

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.13.013

多系统萎缩患者中医证候特点及其与血红蛋白结合 α -突触核蛋白的相关性分析

张新宁^{1,2}, 冉维正³, 田文杨⁴, 王粟实⁵, 于顺⁶, 王焱^{1,2}, 郭冰玉^{1,2}, 罗现科^{1,2}, 陈志刚²✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029; 2. 北京中医药大学东方医院; 3. 中国人民解放军总医院第一医学中心; 4. 中国中医科学院广安门医院; 5. 首都医科大学附属北京中医医院; 6. 首都医科大学附属宣武医院

[摘要] 目的 探索多系统萎缩(MSA)患者中医证候特点及中医证候与红细胞中血红蛋白结合 α -突触核蛋白(Hb- α -syn)含量的相关性。方法 纳入MSA患者作为MSA组,另选取同时期性别分布及年龄情况匹配的健康体检者作为健康对照组,各149例。收集患者临床资料,并进行中医证候评分、统一多系统萎缩评定量表(UMSARS)评分,检测MSA组及健康对照组外周血红细胞Hb- α -syn含量。采用Spearman相关性分析探讨MSA组患者中医证候主证积分与发病年龄、病程、UMSARS评分的相关性,Hb- α -syn含量与MSA患者发病年龄、病程、UMSARS评分、中医证候积分的相关性。结果 MSA组红细胞中Hb- α -syn含量平均为(194.01±58.27) μ g/ml,健康对照组为(143.12±44.01) μ g/ml,MSA组Hb- α -syn含量较健康对照组显著升高($P<0.01$)。143例MSA组患者完成了中医证候信息采集,主证中肾虚证患者140例,其中肾气虚94例、肾阳虚33例、肾阴虚13例;兼证中痰湿证56例,瘀血证54例。140例肾虚主证患者中医证候积分平均(23.02±6.33)分,痰湿证平均(5.99±3.45)分,瘀血证平均(4.92±2.35)分。149例MSA患者UMSARS总分平均(43.95±16.71)分。MSA肾虚主证积分与病程、UMSARS总分正相关($P<0.01$),Hb- α -syn含量与发病年龄、病程、UMSARS评分、中医证候积分均无明显相关($P>0.05$)。结论 MSA患者中医证候以肾气虚为主,红细胞中Hb- α -syn含量较健康人显著升高,但目前尚不能证实中医证候与Hb- α -syn含量具有相关性。

[关键词] 多系统萎缩; 中医证候; 肾虚; 血红蛋白结合 α -突触核蛋白

多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)是一种进行性发展的中枢神经系统变性疾病,自主神经功能障碍合并多巴反应性差的帕金森综合征和/或小脑共济失调症状是其主要临床特征^[1]。MSA发病机制及原因尚不明确,目前西医普遍认为其发病与中枢神经系统少突胶质细胞和神经元中 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)病理性聚集,引起神经元变性、死亡有关^[2]。有研究^[3-4]发现, α -syn在MSA患者外周血中特别是红细胞中有大量表达,且较健康人显著上调。中医学认为,MSA具有“以虚为主、可兼实证”的证候特点^[5-6]。本

团队前期研究^[7-8]结果亦提示,MSA患者以肾气虚、肾阳虚、肾阴虚、血瘀、痰湿为主要证候要素,认为MSA中医证候以肾虚为主,可兼痰瘀等实邪。本研究进一步探索MSA的中医证候学特征,同时检测MSA患者红细胞中血红蛋白结合 α -突触核蛋白(Hb- α -syn)含量,并分析二者的相关性,旨在为MSA的临床诊疗提供依据。本研究经北京中医药大学东方医院伦理委员会批准(批号:JDF:IRB-2018035602)。

1 资料

1.1 研究对象

将2018年1月至2019年12月就诊于北京中医药大学东方医院脑病一科的MSA患者设为MSA组,另外纳入同时期性别相同、年龄 ± 5 岁的本院健康

基金项目:北京中医药大学重点攻关项目(2020-JYB-ZDGG-119);首都卫生发展科研专项(2018-2-4202)

✉ 通讯作者:chenzhigang64@126.com, (010)67689776

体检者作为健康对照组。本研究为横断面研究,样本量计算参考公式 $n = \frac{U_{1-\alpha/2}^2 S^2}{d^2}$, 其中 n 代表所需样本量; U 表示置信水平下的 U 统计量, α 值通常取 0.05, 则 $U_{1-\alpha/2}=1.96$; d 代表容许误差; S 代表标准差^[9]。根据以往经验, 预计标准差为 30, 容许误差为 5, 分别带入公式得到样本量 $n=139$ 例, 考虑约 10% 的失访率, 即需要纳入 MSA 组和对照组各 154 例作为研究对象。

