

贾雨欣,陈丹丹,胡吉梦,等. 皮质酮诱导小鼠静息能量代谢率变化及补肾方剂干预的线粒体机制研究 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(7): 1043–1052.

JIA Y X, CHEN D D, HU J M, et al. Mitochondrial mechanism of resting energy metabolic rate changes induced by corticosterone and effects of kidney tonifying prescriptions in mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(7): 1043–1052.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.07.011

皮质酮诱导小鼠静息能量代谢率变化及补肾方剂干预的线粒体机制研究

贾雨欣¹, 陈丹丹¹, 胡吉梦², 邓晓红^{1*}, 黄建华^{1*}

(1. 复旦大学附属华山医院中西医结合研究所, 上海 200040;

2. 复旦大学附属华山医院泌尿外科, 上海 200040)

【摘要】 目的 探究皮质酮(corticosterone, CORT)诱导小鼠静息能量代谢率(resting metabolic rate, RMR)改变的趋势和相关机制,观察经典补肾方剂知柏地黄丸和金匮肾气丸的干预作用。**方法** 64只实验小鼠随机分为短期(Day 8)和长期(Day 56)2批,每批随机分为4组:模型组、知柏地黄丸组、金匮肾气丸组小鼠给予含皮质酮无菌饮用水,空白对照组小鼠给予含1%无水乙醇的无菌饮用水。知柏地黄丸组、金匮肾气丸组小鼠中药灌胃干预。造模及中药干预期间动态监测各组小鼠RMR。透射电镜观察各组肝、肌肉组织线粒体形态;免疫荧光观察各组肝、肌肉组织TR表达水平,检测各组肝、肌肉组织MDA、ATP水平,各组血清ACTH、TSH、INS、T₃、T₄、FT₃、FT₄、8-OHdG、FGF-21、GDF-15、L-乳酸、丙酮酸水平。**结果** 与空白对照组比较,模型组小鼠肝、肌肉组织线粒体形态受损、TR表达量降低。短期批次,模型组小鼠RMR、肝组织ATP含量、血清T₄、ACTH、INS水平显著升高,血清FGF-21、TSH水平、肝组织MDA含量显著降低,长期批次,模型组小鼠RMR、血清8-OHdG、INS水平,肝、肌肉组织ATP含量显著降低,血清FGF-21、GDF-15、T₃、T₄、FT₃、FT₄水平,肝、肌肉组织MDA含量显著升高。与模型组比较,短期批次,知柏地黄丸组小鼠RMR、血清L-乳酸水平显著降低,血清8-OHdG水平、肌肉组织TR α 表达量显著升高。金匮肾气丸组小鼠肌肉组织线粒体形态改善、TR α 表达量、血清FGF-21水平显著升高,血清L-乳酸、FT₄、肝组织ATP水平显著降低。长期批次,知柏地黄丸组血清FGF-21显著降低。金匮肾气丸组RMR、肝组织ATP水平、肌肉组织TR α 表达量显著升高,血清FGF-21、GDF-15、T₃、FT₄水平、肌肉组织MDA水平显著降低。**结论** CORT诱导小鼠RMR随干预时间出现先升高、再降低的趋势。CORT短期应用时,知柏地黄丸显著降低小鼠RMR,长期应用时,金匮肾气丸显著升高小鼠RMR。其机制可能与组织线粒体损伤、甲状腺素分泌、甲状腺素受体表达相关。

【关键词】 皮质酮;静息能量代谢率;线粒体;甲状腺素

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 07-1043-10

Mitochondrial mechanism of resting energy metabolic rate changes induced by corticosterone and effects of kidney tonifying prescriptions in mice

JIA Yuxin¹, CHEN Dandan¹, HU Jimeng², DENG Xiaohong^{1*}, HUANG Jianhua^{1*}

【作者简介】 贾雨欣,女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合临床。Email:22211220074@m.fudan.edu.cn

【通信作者】 黄建华,男,博士,副研究员,研究方向:中医证候基础。Email:hjhzjy@aliyun.com;

邓晓红,女,博士,助理研究员,研究方向:中西医结合代谢性疾病。Email:xhdeng15@fudan.edu.cn。

* 共同通信作者

(1. Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Department of Urology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

Corresponding author: DENG Xiaohong. E-mail: xhdeng15@fudan.edu.cn; HUANG Jianhua. E-mail: hjhzyj@aliyun.com

[Abstract] Objective To explore the change trend and related mechanism of resting metabolic rate induced by corticosterone in mice, and observe the intervention effects of Zhibai Dihuang Pill and Jinkui Shenqi pill. **Methods** Sixty-four mice were randomly divided into short-term and long-term groups, and each group was randomly divided into four groups. Mice in CORT group, ZBDH group and JKSQ group were given sterile drinking water containing corticosterone, and mice in Ctrl group were given sterile drinking water containing 1% anhydrous ethanol. Mice in ZBDH group and JKSQ group were given Chinese medicine by gavage. RMR of mice in each group was dynamically monitored during modeling and Chinese medicine intervention. The morphology of mitochondria in liver and muscle were observed by transmission electron microscope. The TR expression level in liver and muscle tissues of each group was observed by immunofluorescence, and MDA and ATP levels were detected in liver and muscle tissues of each group. levels of ACTH, TSH, INS, T₃, T₄, FT₃, FT₄, 8-OHdG, FGF-21, GDF-15, L-lactic acid and pyruvic acid in serum were also detected. **Results** Compared with Ctrl group, the mitochondrial morphology of liver and muscle tissues in CORT group was damaged, and the expression of TR was decreased. In short-term (Day 8), RMR, ATP in liver, serum T₄, ACTH and INS levels were significantly increased in the CORT group, while serum FGF-21, TSH levels and MDA in liver were significantly decreased. In long term (Day 56), RMR, serum 8-OHdG, INS, and ATP in liver and muscle were significantly decreased in the CORT group, serum FGF-21, GDF-15, T₃, T₄, FT₃, FT₄, MDA in liver and muscle were significantly increased. Compared with CORT group, in short term, RMR, serum L (+)-lactate in ZBDH group were significantly decreased, while serum 8-OHdG and the expression of TR α in muscle were significantly increased. In JKSQ group, the mitochondrial morphology of muscle tissue was improved, the expression of TR α and serum FGF-21 were significantly increased, while serum L (+)-lactic acid, FT₄ and ATP in liver were significantly decreased. In long term, serum FGF-21 was significantly lower in ZBDH group, and in JKSQ group, RMR, ATP in liver tissue and TR α expression in muscle were significantly increased, while the levels of FGF-21, GDF-15, T₃, FT₄ in serum and MDA in muscle tissue were significantly decreased. **Conclusion** CORT induced RMR to increase first and then decrease with the intervention time. In the short term, Zhibai Dihuang Pill significantly decreased RMR in mice, while in the long term, Jinkui Shenqi Pill significantly increased RMR. The mechanism may be related to mitochondrial injury, thyroxine secretion and thyroxine receptor expression.

