

本文引用: 陈彦灵, 蔡昱哲, 刘艺璇, 罗政, 雷芳, 邓奕辉. 从“补虚泻实, 燮理阴阳”探讨中药靶向线粒体稳态改善糖尿病合并脑梗死的机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(10): 1921-1929.

从“补虚泻实, 燮理阴阳”探讨中药靶向线粒体稳态改善 糖尿病合并脑梗死的机制

陈彦灵^{1,2}, 蔡昱哲^{1,2}, 刘艺璇^{1,2}, 罗政^{1,2}, 雷芳^{1,2}, 邓奕辉^{2,3*}

1.湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南长沙 410208; 2.湖南中医药大学中西医结合心脑血管疾病防治湖南省重点实验室, 湖南长沙 410208; 3.湖南中医药大学中医学院, 湖南长沙 410208

[摘要] 糖尿病合并脑梗死是糖尿病严重血管并发症, 线粒体可能是糖尿病合并脑梗死的治疗新靶点。线粒体稳态与中医“气血阴阳”密切相关。线粒体是细胞“动力工厂”, 为人体生命活动提供能量, 与中医学“气血”功能具有相似性。线粒体动力学包括分裂、融合和自噬, 其对立制约、互根互用、动态平衡的特点是中医学“阴阳”理论微观化的体现。脑为髓海, 是元神之府, 是新陈代谢的主要调节者, 线粒体为大脑供能, 并调节人体胰岛素分泌。线粒体稳态失衡与“消渴病中风”病机相符合, 消渴日久, 气阴亏虚, 人体线粒体能量代谢不足; 瘀毒阻于脑络, 缺血侧脑组织细胞存在受损线粒体和离子滞留等病理产物的堆积, 人体气血阴阳失调, 虚实夹杂, 线粒体稳态失衡。宜以“补虚泻实, 燮理阴阳”为基本治则, 滋阴益气、活血解毒、改善线粒体稳态。益气活血类中药单体及复方可靶向线粒体质量控制, 维护线粒体稳态, 改善糖尿病合并脑梗死。

[关键词] 糖尿病合并脑梗死; 补虚泻实; 燮理阴阳; 中医理论; 线粒体稳态

[中图分类号] R259

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.10.029

The mechanism of Chinese medicine targeting mitochondrial homeostasis to improve diabetes mellitus complicated with cerebral infarction from "tonifying deficiency and reducing excess, harmonizing yin and yang"

CHEN Yanling^{1,2}, CAI Yuzhe^{1,2}, LIU Yixuan^{1,2}, LUO Zheng^{1,2}, LEI Fang^{1,2}, DENG Yihui^{2,3*}

1. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Key Laboratory of Hunan Province for Integrated Chinese and Western Medicine on Prevention and Treatment of Cardio-cerebral Diseases, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. School of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] Diabetes mellitus complicated with cerebral infarction is a serious vascular complication of diabetes mellitus, and mitochondria may represent a new therapeutic target for diabetes mellitus complicated with cerebral infarction. Mitochondrial homeostasis is closely related to "qi, blood, yin, and yang" in Chinese medicine. Mitochondria, the "power factory" of cells, provides energy for human life activities, which is similar to the function of "qi and blood" in TCM. Mitochondrial dynamics include division, fusion, and autophagy, characterized by opposition and mutual constraint, interdependence, and dynamic balance, which are the microscopic embodiment of yin yang theory in TCM. The brain, the sea of marrow and the house of the

[收稿日期] 2024-04-02

[基金项目] 湖南省科技创新团队(2020RC4050); 湖南省中医药科研计划项目(E2022010); 湖南省研究生科研创新项目(CX20240750)。

[通信作者]* 邓奕辉, 女, 博士, 教授, E-mail: 644138330@qq.com。

original spirit, serves as the primary regulator of metabolism. Mitochondria powers the brain and regulates the body's insulin secretion. Imbalance of mitochondrial homeostasis is consistent with the pathogenesis of "wasting and thirst disease with stroke", where prolonged wasting and thirst lead to deficiency of both qi and yin as well as insufficient energy metabolism of mitochondria in the human body; meanwhile, stasis and toxin obstructing the brain collaterals result in accumulation of pathological products, including damaged mitochondria and ionic retention in the ischemic brain cells. This, in turn, leads to disharmony of qi, blood, yin, and yang, with combined deficiency and excess, and further imbalance of mitochondria homeostasis. The fundamental therapeutic principle should be "tonifying deficiency and reducing excess, harmonizing yin and yang", aimed at nourishing yin, benefiting qi, circulating blood, and removing toxins, thereby restoring mitochondrial homeostasis. Single Chinese medicine and compound formulas that benefit qi and circulate blood can target mitochondrial quality control, and maintain mitochondrial homeostasis, thereby improving diabetes mellitus complicated with cerebral infarction.

[**Keywords**] diabetes mellitus complicated with cerebral infarction; tonifying deficiency and reducing excess; harmonizing yin and yang; Chinese medicine theory; mitochondrial homeostasis

糖尿病合并脑梗死是糖尿病血管并发症之一,严重危害人类健康。高血糖诱导脑缺血性损伤是关键病理环节。目前,糖尿病合并脑梗死的治疗以控制血糖、抗血小板聚集、溶栓等为主。线粒体质量控制,包括线粒体合成、分裂、融合及自噬,是维护线粒体稳态的主要方式,近年来受到广泛关注,被认为可能是糖尿病和脑梗死治疗的新靶点^[1-2]。

中医药在防治糖尿病及并发症方面具有多成分、多靶点、多途径的治疗优势。本文试结合中医对线粒体的认识,从生理特点、病理机制、治则治法、方药等角度探讨中药靶向线粒体质量控制,维护线粒体稳态,从而改善糖尿病合并脑梗死的机制。现浅述如下。

