

引用:黄杨玲,陈巍. 基于脾主运化理论探讨线粒体呼吸链功能在妊娠期 SCH 后代脑损伤中的作用机制[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(11): 108-111.

基于脾主运化理论探讨线粒体呼吸链功能在妊娠期 SCH 后代脑损伤中的作用机制

黄杨玲¹, 陈巍²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳, 110847;

2. 辽宁中医药大学附属第二医院, 辽宁 沈阳, 110034)

[摘要] 基于脾主运化的现代研究,以线粒体呼吸链功能为切入点,探讨妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(SCH)后代脑损伤的可能发病机制,为其防治提供新的思路。笔者提出母体脾失健运,无法输布水谷精微是妊娠期 SCH 后代脑损伤的发病基础,后代“元神失养”为核心病机,应以健脾益气补母体“后天”以实后代“先天”为其治则治法。

[关键词] 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症;脾主运化;线粒体呼吸链;后代脑损伤

[中图分类号] R271.9 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.11.029

妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是妊娠期常见的疾病之一,在《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版)》^[1]中妊娠期 SCH 诊断标准为:血清 TSH>妊娠期特异性参考值上限,血清 FT4 处于妊娠期特异性参考值范围。目前我国 SCH 发病率高达 16.7%^[2],妊娠前半期亚临床甲减的发病率为 5.27%^[3]。且妊娠期 SCH 已被证实与自然流产、早产、胎儿宫内生长发育受限及子痫前期等不良妊娠结局密切相关^[4]。因其对后代神经智力发育损害而备受关注,但发病机制尚不明确,是目前内分泌领域研究的热点、难点问题。

中医古籍中并无“妊娠期 SCH”的记载,但根据其临床表现可将其归属于“癭病”“虚劳”等范畴,妊娠期 SCH 后代脑损伤属于“痴呆”“健忘”范畴。本课题组前期发现,健脾化痰活血方可有效改善 SCH 导致的学习记忆障碍^[5-7],以方测证,脾主运化可能对其发病及预后过程中起着关键的作用。中医学认为脾为后天之本、气血生化之源,除具有消化功能之外,还与其他如神经、内分泌、循环等系统密切相关。广州中医药大学刘友章教授最早提出了“脾-线粒体”理论,并探讨了脾主肌肉的生理功

能和脾主运化与线粒体能量代谢的关系^[8-9]。本文旨在从脾主运化理论探讨线粒体呼吸链功能在妊娠期 SCH 后代脑损伤中的作用机制。

1 脾是妊娠期 SCH 后代脑损伤的重要病变脏腑

中医学认为,脾主运化,气血生化之源,其对胎儿的生长发育关系密切。《妇人良方集要》云:“气血者,人之神也,然妇人以血为基本,苟能谨于调护,则气血宣行,其神自清,月水如期,血凝成孕”,又云:“倘有奇偶之充耗刚柔之强弱,荣卫之盈虚,一时所感,乃于气形稟赋之始,此皆查默之中。稟于清者,其子聪明智能,寿而且康;稟于浊者,愚痴不寿”,说明父母素体脾气虚弱,使胎失所养、遗传缺陷或孕育不足可致后天稟赋不足。《傅青主女科·妊娠》言:“脾为后天,肾为先天,脾非先天之气不能化,肾非后天之气不能生……补先后二天之脾与肾,正所以固胞胎之气与血。”由此可见,脾的正常功能是胎儿生长发育的重要保障。现代研究发现脾对神经内分泌系统有着不同程度的调控作用,在脾虚患者及动物模型上都有相应的验证^[10]。李小娟教授发现 SCH 患者临床常表现为脾气亏虚证^[11];高天舒教授从脾虚论治 SCH,认为脾虚致劳、

基金项目: 辽宁省博士启动金计划项目(2020-BS-045); 辽宁省沈阳市人才创新支持计划项目(RC200432)

第一作者: 黄杨玲,男,2021级硕士研究生,研究方向:中医药防治甲状腺疾病

通信作者: 陈巍,女,医学博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治甲状腺疾病, E-mail: 70186902@qq.com

劳而致减为该病的重要病机,治以补益脾气,健运中焦,方用补中益气汤加减^[12]。《灵枢·平人绝谷》云:“神者,水谷之精气也。”中医学认为神是人体生命的总称,也是人的精神意识和情志活动的状态,神来自先天之精,但须依靠水谷精华的不断滋养。《医林改错·脑髓说》言:“灵机记忆在脑者,因饮食生气血,长肌肉,精汁之清者,化而为髓,由脊骨上行入脑,名曰脑髓。”综上,母体脾失健运,无法输布水谷精微是妊娠期 SCH 后代脑损伤的发病基础。