[Keywords] corticosterone; resting metabolic rate; mitochondria; thyroxine

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

中医证候领域的研究很早就发现糖皮质激素应用会引起表型变化,短期出现阴虚火旺的证候,长期应用则转变为“阳气亏虚”或“阴阳两虚”^[1]。糖尿病也存在类似研究与表述^[2-3]。感染性疾病从三阳证转变为三阴证可谓是《伤寒论》描述的经典演变模型^[4-5]。但一直以来缺乏量化的客观指标来表征这种变化。课题组前期研究发现,在糖皮质激素诱导动物从阴虚火旺证向肾阳虚证转变的过程中,静息能量代谢率(resting metabolic rate, RMR)出现先升高、后降低的特征性变化,与表型变化相符^[6]。这提示, RMR 作为一种量化十分方便的指标,对表征肾阴

虚和肾阳虚证候或许具有重要的价值。但针对糖皮质激素导致 RMR 变化的机制并未进行深入的探讨研究,也未见相关报道。

机体对能量代谢的调节涉及多个系统和组织,其机制也不局限在单一的层面。甲状腺素对能量代谢的调节起着至关重要的作用,原发甲亢患者的血清甲状腺素水平从甲亢状态降至正常后, RMR 约降低 21%^[7]。此外,生命活动的绝大部分氧耗都发生在线粒体,影响机体能量代谢的各种因素,最终也都通过影响线粒体来实现对 RMR 的调节^[8]。线粒体是真核细胞能量代谢的核心细胞器,静息状态下,人类平均每小时需要

420 J 的能量,相当于一个 116 w 的家用灯泡,但从生物化学的角度,这种需求给线粒体带来了惊人的能量代谢压力,假设 90% 的能量是通过三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)代谢提供的,那么 ATP 的周转率为 65 kg/d,而线粒体内膜的厚度只有 6 nm,这意味着线粒体内膜的平均表面积约为 $14\ 000\ \text{m}^2$ ^[9]。这种持续不断的大量能量供应是一项艰巨的任务,线粒体在高负荷工作的状态下很容易遭受损伤导致功能缺陷。因此,本研究拟建立皮质酮诱导的小鼠模型,围绕线粒体以及甲状腺素相关机制来阐释糖皮质激素诱导 RMR 先升高后降低的原因。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 C57BL/6N 雄性小鼠 64 只,8 周龄,体重质量(20 ± 2)g,购于浙江维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(浙)2019-0001】,饲养于复旦大学附属浦东医院实验动物中心【SYXK(沪)2020-0005】,环境的温度 $22 \sim 24\ ^\circ\text{C}$,湿度 $55\% \pm 10\%$,12 h 昼夜节律,自由饮水和摄食,适应性喂养 2 周后进行实验。本实验通过复旦大学实验动物科学部实验伦理审核(202310020Z)。

1.1.2 主要仪器与试剂

皮质酮(corticosterone, CORT)(MCE),知柏地黄丸(ZBDH)(仲景宛西制药股份有限公司),金匱肾气丸(JKSQ)(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂),小鼠胰岛素(insulin, INS)、Ultra Sensitive ELISA Kit(Crystalchem),小鼠血清三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、甲状腺素(thyroxine, T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) ELISA Kit(LDN),小鼠促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)、8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)、成纤维细胞生长因子-21(fibroblast growth factor 21, FGF-21)、生长分化因子-15(growth differentiation factor 15, GDF-15) ELISA Kit(Elabscience),小鼠丙酮酸检测试剂盒(比色法)(BioTNT),小鼠 L-乳酸(L(+)-lactic acid)检测

试剂盒(比色法)(ATTBio),PBS、电镜固定液、脱蜡液、组织自发荧光淬灭剂、抗荧光淬灭封片剂、抗原修复液(pH = 6.0、8.0、9.0)、鼠甲状腺素受体 α 免疫荧光抗体、山羊抗鼠荧光二抗、牛血清白蛋白 BSA(塞维尔),4%多聚甲醛固定液、DAPI 染色液、BCA 检测试剂盒(碧云天),鼠甲状腺素受体 β 免疫荧光抗体(Proteintech),丙二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒(东仁化学),ATP 检测试剂盒(Thermo Fisher)。冷冻离心机(Eppendorf, 德国),酶标仪(Eppendorf, 德国),洁净工作台(Thermo Fisher, 美国),超低温冰箱(Thermo Fisher, 美国),超薄切片机(Leica EM UC6, 美国),包埋机(武汉俊杰电子有限公司, 中国),脱色摇床(塞维尔, 中国),正置荧光显微镜(Nikon, 日本),MM-100 Metabolic Monitor System(CWE Inc., 美国)。