1 糖尿病脑梗死的研究现状

糖尿病的发病率逐年升高,流行病学示全球糖尿病患者 20~79 岁的人数在 2045 年可能增长至 78.3 亿,占总人口的 12.2%^[3]。糖尿病是脑梗死的独立危险因素之一,在高血糖状态下,心脑血管不良事件的发生率大大增加^[4]。与单纯脑梗死相比,糖尿病合并脑梗死的神经功能缺损更严重,脑梗死复发率增加,死亡率也更高^[5]。近年来研究发现,糖尿病合并脑梗死的发病机制较复杂,包括炎症、氧化应激、糖脂代谢紊乱、内皮功能障碍等^[6-8]。

目前,临床对糖尿病合并脑梗死的治疗无统一标准,以综合性方案为主,包括控制血糖、抗血小板聚集、静脉溶栓等。降糖治疗包括胰岛素注射、口服降糖药物(双胍类、 α 糖苷酶抑制剂、胰岛素促泌剂、二肽基肽酶-4 抑制剂以及胰高血糖素样肽-1 受体

激动剂等);静脉溶栓以阿替普酶、替奈普酶为一线药物;阿司匹林是最常用的抗血小板聚集药物。然而,由于不同药物作用的单一性,以及患者的依从性、药物毒副作用及溶栓或取栓时间窗的限制等因素,目前治疗仍存在一定局限性,寻找新的治疗靶点刻不容缓。

2 线粒体可能是糖尿病脑梗死治疗的新靶点

线粒体是人体细胞内一种半自主性细胞器,是提供能量和生物氧化的重要场所,并且参与免疫、生物合成、信号传递等多个过程,被称为细胞的“动力工厂”。线粒体质量控制是细胞的一种内源性调节机制,通过不断地进行线粒体合成、分裂、融合和自噬等过程,维持细胞内线粒体质量和数量的稳定和平衡,即线粒体稳态^[9]。线粒体融合和分裂是修复线粒体受损成分的关键,通过融合实现受损和未受损线粒体之间的物质交换,或通过分裂来分离受损成分^[10]。受损的线粒体也可以形成自噬体,最终被溶酶体降解^[11]。维持线粒体稳态可保证细胞结构、功能的协调,从而满足机体能量供应与物质代谢。研究发现,细胞在受到营养缺乏、缺氧、DNA 损伤、炎症或线粒体膜去极化等应激影响时,可出现线粒体稳态失衡,导致机体能量代谢失调^[12]。适当的线粒体稳态调节是细胞生存的必要条件。

近年来,线粒体质量控制成为多种疾病的治疗新靶点。靶向线粒体质量控制可延缓多种疾病的发生发展,如癌症、神经退行性疾病、内分泌疾病等^[13-15]。在癌症中,线粒体质量控制蛋白酶可通过降解错误折叠、老化或多余的蛋白质,影响癌细胞线粒体动力

学,调节线粒体功能和完整性,靶向线粒体质量控制蛋白酶的调节剂具有良好的抗肿瘤治疗潜力^[16]。在神经退行性疾病中,多巴胺能神经元发生选择性线粒体自噬,降低了其在病变中的存活率,靶向线粒体自噬对促进神经元生存和延缓神经变性具有重要调节作用^[17]。在内分泌疾病中,如在代谢综合征中,线粒体自噬受体 FUNDC1 缺陷会导致脂肪组织中线粒体自噬过程受损,损害线粒体质量控制,增加炎症反应,并加重高脂饮食小鼠的肥胖和胰岛素抵抗^[18]。在高血糖状态下,线粒体产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可导致糖尿病的各种并发症,包括微血管和大血管异常^[19]。线粒体靶向抗氧化剂可通过 Nrf2/PINK 通路介导线粒体质量控制,部分逆转高糖状态下肾小管细胞的线粒体功能障碍和凋亡,从而改善糖尿病肾病小鼠的肾小管损伤^[20]。褪黑素可激活 SIRT6 和 AMPK-PGC-1 α -AKT 通路,减少线粒体分裂,增强线粒体生物合成和自噬,改善线粒体质量控制,从而缓解糖尿病心肌缺血再灌注损伤^[21]。长期高血糖会影响脑血管线粒体代谢和功能,导致线粒体动力学异常,阻碍线粒体生物合成和自噬,造成神经元蛋白质毒性应激和细胞损伤^[22-23]。目前,对于糖尿病合并脑梗死及其他血管并发症的治疗,仍缺乏靶向线粒体质量控制的临床一线用药。因此,研发线粒体质量控制相关靶点的新药对疾病的治疗具有重要意义。

3 线粒体生理病理与中医学相关理论的联系

3.1 线粒体生理功能与中医学“气血”理论

气是宇宙万物的共同构成本原,也是人体内活力很强、运行不息的极精微物质,是构成和维持人体生命活动的物质基础,具有推动、气化、防御、中介的作用。《素问·六节脏象论篇》曰“气合而有形。”营气者泌其津液,注之于脉化之为血。血液是精微物质的载体,具有濡养脏腑、肢节的功能。气能行血、摄血,气的生成也离不开血,血为气之母,气血互根互用。人体气血运行正常,则四肢、脏腑各司其职,保证人体正常的活动。《素问·调经论篇》言:“人之所有者,血与气耳。”随着现代医学的进步,人们对线粒体的研究逐渐深入,探讨发现了气与线粒体在特性与功能上的相似性,提出“气-线粒体”理论^[24]。二者都是人体生命活动的能量来源,线粒体是 ATP 生