本课题组前期实验发现妊娠期 SCH 大鼠存在脾虚证候群,脾气虚弱,无法运化水谷精微,充养全脑髓,则“元神失养”,表现出“元神失养”的病理状态为呆傻愚笨,为妊娠期 SCH 后代脑损伤的核心病机。我们认为妊娠期 SCH 致后代脑损伤的中心环节在于母体,采取补后天以实先天的原则,通过健运脾胃可能会改善妊娠期 SCH 致后代脑损伤。

2 脾失健运对线粒体呼吸链的影响

《医学实在易·脾说》载:“脾者裨也,裨助胃气,以化谷也”,《嵩崖尊生全书》载:“五脏之气,皆绕于脾”,说明脾胃可化生水谷并将其转输为精微物质,滋养脏腑经络,满足机体生命活动的需求。现代医学中,食物进入体内经过胃和小肠的吸收,并不能直接被人体所利用,需要通过线粒体的三羧酸循环和氧化磷酸化,产生能量提供给机体;而脾主运化则是指将饮食物运化为水谷精微,并且输布全身^[13]。这说明脾主运化的功能与线粒体的能量代谢以及传递的功能上具有一定的相似性^[14-15]。脾虚状态下线粒体处于“失衡状态”,且多数研究多集中在线粒体呼吸链复合物酶活性的变化上。有研究发现,脾虚模型组线粒体呼吸链相关酶活性均有下降^[16]。脾主运化的关键是线粒体内的生物氧化过程,因此其功能是否正常与细胞线粒体结构和功能的完整性密切相关^[17]。现代医学研究发现,海马区的能量不足将使其功能紊乱并极易导致认知功能障碍^[18],改善海马区的线粒体功能损伤可以提升大鼠认知能力^[19-21]。实验研究表明,脾虚大鼠的海马锥体神经元内的细胞数量减少,排列松散,细胞结构上出现肿胀,胞质空洞等异常改变,并且在神经元内线粒体的形态结构也出现异常改变,ATP 产生量减少^[22]。如上所述,脾主运化对线粒体呼吸链相关酶活性密切相关,脾虚状态下线粒体呼吸链

相关酶活性降低产能减少,无法向海马区的神经元细胞提供充足的能量,导致学习认知能力降低。

3 甲状腺激素在脑代谢调节中的作用

3.1 甲状腺对后代神经发育的作用 甲状腺激素(TH)在中枢神经系统(CNS)的发育中起重要作用,围产期 TH 功能不全对小脑中树突状树的形成、髓鞘的产生以及海马体中新神经元的产生有着负面影响^[23-24],脑神经的发育对 TH 十分敏感,轻微的 TH 波动都可能造成神经发育的异常。母体 TH 是妊娠前 3 个月胎儿的唯一来源,直到胎儿甲状腺逐渐发挥功能并在出生前继续发挥重要作用。研究表明,即使在妊娠的前期,母体出现轻微的低甲状腺素血症,也可能导致不可逆的神经损伤^[25]。研究表明,患妊娠期 SCH 的后代在数学和推理能力方面不如甲状腺功能正常的后代,他们的文字拼写能力和语法技能也比同龄人更差^[26]。现阶段,TH 缺乏导致后代学习和记忆功能损伤的机制虽不明确,但相关研究证明其机制可能与线粒体能量代谢障碍有关^[27]。在机体代谢中,脑组织的能量代谢旺盛,对能量的需求量高,但是产能的底物少,储存的能量有限。在绝大多数真核细胞中,其主要的细胞供能来源均来自于线粒体,它提供了生命活动所需的能量。线粒体不仅在维持正常生理机能中起着重要作用,而且还参与了许多疾病如帕金森病、阿尔兹海默病等的发生发展过程。由于线粒体在脑发育过程中通过氧化磷酸化向组织提供大量的能量,因此线粒体对神经的发生发育有着及其重要的作用。