1.2 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照 MSA 国际第二次专家诊断共识^[10] 进行诊断, 依据主要运动症状的不同可分为多系统萎缩帕金森型 (MSA-P) 和多系统萎缩小脑型 (MSA-C)。

中医辨证标准参照《中医常见证诊断标准》^[11-12], 结合前期研究基础^[7-8], 将 MSA 主证分为肾气虚、肾阴虚、肾阳虚 3 个证型, 兼证分为痰浊、瘀血 2 个证型。中医证候诊断成立需同时满足以下 3 项: 1) 应具备该证型的主要症状、体征; 2) 含有必备证素; 3) 总计量值 $\geq$ 诊断阈值 (14 分)。

1.3 纳入标准

MSA 组: 1) 符合上述诊断及辨证标准; 2) 皆有相应头颅核磁、残余尿超声或 PET-CT 等相关检查辅助诊断; 3) 年龄 30~80 岁; 4) 自愿参加本临床研究并签署知情同意书。

健康对照组: 1) 无确认已知的急性及慢性疾病; 2) 年龄 30~80 岁; 3) 自愿参加本临床研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1) 合并中重度痴呆或者难以进行交流; 2) 合并严重焦虑、抑郁和精神分裂症; 3) 头颅 CT 或 MRI 提示颅内合并明显器质性病变; 4) 合并心、肺、肝、肾疾病及严重内分泌、血液等系统疾病; 5) 合并乙型肝炎、梅毒、艾滋病等血液传播传染性疾病。

2 方法

2.1 临床资料收集

所有入组者完成性别、年龄等基本信息采集, MSA 患者同时收集发病年龄、首发症状、既往病史等疾病相关资料。

2.2 MSA 评定量表、中医证候积分评定

选用统一多系统萎缩评定量表 (UMSARS)^[13] 评估 MSA 病情严重程度, 其中 UMSARS- I 为 MSA

病史回顾, 总分 48 分; UMSARS- II 为运动检查评分, 总分 56 分; UMSARS- III 为自主神经功能检查评分, 包括卧立位血压和心率, 用以临床诊断参考, 故不纳入本研究统计分析; UMSARS- IV 为整体失能等级, 分 0~5 级。UMSARS 总分指 I + II 评分之和。

中医证候积分参考《中医常见证诊断标准》^[11-12] 中对证型的诊断条目、评分细则及分级要求, 对患者进行中医证型评定及病情程度划分。使用时首先将患者的各症状、体征等病历资料按照初步可能的证型分别进行证型积分加权求和 (症状轻重的计量: 主诉症或症状重, 计量值 $\times 1.5$; 症状中等程度, 计量值 $\times 1$; 症状轻度, 计量值 $\times 0.7$)。具体操作中考虑本病虚证为主证、实证为兼次证的证候特点, 中医证型积分由主证积分和兼证积分两部分组成, 分别统计。依据主证得分情况, 将 MSA 患者严重程度分为: 一级 (较轻), 中医证候积分 14~20 分; 二级 (明显), 中医证候积分 21~30 分; 三级 (严重), 中医证候积分 > 30 分。

2.3 红细胞中 Hb- α -syn 含量检测

使用 EDTA 抗凝管采集全血 10 ml, 2 h 内在 4 °C、3000 r/min (离心半径 10 cm) 离心 10 min, 分装于冻存管中, 标记后于 -80 °C 冰箱中储存。由首都医科大学宣武医院神经生物研究室完成检测。使用 2 mg 抗人 Hb 单克隆抗体 (自制) 包被 96 孔酶标板, 后用 25% 明胶封闭 2 h。加入红细胞样品, 37 °C 孵育 2 h, 再加入生物素化的抗人 α -syn 单克隆抗体 (自制), 37 °C 环境中孵育 2 h。向各孔加入 100 ml 亲和素标记的碱性磷酸酶 (1:5000, 货号: SA-5100, 美国 Vector Laboratories 公司), 37 °C 孵育 1 h 以上。每一步骤之后用含 Tween-20 的磷酸盐缓冲液 (PBST, 自制) 洗涤各孔 4 次。最后加入 100 ml 对硝基酚磷酸显色液 (pNPP, 货号: N1891, 美国 Sigma-Aldrich 公司), 37 °C 显色 30 min。酶标仪 (瑞士 Tecan 公司, 型号: Tecan M200 PRO) 405 nm 处测定吸光度值, 根据标准曲线计算红细胞中 Hb- α -syn 的含量。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布及方差齐性数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 各组间比较采用成组设计 t 检验; 不符合正态分布或方差齐性数据, 组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验分析。计数资料以频数、百分比描述, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分