1.2 方法

1.2.1 造模及分组

64 只实验小鼠随机分为短期(Day 8)和长期(Day 56)2 批,每批随机分为 4 组:空白对照组、模型组、知柏地黄丸组、金匱肾气丸组,每组 8 只。模型组、知柏地黄丸组、金匱肾气丸组小鼠给予含皮质酮饮用水(皮质酮粉末溶于无水乙醇,制成 $10\ \text{mg/mL}$ 母液,再溶于无菌饮用水, CORT 终浓度 $100\ \text{ng/mL}$,乙醇含量为 1%),空白对照组小鼠给予含 1% 无水乙醇的无菌饮用水。知柏地黄丸、金匱肾气丸溶于生理盐水制成混悬液,短期批次小鼠于造模第 6 天、长期批次小鼠于造模第 49 天给予知柏地黄丸、金匱肾气丸混悬液灌胃,每天 1 次,给药剂量根据标准成人体质量($70\ \text{kg}$)与小鼠表面积折算等效比率(0.0026)换算,知柏地黄丸给药剂量为 $0.0078\ \text{g/kg}$,金匱肾气丸给药剂量为 $0.026\ \text{g/kg}$,给药体积 $150\ \mu\text{L}$,以小鼠体质量 $26\ \text{g}$ 计算得出知柏地黄丸丸药物质量浓度为 $0.0014\ \text{g/mL}$ 、金匱肾气丸药物质量浓度为 $0.0045\ \text{g/mL}$ 。短期批次给药时间为 2 d,长期批次给药时间为 7 d。空白对照组及模型组小鼠给予等量生理盐水灌胃。造模及中药干预期间动态监测各组小鼠 RMR,实验结束后,留取各组小鼠血清、肝、肌肉,保存于 $-80\ ^\circ\text{C}$ 待检。

1.2.2 小鼠 RMR

检测前小鼠禁食 6 ~ 8 h,将其放入检测盒中

适应 10 min,使用 CWE MM-100 代谢监测系统记录小鼠耗氧量 (V_{O_2}) 和二氧化碳生成量 (V_{CO_2}),每只小鼠监测 10 min。RMR 计算公式为: $RMR = (3.941 \times V_{O_2} + 1.106 \times V_{CO_2}) \times 4.186/\text{体质量} (\text{kcal}/(\text{kg} \cdot \text{h}))$ 。

1.2.3 血清生化指标测定

ELISA 法检测各组血清 ACTH、TSH、INS、T3、T4、FT3、FT4、8-OHdG、FGF-21、GDF-15 水平,比色法检测各组血清 L-乳酸、丙酮酸水平。依照说明书,在酶标仪相应波长处检测。

1.2.4 肝和肌肉组织 ATP 和 MDA 含量测定

剪取 30 mg 肝/肌肉组织,依照说明书在酶标仪相应波长处检测 ATP 和 MDA 含量。

1.2.5 小鼠肝和肌肉组织线粒体透射电镜

小鼠麻醉处死后,迅速取样(肝、肌肉),组织块离体后投入电镜固定液中。从电镜固定液中取出组织块,1%锇酸常温固定 1 h,乙醇溶液梯度脱水,环氧树脂包埋,切成 100 nm 的薄片,2%醋酸双氧铀和 3%枸橼酸铅双染色,透射电镜观察线粒体形态并采集图像。

1.2.6 肝、肌肉和脑组织甲状腺素受体 (thyroid hormone receptor, TR) 免疫荧光检测

小鼠麻醉处死,迅速取样(肝、肌肉),4%多

聚甲醛固定过夜,乙醇梯度脱水,石蜡包埋。切片后进行脱蜡复水以及抗原修复,BSA 封闭后依次孵育一抗和二抗,DAPI 复染细胞核。荧光显微镜观察并采集图像,采用 Image J 1.54k 进行荧光强度统计。

1.3 统计学分析

数据处理和图像绘制采用软件 GraphPad Prism 9.4.1,以平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组间比较用单因素方差分析;两组间比较用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

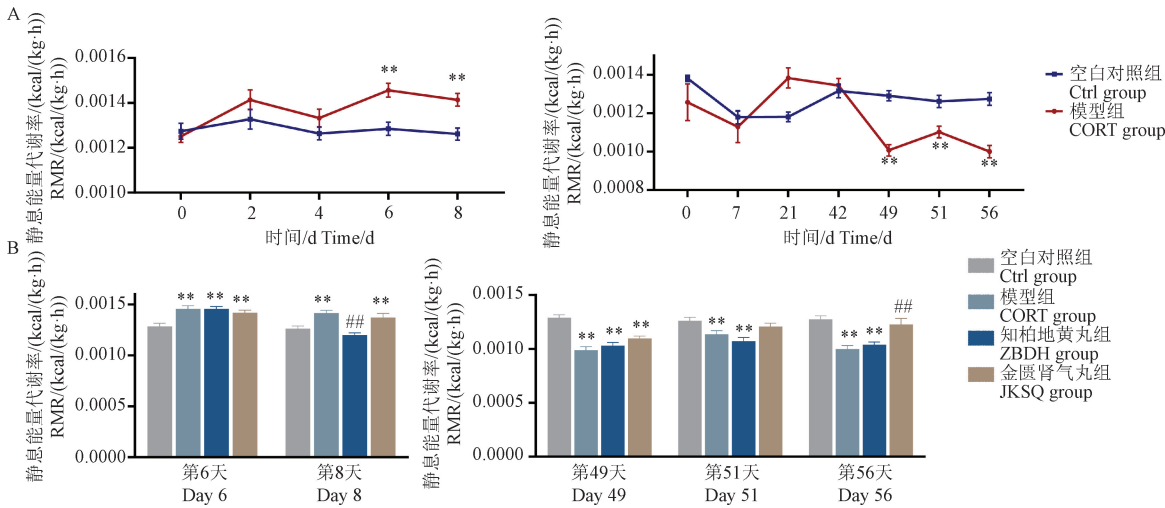
2 结果

2.1 小鼠 RMR 变化

如图 1 所示。短期批次实验,CORT 诱导第 6 天,与空白对照组比较,模型组小鼠 RMR 显著升高 ($P < 0.01$),补肾方剂干预 2 d 后 (Day 8),与模型组比较,知柏地黄丸组小鼠 RMR 显著降低 ($P < 0.01$)。长期批次实验,CORT 诱导第 49 天,与空白对照组比较,模型组小鼠 RMR 显著降低 ($P < 0.01$),补肾方剂干预 7 d 后 (Day 56),金匮肾气丸组小鼠 RMR 显著升高 ($P < 0.01$)。