成的场所,并且在线粒体内进行的三羧酸循环可产生许多生物合成所需的前体物质,如参与合成氨基酸、核苷酸、脂类和血红素的合成^[25]。血液作为载体,为细胞提供营养物质和氧气供应,是保证细胞维持稳态的关键,即“血能养气”。可以说线粒体的生理功能与中医“气血”密切相关。

3.2 线粒体动力学与中医学“阴阳”理论

《素问·宝命全形论篇》言:“人生有形,不离阴阳。”阴阳学说是中医理论体系之一,寒凉、下降、静止、抑制属阴,火热、上升、运动、激发属阳,阴阳是相对的,任何事物都可分阴阳,阴阳也是动态平衡的。《素问·天元纪大论篇》:“动静相召,上下相临,阴阳相错,由变而生也。”中医学认为阴阳调和,不至于太过和不及,是人体理想的状态,即“阴平阳秘,精神乃治”。阴阳双方能够维持和恢复彼此协调稳定状态的能力和趋势,即“阴阳自和”,以“自”为核心,依靠内在自我的相互作用而实现“和”。这与线粒体维持其稳态有一定的相似性。线粒体质量控制包括线粒体分裂、融合、自噬。线粒体在细胞内的大小、数量不断变化,是动态可调节的。其中线粒体融合与分裂具有对立制约的特性,裂变后碎片化的线粒体更易发生自噬从而被清除,而线粒体融合则属于相反的过程,将两个小的线粒体进行融合,可增加线粒体的体积和质量,相对来说抑制了线粒体的自噬。同时分裂和融合也是互根互用的关系,线粒体不会一味地分裂或融合。线粒体质量控制的本质特征是其动态结构具有高度的可塑性,当线粒体分裂、融合、自噬处于动态平衡时,线粒体稳态能保持线粒体数量和质量上的稳定,从而满足机体正常的代谢需求^[26]。《伤寒论·辨太阳病脉证并治篇》言:“阴阳自和者,必自愈。”当阴阳之间的动态平衡遭到破坏,无法保持稳定和谐的状态,则机体进入病理状态。线粒体分裂和融合之间的关系,是中医学“阴阳”理论微观化的体现。

3.3 线粒体能量代谢与中医学“脑为髓海”理论

《灵枢·海论》曰:“脑为髓之海”。脑与脊髓相通,《杂病源流犀烛·头痛源流篇》言“上至脑,下至尾骶,皆精髓升降之道路”,《素问·五藏生成篇》谓“诸髓者,皆属于脑”。《灵枢·经脉》言:“人始生,先成精,精成而脑髓生。”精是脑髓构成的物质基础,两精相搏,随形具而生之神,脑为“元神之府”,与清窍相通,其

生理功能为主宰生命活动、主精神意识和感觉运动。脑的功能离不开气血津液的濡养,而脑又对五脏六腑化生输布气血津液起着支配和协调作用。元神旺盛,则人体精力充沛,脏腑气血安和;脑髓充盈,则视物精明,感觉无殊,运动如常,轻劲多力。

大脑是新陈代谢的主要调节者,参与多种生理激素的生成、释放,也是人体对于能量需求最大的器官之一。脑细胞主要通过线粒体氧化磷酸化合成ATP供能,线粒体在大脑中的含量远高于其他部位。但是由于大脑的能量存储很低,因此即使在短时间的缺血、缺氧也可能对脑造成严重损害。当线粒体功能障碍,大脑能量代谢失调,严重者可能出现神经功能异常,导致神经退行性病变^[27-28]。线粒体能量代谢与“脑为髓海”联系密切。

3.4 线粒体稳态失衡与中医学“消渴病中风”病机相契合

根据糖尿病合并脑梗死的主要临床表现及特点,将其归属于中医学“消渴病中风”范畴。2020年,中国2型糖尿病防治指南将糖尿病血管并发症的病机主要归属于气阴两虚、瘀血阻络^[29]。线粒体稳态失衡是糖尿病合并脑梗死的病理机制之一,线粒体稳态失衡与“消渴病中风”病机相契合,气阴亏虚与线粒体能量代谢失衡相关。瘀毒阻络与缺血侧组织细胞内大量病理产物的堆积有关。

3.4.1 气阴亏虚 线粒体能量代谢失衡“消渴”一词出自《素问·奇病论篇》,“肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”,又名消瘵。根据消渴不同病机和临床症状可分为上消(膈消)、中消(消中)、下消(肾消)。但其核心病机不离“气阴亏虚”。肺气虚则津液不能敷布于上而直趋下行,故口渴、多尿;脾气虚不能转输水谷精微,下注溺窍,肌肉失于濡养,故小便味甘,形体日渐消瘦;肾气虚则开阖固摄失权,故尿多;脾阴虚则不能为胃行津液,胃火炽盛,故消谷善饥;肾阴虚则火旺而上灼肺胃,则渴欲饮水而尿味甜。《临证指南医案·三消篇》云:“三消一证,虽有上中下之分,其实不越阴虚阳亢,津涸热淫而已。”由于禀赋、饮食、情志等影响,耗损肺、胃、肾之气阴,使人体阴津亏损,燥热偏盛,则出现如王焘《外台秘要·消中消渴肾消篇》引《古今录验》中提到的“渴而饮水多,小便数……无脂似麸片甜”“每发即小便至甜”“焦枯消瘦”等症状。消渴本质是虚证,即《灵枢·