析法。使用受试者操作特征曲线（ROC 曲线）分析 Hb-α-syn 作为疾病诊断的敏感性和特异性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组受试者一般资料比较

MSA 组最终实际纳入 149 例患者，同期纳入性别、年龄相匹配的健康对照组 149 例。MSA 组中男性 84 例，女性 65 例；发病年龄 33~74 岁，平均 (53.92 ± 7.34) 岁；入组年龄 38~77 岁，平均 (57.28 ± 7.31) 岁；病程 0.5~11 年，平均 (3.43 ± 1.96) 年；MSA-C 型 97 例 (65.1%)，MSA-P 型 52 例 (34.9%)。健康对照组中男性 84 例，女性 65 例；入组年龄 40~78 岁，平均 (55.28 ± 7.32) 岁。两组患者性别分布、入组年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2 两组受试者红细胞中 Hb-α-syn 含量比较

MSA 组患者 Hb-α-syn 含量为 97.792~351.740 $\mu\text{g/ml}$ ，平均 (194.01 ± 58.27) $\mu\text{g/ml}$ ；健康对照组受试者 Hb-α-syn 含量为 73.375~277.407 $\mu\text{g/ml}$ ，平均 (143.12 ± 44.01) $\mu\text{g/ml}$ 。MSA 组患者 Hb-α-syn 含量较健康对照组显著上升 ($P<0.01$)。

使用 ROC 曲线分析 Hb-α-syn 作为疾病诊断的敏感性和特异性，结果显示，曲线下面积为 0.769，最佳临界值是 144.338 $\mu\text{g/ml}$ ，灵敏度为 79.9%，特异度为 61.1%，阳性预测值为 67.2%。

3.3 MSA 组患者中医证型分布、中医证候评分及 UMSARS 评分情况

共有 143 例患者完成了中医证候积分量表信息采集。主证中，肾虚证患者 140 例 (97.9%)，肾虚主证积分 14.0~39.7 分，平均 (23.02 ± 6.33) 分。其中肾气虚证患者 94 例，肾气虚证评分 14.1~39.7 分，平均 (22.61 ± 6.53) 分；肾阳虚证患者 33 例，肾阳虚证评分 14.3~38.7 分，平均 (24.89 ± 6.34) 分；肾阴虚证患者 13 例，肾阴虚证评分 14.0~26.1 分，平均 (21.31 ± 3.35) 分。140 例肾虚证中一级 51 例 (36.4%)，二级 70 例 (50.0%)，三级 19 例 (13.6%)。兼证中，痰湿证 56 例 (39.2%)，痰湿证积分 1.4~13.8 分，平均 (5.99 ± 3.45) 分；瘀血证 54 例 (37.8%)，瘀血证积分 2.0~11.8 分，平均 (4.92 ± 2.35) 分；痰瘀兼具者患者 33 例，无痰瘀证 66 例。

149 例 MSA 患者均完成了 UMSARS 量表测评。UMSARS-I 评分 6~45 分，平均 (22.97 ± 7.79) 分；UMSARS-II 评分 4~50 分，平均 (21.07 ± 9.42) 分；

UMSARS-IV 分级中，1 级 37 例 (24.8%)，2 级 41 例 (27.5%)，3 级 22 例 (14.8%)，4 级 41 例 (27.5%)，5 级 8 例 (5.4%)；UMSARS 总分 10~94 分，平均 (43.95 ± 16.71) 分。

3.4 MSA-P 和 MSA-C 患者一般资料、中医证候积分、UMSARS 评分及 Hb-α-syn 含量比较

表 1 示，MSA-C 与 MSA-P 患者在性别分布，平均病程，痰湿证、血瘀证评分，UMSARS-IV 分级分布，Hb-α-syn 含量方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。MSA-P 较 MSA-C 的发病年龄、就诊年龄大，肾气虚证、肾阳虚证、肾阴虚证评分及 UMSARS-I 评分、UMSARS-II 评分、UMSARS 总分升高，各指标比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 1 MSA-P 和 MSA-C 患者一般资料、中医证候积分、UMSARS 评分及 Hb-α-syn 含量比较

