枢神经系统产生影响^[27]。因此免疫炎症反应是肠道微生态与缺血损伤神经元互相影响的主要机制。综上,脑卒中可以影响肠道菌群状态,肠道菌群失衡亦可影响脑卒中预后。因此,调节肠道菌群是启动神经保护的重要切入点,这种保护机制与免疫炎症反应密切相关。

2.3 线粒体与肠道菌群之间存在交互作用 线粒体是多数细胞的重要细胞器,其与微生物具有很多相似的特征,二者起源相近。近来有研究发现,宿主细胞的线粒体功能与肠道菌群的多样性及状态息息相关,二者存在着相似的机制,类似于交互作用^[9, 28]。线粒体在宿主与肠道菌群相互影响过程中扮演了重要角色,肠道菌群通过作用于线粒体从而调节其与宿主之间的关系^[29]。新近研究发现,线粒体基因型与小鼠肠道菌群组成相关,肠道菌群多样性与宿主线粒体(肝脏、肠上皮细胞等)生成活性氧(ROS)的水平有关^[30]。肠道菌群亦可通过控制线粒体的氧化还原反应,以及 DNA 的嵌入影响线粒体功能,从而调节细胞的平衡状态^[9]。结肠细菌发酵的主要产物短链脂肪酸(SCFA),以及微生物释放的

毒素、多肽类、脂多糖(LPS)等均可以刺激肠道上皮细胞及线粒体中 ROS 的生成,大量 ROS 可引起氧化应激损伤,导致细胞增殖、分化以及炎症反应;SCFA 亦可以促进抗炎物质 IL - 10 以及 GLP - 1 的释放;肠道细胞线粒体可以通过自身和细菌的 mtDNA 嵌入核基因,从而影响细胞基因表达。另一方面,肠道菌群释放的代谢产物可影响肠上皮细胞线粒体的能量代谢^[31]。微生物对可消化的碳水化合物的发酵需要氢的参与,在菌群的作用下,氢转化为甲烷或硫化氢。微生物过量释放硫化氢可通过抑制复合物 IV 来阻断线粒体的电子传递。而肠道菌群释放的 NO 可以通过减少乙酰辅酶 A 来抑制线粒体的三羧酸循环(TCA)等。

由此可见,“线粒体-肠道菌群的交互作用”与免疫炎症机制密切相关,与能量代谢、ROS 等氧化产物损伤等机制密不可分,干预“线粒体-肠道菌群的交互作用”极有可能是某些脑保护药物的作用靶点^[28]。

3 基于“线粒体-肠道菌群的交互作用”阐释益气化痰通络法

团队前期研究结果提示,化痰通络法抗脑缺血/再灌注损伤作用与干预炎症因子有关^[32],益气活血中药可通过保护线粒体发挥抗脑损伤作用^[33]。因此,益气化痰通络法作为二者的结合以及优化,治疗缺血中风的机制可能与线粒体及免疫炎症机制相关。有些学者认为,线粒体与中医“气”的关系密切^[10],线粒体功能紊乱,能量代谢障碍,则“气”的功能不足,受损后发生钙超载和 ROS 的大量产生,类似于“痰”“瘀”“毒”^[11-13]等病理产物;同样,在能量代谢中也扮演了十分重要角色的肠道菌群,与“气”的内涵也有相关之处,又与 ROS、免疫炎症等息息相关^[28, 31],而炎症反应同样与“痰”“瘀”“毒”^[13]密不可分。中医临床实践中,活血药能影响中风患者大便的状态,如“桃核承气汤”可用于治疗便秘^[34];而“通腑泄浊法”用于治疗中风痰热腑实证^[35],可见化痰通便药物可影响中风预后,也可以佐证肠道菌群与“痰”“瘀”的形成密不可分。

从中医整体观念出发,笔者认为“脑-肠轴”“线粒体-肠道菌群交互作用”等存在可以看作是人整体脏腑联系的科学依据。从上述论据推断,脑缺血损伤后线粒体功能障碍、肠道菌群失调与中医