五变》所言“五脏皆柔弱者,善病消瘵”。此时人体阴阳失调,以虚证为主,虽有口渴、消谷善饥,但可见乏力、消瘦等症。

糖尿病又被称作线粒体疾病,线粒体功能障碍在糖尿病的发展中发挥关键作用^[30]。线粒体作为细胞动力工厂,对葡萄糖代谢至关重要,胰岛素分泌是由线粒体的生物能量状态调节的。当线粒体稳态失调时,ATP合成减少,且无法清除细胞内积累的大量活性氧,诱导胰岛β细胞损伤,甚至功能衰竭,加重胰岛素抵抗^[31]。胰岛β细胞功能缺陷或者胰岛素抵抗造成的胰岛素分泌缺陷,是发生高血糖和糖尿病的关键^[32]。有研究表明,在糖尿病中,线粒体明显变少、肿胀和断裂,靶向线粒体分裂和融合能有效改善糖尿病患者葡萄糖稳态^[33-34]。脑组织对能量的需求是最高的,人体能量代谢失衡,正气不足,气阴亏虚,髓海失充,脑组织的缺氧、缺糖导致神经细胞功能的下降甚至丧失,是糖尿病合并脑梗死的发病基础。

3.4.2 瘀毒阻络 受损线粒体异常堆积和离子潴留《医林改错》曰:“元气既虚,必不能达到血管,血管无气,必停留而瘀。”消渴病病程日久、气阴亏虚,气虚则不能行血,阴虚则虚火煎熬阴血,使血液黏稠,脉道不畅,瘀血阻滞日久化毒,毒损脑络,血液中精微物质无法正常供应于脑,使脑窍、脑髓失于濡养,络脉失养,挛急刚劲,则生内风。《素问·调经论篇》曰:“血气不合,百病乃变化而生。”气血不和导致风气内动,即《素问·调经论篇》中所言“血之与气并走于上,则为大厥,厥则暴死,气复反则生,不反则死”。风为气血阴阳之变动。脑为髓海,由肾精所化之髓充养,消渴病中风,其阴虚日久,耗及真阴,则脑髓失养。本课题组前期曾对消渴病中风122例进行证型统计分析,结果发现其中“气阴两虚兼瘀血阻滞”者102例,占83.7%^[35]。并从脑络相关细胞自噬及细胞信号通路调控的角度、通过以方测证的方法阐明急性缺血性中风“瘀毒互结”病机的现代生物学基础,为深入理解“瘀毒致风”的病机实质提供依据^[36-37]。近年来,诸多关于消渴病中风的病机探讨多以“虚、瘀、毒”为主^[38]。

高血糖状态可诱导细胞内发生远高于基础水平的氧化应激,产生大量ROS,加剧糖尿病大血管并发症的发展^[39]。与单纯脑梗死相比,糖尿病患者发生

脑梗死的神经功能缺损更严重、康复速度更缓慢、死亡率也更高^[40]。当脑组织细胞从常氧状态转变为缺血、缺氧状态时,诱导细胞代谢变为厌氧代谢,线粒体电子传递链失调,线粒体膜电位显著降低,同时ATP生成减少导致离子交换通道阻滞,导致钠、氢和钙滞留,细胞出现肿胀和细胞质酶活性受损^[41]。线粒体需要大量摄取Ca²⁺从而肿胀受损,细胞需要消耗吞噬受损的线粒体以维持细胞稳态^[42]。多项研究发现,线粒体功能障碍在糖尿病加重脑梗死损伤的病理机制中如炎症反应、糖脂代谢紊乱、内皮功能障碍、氧化应激等都扮演着重要角色^[43-45]。受损线粒体的异常堆积,钠、氢和钙离子在细胞内的大量滞留,离子交换通道阻滞,细胞肿胀,病理产物的堆积不利于细胞维持稳态,脑络不荣,血脉不通,瘀毒内生,是糖尿病合并脑梗死的病理基础之一。

4 从“补虚泻实,燮理阴阳”靶向线粒体稳态失衡治疗糖尿病合并脑梗死

糖尿病合并脑梗死为人体气血阴阳失调,先有气阴两虚致消为本;后有瘀毒阻于脑络致风为标。其病位在脑,与肝、脾、肾密切相关,病性本虚标实,治宜调阴阳、和气血、补虚泻实,以“补虚泻实,燮理阴阳”为治则,以滋阴益气、活血解毒为治法,标本兼治。

八纲辨证是中医用于分析疾病本质的一种辨证方法,包括虚、实、阴、阳、表、里、寒、热。张景岳在《景岳全书·传忠录篇》中以阴阳为二纲,以表里、虚实、寒热为六变,提出“二纲六变”作为辨证纲领。八纲之间既相互区别,又相互联系。“虚实”主要反映疾病过程中人体正气的强弱和致病邪气的盛衰,是机体邪正斗争的表现。《素问·通评虚实论篇》言:“邪气盛则实,精气夺则虚。”在本病中,消渴日久,气阴久亏为虚,机体精气血津液不足,脏腑生理功能减弱,抗病能力低下。因虚致实,气虚无力行血,阴虚煎熬阴血,瘀留滞化毒,阻于脑络为实。阴阳是区分疾病类别、归纳病证的总纲。表证、热证、实证属阳,里证、寒证、虚证属阴。阴阳是相对的。原则上损其有余,补其不足,从而纠正机体阴阳的偏盛偏衰,以恢复阴阳的相对平衡。《灵枢·经脉》谓:“盛则泻之,虚则补之。”本病气血阴阳失调,虚实夹杂,治疗上宜补虚泻实、燮理阴阳。

补虚即补其不足。消渴病中风因消渴日久,正气不足,阴津亏损,气阴久亏,血液中精微物质无法正常供养于脑,脑窍、脑髓失于濡养,髓海失充,这是本虚之象。线粒体作为ATP生成的场所,是人体生命活动的能量来源,糖尿病脑梗死发病时出现线粒体功能障碍,人体代谢失调,大脑能量代谢不足,细胞内线粒体ATP合成减少,神经缺氧、缺糖而出现功能下降或丧失,与中医学“本虚”之象相符合。应以“补虚”为治则,“补益气阴”为治法,充养髓海,调节线粒体功能,促进能量代谢和ATP生成。