项目	MSA-P	MSA-C	P 值
性别(男/女)/例	25/27	59/38	0.092
发病平均年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	55.66 $\pm$ 8.30(52)	52.99 $\pm$ 6.64(97)	0.034
就诊平均年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	59.10 $\pm$ 8.48(52)	56.30 $\pm$ 6.42(97)	0.021
平均病程/年, $\bar{x}\pm s$	3.44 $\pm$ 2.04(52)	3.42 $\pm$ 1.93(97)	0.895
中医证候积分/分, $\bar{x}\pm s$			
肾气虚证	25.44 $\pm$ 7.67(31)	21.21 $\pm$ 5.44(63)	0.012
肾阳虚证	24.84 $\pm$ 5.44(14)	22.92 $\pm$ 7.08(19)	0.049
肾阴虚证	22.79 $\pm$ 2.74(7)	19.58 $\pm$ 3.39(6)	0.043
痰湿证	6.24 $\pm$ 3.62(27)	5.76 $\pm$ 3.33(29)	0.611
血瘀证	4.67 $\pm$ 1.96(24)	5.13 $\pm$ 2.64(30)	0.669
UMSARS 评分			
I /分, $\bar{x}\pm s$	24.87 $\pm$ 8.30(52)	21.92 $\pm$ 7.33(97)	0.028
II /分, $\bar{x}\pm s$	24.06 $\pm$ 9.67(52)	19.42 $\pm$ 8.91(97)	0.004
I + II /分, $\bar{x}\pm s$	48.73 $\pm$ 17.73(52)	41.30 $\pm$ 15.59(97)	0.018
UMSARS 分级 (1-5 级)/例	10-12-7-18-5	27-29-15-23-3	0.225
Hb-α-syn/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$	199.67 $\pm$ 61.24(52)	190.98 $\pm$ 56.70(97)	0.419

注：MSA-P，多系统萎缩帕金森型；MSA-C，多系统萎缩小脑型；UMSARS，统一多系统萎缩评定量表；Hb-α-syn，血红蛋白结合 α-突触核蛋白；() 内为例数。

3.5 MSA 组患者肾虚主证积分与发病年龄、病程、UMSARS 评分的相关性

表 2 示，MSA 肾虚主证积分与发病年龄无明显相关性 ($P>0.05$)，与病程、UMSARS-I 评分、UMSARS-II 评分、UMSARS 总分均显著正相关 ($P<0.01$)。

表2 MSA组患者肾虚主证积分与发病年龄、病程、UMSARS评分相关性分析结果

因素	例数	量值 ($\bar{x}\pm s$)	r 值	P 值
发病年龄/岁	140	53.91 $\pm$ 7.29	0.139	0.102
病程/年	140	3.46 $\pm$ 1.98	0.269	0.001
UMSARS 评分/分				
I	140	23.19 $\pm$ 7.69	0.627	<0.001
II	140	21.27 $\pm$ 9.45	0.524	<0.001
I + II	140	44.36 $\pm$ 16.63	0.588	<0.001

注: MSA, 多系统萎缩; UMSARS, 统一多系统萎缩评定量表。

3.6 Hb- α -syn 含量与 MSA 患者发病年龄、病程、UMSARS 评分、中医证候积分的相关性

表3示, 红细胞中Hb- α -syn含量与MSA患者发病年龄、病程、UMSARS评分、中医证候积分均无明显相关性 ($P>0.05$)。

表3 Hb- α -syn 含量与 MSA 患者发病年龄、病程、UMSARS 评分、中医证候积分的相关性分析结果

因素	例数	量值 ($\bar{x}\pm s$)	r 值	P 值
发病年龄/岁	149	53.92 $\pm$ 7.34	-0.136	0.099
病程/年	149	3.43 $\pm$ 1.96	0.021	0.805
UMSARS 评分/分				
I	149	22.96 $\pm$ 7.79	0.033	0.695
II	149	21.07 $\pm$ 9.42	-0.027	0.745
I + II	149	43.95 $\pm$ 16.71	-0.013	0.874
中医证候积分/分				
肾气虚证	94	22.61 $\pm$ 6.53	0.119	0.255
肾阳虚证	33	24.89 $\pm$ 6.34	0.025	0.889
肾阴虚证	13	21.31 $\pm$ 3.35	0.030	0.922
痰湿证	56	5.99 $\pm$ 3.45	0.137	0.315
瘀血证	54	4.92 $\pm$ 2.35	0.218	0.113