2.2 肝、肌肉组织线粒体形态和功能变化

如图 2A 所示,与空白对照组比较,短期 (Day



注:A: CORT 诱导小鼠 RMR 变化趋势;B: 补肾方剂干预对小鼠 RMR 的调节作用;与空白对照组相比, $**P < 0.01$;与模型组相比, $\#P < 0.01$ 。(下图同)

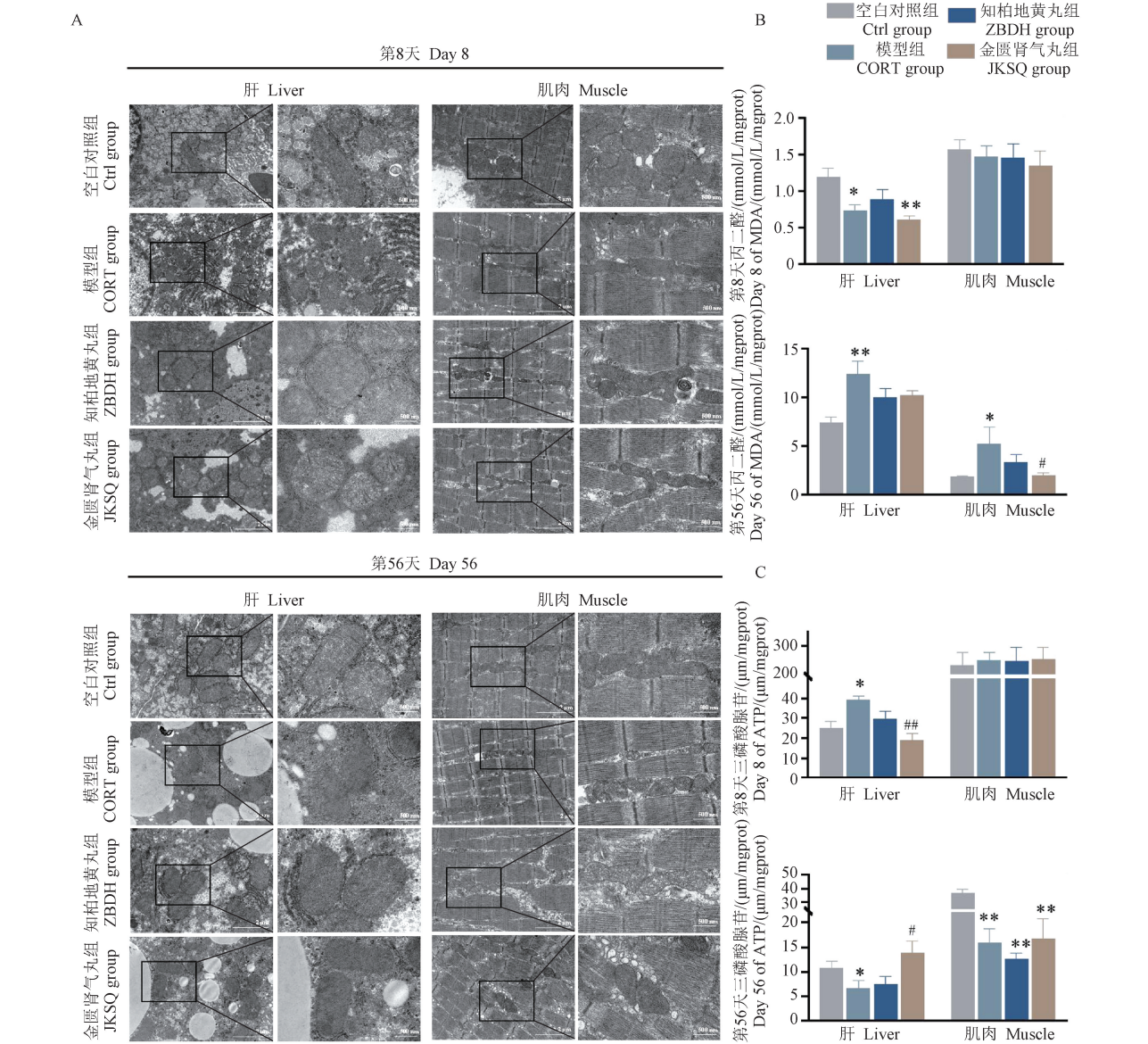
图 1 各组小鼠 RMR 比较

Note. A. CORT induced changes of RMR in mice. B. Regulating effect of tonifying kidney formulas on RMR in mice. Compared with the Ctrl group, $**P < 0.01$. Compared with the CORT group, $\#P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 1 Comparison of RMR in each group

8) 模型组肝组织线粒体体积偏小、数量增多、双层膜结构和嵴模糊,肌肉组织线粒体形态偏长;长期(Day 56)模型组肝组织线粒体双层膜结构和嵴模糊甚至消失、可见大量脂滴,肌肉组织线粒体形态偏小、嵴结构紊乱。与模型组比较,长期金匮肾气丸组肌肉组织线粒体双层膜结构和嵴较清晰。

如图 2B 所示,与空白对照组比较,模型组短期肝组织 MDA 含量显著降低($P < 0.05$),长期肝、肌肉组织 MDA 含量均显著升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与模型组比较,金匮肾气丸组长期肌肉组织 MDA 含量显著降低($P < 0.05$)。如图 2C 所示,与空白对照组比较,模型组短期肝组织 ATP 含量显著升高($P < 0.05$),长期肝、肌肉组



注:A:各组肝、肌肉组织透射电镜结果;B:各组肝、肌肉组织 MDA 含量比较;C:各组肝、肌肉组织 ATP 含量比较;与空白对照组相比, * $P < 0.05$;与模型组相比, # $P < 0.05$ 。(下图同)