泻实即损其有余。消渴病中风久病,气虚运血无力、阴虚使血脉失于柔润,“瘀”“毒”内生,为有形之邪,既是病理产物,又是致病因素,不论是留积于脉中,影响脉道运行,还是瘀滞于脑,使脑窍、脑髓更加失于濡养,病情进一步加重,这是“标实”之象。高血糖状态下的氧化应激加重,使脑缺血时细胞内大量ROS聚集,钠、氢和钙离子滞留,产生大量受损线粒体,与中医学“标实”之象相符合。应以“泻实”为治则,“活血解毒”为治法,促进线粒体自噬,清除病理产物的堆积,解除血液凝滞的状态。

“燮”即调和,“理”为治理,《尚书·周官篇》言:“立太师,太傅,太保。兹惟三公,论道经邦,燮理阴阳。”指大臣辅佐天子调和治理国事。引申为调和、理顺阴阳,使之和谐平衡,各归其位。《素问·宝命全形论篇》谓:“人生有形,不离阴阳。”人体是一个有机整体,在疾病发生发展过程中,由于致病因素的影响,导致机体内阴阳失去相对平衡而出现阴阳偏胜、偏衰、互损等一系列病理变化,是疾病的基本病机之一。消渴病中风气阴亏虚,瘀血留滞,脑络失养,人体气血阴阳失调,应以“燮理阴阳”为治则,阴阳协调则促使病势向愈。在高糖状态下,缺血侧脑组织的能量代谢失衡,治应恢复人体内器官细胞原本的动态平衡,可通过调整线粒体分裂、融合、自噬,维护线粒体稳态,从而改善大脑能量代谢,促进神经功能的恢复。当细胞能量代谢不足时,可促进线粒体的生成和融合,维持线粒体数量和质量,以满足组织对能量的需求;当细胞内ROS聚集,线粒体吞噬过多ROS而受损时,可促进线粒体分裂和自噬,回收受损的线粒体,维持细胞内稳态。

因此,从“补虚泻实,燮理阴阳”角度,调节线粒

体功能,维护线粒体稳态,可有效改善糖尿病合并脑梗死病理状态下的代谢失衡、病理产物堆积,以及神经细胞功能的下降甚至丧失。

5 益气活血类中药多途径调节线粒体稳态失衡,治疗糖尿病脑梗死

近年来多项研究发现,滋阴益气、活血化痰类中药单体及复方可通过激活或抑制特定的信号通路,如 Drp1、Sirt1/PGC1 α 、PINK1/Parkin 等通路,调控线粒体分裂、融合及自噬,维护线粒体稳态和功能,改善糖尿病及脑梗死。

5.1 补益气阴中药

黄芪具有益气养血的功效,其有效成分黄芪甲苷可调控线粒体动力学蛋白 Mfn2、Fis1 及线粒体自噬蛋白 PINK1 和 Parkin 的表达,激活线粒体自噬,延缓 2 型糖尿病大鼠糖尿病进展^[46],并能抑制 Notch 通路,改善高糖诱导的足细胞^[47]、血管内皮细胞^[48]线粒体功能障碍;有效缓解脑缺血大鼠的神经损伤^[49]。人参大补元气,其有效成分人参皂苷 Rg1 可上调 PINK1 和 Parkin 蛋白表达,激活线粒体自噬,抑制 NLRP3 炎症小体激活,有效改善 2 型糖尿病大鼠炎症反应^[50],并对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤具有神经保护作用^[51]。熟地黄有效成分地黄苦苷可抑制线粒体分裂蛋白 Drp1,下调 PINK1、Parkin、p62 表达,降低 OGD/R 处理的 PC12 细胞中 LC3-II 与 LC3-I 的比率,从而改善缺血性中风^[52]。山茱萸多糖^[53]能有效改善 T2DM 引起的糖脂代谢紊乱,并对高糖致 ECV304 细胞氧化损伤具有保护作用^[54],山茱萸环烯醚萜苷可改善缺血侧脑组织中线粒体自噬蛋白 NIX 和 Beclin1、线粒体分裂蛋白 Drp1、线粒体融合蛋白 OPA1 和线粒体生物合成蛋白 PGC-1 α 的表达,调控线粒体质量控制,改善脑缺血再灌注损伤大鼠神经损伤^[55];枸杞多糖可抑制 PM2.5 诱导的线粒体自噬,修复线粒体损伤^[56],并降低衰老小鼠 MCE 细胞高糖损伤后氧化应激^[57]。

5.2 活血化瘀中药

姜黄行气活血,姜黄素可抑制 Drp1 介导的线粒体分裂,改善 2 型糖尿病的 ROS 生成,降低炎症反应^[58]。王不留行具有活血化瘀的功效,其有效成分王不留行黄酮苷可调节线粒体自噬蛋白 BNIP3 的表达,减轻线粒体损伤,缓解 2 型糖尿病内皮功能障

碍^[59]。红景天可益气活血,其有效成分红景天苷通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路,调节 LC3I 向 LC3II 的转化,降低 BNIP3 的表达,调控线粒体质量控制,从而改善胰岛素抵抗^[60]。川芎与人参、三七合用可延缓高糖诱导的小鼠血管钙化^[61],并改善内皮细胞的线粒体氧化应激^[62],其有效成分川芎嗪可调控 PINK1/Parkin 信号通路,促进线粒体自噬,改善脑缺血再灌注损伤^[63];丹参有效成分丹参多酚酸 B 能提高线粒体 ATP 酶活性,调控线粒体依赖性通路,对脑缺血再灌注小鼠海马 CA1 神经元发挥保护作用^[64]。