注: Hb- α -syn, 血红蛋白结合 α -突触核蛋白; MSA, 多系统萎缩; UMSARS, 统一多系统萎缩评定量表。

4 讨论

根据其临床表现, MSA可归属于中医学“嗜寐”“颤证”“骨摇”等范畴, 其发病与年高肾亏、禀赋不足、久病体虚、饮食不节等因素密切相关^[14]。既往研究^[15-16]显示, MSA病位在脑, 病证脏腑以肾为主, 涉及肝、脾、肺, 病性本虚标实, 以虚为主, 可兼见痰湿、瘀血等实邪。脑为髓海, 为元神之府, 肾主气而生髓养脑, 若肾之精气阴阳充足则髓海充实, 元神清明, 轻劲多力, 活动自如; 反之多种原因致肾之精气阴阳虚损, 则髓海失以充养, 元神失用, 脛酸眩冒, 懈怠乏力, 活动不利。阴阳气血亏虚, 邪从内生, 则痰湿、瘀血等阻于筋脉关节, 则日久可见技巧不能。本课题组前期对194例MSA患者的中医证候进行了初步研究后共

获得29种证候要素, 其中分布频次前5位的证素为肾气虚、肾阳虚、肾阴虚、血瘀、痰湿^[7-8]。本研究以此研究结果为基础, 探索MSA的中医证候分布特点, 结果显示, MSA患者绝大多数(97.9%)存在肾虚证, 且63.6%的患者达到了明显或严重(二级、三级)的肾虚水平, 提示MSA具有以肾气虚为主的证候特征。另外, 部分患者可在肾阳虚、肾阴虚的同时兼有一定程度的痰湿和瘀血实证, 但总体仍以虚为主。

本研究依据《中医常见证诊断标准》中有关条目对本病较为适用的中医证型进行了证候的量化评分, 并依据临床具体情况进行了适当调整, 提出了对MSA的中医证候程度较为客观的评定指标。归纳不同亚型MSA患者一般资料、中医证候积分、UMSARS评分及Hb- α -syn含量的差异, 并分析MSA患者肾虚主证积分与发病年龄、病程、UMSARS评分之间的相关性。结果显示, MSA-P患者和MSA-C患者在发病年龄、就诊年龄、肾气虚证评分、肾阳虚证评分、肾阴虚证评分以及UMSARS-I、UMSARS-II评分、UMSARS总分方面比较差异均具有统计学意义, 提示MSA-P患者较MSA-C患者发病年龄、就诊年龄大, 病情更严重。而MSA肾虚主证积分与发病年龄无明显相关性, 与病程及UMSARS各评分具有正相关性。

当前学界普遍认为中枢神经系统少突胶质细胞中, 以病理性 α -syn为主要成分的非膜细胞内包涵体是其特征性病理标志物^[17]。 α -syn在MSA患者脑脊液、血液、皮肤、唇腺等体液及组织中较健康人显著异常^[18]。对11项涉及378例MSA患者和637名健康对照组的研究进行Meta分析^[19]显示, MSA患者脑脊液 α -syn水平显著低于健康对照组, 而血浆和神经组织中 α -syn水平则显著高于健康对照组。血红蛋白(Hb)是红细胞中的一种含铁蛋白质, 在氧气的运输方面起着至关重要的作用, 其含量和结构的异常可以引起细胞及组织的功能异常^[20]。前期研究^[21]发现, 大量 α -syn可与Hb形成复合物Hb- α -syn, 在老化脑和外周血中存在增龄性改变, 且在帕金森病患者外周血液中较健康人显著增加。因此, 本研究选用Hb- α -syn作为目标蛋白。分析结果显示, MSA患者红细胞中Hb- α -syn含量较健康人显著升高, 但Hb- α -syn含量与发病年龄、病程、病情严重程度等无显著相关性, MSA-C型与MSA-P亚组间Hb- α -syn含量亦无明显差异。该研究结果与既往对MSA外周血中 α -syn的研究结果^[22-23]基本一致。ROC曲线分析结果显示, Hb- α -syn作为