3.2 甲状腺对脑线粒体呼吸链的影响 甲状腺激素能够增加细胞线粒体数量^[28],这可能与非基因组的作用有关^[29-30]。由于线粒体蛋白质组的大部分是来自于细胞核中的基因,因此,明确甲状腺激素如何对线粒体产生直接影响是极其复杂的。相关研究表明这可能是与线粒体上的甲状腺激素受体有关^[31-33]。二十世纪五十年代进行的研究表明,在产前和产后早期用甲状腺激素治疗大鼠会增加耗氧量^[34-35],这表明在发育的早期阶段中枢神经系统线粒体可能对 T3 敏感。研究发现 T3 在发育过程中诱导各种线粒体转录因子的表达,同时促进了大脑线粒体的氧化磷酸化^[36-37]。在妊娠期甲状腺功能减退症的研究中发现,模型小鼠大脑线粒体中发现有甲状腺激素受体 P43 的存在^[38]。甲状腺功能减退会改变线粒体形态,导致其扩大、

空泡增加、cristae 数量减少以及新生小鼠小脑中跨膜电位的丧失^[39]。在对甲状腺切除的绵羊胎儿观察中发现复合体 I 连锁呼吸减少、丰度降低,作为代偿机制,PGC1- α 表达与甲状腺激素受体同时增强, β 皮层上调,而在小脑中,甲状腺功能减退减少了复合物 I、II 和复合物 II 连锁呼吸,对 ETS 复合物没有影响。同时观察到的线粒体过程的变化与髓鞘形成减弱相关,髓鞘形成可能导致神经退行性改变^[40]。

目前,越来越多的研究根据线粒体在神经组织中的位置来区分线粒体的功能,并区分两种主要的线粒体群体:来自神经元、神经胶质细胞体(CM)和突触线粒体(SM)与来自神经末梢的线粒体。在甲状腺功能减退新生儿的 CM 中,复合物 I 的活性降低,跨膜电位、氧化磷酸化速率和耗氧量降低。这与大脑皮层 CM 中游离线粒体生物合成减少相关,可能是 THs 对游离线粒体呼吸作用的影响^[41-42]。妊娠期 SCH 患者血清和胎盘线粒体肿胀、畸形和 ROS 增高,是导致流产、早产、先兆子痫、胎盘早剥和后代阿氏评分低的重要原因^[43-45]。本课题组前期实验发现补中益气汤结合二陈汤可改善 SCH 大鼠记忆能力,其机制可能与上调大鼠海马中 miRNA132、miRNA212 水平,进而调节脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体酪氨酸激酶 B(TrkB)表达,激活细胞外蛋白调节激酶(ERK1/2)有关^[46]。该通路与线粒体也有着相互调节的关系^[47]。实验研究表明补中益气汤能显著改善海马锥体神经元细胞的异常组织形态以及线粒体超微结构,并且提高呼吸链相关复合物酶活性,促进 ATP 的产生^[22]。

综上,我们认为妊娠期甲状腺功能减退引起的神经系统疾病,可能与线粒体能量代谢障碍有关。妊娠期 SCH 为轻微的甲状腺功能减退,其外周组织可能存在 TH 减少的情况,且在妊娠期受激素水平影响对 TH 的需求量增多。因此我们推测妊娠期 SCH 致后代脑损伤可能是由于轻度的甲状腺激素缺乏诱发线粒体功能障碍导致的。

4 小 结

脾虚是妊娠期 SCH 后代脑损伤的重要病机,在妊娠期 SCH 后代脑损伤的发生发展中线粒体能量代谢发挥关键作用。在妊娠期 SCH 后代脑损伤治疗中调控线粒体功能可能是新的治疗策略,中医药对该病的治疗可能有其优势。但妊娠期 SCH 后代

