

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.11.007

论脾虚及能量代谢障碍是抑郁症发病的关键病机

丁霞¹, 靖林林², 文戈³, 孙学刚^{2,4*}

(1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 南方医科大学中西医结合医院; 3. 南方医科大学南方医院; 4. 南方医科大学中医药学院)

摘要 能量代谢障碍是抑郁症病因之一, 而脾虚不能升清致神失所养则是能量代谢失常诱发抑郁症的中医病机。线粒体可能是能量代谢失常致抑郁发生的超微结构基础, 应激状态下内质网和线粒体的功能障碍可导致三磷酸腺苷 (ATP) 降低和神经元凋亡, 而自噬是抑郁症发病的重要调控机制。

关键词 脾虚证; 脾主升清; 抑郁症; 线粒体; 应激

脾主运化, 脾气健运化生精、气、血等充养脏腑、经络、四肢百骸以及筋、肉、皮、毛等组织而使其发挥正常的生理活动, 与能量代谢密切相关。有证据表明, 能量代谢障碍是抑郁症发病的机制之一, 抑郁症患者的肌肉组织检查提示, 低三磷酸腺苷 (ATP) 水平与严重的躯体症状密切相关^[1], 因此, 探讨抑郁行为与脾主运化的关系, 对于丰富中医脾胃学说及指导临床均有重要意义。

1 能量代谢障碍是抑郁症发病的重要机制

下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴功能亢进仅占急性抑郁症患者的 30%~50%^[2]。临床研究表明, 抑郁症发病可能与能量代谢相关, 单向抑郁症患者脑基底节和前额叶皮质等区域葡萄糖代谢减低, 血液灌注减少, 提示这些部位的神经元活动受抑制, 代谢产能减少, 参与了抑郁症的发生^[3]。

星状细胞为神经元提供营养、结构和代谢等方面的支持。近来有研究发现, ATP 是星状细胞调节小鼠抑郁样行为的关键因子, 脑内低 ATP 水平使小鼠对慢性社会挫败应激易感, 缺失肌醇 1, 4, 5-三磷酸 2 型受体 (IP₃R2 -/-) 以及转基因阻断囊泡胶质传递, 可诱导星形胶质细胞 ATP 释放缺陷, 引起抑郁样行为, 而服用 ATP 后这些小鼠能产生快速抗抑郁样效应^[4]。

除了为神经元提供 ATP, 星状细胞还可将糖原

代谢产生的乳酸转运至神经元, 被神经元摄取以支持其突触活动, 维持脑的高级功能, 如长时程记忆的发生以及长时程增强效应, 并减少兴奋性神经毒、低氧、脑缺血和能量剥夺等引起神经元损伤, 提示星状细胞来源的乳酸对于维持神经元的功能和活力有重要作用^[5]。星状细胞谷氨酰胺重摄取和葡萄糖利用等能量代谢障碍与抑郁样行为相关, 正电子发射断层显像 (PET) 研究发现, 抑郁患者前额叶皮质葡萄糖代谢减少^[6]。上述结果表明, 能量代谢障碍是抑郁症发病的重要机制。

2 脾虚神失所养是抑郁症的病机之一

抑郁症证候及证候要素的文献分析显示, 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^[6-7], 主要临床表现如消极厌世、倦怠嗜卧、懒言、乏力及纳呆等, 与肝郁脾虚、心脾两虚证证候标准 (肝郁脾虚证: 情绪抑郁、多愁善虑、倦怠乏力、舌质淡红或淡白、纳差、脉细或弦细; 心脾两虚证: 情绪低落、面色萎黄、舌质淡胖或有齿痕、脉沉细或细弱、心悸、倦怠乏力、纳差) 高度吻合^[8]。王永炎认为, 上述症状主要为脾气郁结所致^[9], 上述分析亦显示脾虚是抑郁症的重要证候。那么脾虚是如何导致抑郁心境的形成呢?