疾病诊断的敏感性和特异性,其灵敏度为 79.9%、特异度为 61.1%、阳性预测值为 67.2%,提示 Hb- α -syn 可在一定程度上鉴别 MSA 患者和健康人,因此有望成为 MSA 新的生物学标志物。本研究亦分析了 Hb- α -syn 与 MSA 患者发病年龄、病程、UMSARS 评分、中医证候积分的相关性,结果显示, Hb- α -syn 与 MSA 患者发病年龄、病程、UMSARS 评分、中医证候积分尚无明显相关性,与既往研究结果^[24]一致。

综上,MSA 中医证候方面以肾气虚证为主,总体以虚为主,可兼痰、瘀实邪;MSA 患者红细胞 Hb- α -syn 含量较健康人显著异常, Hb- α -syn 作为 MSA 的诊断标准具有一定敏感性和特异性,或可为未来 MSA 的发病机理、诊断及治疗提供新的研究思路,但 MSA 患者中医证候与 Hb- α -syn 含量的相关性尚需要进一步探索。另外,本研究在中医证候信息采集过程中涉及的症状以 MSA 的非运动症状为主,涉及运动类症状较少,因此今后对于本病专用的证候评估量表尚需要进一步开发,以更好地研究 MSA 的中医证候特点。

参考文献

- [1] FANCIULLI A, STANKOVIC I, KRISMER F, et al. Multiple system atrophy [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2019, 149: 137-192. doi: 10.1016/bs.irn.2019.10.004.
- [2] JELLINGER KA. Multiple system atrophy: an oligodendroglioneuronal synucleinopathy1 [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 1141-1179.
- [3] TIAN C, LIU G, GAO L, et al. Erythrocytic alpha-Synuclein as a potential biomarker for Parkinson's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 15. doi: 10.1186/s40035-019-0155-y.
- [4] PAPAGIANNAKIS N, KOROS C, STAMELOU M, et al. Alpha-synuclein dimerization in erythrocytes of patients with genetic and non-genetic forms of Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 672: 145-149. doi: 10.1016/j.neulet.2017.11.012.
- [5] 赵迪,陈志刚,薛静,等.从“正虚积损”论治多系统萎缩 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(14): 1269-1272.
- [6] 许浩游,郑瑜. 23 例多系统萎缩患者中医证候及疗效分析 [J]. *新中医*, 2012, 44(7): 69-71.
- [7] 王栗实,陈路,王垚,等.多系统萎缩患者的证候规律 (167 例) [J]. *世界中医药*, 2017, 12(11): 2827-2830.
- [8] 王栗实.多系统萎缩非运动症状量表研制及其证候规律和温肾健脑方疗效观察 [D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [9] 万霞,刘建平.临床研究中的样本量估算: (2) 观察性研究 [J]. *中医杂志*, 2007, 48(7): 599-601.
- [10] GILMAN S, WENNING GK, LOW PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy [J]. *Neurology*, 2008, 71(9): 670-676.
- [11] 朱文锋. 中医常见证诊断标准 (上) [J]. *湖南中医药大学学报*, 2008, 28(5): 3-8.
- [12] 朱文锋,袁肇凯,周小青,等. 中医常见证诊断标准 (下) [J]. *湖南中医药大学学报*, 2008, 28(6): 3-10.
- [13] WENNING GK, TISON F, SEPPI K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(12): 1391-1402.
- [14] 汪瀚. 多系统萎缩中医研究进展 [J]. *长春中医药大学学报*, 2014, 30(5): 956-958.
- [15] 幸冰峰,周歆. 36 例多系统萎缩临床特征及中医证候治疗分析 [J]. *西部中医药*, 2012, 25(3): 49-51.
- [16] 王栗实,陈路,江墨,等. 多系统萎缩证候分析及中医药治疗进展 [J]. *北京中医药*, 2016, 35(12): 1180-1184.
- [17] QUINN N. Multiple system atrophy: the nature of the beast revisited [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(1): 3-4.
- [18] ARAKI K, SUGAWARA K, HAYAKAWA EH, et al. The localization of alpha-synuclein in the process of differentiation of human erythroid cells [J]. *Int J Hematol*, 2018, 108(2): 130-138.
- [19] YANG F, LI WJ, HUANG XS. Alpha-synuclein levels in patients with multiple system atrophy: a meta-analysis [J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(5): 477-486.
- [20] GELL DA. Structure and function of haemoglobins [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2018, 70: 13-42. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.10.006.
- [21] YANG W, LI X, LI X, et al. Hemoglobin-alpha-synuclein complex exhibited age-dependent alterations in the human striatum and peripheral RBCs [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 736: 135274. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135274.
- [22] GENLIANG L, CHEN T, LIYAN G, et al. Alpha-synuclein in erythrocyte membrane of patients with multiple system atrophy: a pilot study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 60: 105-110. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2018.09.012.
- [23] WANG X, YU S, LI F, et al. Detection of alpha-synuclein oligomers in red blood cells as a potential biomarker of Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 599: 115-119. doi: 10.1016/j.neulet.2015.05.030.
- [24] CONG S, XIANG C, WANG H, et al. Diagnostic utility of fluid biomarkers in multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol*, 2020, 268(8): 2703-2712.

