

基于线粒体质量控制系统失衡探究建中法
治疗抑郁症的研究思路*

李超¹,高振安¹,常宏¹,杨雨旻¹,李叶²,王萌¹

1. 华北理工大学中医学院,河北 唐山 063210; 2. 山东利尔康医疗科技股份有限公司,山东 德州 253032

摘要:海马区线粒体功能障碍是抑郁症不断发展的主要原因。近年来,线粒体质量控制系统逐渐受到学界的重视,成为治疗抑郁症的新突破。其中,线粒体未折叠蛋白反应和线粒体自噬的串扰可能是抑郁症发病过程中的重要机制。建中法的代表方小建中汤具有温阳健脾的功效,常用于治疗脾虚型抑郁症。线粒体是小建中汤的重要作用靶点,这与“脾-线粒体”学说 不谋而合。建中法可以改善机体脾虚状态,调控线粒体未折叠蛋白反应和线粒体自噬的水平,进而提升线粒体质量控制,改善线粒体功能,达到治疗抑郁症的作用。

关键词:抑郁症;建中法;小建中汤;线粒体质量控制系统;线粒体未折叠蛋白反应;线粒体自噬;脾虚

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2023.09.299

中图分类号:R255.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2023)09-1845-05

Research Ideas on Treatment of Depression Based on Imbalance of
Mitochondrial Quality Control System with Jianzhong Method

LI Chao¹,GAO Zhen'an¹,CHANG Hong¹,YANG Yuyang¹,LI Ye²,WANG Meng¹

1. College of Traditional Chinese Medicine,North China University of Science and Technology,Tangshan Hebei China 063210;
2. Shandong Lierkang Medical Technology Co.,Ltd.,Dezhou Shandong China 253032

Abstract: Mitochondrial dysfunction in the hippocampus is the main cause of the continuous development of depression. In recent years, the mitochondrial quality control system has gradually received attention from the academic community and has become a new breakthrough in the treatment of depression. Among them, the crosstalk between mitochondrial unfolded protein response and mitochondrial autophagy may be important mechanisms in the pathogenesis of depression. The representative formula of Jianzhong method, namely, Xiaojianzhong Decoction, has the effect of warming yang and invigorating the spleen, and is commonly used to treat Spleen deficiency type depression. Mitochondria are important targets of Xiaojianzhong Decoction, which coincides with the "Spleen - mitochondria" theory. Jianzhong method can improve the Spleen deficiency state of the body, regulate the levels of mitochondrial unfolded protein response and mitochondrial autophagy, thereby enhancing mitochondrial quality control, improving mitochondrial function, and achieving the treatment of depression.

Key words: depression; Jianzhong method; Xiao Jianzhong Decoction; mitochondrial quality control system; mitochondrial unfolded protein response; mitochondrial autophagy; spleen deficiency

抑郁症是由各种原因引起的以抑郁情绪为主要

症状的心境障碍或情感性障碍^[1]。近年来,新冠疫情的全球暴发和流行使抑郁症发病率急剧上升,2020 年全球范围内重度抑郁症增加了 28%^[2],本病将于 2030 年成为造成全球疾病负担的首要因素。抑郁症常反复发作,自杀率高达 15% ~ 25%,带来严重的社会和经济负担。

* **基金项目:**国家自然科学基金项目(82205066);河北省中医药管理局指令性项目(2022139);河北省省属高校基本科研业务费项目(JQN2022020);华北理工大学 2022 年度大学生创新创业训练计划项目(R2022097)

抑郁症属于中医郁病、虚劳的范畴。抑郁症频次前3位的证候是肝气郁结、心脾两虚和肝郁脾虚^[3]。研究发现,抑郁症患者往往伴见乏力、困倦、健忘、食欲减退、腹胀、便秘等脾虚症状,且兼见脾虚症状者给予归脾汤、六君子汤等健脾益气方药可明显改善患者抑郁症状^[4-5]。因此,脾虚是抑郁症的重要病机之一^[6]。近年来,“脾-线粒体”学说的逐渐完善,为寻找中医脾虚的科学内涵和物质基础提供了依据。抑郁症脾虚的表现之一为线粒体功能障碍及其质量控制失衡,而这也是抑郁症的发病机制之一。因此,基于线粒体质量控制系统失衡探究建中法治疗抑郁症可为中医科研和临床提供新思路。