《素问·经脉别论》曰 “饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精”, 若思虑伤脾, 脾失健运, 后天气血化生不足, 则不能滋养心神, 心神不充, 出现神不安而惊悸、怔忡、失眠等症。“肺朝百脉, 输精于皮毛, 毛脉合精, 行气于府, 府精神明, 留于四肢, 气归于权衡” “毛脉合精, 行气于

基金项目: 国家自然科学基金 (81230085、81173168); 广东省科技厅广东省中医药科学院联合项目 (2014A020221011)

* 通讯作者: sxg_smu@163.com, (020) 61648541

府（此府为血府），府（此府为脑府）精神明”，是指天之清气和谷之精气转输于脑的过程，是脑为元神之府的功能正常的先决条件，若脾失升清，则水谷精微上升布散失职，五脏六腑之精气不能升清而散精于脑府^[1]，精明之府不充，神失所养，可出现神疲乏力、头晕等症。脾主肌肉四肢，脾失健运，清阳不布，则可出现四肢肌肉痿软无力、倦怠食少等郁证表现。由此可见，脾虚运化失司，清气不升导致神失所养是脾虚致抑郁症的重要病机。

3 脾不升清的本质是能量代谢障碍

脾主运化主要体现在纳运水谷和化生精微，这一过程伴随着不断地消耗能量和产生能量。脾不升清可能主要是“化”——即物质的转化及物质转变为能量过程的障碍。线粒体是一种将物质代谢、能量代谢和遗传变异三大基本生命活动形式融于一体的半自主性细胞器，线粒体的三羧酸循环是糖、脂、氨基酸三大营养物质的代谢枢纽和最终通路，而其氧化磷酸化过程是机体产生能量的主要方式，脾虚、能量代谢失常与线粒体功能障碍密切相关^[1]。

慢性应激会导致线粒体功能障碍，ATP 产能减少，而慢性应激一直以来又是抑郁症病因的一个重要假说，且大部分抑郁症动物模型都是用慢性应激来造模。慢性应激引起线粒体功能障碍后，可以直接导致 ATP 的产能减少，从而导致线粒体膜离子泵的抑制和膜电位的下降^[2]。抑郁症患者肌肉组织可见线粒体 DNA 的删除和缺失^[3]，脑组织编码线粒体 mRNA 和蛋白的胞核 DNA 亦发生改变^[3]。综上所述，线粒体能量代谢、调控细胞凋亡和氧化应激损害等线粒体功能的异常参与了抑郁症的病理生理过程，其中能量代谢障碍起着主导作用，它能引起线粒体膜电位的变化、氧自由基的产生等一系列的线粒体功能障碍^[4]，最终导致 5-羟色胺或多巴胺能神经元的凋亡或自噬，参与抑郁症的发病。线粒体功能障碍是脾虚能量代谢障碍的分子机制之一^[1]，脾虚、能量代谢失常是线粒体功能障碍导致抑郁症发病的中医病机^[14]。

4 线粒体和内质网的相互作用调控应激引起能量代谢障碍

严重抑郁障碍患者大脑颞叶皮质含有的内质网应激标志蛋白的表达呈现出上升趋势，抗抑郁治疗能减少内质网应激，有效抑制内质网应激的相关蛋白表达，过度内质网应激可能是抑郁症的病因之

一^[13]。内质网与线粒体在功能上相互依存，线粒体氧化磷酸化过程产生的 ATP 是内质网蛋白正确折叠的能量来源，内质网蛋白折叠过程中产生的脂类物质又是线粒体膜赖以稳定的物质基础^[14]。线粒体相关内质网膜（MAMs）是指线粒体外膜与内质网膜之间紧密物理连接形成的膜组分，位于二者膜移行处，MAMs 中富含鞘糖脂区域，控制内质网与线粒体间 Ca^{2+} 流动，进而调控线粒体的能量代谢。IP₃R2 即位于 MAMs 该区域，其缺失导致线粒体产生 ATP 减少，导致抑郁样行为发生^[4]。

《删补名医方论》曰“肝木之所以郁，其说有二：一为土虚不能升木也，一为血少不能养肝也”，意指在肝郁脾虚证中，应激所致肝郁为标，脾虚能量代谢障碍为本，而内质网和线粒体的相互作用可能是调控肝郁脾虚的重要超微结构。李东垣《脾胃论·三焦元气衰旺》曰“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”，提示脾失健运能量生成障碍是抑郁心境形成之主要病机。我们前期研究发现，孤养结合慢性不可预测轻度应激诱导大鼠抑郁样行为并伴体重减轻，逍遥散能显著减少抑郁样行为并增加大鼠的食物消耗和体重，提示其健脾可能与抑郁样行为的改善密切相关^[15]。

5 结语

《灵枢·平人绝谷》曰“血脉和利，精神乃居，故神者水谷之精气也。”我们因此寻找脾虚致脑能量障碍的证据。依据上文分析，我们提出一个假说：脾虚不能升清，脑内能量代谢障碍致神经元功能失调是抑郁症发病的重要病机，内质网和线粒体可能是调控应激状态下能量代谢的重要结构。开展这方面的研究，一方面会拓展脾虚证本质的内涵研究；另一方面也为应用健脾方药，如人参健脾丸、归脾汤等防治抑郁症奠定理论基础。