“气虚”“痰浊、瘀血”等生成机理有相似之处;而肠道菌群改变,释放代谢产物,可影响线粒体能量代谢,则与中医理论中的“邪伤正气”不谋而合。因此,从中医取象比类的思维大胆来看,“线粒体-肠道菌群交互作用”似乎是中医中气与血、正与邪、气机运行和病理产物之间平衡与失衡的一个体现。同时文献研究显示,益气、化痰、祛瘀活血的中医治法,的确在缺血缺氧损伤中起到了保护线粒体,干预肠道菌群的作用。如益气祛瘀化痰方可通过干预脑缺血再灌注损伤大鼠线粒体中的相关酶,增强清除自由基能力,抗自由基氧化性损伤以保护神经细胞^[36];益气活血代表方芪参益气方可通过改善心肌细胞线粒体功能及能量代谢,从而减轻细胞凋亡^[37];益气化痰祛瘀方能通过影响肠道微生物种类、组成和丰度、调控短链脂肪酸的生成从而减轻慢性间歇缺氧模型大鼠肝损伤^[38];补阳还五汤则可降低心衰大鼠血清 TMAO 含量,改善肠道菌群的变化,从而延缓心衰进展^[39]。以上也为益气化痰通络法干预“线粒体-肠道菌群交互作用”提供了科学佐证。

4 小结

综上,根据目前研究结果发现,“线粒体-肠道菌群的交互作用”在缺血中风后脑损伤的病理机制中可能发挥重要作用,其干预靶点与益气化痰通络法治疗缺血中风的机理有内在相似之处。因此,从“线粒体-肠道菌群的交互作用”探讨益气化痰通络法治疗缺血中风的科学内涵,不但可从整体观出发为中医理论赋予新的科学解释,也有益于未来进一步深入探讨其作用机制,具有一定的科学意义和研究价值。

参考文献:

[1] WANG W Z, JIANG B, SUN H X, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.

[2] YANG J L, MUKDA S, CHEN S D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke [J]. *Redox Biol*, 2018, 16(3): 263-275.

[3] YANG Y, SHI Y Z, ZHANG N, et al. The disability rate of 5-year post-stroke and its correlation factors: a national survey in China [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): 341.

[4] LI Q, WU H, YUE W, et al. Prevalence of stroke and vascular risk factors in China: a nationwide community-based study [J]. *Sci Rep*,

2017, 7(1): 6402.

[5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.

[6] 钱玉良, 汪永胜, 王晓勇, 等. 益气活血化痰通络汤治疗急性脑梗死 60 例 [J]. *南京中医药大学学报*, 2011, 27(6): 536-538.

[7] 李鞍英, 贾晶晶, 李伟. 益气化痰通络方对急性脑缺血模型大鼠缺血海马区神经再生及脑内脑源性神经营养因子表达的影响 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(10): 1716-1720.

[8] 朱巍明, 刘伟, 张国丽, 等. 髓亏、气逆、血浊为中风病前三状态 [J]. *中医学报*, 2021, 36(5): 924-928.

[9] SAINT-GEORGES-CHAUMET Y, ATTAF D, PELLETIER E, et al. Targeting microbiota-mitochondria inter-talk: Microbiota control mitochondria metabolism [J]. *Cell Mol Biol*, 2015, 61(4): 121-124.

[10] 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.

[11] 朱传武, 彭康, 许文学. 中风后遗症气虚血瘀大鼠模型脑组织和血清钠、钾、钙、镁离子含量及脑组织和红细胞膜 ATP 酶活性的研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(6): 55-58.

[12] 刘雪梅. 脑缺血再灌注神经元损伤过程及心脑血管舒通胶囊干预作用环节的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.

[13] 郑舞, 杨金坤. 肿瘤微环境及其中医病机 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(20): 1720-1724.

[14] 孟繁丽, 侯思怡, 袁东超, 等. 缺血性中风病辨证分型的现代文献研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(2): 207-210.

[15] 张玉莲, 周震, 宋宛珊, 等. 化痰通络方对急性脑梗死大鼠溶栓后血脑屏障相关构成蛋白表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2013, 54(24): 2128-2131, 2134.

[16] 张琳琳, 周震, 张玉莲, 等. 化痰通络方对急性脑梗死大鼠 rt-PA 溶栓后神经细胞凋亡途径中内质网应激相关基因 GADD153/CHOP 与 JNK1 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(23): 117-121.

[17] 张晗, 康立源, 张伯礼. 心脑血管疾病痰瘀互结证述析 [J]. *天津中医药*, 2009, 8(2): 172-174.