图 2 各组肝、肌肉组织线粒体形态和功能比较

Note. A. Results of transmission electron microscopy of liver and muscle tissues in each group. B. Comparison of MDA contents in liver and muscle of each group. C. Comparison of ATP contents in liver and muscle of each group. Compared with the Ctrl group, * $P < 0.05$. Compared with the CORT group, # $P < 0.05$. (The same in the following figures)

Figure 2 Comparison of mitochondrial morphology and function in liver and muscle in each group

织 ATP 含量均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,金匱肾气丸组短期肝组织 ATP 含量显著降低($P < 0.01$),长期肝组织 ATP 含量显著升高($P < 0.05$)。

2.3 小鼠血清线粒体损伤标志物变化

如图 3 所示。与空白对照组比较,模型组小鼠短期(Day 8)血清 FGF-21 水平显著降低($P < 0.05$),长期(Day 56)血清 8-OHdG 水平显著降低($P < 0.01$)、血清 FGF-21 与 GDF-15 水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,知柏地黄丸组小鼠短期血清 L-乳酸水平显著降低($P < 0.01$)、血清 8-OHdG 水平显著升高($P < 0.05$),长期血清 FGF-21 水平显著降低($P < 0.01$);金匱肾气丸组小鼠短期血清 L-乳酸水平显著降低($P < 0.01$)、血清 FGF-21 水平显著升高($P < 0.05$),长期血清 FGF-21、GDF-15 水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 小鼠血清甲状腺素水平变化

如图 4 所示。与空白对照组比较,模型组短期(Day 8)血清 T4、ACTH、INS 水平显著升高($P < 0.01$)、血清 TSH 水平显著降低($P < 0.01$),长期(Day 56)血清 T3、T4、FT3、FT4 水平均显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)、血清 INS 水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,金匱肾气丸组短期血清 FT4 水平显著降低($P < 0.01$),长期血清 T3 水平显著降低($P < 0.01$);知柏地黄丸组长期血清 FT3 水平显著升高($P < 0.05$)。

2.5 肝、肌肉组织 TR 表达水平变化

如图 5 所示。与空白对照组比,模型组短期(Day 8)、长期(Day 56)肝组织 TR β 与肌肉组织 TR α 表达量均显著降低($P < 0.01$)。与模型组比,知柏地黄丸组、金匱肾气丸组短期肌肉组织 TR α 表达量显著增加($P < 0.01$),金匱肾气丸组长期肌肉组织 TR α 表达量显著增加($P < 0.01$)。

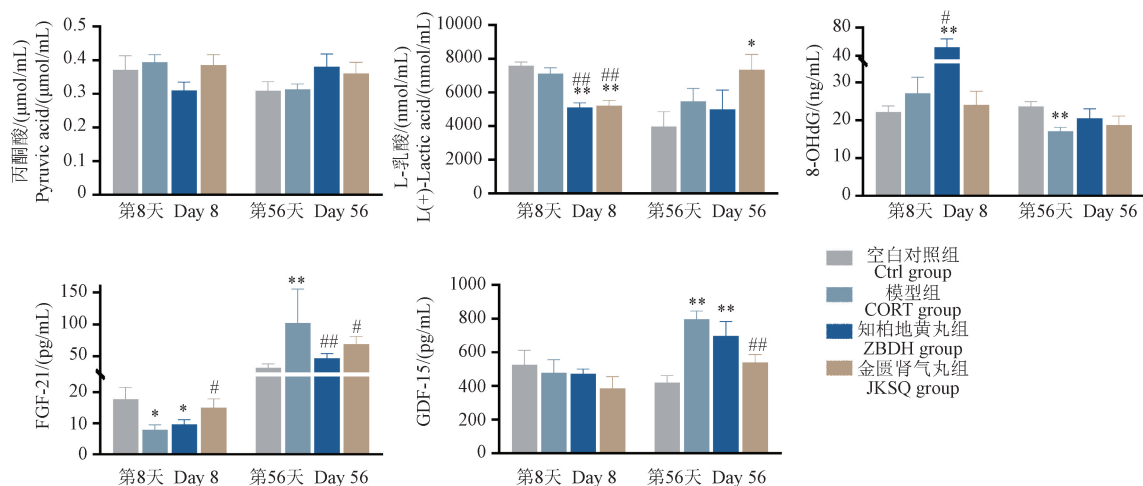


图 3 各组小鼠血清线粒体损伤标志物水平比较

Figure 3 Comparison of serum mitochondrial damage marker levels in each group

3 讨论

本研究结果显示,CORT 干预后,小鼠 RMR 随时间呈现先升高后降低,此外,在 RMR 升高和降低的时间点,采用滋阴降火的知柏地黄丸干预显著降低小鼠 RMR,温阳补肾的金匱肾气丸显著升高小鼠 RMR,与课题组前期研究结果基本相符。本研究中,滋阴降火和温阳补肾法干预可调节 RMR 出现相应的降低和升高变化,印证了 RMR 可以作为一种客观指标评估肾阴虚和肾阳

虚证。

研究证实,慢性 CORT 暴露引起小鼠突触线粒体基础呼吸、最大呼吸、质子泄露和 ATP 产生减少^[10]。小鼠肝代谢组学分析显示,CORT 干预 6 周后,280 个代谢物丰度增加、193 个代谢物丰度降低,这些代谢物与线粒体脂类代谢和氧化磷酸化功能密切相关^[11]。糖皮质激素对线粒体也有直接作用。研究发现 GR 受体在激活后可转位进入线粒体,与多种基因位点结合,如 mtND-1、mtCOX- I、mtCOX- III,调节其表达^[12-13]。比如,