参考文献

- [1] GARDNER A, BOLES RG. Mitochondrial energy depletion in depression with somatization [J]. Psychother Psychosom, 2008, 77(2): 127-129.
- [2] SCHULE C, BAGHAI TC, ESER D, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system dysregulation and new treatment strategies in depression [J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(7): 1005-1019.
- [3] 李则攀, 张晨, 方贻儒. 线粒体功能异常假说在抑郁症中的研究进展 [J]. 中华精神科杂志, 2012, 45(3): 181-184.

- [[1]] CAO X, LI LP, WANG Q, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors [[J]]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 773-777.
- [[2]] MARTIN JL, MAGISTRETTI PJ, ALLAMAN I. Regulation of neurotrophic factors and energy metabolism by antidepressants in astrocytes [[J]]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(11): 1308-1321.
- [[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.
- [[4]] 赵燕, 王天芳, 于春光, 等. 抑郁症中医证候及证候要素分布特点的文献研究 [[J]]. *中医杂志*, 2006, 47(9): 691-693.
- [[5]] 彭贵军, 胡随瑜, 张海男, 等. 抑郁症肝郁脾虚、心脾两虚证证候标准第二轮专家问卷分析 [[J]]. *湖南中医学院学报*, 2003, 23(5): 37-39.
- [[6]] 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.
- [[7]] 曲丽芳, 蔡晶, 冯蓓蕾. 府精神明与脑主神明 [[J]]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(2): 15-16.
- [[8]] 战丽彬. 脾虚与物质能量代谢 [[J]]. *大连医科大学学报*, 2014, 36(1): 1-6.
- [[9]] GARDNER A, JOHANSSON A, WIBOM R, et al. Alterations of mitochondrial function and correlations with personality traits in selected major depressive disorder patients [[J]]. *J Affect Disord*, 2003, 76(1-3): 55-68.
- [[10]] BEN-SHACHAR D, KARRY R. Neuroanatomical pattern of mitochondrial complex I pathology varies between schizophrenia, bipolar disorder and major depression [[J]]. *PLoS One*, 2008, 3(11): e3676. doi: 10. 1371/journal.pone.0003676.
- [[11]] GARDNER A, BOLES RG. Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders [[J]]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 730-743.
- [[12]] GOLD PW, LICINIO J, PAVALATOU MG. Pathological parainflammation and endoplasmic reticulum stress in depression: potential translational targets through the CNS insulin, klotho and PPAR-gamma systems [[J]]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(2): 154-165.
- [[13]] GIORGI C, DE STEFANI D, BONONI A, et al. Structural and functional link between the mitochondrial network and the endoplasmic reticulum [[J]]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(10): 1817-1827.
- [[14]] ZHU X, XIA O, HAN W, et al. Xiao Yao San improves depressive-like behavior in rats through modulation of beta-arrestin 2-mediated pathways in hippocampus [[J]]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 90251616. doi: 10. 1155/2014/902516.

Energy Metabolism Disorder and Spleen Deficiency Being the Key Pathogenesis of Depression

DING Xia¹, JING Linlin², WEN Ge³, SUN Xuegang^{2,4}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Integrated Chinese and Western Medicine Hospital, Southern Medical University; 3. Nanfang Hospital, Southern Medical University; 4. Chinese Medicine College, Southern Medical University)

ABSTRACT Energy metabolism is one of the causes of depression, and mind lacking of nourishment due to spleen deficiency unable to send nutrients upward is the Chinese medicine pathogenesis of depression induced by energy metabolism disorder. Mitochondria may be the ultrastructural basis of depression induced by energy metabolism disorder. In stress state, the endoplasmic reticulum and mitochondria dysfunction may lead to a decrease in adenosine triphosphate (ATP) and neuronal apoptosis. Autophagy is an important regulation and control mechanism of depression.

Keywords spleen deficiency; spleen sending nutrients upward; depression; mitochondria; stress

(收稿日期: 2015-08-18; 修回日期: 2015-10-12)

编辑: 黄 健

欢迎邮购 《中医杂志》

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007-2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)-2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)-2015 年每册 15 元。2011-2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 2014、2015 年合订本(每年 4 本), 每年 400 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东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700, 电话: (010) 64089195