5.3 清热解毒中药

黄连主要成分小檗碱可提高线粒体解偶联蛋白 2(UCP2)的表达,抑制 Drp1 的表达,从而限制线粒体分裂,延缓缺血再灌注小鼠损伤发展^[65],小檗碱及其代谢产物能调控 Sirt1/PGC1 α /PPAR α 信号通路,促进线粒体生物合成和动力学,改善葡萄糖代谢和线粒体功能,缓解高糖造成的心肌细胞损伤^[66]。大黄有效成分大黄酚可通过 NIX 蛋白调控线粒体自噬,减轻脑缺血再灌注小鼠海马组织损伤,起到神经保护作用^[67]。黄芩有效成分黄芩苷可抑制神经元细胞中 Drp1 表达,减少线粒体分裂,促进线粒体融合蛋白 MFN2 表达,抑制 ROS 产生,并提高线粒体膜电位,缓解高血糖加重的脑缺血再灌注损伤^[68]。

5.4 中药复方

具有益气活血之功的补阳还五汤能通过调控 AMPK/ULK1 信号通路促进线粒体自噬,维持线粒体稳态,抑制焦亡,发挥对糖尿病周围神经病变的保护作用^[69];并能激活 PKC ϵ -Nampt 信号通路,提高线粒体功能来减轻大鼠脑缺血再灌注损伤^[70]。化浊解毒活血通络方(石菖蒲、地龙、茯苓、泽泻、黄连、川芎、丹参、赤芍、当归、郁金)对脑缺血再灌注损伤大鼠具有保护作用,其机制可能与上调线粒体自噬相关蛋白 PINK1、Parkin 的表达相关^[71]。活血荣络方(鸡血藤、石楠藤、生地黄、黄精、玄参、川芎、乳香、没药)含药血清可通过调控 PINK1/Parkin 通路,增加 Parkin 蛋白的线粒体转位,上调 LC3B,下调 p62、TOMM20 蛋白表达,激活线粒体自噬,改善 PC12 细胞氧糖剥夺/复氧糖损伤^[72]。丹蛭降糖胶囊(太子参、生地黄、菟丝子、牡丹皮、水蛭、泽泻)能改善 2 型糖尿病血管并发症,其机制可能与通过 LncRNA TUG1/ β -catenin 信号通路保护线粒体功能有关^[73]。

6 总结及展望

本文简述了糖尿病合并脑梗死的研究现状,以及线粒体稳态和质量控制的概念,从线粒体的生理功能、动力学以及能量代谢等方面探讨其与中医气 血阴阳理论及脑为髓海的相关性,探讨线粒体稳态失衡与“消渴病中风”病机的一致性,认为气阴亏虚时,线粒体能量代谢失衡;瘀毒阻络,脑细胞内存在受损线粒体的异常堆积和离子滞留。从“补虚泻实,燮理阴阳”角度,靶向线粒体稳态失衡治疗糖尿病合并脑梗死,并总结益气滋阴及活血解毒类中药单体及复方从多途径,靶向线粒体稳态,治疗糖尿病合并脑梗死的研究进展,为下一步研究提供研究思路及理论依据。

参考文献

- [1] ZHANG L Z, LIN H J, YANG X D, et al. Effects of dapagliflozin monotherapy and combined aerobic exercise on skeletal muscle mitochondrial quality control and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus rats[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2023, 169: 115852.
- [2] AN H, ZHOU B, JI X M. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2021, 41(12): 3157-3170.
- [3] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2022, 183: 109119.
- [4] GEORGAKIS M K, HARSHFIELD E L, MALIK R, et al. Diabetes mellitus, glycemic traits, and cerebrovascular disease: A Mendelian randomization study[J]. *Neurology*, 2021, 96(13): e1732-e1742.
- [5] MOSENZON O, CHENG A Y, RABINSTEIN A A, et al. Diabetes and stroke: What are the connections?[J]. *Journal of Stroke*, 2023, 25(1): 26-38.
- [6] AHMADNEZHAD M, GHAZIZADEH H, BIJARI M, et al. Serum pro-oxidant-antioxidant balance in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2021, 24(9): 1476-1481.
- [7] LIU B, YE X C, ZHAO G F, et al. Association of RAGE with acute ischemic stroke prognosis in type 2 diabetes[J]. *Irish Journal of Medical Science*, 2021, 190(2): 625-630.
- [8] DESPA F, GOLDSTEIN L B. Amylin dyshomeostasis hypothesis: Small vessel-type ischemic stroke in the setting of type-2 diabetes[J]. *Stroke*, 2021, 52(6): e244-e249.
- [9] PICKLES S, VIGIÉ P, YOULE R J. Mitophagy and quality control mechanisms in Mitochondrial maintenance[J]. *Current Biology*, 2018, 28(4): R170-R185.
- [10] VAN DER BLIEK A M, SHEN Q F, KAWAJIRI S. Mechanisms of mitochondrial fission and fusion[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2013, 5(6): a011072.
- [11] NUNNARI J, SUOMALAINEN A. Mitochondria: In sickness and in health[J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1145-1159.
- [12] HEINONEN S, JOKINEN R, RISSANEN A, et al. White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity[J]. *Obesity Reviews*, 2020, 21(2): e12958.
- [13] WALLACE D C. Mitochondria and cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12(10): 685-698.
- [14] CILLEROS-HOLGADO P, GÓMEZ-FERNÁNDEZ D, PIÑERO-PÉREZ R, et al. Mitochondrial quality control via mitochondrial unfolded protein response (mtUPR) in ageing and neurodegenerative diseases[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(12): 1789.
- [15] CHANG X, LI Y K, CAI C, et al. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in diabetic heart[J]. *Metabolism*, 2022, 137: 155313.
- [16] ZHANG J N, QIAO W L, LUO Y F. Mitochondrial quality control proteases and their modulation for cancer therapy[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2023, 43(2): 399-436.
- [17] KATAYAMA H, HAMA H, NAGASAWA K, et al. Visualizing and modulating mitophagy for therapeutic studies of neurodegeneration[J]. *Cell*, 2020, 181(5): 1176-1187.e16.
- [18] WU H, WANG Y, LI W H, et al. Deficiency of mitophagy receptor FUNDC1 impairs mitochondrial quality and aggravates dietary-induced obesity and metabolic syndrome[J]. *Autophagy*, 2019, 15(11): 1882-1898.
- [19] WIDLANSKY M E, HILL R B. Mitochondrial regulation of diabetic vascular disease: An emerging opportunity[J]. *Translational Research*, 2018, 202: 83-98.
- [20] XIAO L, XU X X, ZHANG F, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1[J]. *Redox Biology*, 2017, 11: 297-311.
- [21] YU L M, DONG X, XUE X D, et al. Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy and reduces myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial quality control: Role of SIRT6[J]. *Journal of Pineal Research*, 2021, 70(1): e12698.
- [22] MERDZO I, RUTKAI I, SURE V N L R, et al. Effects of prolonged type 2 diabetes on mitochondrial function in cerebral blood vessels[J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2019, 317(5): H1086-H1092.
- [23] FERNANDES V, CHOUDHARY M, KUMAR A, et al. Proteotoxicity and mitochondrial dynamics in aging diabetic brain[J]. *Phar-*