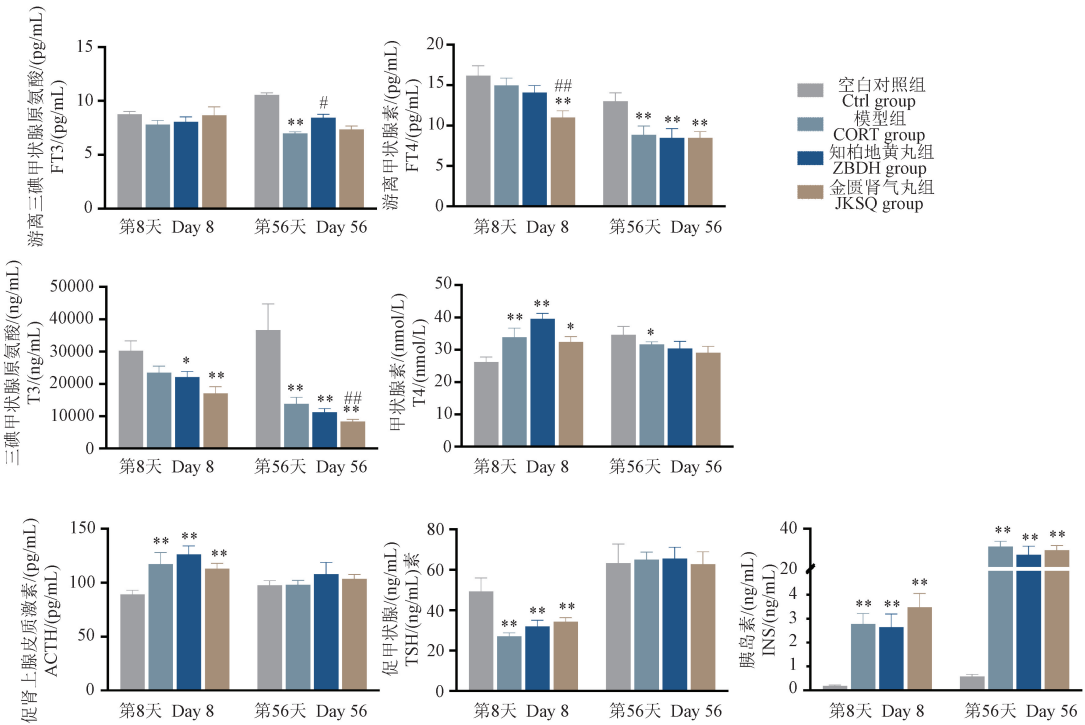


图 4 各组血清激素水平比较

Figure 4 Comparison of serum hormone levels in each group

高浓度的糖皮质激素降低 PGC1 α 的表达,从而降低线粒体生成^[14-15]。糖皮质激素还能调节线粒体融合和分裂相关蛋白表达,影响线粒体动力学^[16]。透射电镜显示,短期干预后,肝和肌肉线粒体形态发生变化,而长期干预后,线粒体形态出现明显损伤。此外,CORT 短期干预,肝组织 MDA 水平显著降低、ATP 水平显著升高,长期干预后,肝和肌肉组 MDA 水平均显著升高、ATP 水平均显著降低。上述结果提示,CORT 干预早期,线粒体可能已经出现轻度损伤,但功能尚能代偿,随着干预时间的增加,损伤程度也显著增加,线粒体功能明显失代偿。金匱肾气丸干预后,长期批次小鼠肝组织 MDA 水平显著降低,ATP 水平显著升高,且肌肉组织线粒体形态相对正常,双层膜结构和嵴清晰,说明金匱肾气丸可能促进线粒体功能的恢复。FGF-21 和 GDF-15 是线粒体应激反应过程中释放的信号分子,有研究表明,通过分析 FGF-21 和 GDF-15,约 70% 的患者可发现线粒体疾病^[17]。在本研究中,CORT 短期干预,模型组小鼠血清 FGF-21 水平显著降低,但长期干预后,模型组小鼠血清 FGF-21 和 GDF-15 水平均显著升高,金匱肾气丸干预后,长期批次小

鼠血清 FGF-21 和 GDF-15 水平均显著降低,提示 FGF-21、GDF-15 可能是较好的血清线粒体损伤标志物。

甲状腺素是机体能量代谢的关键调节剂。哺乳动物的能量预算是按组织等级分配的,以保持对生存至关重要功能的能量供应,在能量负平衡期间,生长、繁殖、脂肪储存这些较低优先级的功能活动就会减弱^[18]。甲状腺激素动力学的调节也遵循这样的等级框架,如果预测当前机体的能量代谢水平和能量储存不能满足需求,血清甲状腺素的水平就会下调,从而抑制优先级较低的组织器官的新陈代谢,如果机体预测能量需求的变化可以通过现有的能量储备和摄入来满足时,就会上调血清甲状腺素水平,低优先级的组织器官摄取甲状腺素的可用性就会增加^[19]。糖皮质激素对甲状腺素及其信号通路有重要影响,长期应用导致人和大鼠下丘脑室旁核促甲状腺素释放激素的表达和 TSH 的血清水平,还能以组织特异的方式调节脱碘酶的活性,干预组织内 T3 水平^[20]。研究表明,CORT 作为应激反应的效应信号,由 GR 介导打开能量代谢的开关,以提供应激反应所需要的能量^[21]。此外,CORT 长期应用