Characteristics of Traditional Chinese Medicine Syndromes in Multiple System Atrophy and Its Correlation with the Level of Hemoglobin-binding α -synuclein

ZHANG Xinning^{1,2}, RAN Weizheng³, TIAN Wenyang⁴, WANG Sush⁵, YU Shun⁶, WANG Yao^{1,2}, GUO Bingyu^{1,2}, LUO Xianke^{1,2}, CHEN Zhigang²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine; 3. First Medical Center of Chinese PLA General Hospital; 4. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 5. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University; 6. Xuanwu Hospital, Capital Medical University

ABSTRACT Objective To explore the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome characteristics of multiple system atrophy (MSA) and its correlation with the level of hemoglobin-binding α -synuclein (Hb- α -syn) in erythrocytes. **Methods** The MSA patients were collected and set as the MSA group, and the healthy subjects matched with gender and age were selected as the control group, with 149 cases in each group. TCM syndrome score and the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) score were assessed, and the levels of Hb- α -syn in erythrocytes of the peripheral blood were detected. Spearman correlation analysis was used to explore the correlation between the score of the main TCM syndrome and the age of onset, course of disease, and UMSARS score in MSA patients, as well as the correlation between Hb- α -syn level and the age of onset, course of disease, UMSARS score, and TCM syndrome score. **Results** The average level of Hb- α -syn in erythrocytes of MSA group was $194.01 \pm 58.27 \mu\text{g/ml}$, significantly higher than $143.12 \pm 44.01 \mu\text{g/ml}$ of the control group ($P < 0.01$). Among the 143 MSA patients whose TCM syndrome information were collected, there were 140 cases of kidney deficiency as the main syndrome including 94 cases of kidney-*qi* deficiency, 33 cases of kidney-*yang* deficiency, and 13 cases of kidney-*yin* deficiency; in terms of the combined syndrome, there were 56 cases of phlegm-dampness syndrome and 54 cases of blood stasis syndrome. The average TCM syndrome score of the 140 patients with the main syndrome of kidney deficiency was 23.02 ± 6.33 , while that of phlegm-dampness syndrome and blood stasis syndrome was 5.99 ± 3.45 and 4.92 ± 2.35 , respectively. The average UMSARS total score of the 149 MSA patients was 43.95 ± 16.71 . The main syndrome score of kidney deficiency was positively correlated with the course of disease and the total score of UMSARS ($P < 0.01$), while the level of Hb- α -syn had no significant correlation with the age of onset, course of disease, UMSARS score, and TCM syndrome score ($P > 0.05$). **Conclusion** The kidney *qi* deficiency syndrome is most commonly seen in MSA patients, and the level of Hb- α -syn in MSA patients is significantly higher than that of healthy people. However, the correlation between TCM syndromes and the Hb- α -syn level has not yet been determined.

Keywords multiple system atrophy; traditional Chinese medicine syndrome; kidney deficiency; hemoglobin-binding α -synuclein

(收稿日期: 2021-10-09; 修回日期: 2022-03-22)

[编辑: 邓媛]

广告

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001 年合订本每本 100 元, 2002、2003 年合订本每本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每本 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期)每册 15 元, 2018 年(缺 5、7、9 期)每册 20 元, 2020 年(缺 7、8、9 期)每册 20 元, 2021 年每册 20 元。2011—2013 年合订本每年 4 本, 全年 280 元, 2014—2017 年合订本每年 4 本(缺 2017 年上半年合订本), 全年 400 元, 2018—2021 年合订本, 每年 4 本, 全年 600 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信(zyzgzgh)购买。邮编: 100700, 电话: (010)64089195。