- macological Research, 2020, 159: 104948.
- [24] 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.
- [25] WEST A P, SHADEL G S, GHOSH S. Mitochondria in innate immune responses[J]. Nature Reviews Immunology, 2011, 11(6): 389-402.
- [26] NI H M, WILLIAMS J A, DING W X. Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control[J]. Redox Biology, 2015, 4: 6-13.
- [27] VINOKUROV A Y, DREMIN V V, PIAVCHENKO G A, et al. Assessment of mitochondrial membrane potential and NADH redox state in acute brain slices[J]. Methods in Molecular Biology, 2021, 2276: 193-202.
- [28] KAPOGIANNIS D. Energy metabolism and the brain: A bidirectional relationship[J]. Ageing Research Reviews, 2015, 20: 35-36.
- [29] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(下)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(9): 757-784.
- [30] CARVALHO C, MOREIRA P I. Metabolic defects shared by Alzheimer's disease and diabetes: A focus on mitochondria[J]. Current Opinion in Neurobiology, 2023, 79: 102694.
- [31] XIAO LIANG K. Interplay of mitochondria and diabetes: Unveiling novel therapeutic strategies[J]. Mitochondrion, 2024, 75: 101850.
- [32] BASTAKI A. Diabetes mellitus and its treatment[J]. Int. J. Diab. Metab. 2005, 13, 111.
- [33] ROVIRA-LLOPIS S, BAÑULS C, DIAZ-MORALES N, et al. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications[J]. Redox Biology, 2017, 11: 637-645.
- [34] VANHOREBEEK I, VOS R D, MESOTTEN D, et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients[J]. Lancet, 2005, 365(9453): 53-59.
- [35] 邓奕辉, 陈大舜. 糖尿病合并缺血性中风基本病机及治法探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(4): 49.
- [36] 彭珣, 李定祥, 马若梦, 等. 化痰解毒方对缺血性中风痰毒互结证模型大鼠脑细胞自噬及血脑屏障通透性的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(9): 862-868.
- [37] 马若梦, 邓奕辉, 彭珣, 等. 基于凝血酶诱导自噬探讨化痰解毒法对缺血性中风(痰毒互结证)大鼠的影响[J]. 中医药信息, 2023, 40(1): 30-38.
- [38] 石浩珂, 胡穗发. 从毒损脑络论治糖尿病性脑梗死[J]. 光明中医, 2022, 37(15): 2858-2861.
- [39] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001, 414(6865): 813-820.
- [40] MAIDA C D, DAIDONE M, PACINELLA G, et al. Diabetes and ischemic stroke: An old and new relationship an overview of the close interaction between these diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(4): 2397.
- [41] WALTER K. What is acute ischemic stroke?[J]. JAMA, 2022, 327(9): 885.
- [42] SHADEL G S, HORVATH T L. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis[J]. Cell, 2015, 163(3): 560-569.
- [43] DE SOUZA STORK S, HübNER M, BIEHL E, et al. Diabetes exacerbates sepsis-induced neuroinflammation and brain mitochondrial dysfunction[J]. Inflammation, 2022, 45(6): 2352-2367.
- [44] HE M T, MA Y M, WANG R, et al. Deletion of mitochondrial uncoupling protein 2 exacerbates mitochondrial damage in mice subjected to cerebral ischemia and reperfusion injury under both normo- and hyperglycemic conditions[J]. International Journal of Biological Sciences, 2020, 16(15): 2788-2802.
- [45] SHUKLA V, SHAKYA A K, PEREZ-PINZON M A, et al. Cerebral ischemic damage in diabetes: An inflammatory perspective[J]. Journal of Neuroinflammation, 2017, 14(1): 21.
- [46] SU J, GAO C T, XIE L, et al. Astragaloside II ameliorated podocyte injury and mitochondrial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 638422.
- [47] 缪晓杰, 桂定坤, 陈玉强, 等. 黄芪甲苷改善高糖诱导的足细胞损伤和线粒体功能障碍并抑制 Notch 通路激活[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2023, 44(1): 135-141.
- [48] 赵芳, 王洪新, 杨育红. 黄芪甲苷改善高糖诱导内皮细胞线粒体功能障碍[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(1): 153-156, 后插6.
- [49] 李媛, 吴增, 靳晓飞, 等. 黄芪甲苷对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 108-112.
- [50] CHEN F, CHEN Y W, KANG X C, et al. Anti-apoptotic function and mechanism of ginseng saponins in Rattus pancreatic β -cells[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2012, 35(9): 1568-1573.
- [51] XIAO Q, KANG Z N, LIU C W, et al. Panax notoginseng saponins attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury via mitophagy-induced inhibition of NLRP3 inflammasome in rats[J]. Frontiers in Bioscience, 2022, 27(11): 300.
- [52] ZHANG Y F, HE Y C, WU M L, et al. Rehmapicroside ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via attenuating peroxynitrite-mediated mitophagy activation[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2020, 160: 526-539.
- [53] 崔永霞, 尚子慧, 侯亚迪, 等. 基于血清代谢组学探究山茱萸多糖对2型糖尿病大鼠的干预机制[J]. 中草药, 2024, 55(9): 2976-2986.
- [54] 许惠琴, 农伟虎, 刘成鼎, 等. 山茱萸最佳配伍组分对高糖致 ECV304 细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(8): 1077-1080.
- [55] 王明洋, 孙争宇, 张丽, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对脑缺血再灌注大鼠线粒体损伤的影响[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(3): 385-390.
- [56] ZHU S, LI X, DANG B R, et al. Lycium Barbarum polysac-