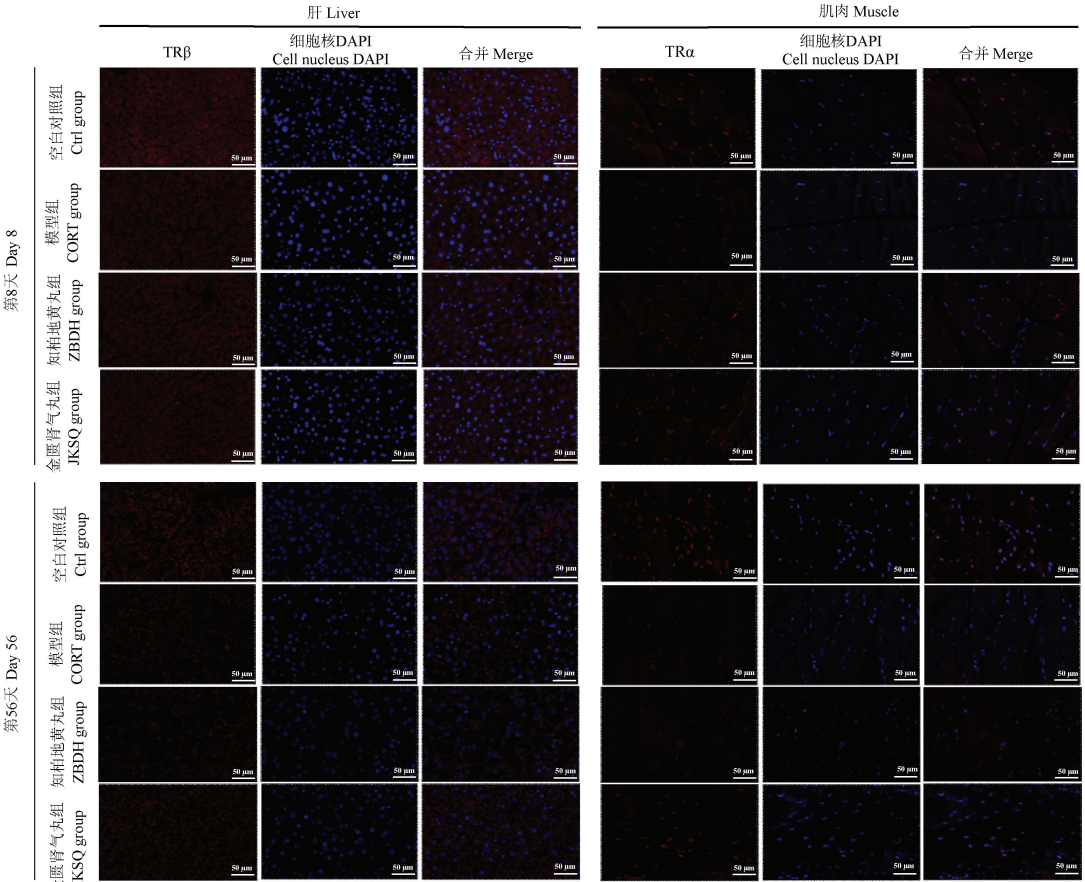


图 5 各组肝、肌肉组织 TR 表达量比较

Figure 5 Comparison of TR expression in liver and muscle in each group

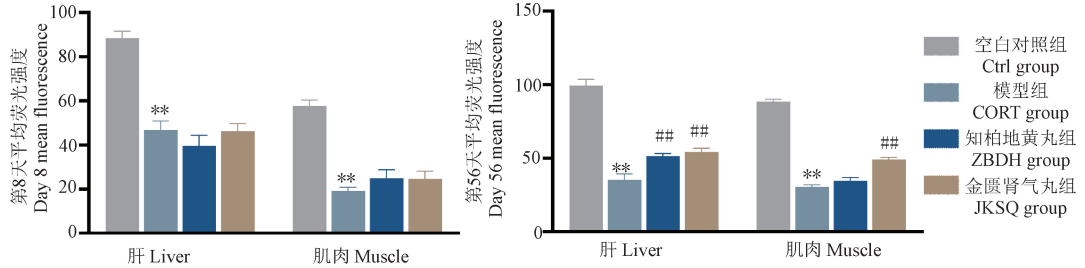


图 6 各组肝、肌肉组织 TR 表达量比较

Figure 6 Comparison of TR expression in liver and muscle tissue in each group

会引起脂肪重新分配,糖异生途径受抑制,脂代谢紊乱,最终降低能量储备^[22]。本研究显示,CORT 短期干预后,模型组小鼠血清 T4 水平显著升高,推测其原因可能是 CORT 干预早期,GR 受体被激活,机体能量供应充足,同时损伤较轻,各组织器官功能尚能代偿,大脑功能等生命活动可以维持,血清甲状腺素水平升高,肝、肌肉等组织摄取增加,新陈代谢活动增强,RMR 相应地呈现升高趋势。CORT 长期干预后,小鼠血清 T3、T4、FT3、FT4 水平均显著降低,可能由于 CORT 长期

作用导致能量储备降低,各器官组织损伤加重,功能失代偿,此时机体代谢状态不能满足能量需求,故血清甲状腺素水平降低,以维持大脑的能量供应,肝、肌肉组织活动相对抑制,RMR 随之降低。CORT 暴露还会导致 HPA 轴的功能紊乱进而导致小鼠抑郁^[23],本研究中小鼠血清 ACTH、TSH、INS 水平也发生显著变化,可能与甲状腺素负反馈调节失衡有关,也可能是 CORT 对 HPA 轴的影响导致的。

甲状腺素的作用主要通过 TR 介导,TR 的表

达具有组织特异性,肝组织主要表达 TR β ,骨骼肌则主要表达 TR α ^[24]。在短期和长期批次实验中,CORT 干预均显著下调肝、肌肉组织中 TR 的表达,具体机制以及和线粒体功能的相关性还有待研究。补肾方剂干预后,小鼠肌肉组织 TR α 表达量显著增加,说明知柏地黄丸和金匮肾气丸干预对 TR 的表达有一定的调节作用。

中医证候领域的越来越多的研究表明,能量代谢与中医证候之间存在相通性^[25-26]。本研究发现,CORT 通过影响小鼠组织线粒体功能、血清甲状腺素浓度及组织甲状腺素受体表达量,引起小鼠 RMR 变化,证实了 RMR 与肾阴虚和肾阳虚证之间的相关性以及 RMR 在这两种证型分类中的价值。在其他证型的分类中,RMR 的价值也值得深入研究探讨。

参 考 文 献(References)

[1] 张丽丽,沈自尹. 长期用激素动物模型对温肾与滋肾药的不同效应探讨 [J]. 上海中医药杂志, 1988, 22(3): 46-49.
ZHANG L L, SHEN Z Y. Study on different effects of kidney warming and kidney nourishing drugs in long-term animal model of hormone [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 1988, 22(3): 46-49.

[2] 黄俊玉. 消渴(糖尿病)中医诊断依据和证候类型讨论 [J]. 四川中医, 1994, 12(4): 10-11.
HUANG J Y. Discussion on TCM diagnosis basis and syndrome types of diabetes mellitus [J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 1994, 12(4): 10-11.