脑损伤的研究相对较少,其机制尚未明确,本文从脾主运化调控线粒体呼吸链功能的角度探讨从脾论治妊娠期 SCH 后代脑损伤的机理,为该病的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)编撰委员会,中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2019,35(8):636-665.
- [2] SHAN Z, CHEN L, LIAN X, et al. Iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China: A cross-sectional study in 10 cities[J]. Thyroid, 2016, 26(8):1125-1130.
- [3] LI C, SHAN Z, MAO J, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: What is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(1):73-79.
- [4] 闫梅, 王晓银, 毕焯, 等. 妊娠早期甲状腺功能及其抗体对自然流产的影响和预测价值[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(4):53-58.
- [5] 陈巍, 高天舒. 健脾化痰活血方对中青年亚临床甲减致认知功能损伤患者疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6):1219-1221.
- [6] 陈巍, 杨潇, 张风暖, 等. 健脾化痰活血方改善亚临床甲减大鼠认知能力及其可能机制[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(11):918-927.
- [7] 陈巍, 杨潇, 高天舒, 等. 健脾化痰活血方对亚临床甲减大鼠甲状腺激素水平及脑单羧酸转运蛋白 8 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2):285-289, 521-522.
- [8] 刘友章, 王昌俊, 周俊亮, 等. 四君子汤修复脾虚大鼠线粒体细胞色素氧化酶的作用及机制[J]. 中国临床康复, 2006(35):118-122.
- [9] 龚秀丽, 文彬. 脾虚体质与线粒体能量代谢的相关研究进展[J]. 新中医, 2016, 48(1):204-207.
- [10] 夏天, 李刚, 王宗仁, 等. 脾虚大鼠下丘脑垂体甲状腺轴功能的变化[J]. 安徽中医学院学报, 2001(4):42-45.
- [11] 赵欢. 李小娟教授运用补益脾肾方治疗亚临床甲状腺功能减退症临床研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2018.
- [12] 李舒. 高天舒教授从脾虚论治亚临床甲状腺功能减退之经验总结[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2013.
- [13] 宋雅芳, 刘友章, 姬爱冬, 等. 脾主运化与细胞线粒体相关再探析[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 50(1):23-24.
- [14] 刘俊兰, 于漫, 翟美丽, 等. 脾阴正对脾阴虚大鼠能量代谢障碍调节作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(1):28-31.
- [15] 朱慧渊, 王江, 苗琦. 基于“脾主运化”理论仙鹤草调控线粒体能量代谢抗脑缺血损伤的探讨[J]. 中华中医药学刊, 2015, 32(12):2929-2931.
- [16] 王钰, 武玉, 王琪格, 等. 探讨脾与线粒体科学内涵的中医文献评析[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6):1535-1538.
- [17] 戴娜, 何兰, 胡晶, 等. “脾主肌肉”的理论探讨及其临床意义[J]. 中医杂志, 2018, 59(2):95-99.
- [18] BUDD SL. Mechanisms of neuronal damage in brain hypoxia/ischemia[J]. J Neurosci, 2003, 23(10):4489-4498.