1 脾虚是抑郁症的主要病机之一

《杂病源流犀烛》曰:“诸郁……其源本于思虑过深,更兼脏气弱。”抑郁心情、精力不足、愉快感丧失、易疲乏以及注意力下降等是抑郁症的核心症状,其中疲劳感是最常见的症状,占抑郁症患者的96.3%^[7]。抑郁情绪和虚劳往往互为因果,《临证指南医案》中数处提到因郁成劳之例,如“郁损成劳,难治之症”“忧郁不解,气血皆虚”等,《景岳全书》指出因虚致郁,如:“忧郁病者则全属大虚,本无邪实”。因此,部分抑郁症可以归为虚劳病。虚劳以脏腑气血阴阳不足,脏腑功能低下为主要病机,而脾劳为五脏虚劳的核心。反之,“劳则气耗”,劳倦和劳神最易伤脾,脾气亏虚则使抑郁症状进一步加重,如《景岳全书》曰:“盖脾胃之伤于外者,惟劳倦最能伤脾,脾伤则表里相通而胃受其困者为甚;脾胃之伤于内者惟思虑忿怒最为伤心,心伤则母子相关而化源隔绝者为甚,此脾胃之伤于劳倦情志者较之饮食寒暑为更多也”。

脾藏意、主思,思出诸情,一切情志皆因思而发。忧愁思虑最易伤脾,而脾胃损伤也易造成情志抑郁。《灵枢·本神》记载:“脾愁忧而不解则伤意,意伤则惋乱,四肢不举”“脾神失守,意智乱也”。脾主运化,脾所化生的气血为神志活动提供物质基础,如《灵枢·平人绝谷》曰:“血脉和利,精神乃居,故神者水谷之精气也。”脾主升清,脾之精微上奉于脑,脑神充养,则情志调达。《灵枢·五癃津液别》曰:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入骨腔,补益脑髓。”脾虚则气血无源、精微不升,导致髓海失充、筋骨肌肉失养、脏腑气化机能低下,出现头晕神疲、乏

力倦怠、气短、失眠、健忘、记忆力减退、性功能下降等低动力症状。《脾胃论》亦记载:“上气不足,脑为之不满,耳为之苦鸣,头为之苦倾,目为之眩……皆由脾胃先虚,气不上行之所致也。”王永炎院士指出,抑郁症患者的低动力表现与脾虚密切相关^[8],如《景岳全书》所载:“此其戚戚悠悠,精气但有消索,神志不振,心脾日以耗伤,凡此之辈,皆阳消证也。”

2 线粒体质量控制系统失衡是抑郁症的重要机制

线粒体是细胞呼吸和产能的重要场所,细胞内复杂的调控程序与线粒体的完整性、高能性以及线粒体维持细胞稳定性的能力密切相关。线粒体功能损伤及其质量控制系统失衡是抑郁症的重要发病机制。研究发现,54%的线粒体疾病患者有抑郁症^[9]。反之,抑郁症患者存在线粒体氧化损伤显著升高^[10]、线粒体能量代谢障碍^[11]以及mtDNA突变的现象。在抑郁症发病过程中,海马区线粒体损伤表现多样,如数量减少、形态损伤、能量代谢低下、呼吸功能障碍和mtDNA序列变异等^[12]。线粒体功能障碍从多个方面影响着抑郁症的进程:能量代谢障碍和ATP利用效能低下引起神经元可塑性减弱和神经发生受损,且与乏力、注意力下降、心境低落等低动力症状有关^[13];线粒体中抗氧化酶的减少影响抑郁症患者的认知功能^[14];线粒体mtDNA和ROS的释放,促进NLRP3炎症小体的组装和活化,导致神经炎症反应^[10];线粒体功能障碍还可直接引起谷氨酸堆积和神经元死亡等^[15]。可见,改善线粒体功能,调节线粒体质量控制,维持线粒体和细胞的高效能状态是治疗抑郁症的关键。

线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response,UPRmt)和线粒体自噬是线粒体质量控制的关键,对维持线粒体网络健康至关重要。UPRmt指在应激条件下,线粒体为了维持其蛋白质稳态,传递线粒体损伤信号至细胞核,启动线粒体应激基因群转录活化程序的应激反应。线粒体自噬指细胞通过自噬机制清除受损线粒体的过程。当线粒体损伤时,二者被激活来恢复线粒体功能。UPRmt和线粒体自噬对线粒体和细胞存在双向调节:当二者水平低下时,无法修复受损线粒体,损伤线粒体的堆积造成一系列的不良后果;适度的UPRmt和线粒