[3] 冯慧,朱晓云,付守强,等. 2 型糖尿病肾病 db/db 小鼠的中医证候演变分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(2): 242-251.
FENG H, ZHU X Y, FU S Q, et al. Evolution of traditional Chinese medicine syndrome of db/db mice with type 2 diabetic nephropathy [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2022, 46(2): 242-251.

[4] 郑晓红. 《伤寒论》三阴三阳与《黄帝内经》气化理论 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5167-5174.
ZHENG X H. Doctrine of three Yin and three Yang in Shanghan Lun and qi transformation theory in Huangdi Neijing [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(11): 5167-5174.

[5] 蔡超产,徐峰,杨必安. 《伤寒论》三阴三阳辨证体系探讨 [J]. 中医学报, 2023, 38(4): 679-683.
CAI C C, XU F, YANG B A. Discussion on syndrome differentiation system of three Yin and three Yang in Shang Han Lun [J]. Acta Chin Med, 2023, 38(4): 679-683.

[6] 陶林琳,孙贤俊,段晓虹,等. 静息能量代谢率用于评价糖皮质激素肾阴虚肾阳虚证模型的作用 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(3): 241-249.
TAO L L, SUN X J, DUAN X H, et al. The role of resting metabolic rate in evaluation of Kidney Yin or Kidney Yang deficiency animal model induced by glucocorticoids [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(3): 241-249.

[7] MAUSHART C I, SENN J R, LOELIGER R C, et al. Resting energy expenditure and cold-induced thermogenesis in patients with overt hyperthyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(2): 450-461.

[8] HEYMSFIELD S B, SMITH B, DAHLE J, et al. Resting energy expenditure: from cellular to whole-body level, a mechanistic historical perspective [J]. Obesity (Silver Spring), 2021, 29(3): 500-511.

[9] RICH P. Chemiosmotic coupling: the cost of living [J]. Nature, 2003, 421(6923): 583.

[10] SHAW G A, WEGENER A J, NEIGH G N. Chronic corticosterone administration alters synaptic mitochondrial function within the hippocampus of C57BL/6NTac mice [J]. Physiol Behav, 2024, 287: 114681.

[11] XIE X, SHEN Q, YU C, et al. Depression-like behaviors are accompanied by disrupted mitochondrial energy metabolism in chronic corticosterone-induced mice [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2020, 200: 105607.

[12] PSARRA A G, SEKERIS C E. Glucocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and possible functions [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1787(5): 431-436.

[13] HSU C N, JEN C Y, CHEN Y H, et al. Glucocorticoid transiently upregulates mitochondrial biogenesis in the osteoblast [J]. Chin J Physiol, 2020, 63(6): 286-293.

[14] LEE J H, YU W H, KUMAR A, et al. Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations [J]. Cell, 2010, 141(7): 1146-1158.

[15] YU J, YU B, HE J, et al. Chronic glucocorticoid exposure-induced epididymal adiposity is associated with mitochondrial dysfunction in white adipose tissue of male C57BL/6J mice [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112628.

[16] CHOI G E, HAN H J. Glucocorticoid impairs mitochondrial quality control in neurons [J]. Neurobiol Dis, 2021, 152: 105301.

[17] LEHTONEN J M, AURANEN M, DARIN N, et al. Diagnostic value of serum biomarkers FGF21 and GDF15 compared to muscle sample in mitochondrial disease [J]. J Inherit Metab Dis, 2021, 44(2): 469-480.

[18] GEARY N. Energy homeostasis from Lavoisier to control theory [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2023, 378

(1885); 20220201.

[19] LEVY S B, BRIBIESCAS R G. Hierarchies in the energy budget: thyroid hormones and the evolution of human life history patterns [J]. *Evol Anthropol Issues News Rev*, 2023, 32(5): 275-292.

[20] ESPINA J E C, BAGAMASBAD P D. Synergistic gene regulation by thyroid hormone and glucocorticoid in the hippocampus [J]. *Vitam Horm*, 2022, 118: 35-81.

[21] RONALD DE KLOET E, JOËLS M. The Cortisol switch between vulnerability and resilience [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(1): 20-34.

[22] QUIRÓS COGNUCK S, REIS W L, SILVA M, et al. Sex differences in body composition, metabolism-related hormones, and energy homeostasis during aging in Wistar rats [J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(20): e14597.

[23] SONG L, WU X, WANG J, et al. Antidepressant effect of catalpol on corticosterone-induced depressive-like behavior involves the inhibition of HPA axis hyperactivity, central inflammation and oxidative damage probably via dual regulation of NF-κB and Nrf2 [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 177: 81-91.

[24] 陈沛文, 陈晶晶, 应浩, 等. 甲状腺激素受体及其选择性激动剂的研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(20): 1881-1887.

[25] 韩宇博, 金娟, 邹国良, 等. 射血分数保留的心力衰竭患者中医证型与心肌能量消耗相关性分析 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(9): 192-195.

[26] 刘继东, 苗嘉芮, 李宁, 等. 脾虚模型大鼠能量代谢相关性基因研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(9): 3304-3306.

[27] CHEN P W, CHEN J J, YING H, et al. Study of energy metabolism-related genes in rat models with spleen deficiency [J]. *Natl Med J Chin*, 2024, 104(20): 1881-1887.

[28] HAN Y B, JIN J, ZOU G L, et al. Correlation between traditional Chinese medical syndromes and myocardial energy expenditure in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2018, 20(9): 192-195.

[29] LIU J D, MIAO J R, LI N, et al. Research on genetics correlated with energy metabolism in rats with syndrome of spleen deficiency [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2015, 30(9): 3304-3306.

[收稿日期] 2024-11-11

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊)。征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。栏目设置包括研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等栏目。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、被《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国生物医学期刊数据库等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章正文字数在 5000 字左右。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com/zgbjyxzz/ch/index.aspx>
期待您的来稿!