[18] 周敏, 江丰, 崔远武, 等. 张伯礼教授辨治中风病经验 [J]. *天津中医药*, 2015, 32(9): 513-516.

[19] Khoshnam S E, Winlow W, Farzaneh M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke [J]. *Neurological Sciences Official Journal of the Italian Neurological Society & of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2017, 38(7): 1-20.

[20] LO E H, DALKARA T, MOSKOWITZ M A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(5): 399-415.

[21] MORCIANO G, GIORGI C, BONORA M, et al. Molecular identity of the mitochondrial permeability transition pore and its role in ischemia-reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78: 142-153.

[22] DAWSON T M, DAWSON V L. Mitochondrial mechanisms of neuronal cell death: potential therapeutics [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*,

- col 2017, 57(8):437-454.
- [23] BORRE Y E, O'KEEFFE G W, CLARKE G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders [J]. Trends Mol Med 2014, 20(9):509-518.
- [24] COLLINS S M, SURETTE M, BERCIK P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain [J]. Nat Rev Microbiol 2012, 10(11):735-742.
- [25] BRANISTE V, AL-ASMAKH M, KOWAL C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. Sci Transl Med 2014, 6(263):263.
- [26] SINGH V, ROTH S, LLOVERA G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke [J]. J Neurosci, 2016, 36(28):7428-7440.
- [27] CAMARA-LEMARROY C R, IBARRA-YRUEGAS B E, GONZAGA-RIVERA F. Gastrointestinal complications after ischemic stroke [J]. J Neurol Sci 2014, 346(1):20-25.
- [28] Francoobregón A, Gilbert J A. The Microbiome - Mitochondrion Connection: Common Ancestries, Common Mechanisms, Common Goals [J]. Msystems 2017, 2(3):17-18.
- [29] EDEAS M, WEISSIG V. Targeting mitochondria: strategies, innovations and challenges: The future of medicine will come through mitochondria [J]. Mitochondrion 2013, 13(5):389-390.
- [30] Tal Yardeni, Ceylan E, tanes, Kyle Bittinger, et al. Host mitochondria influence gut microbiome diversity: A role for ROS [J]. Science signaling 2019, 12(588):3159.
- [31] 张夏薇, 慕春龙, 朱伟云. 肠道微生物与线粒体之间的互作 [J]. 微生物学报 2018, 58(11):1908-1915.
- [32] 周震, 张玉莲, 郭家奎, 等. 化痰通络法联合尿激酶溶栓对急性脑梗塞大鼠不同脑区炎症因子的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(10):2581-2582.
- [33] MA Y, ZHAO P, ZHU J, et al. Naointong protects primary neurons from oxygen-glucose deprivation/reoxygenation induced injury through PI3K-Akt signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med 2016, 42(5):581-594.
- [34] 施伟国. 桃核承气汤治疗急性脑出血伴便秘患者的疗效观察 [J]. 中国中医药科技 2016, 23(2):191-192.
- [35] 刘莹莹. 通腑泄浊法在中风急性期痰热腑实证的临床应用疗效观察 [D]. 南京: 南京中医药大学 2012.
- [36] 张树泉, 徐西元, 王凤霞, 等. 益气祛瘀化痰方对缺血再灌注鼠脑损伤的抗氧化作用研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(5):414-415.
- [37] 于佳慧, 刘昕彦, 黄凯, 等. 芪参益气方对 H₂O₂ 损伤的心肌细胞线粒体结构和功能的保护作用及机制探讨 [J]. 中草药 2018, 49(14):3343-3349.
- [38] 伍娟, 楼莹, 陈沁, 等. 益气化痰祛瘀方对慢性间歇缺氧模型大鼠肝脏及肠道微生物的影响 [J]. 中医杂志 2019, 60(23):2050-2054.
- [39] 李洁白, 袁慧婵, 赵静, 等. 补阳还五汤对心衰大鼠肠道菌群及 TMAO 的影响 [J]. 世界中西医结合杂志 2020, 15(10):1814-1818.

收稿日期: 2021-08-02

作者简介: 马妍(1986-), 女, 河北昌黎人, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗脑血管病。

通信作者: 何剑炜(1972-), 女, 天津人, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗脑血管病。E-mail: realcrow@qq.com

编辑: 孙铮