体自噬能抵抗线粒体损伤并修复线粒体功能;过度激活的 UPRmt 和线粒体自噬则会引起细胞的进一步损伤甚至凋亡^[16-17]。

研究发现,抑郁症大鼠海马区线粒体自噬活性低下,而 UPRmt 在抑郁症进程中被激活,且与抑郁行为呈正相关^[18-19]。尽管 UPRmt 在抑郁症初期响应了线粒体损伤,当线粒体自噬水平下降后,进一步激活了 UPRmt,使其扮演了代偿线粒体自噬的角色。然而,此时 UPRmt 的过度活化加速了细胞的损伤和凋亡。UPRmt 和线粒体自噬的紊乱导致了线粒体质量控制系统的崩溃,这可能是抑郁症中线粒体功能障碍不断累积,神经元及其支持细胞不断损伤的关键机制。因此,调控 UPRmt 和线粒体自噬的活性,建立二者的稳态平衡,使受损线粒体处于高效修复的状态,对改善线粒体功能至关重要,也是治疗抑郁症的重要靶点。

3 抑郁症线粒体质量控制失常是脾虚的科学内涵

从脾的内涵来说,“脾-线粒体”学说由来已久,线粒体是脾的生物学基础之一^[20]。脾主运化,“运”即为将摄入的饮食物经过消化转变为精微物质;“化”即为将消化吸收而来的水谷精微化生为气、血、精、津液等以供养脏腑精气,为脏腑气化提供物质基础和能量。线粒体是细胞的“动力工厂”,通过三羧酸循环和氧化磷酸化将营养物质氧化生成 ATP,以推动机体生命活动。线粒体为机体提供生存必需的物质能量,这可能是中医脾主运化,为“气血生化之源”的生物学基础之一^[21]。研究发现,线粒体结构和功能正常与否与脾气是否充足相关,脾虚证候存在线粒体能量代谢降低的现象^[22]。脾气虚证大鼠海马神经元线粒体结构和功能均受损伤,神经元线粒体肿胀、空泡化,产能减少,线粒体动力学紊乱^[23]。脾虚及能量代谢障碍是抑郁症的关键病机^[4]。既然 UPRmt 和线粒体自噬的紊乱可能是抑郁症中线粒体功能障碍不断累积的关键机制。线粒体功能和质量控制失常也是脾虚气化不足的生物学基础。因此,改善机体的脾虚状态则会增强线粒体质量控制水平,改善线粒体功能,达到治疗抑郁症的目的。

4 建中法可通过调控“脾-线粒体”体系治疗抑郁症

《证治汇补》提出:“治郁之法,多以调中为要,

鼓舞中州,则三阴三阳之郁,不攻自解矣”。“脾虚”是抑郁症的关键病机,温健脾气、培补中焦是治疗脾虚型抑郁症的原则。小建中汤是《伤寒论》中治疗“虚劳里急”的经方,同时是建中法的代表方剂,对脾虚型抑郁症有良效^[24-26],小建中汤能全面改善抑郁患者的精神症状,且无乏力困倦等副作用^[27]。从经方治疗郁证的用药规律看,性味甘温及入脾经的中药品类和用量最多^[28],符合小建中汤甘温益脾的配伍特点。

小建中汤以饴糖为君,主补虚。桂枝助阳化气,鼓舞气血,与饴糖、甘草相配复建中阳,助其散精,使精气通达于脑;白芍养阴和营,与饴糖、甘草相合以生津;倍芍药旨在与土中泻木,桂芍相配,在调阴阳和胃气的基础上达到柔肝的目的,二者共为臣药。姜、枣佐助桂枝、芍药温脾调中。炙甘草益气健脾、调和诸药。诸药相配,补中焦、滋化源、升脾气,符合脾虚型抑郁症的病机,如此使气血有源,气机有常,神有所依,则抑郁自解。研究发现,小建中汤有明确的抗抑郁作用,可明显改善 CUMS 大鼠海马神经元和线粒体的形态损伤,增强线粒体自噬水平和线粒体功能,且小建中汤的抗炎作用依赖于对线粒体自噬的调控^[29]。小建中汤的关键成分芍药苷^[30]的抗抑郁机制与增强线粒体自噬活性有关。小建中汤温健脾气作用的核心靶点为线粒体,这也与“脾-线粒体”学说不谋而合。

5 结语

综上所述,脾虚是抑郁症的主要病机,抑郁症的低动力表现与脾虚密切相关。海马区线粒体损伤及其质量控制失衡是抑郁症的重要发病机制,也是抑郁症脾虚证候的内涵。因此,调控线粒体质量控制系统失衡,纠正 UPRmt 和线粒体自噬的紊乱是治疗抑郁症的重要靶点。小建中汤是建中法的代表方剂,治疗脾虚型抑郁症疗效确切。小建中汤能调控线粒体自噬,改善线粒体功能,治疗抑郁症,其温健脾气的核心靶点为线粒体。因此,小建中汤可能通过调整脾虚状态,纠正线粒体质量控制系统治疗抑郁症。目前建中法治疗抑郁症的研究较少,本文将为阐明抑郁症脾虚证候的科学内涵提供依据,为中医药治疗抑郁症研究提供新的思路和方法。

参考文献:

[1] WHITEFORD H A, DEGENHARDT L, REHM J, et al.

Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet,2013,382(9904):1575 – 1586.

[2] COVID – 19 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID – 19 pandemic[J]. Lancet, 2021, 398 (10312): 1700 – 1712.

[3] 鱼浚镛,田金洲. 基于中医文献的抑郁症常见证候及证候要素分布特点的研究[J]. 天津中医药,2012,29(3): 299 – 301.
YU J Y,TIAN J Z. Common syndromes and syndrome factors distribution characteristics of depression in TCM literature[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2012, 29 (3): 299 – 301.

[4] 丁霞,靖林林,文戈,等. 论脾虚及能量代谢障碍是抑郁症发病的关键病机[J]. 中医杂志,2016,57(11):924 – 926.
DING X,JING L L,WEN G,et al. Energy metabolism disorder and spleen deficiency being the key pathogenesis of depression[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 57 (11): 924 – 926.

[5] 王旭东,乔明琦,张樟进,等. 中医药治疗抑郁症的研究进展[J]. 南京中医药大学学报,2016,32(1):93 – 96.
WANG X D,QIAO M Q,ZHANG Z J,et al. The research progress in TCM treatment of major depression[J]. J Nan-jing Univ Tradit Chin Med,2016,32(1):93 – 96.

[6] 李阳,赵钟辉,刘姝含,等. 抑郁症肝郁脾虚证的中医药研究概况[J]. 中华中医药杂志,2021,36(1):335 – 338.
LI Y,ZHAO Z H,LIU S H,et al. Overview of traditional Chinese medicine research on syndrome of stagnation of liver qi and spleen deficiency of depression[J]. China J Tra-dit Chin Med Pharm,2021,36(1):335 – 338.

[7] GRECO T,ECKERT G,KROENKE K. The outcome of phys-ical symptoms with treatment of depression[J]. J Gen In-tern Med,2004,19(8):813 – 818.

[8] 郭静,高颖. “郁病” 从中焦论治[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(9):686 – 687.
GUO J,GAO Y. Treatment of " Depression" from Middle Jiao[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine, 2007, 13 (9): 686 – 687.

[9] PETSCHNER P,GONDA X,BAKSA D,et al. Genes linking mitochondrial function,cognitive impairment and depression are associated with endophenotypes serving precision medi-cine[J]. Neuroscience,2018,370:207 – 217.

[10] CHANG C C,JOU S H,LIN T T,et al. Mitochondria DNA change and oxidative damage in clinically stable patients with major depressive disorder[J]. PLoS One, 2015, 10 (5): e0125855.

[11] KARABATSIAKIS A,BCK C,SALINAS – MANRIQUE J,et al. Mitochondrial respiration in peripheral blood mononu-clear cells correlates with depressive subsymptoms and se-verity of major depression[J]. Transl Psychiatry,2014,4:e397.

[12] ALLEN J,ROMAY – TALLON R,BRYMER K J,et al. Mi-tochondria and mood: mitochondrial dysfunction as a key player in the manifestation of depression[J]. Front Neurosci,2018,12:386.

[13] CARUNCHO H J,BRYMER K,ROMAY – TALLON R,et al. Reelin – related disturbances in depression: implications for translational studies[J]. Front Cell Neurosci,2016,10: 48.

[14] ANDERSON G. Linking the biological underpinnings of de-pression:role of mitochondria interactions with melatonin, inflammation, sirtuins, tryptophan catabolites, DNA repair and oxidative and nitrosative stress,with consequences for classification and cognition[J]. Prog Neuro Psychopharma-col Biol Psychiatry,2018,80(Pt C):255 – 266.

[15] VISENTIN A P V,COLOMBO R,SCOTTON E,et al. Tar-geting inflammatory – mitochondrial response in major de-pression:current evidence and further challenges[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:2972968.

[16] WEIDINGER A,MOLDZIO R. Glutamate excitotoxicity in-duced by nitric oxide mediated dysfunction of the mitochon-drial 2 – oxoglutarate dehydrogenase complex[J]. Free Radic Biol Med,2017,112:74.