- charide protects HaCaT cells from PM_{2.5}-induced apoptosis via inhibiting oxidative stress, ER stress and autophagy[J]. *Redox Report: Communications in Free Radical Research*, 2022, 27(1): 32-44.
- [57] 贾丽敏, 王伟, 柏婷, 等. 枸杞多糖对衰老小鼠 MCE 细胞高糖损伤后氧化应激的影响[J]. *吉林医学*, 2023, 44(9): 2390-2393.
- [58] 陆苗苗, 张慧光, 董墨妍, 等. 姜黄素对糖尿病肾病 NLRP3 炎性体活化的影响及机制研究[J]. *解剖科学进展*, 2018, 24(4): 393-396, 400.
- [59] 赵晨阳, 朱雪雪, 陈欣雨, 等. 王不留行黄酮苷通过 miR-570-3p/BNIP3 减轻线粒体损伤并缓解 2 型糖尿病内皮功能障碍[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(5): 872-881.
- [60] YOU B Y, DUN Y S, ZHANG W L, et al. Anti-insulin resistance effects of salidroside through mitochondrial quality control[J]. *The Journal of Endocrinology*, 2020, 244(2): 383-393.
- [61] 胡艳红, 杨静, 修成奎, 等. 人参-三七-川芎提取物延缓高糖诱导的小鼠血管钙化的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8): 13-20.
- [62] 吴焯, 王强, 修成奎, 等. 人参-三七-川芎提取物延缓过氧化氢诱导的内皮细胞衰老中线粒体氧化应激的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(24): 17-24.
- [63] MAO Z G, TIAN L Y, LIU J, et al. Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154111.
- [64] JIANG Y F, LIU Z Q, CUI W, et al. Antioxidant effect of salvianolic acid B on hippocampal CA1 neurons in mice with cerebral ischemia and reperfusion injury[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2015, 21(7): 516-522.
- [65] 张永春, 孙林, 徐凯, 等. 小檗碱调节缺血再灌注小鼠骨骼肌、肾脏中 UCP2 及线粒体动力蛋白的关系研究[J/OL]. *重庆医学*, 1-8[2024-06-23]. <http://h-p.kns.cnki.net/hnucm.opac.vip/kcms/detail/50.1097.R.20240511.1138.012.html>.
- [66] 张晨阳, 张琳, 杨卫利. 小檗碱及其体内代谢产物对高糖诱导大鼠 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(1): 68-78.
- [67] CUI W H, ZHANG H H, QU Z M, et al. Effects of chryso-phanol on hippocampal damage and mitochondrial autophagy in mice with cerebral ischemia reperfusion[J]. *The International Journal of Neuroscience*, 2022, 132(6): 613-620.
- [68] LI S S, SUN X X, XU L X, et al. Baicalin attenuates in vivo and in vitro hyperglycemia-exacerbated ischemia/reperfusion injury by regulating mitochondrial function in a manner dependent on AMPK[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 815: 118-126.
- [69] 安静文, 宋林春, 陈蝶, 等. 探讨补阳还五汤通过 AMPK/ULK1 线粒体自噬通路抑制细胞焦亡治疗糖尿病周围神经病变[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*:1-10[2024-06-23]. <http://doi.org.hnucm.opac.vip/10.13422/j.cnki.syfjx.20240706>.
- [70] 尹美娟, 刘真一, 靳晓飞, 等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注大鼠线粒体氧化损伤和 PKC ϵ -Namp1 通路的影响[J]. *中成药*, 2024, 46(1): 79-86.
- [71] 孙阔, 霍瑞卿, 韩宇帆, 等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠线粒体自噬相关蛋白 PINK1 和 Parkin 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(3): 1014-1019.
- [72] 颜思阳, 杨仁义, 陈瑶, 等. 活血荣络方含药血清对氧糖剥夺/复氧糖损伤 PC12 细胞线粒体自噬的影响及机制研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(7): 101-107.
- [73] 倪英群, 林逸轩, 汪四海, 等. 丹蛭降糖胶囊通过 LncRNA TUG1/ β -catenin 信号通路保护线粒体功能减轻血管钙化的机制[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(5): 899-906.

(本文编辑 苏维)