- mia; Focus on the role of mitochondrial calcium accumulation[J]. *Pharmacol Ther*, 1998, 80(2): 203-229.
- [19] UENO H, NAKAZATO M. Mechanistic relationship between the vagal afferent pathway, central nervous system and peripheral organs in appetite regulation[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(6): 812-818.
 - [20] TAPIAS V, MCCOY JL, GREENAMYRE JT. Phenothiazine normalizes the NADH/NAD⁺ ratio, maintains mitochondrial integrity and protects the nigrostriatal dopamine system in a chronic rotenone model of Parkinson's disease [J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101164.
 - [21] 汤双红, 杜艳军, 陶一鸣, 等. 针灸对 $\text{A}\beta_{(1-42)}$ 诱导阿尔茨海默病模型大鼠齿状回神经元及星形胶质细胞超微结构的影响[J]. *中国针灸*, 2019, 39(3): 281-286.
 - [22] 董一昕. 补中益气汤对脾气虚证大鼠认知功能的影响及其机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
 - [23] LEE JY, PETRATOS S. Thyroid hormone signaling in oligodendrocytes: From extracellular transport to intracellular signal[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(9): 6568-6583.
 - [24] KOIBUCHI N, CHIN WW. Thyroid hormone action and brain development[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11(4): 123-128.
 - [25] MORREALE DE ESCOBAR G, OBREGÓN MJ, ESCOBAR DEL REY F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11): 3975-3987.
 - [26] PÄKKILÄ F, MÄNNISTÖ T, HARTIKAINEN AL, et al. Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance[J]. *Thyroid*, 2015, 25(12): 1363-1374.
 - [27] MARTINEZ B, RODRIGUES TB, GINE E, et al. Hypothyroidism decreases the biogenesis in free mitochondria and neuronal oxygen consumption in the cerebral cortex of developing rats[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(8): 3953-3959.
 - [28] NOLI L, KHORSANDI SE, PYLE A, et al. Effects of thyroid hormone on mitochondria and metabolism of human preimplantation embryos[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(3): 369-381.
 - [29] STERLING K, BRENNER MA, SAKURADA T. Rapid effect of triiodothyronine on the mitochondrial pathway in rat liver in vivo[J]. *Science*, 1980, 210(4467): 340-342.
 - [30] SIEGRIST-KAISER CA, JUGE-AUBRY C, TRANTER MP, et al. Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel, extranuclear action of thyroid hormone[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(9): 5296-5302.
 - [31] WRUTNIAK C, CASSAR-MALEK I, MARCHAL S, et al. A 43-kDa protein related to c-Erb A alpha 1 is located in the mitochondrial matrix of rat liver[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(27): 16347-16354.
 - [32] CASAS F, ROCHARD P, RODIER A, et al. A variant form of the nuclear triiodothyronine receptor c-ErbAalpha1 plays a direct role in regulation of mitochondrial RNA synthesis[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(12): 7913-7924.
 - [33] ANDERSSON ML, VENNSTRÖM B. Chicken thyroid hormone receptor alpha requires the N-terminal amino acids for exclusive nuclear localization[J]. *FEBS Lett*, 1997, 416(3): 291-296.
 - [34] FAZEKAS JF, GRAVES FB, ALMAN RW. The influence of the thyroid on cerebral metabolism[J]. *Endocrinology*, 1951, 48(2): 169-174.
 - [35] REISS JM, REISS M, WYATT A. Action of thyroid hormones on brain metabolism of newborn rats[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1956, 93(1): 19-22.
 - [36] VEGA-NÚÑEZ E, MENÉNDEZ-HURTADO A, GARESE R, et al. Thyroid hormone-regulated brain mitochondrial genes revealed by differential cDNA cloning[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(2): 893-899.
 - [37] MARTINEZ B, RODRIGUES TB, GINE E, et al. Hypothyroidism decreases the biogenesis in free mitochondria and neuronal oxygen consumption in the cerebral cortex of developing rats[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(8): 3953-3959.
 - [38] SINHA RA, PATHAK A, MOHAN V, et al. Evidence of a bigenic regulation of mitochondrial gene expression by thyroid hormone during rat brain development[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 397(3): 548-552.
 - [39] SINGH R, UPADHYAY G, GODBOLE MM. Hypothyroidism alters mitochondrial morphology and induces release of apoptogenic proteins during rat cerebellar development [J]. *J Endocrinol*, 2003, 176(3): 321-329.
 - [40] DAVIES KL, SMITH DJ, EL-BACHA T, et al. Development of cerebral mitochondrial respiratory function is impaired by thyroid hormone deficiency before birth in a region-specific manner [J]. *FASEB J*, 2021, 35(5): e21591.
 - [41] VEGA-NÚÑEZ E, ALVAREZ AM, MEBÉNDEA-HURTADO A, et al. Neuronal mitochondrial morphology and transmembrane potential are severely altered by hypothyroidism during rat brain development[J]. *Endocrinology*, 1997, 138(9): 3771-3778.
 - [42] MARTINEZ B, RODRIGUES TB, GINE E, et al. Hypothyroidism decreases the biogenesis in free mitochondria and neuronal oxygen consumption in the cerebral cortex of developing rats[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(8): 3953-3959.
 - [43] FELDTHUSEN AD, LARSEN J, PEDERSEN PL, et al. Pregnancy-induced alterations in mitochondrial function in euthyroid pregnant women and pregnant women with subclinical hypothyroidism; relation to adverse outcome[J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2013, 1(1): e13-e17.
 - [44] NOVAKOVIC TR, DOLICANIN ZC, DJORDJEVIC NZ. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on amniotic fluid cells oxidative status[J]. *Reprod Toxicol*, 2018, 78: 97-101.
 - [45] JANSSEN BG, BYUN HM, ROELS HA, et al. Regulating role of fetal thyroid hormones on placental mitochondrial DNA methylation: Epidemiological evidence from the ENVIRONAGE birth cohort study[J]. *Clin Epigenetics*, 2017(9): 66.
 - [46] 陈巍, 马贤德, 武跃华等. 基于 microRNA132/212 调控 BDNF/Trkb-ERK1/2 信号通路探讨补中益气汤+二陈汤对 SCH 大鼠记忆能力的影响机制[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(12): 102-105, 281.
 - [47] 陈巍, 齐越, 于晓会, 等. 基于“脾主升清”理论的线粒体功能障碍与妊娠母体亚临床甲减后代脑发育损伤的探讨[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(9): 2220-2222.

(收稿日期: 2023-06-22)

[编辑: 徐琦]