[17] HAYNES C M,IORESE C J,LIN Y F. Evaluating and re-sponding to mitochondrial dysfunction: the mitochondrial unfolded – protein response and beyond[J]. Trends Cell Biol,2013,23(7):311 – 318.

[18] SMYRNIAS I,GRAY S P,OKONKO D O,et al. Cardiopro-protective effect of the mitochondrial unfolded protein response during chronic pressure overload[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73 (14): 1795 – 1806.

[19] NG M Y W,WAI T,SIMONSEN A. Quality control of the mitochondrion[J]. Dev Cell,2021,56(7):881 – 905.

[20] 刘毅,冯晓桃. “脾主运化” 理论再认识:“脾主运” 与 “脾主化” 之辨析[J]. 中医杂志,2011,52(15):1264 – 1266.
LIU Y,FENG X T,WANG W. Further Understanding of the Theory of " Spleen Dominating Movement and Transfor-

mation" – Differentiation and Analysis of "Spleen Dominating Movement" and "Spleen Dominating Transformation" [J]. J Tradit Chin Med, 2011, 52(15): 1264 – 1266.

[21] 郑敏麟, 阮诗玮. 中医藏象实质细胞生物学假说之一: “脾”与线粒体[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(5): 10 – 12.

ZHENG M L, RUAN S W. One of the hypotheses of parenchymal cell biology of Zangxiang in traditional Chinese medicine: Spleen and Mitochondria [J]. China Journal of Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine, 2002, 8(5): 10 – 12.

[22] 胡齐, 孙莹, 宋雅芳, 等. 四君子汤对脾虚大鼠线粒体氧化损伤及能量代谢的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8): 1972 – 1976.

HU Q, SUN Y, SONG Y F, et al. Effects of Sijunzi Decoction on mitochondrial oxidative damage and energy metabolism of spleen deficiency rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(8): 1972 – 1976.

[23] 刘文俊, 许欣竹, 穆靖洲, 等. 脾气虚大鼠海马神经元线粒体自噬水平及 PINK1/Parkin 途径的研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 341 – 343.

LIU W J, XU X Z, MU J Z, et al. Study on mitophagy and PINK1/Parkin pathway of hippocampal neurons of spleen qi deficiency rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(1): 341 – 343.

[24] 孔竞谊, 周永学. 小建中汤治疗郁证的机理探讨[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(1): 153 – 155.

KONG J Y, ZHOU Y X. Discussion on the mechanism of Xiaojianzhong Decoction in treating depression syndrome [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(1): 153 – 155.

[25] 王萌, 周永学. 从中焦论治郁证学术思想探讨[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4142 – 4144.

WANG M, ZHOU Y X. Discussion on the academic thought of treating depression syndrome from the middle Jiao [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(9): 4142 – 4144.

[26] 张苗海. 小建中汤在日本的临床应用[J]. 国外医学(中医中药分册), 2004(1): 12 – 14.

ZHANG M H. Clinical application of Xiaojianzhong Decoction in Japan [J]. Foreign Medicine (TCM), 2004(1): 12 – 14.

[27] 尾崎哲, 黄欣. 小建中汤的抗抑郁作用[J]. 国外医学(中医中药分册), 1993(5): 7 – 9.

OZAKI T, HUANG X. Antidepressant effect of Xiaojianzhong Decoction [J]. Foreign Med Sci, 1993(5): 7 – 9.

[28] 邹锦. 张仲景方辨治抑郁症的文献研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

ZOU J. Literature study on Zhang Zhongjing's prescription for treating depression [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2017.

[29] 王萌. 基于线粒体自噬研究小建中汤抑制 NLRP3 炎症小体活化治疗抑郁症的机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.

WANG M. Study on the mechanism of Xiaojianzhong Decoction in inhibiting the activation of NLRP3 inflammatory corpuscles to treat depression based on mitochondrial autophagy [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2020.

[30] WANG M, YAN S, ZHOU Y, et al. Paeoniflorin prevents depression like behavior in rats by suppressing mitophagy mediated nod like receptor protein 3 inflammasome signaling [J]. Pharmacognosy Magazine, 2021, 17(74): 327.

收稿日期: 2023 – 03 – 13

作者简介: 李超(1997 –), 男, 河北张家口人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治抑郁症机制研究。

通信作者: 王萌(1989 –), 医学博士, 讲师, 研究方向: 中医药防治抑郁症研究。E – mail: wncdtem@163.com

编辑: 孙铮