

·理论探讨·

本文引用: 吉晓晓, 马宁, 崔霞, 张宁, 白雪, 李惠芳, 张瑞婧, 葛礼秀, 胡若冰. 基于线粒体能量代谢障碍从脾肾-脑论治儿童孤独症谱系障碍[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(3): 486-490.

基于线粒体能量代谢障碍从脾肾-脑论治儿童孤独症谱系障碍

吉晓晓¹, 马宁¹, 崔霞^{2*}, 张宁¹, 白雪², 李惠芳¹, 张瑞婧¹, 葛礼秀¹, 胡若冰¹

1.北京中医药大学第三临床医学院,北京 100029;2.北京中医药大学第三附属医院,北京 100029

[摘要] 中医学认为,脾肾与脑在生理上相互依存、协同作用,病理上亦相互影响。肾藏精生髓,髓聚为脑,依赖于脾主运化,而脾主运化水谷精微,亦滋养脑髓。脾肾功能失调,脑失滋养,直接影响脑神经的发育和功能,与儿童孤独症谱系障碍密切相关。现代医学认为,线粒体是细胞内的“能量工厂”,负责产生ATP,为细胞提供能量。线粒体能量代谢障碍会导致细胞能量供应不足,影响神经元的正常功能和突触连接,进而可能引发儿童孤独症谱系障碍等神经发育障碍。因此,基于脾肾-脑理论,从“线粒体能量代谢障碍”角度,进一步探讨脾肾-脑与线粒体能量代谢的相关性,为儿童孤独症谱系障碍的临床防治提供新的理论依据与实践思路。

[关键词] 孤独症谱系障碍;线粒体;能量代谢;脾肾;脑

[中图分类号]R272

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.03.014

Treatment of autism spectrum disorder in children based on mitochondrial energy metabolism disorders from the perspective of spleen/kidney-brain

Ji Xiaoxiao¹, Ma Ning¹, Cui Xia^{2*}, Zhang Ning¹, Bai Xue², Li Hui Fang¹, Zhang Ruijing¹,

Ge Lixiu¹, Hu Ruobing¹

1. The Third Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

[Abstract] Chinese medicine believes that the spleen/kidney and brain are interdependent and synergistic in physiology, and also influence each part in pathology. The kidney stores essence and generates marrow, which gathers to form the brain, relying on the spleen's function of transportation and transformation. The spleen transports and transforms the essence of food and water, which also nourishes the brain and marrow. Dysfunction of the spleen and kidney leads to a lack of nourishment for the brain, directly affecting the development and function of brain neurons, which is closely related to autism spectrum disorder (ASD) in children. Modern medicine considers mitochondria as the "energy factories" within cells, responsible for producing ATP to provide energy for cells. Disorders in mitochondrial energy metabolism can lead to insufficient energy supply for cells, affecting the normal function of neurons and synaptic connections, potentially causing neurodevelopmental disorders such as ASD in children. Therefore, based on the spleen/kidney-brain theory, further exploring the correlation between spleen/kidney-brain and mitochondrial energy metabolism from the perspective of "mitochondrial energy metabolism disorders" provides new theoretical foundations and practical approaches for the clinical prevention and treatment of ASD in children.

[Keywords] autism spectrum disorder; mitochondria; energy metabolism; spleen and kidney; brain

[收稿日期]2024-10-23

[基金项目]北京中医药大学一流学科建设项目(90010951310112);第四批全国中医优秀人才研修项目(201724)。

[通信作者]* 崔霞,女,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,E-mail:cuixia@163.com。

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一类起病于发育早期,以社会交往障碍、交流障碍、兴趣狭窄和行为方式刻板为特征,多数伴有智力发育障碍的神经发育障碍性疾病^[1-2]。全球 ASD 的患病率逐年上升,其中位患病率约为 1/100,最早可以在出生后第 18~24 个月诊断^[3]。中国 6~12 岁的儿童 ASD 患病率约为 0.7%^[4],低于世界平均水平。目前,ASD 的病因及发病机制尚未明确,研究发现其发病可能由遗传因素、环境因素以及神经生物学机制共同作用所致^[5-6]。目前缺乏治疗 ASD 核心症状的药物,主要以干预训练为主,但干预训练费用较高,给家庭带来沉重的负担,对患儿身心健康发展极为不利,同时也阻碍了患儿社会功能的正常发展^[7-8]。中医学者普遍认为,ASD 病位在脑,与脾、肾关系密切,运用温肾健脾法可有效改善 ASD 的症状^[9-10]。现代医学研究发现,线粒体能量代谢障碍可能是 ASD 的病因,而脾、肾是儿童 ASD 发生发展的重要脏腑,线粒体能量代谢与脾肾-脑密切相关^[10-11]。因此,本文将基于线粒体能量代谢探讨从脾肾-脑理论论治儿童 ASD。

1 脾肾-脑理论

《黄帝内经素问集注·脉要精微论篇》载:“诸阳之神气皆上会于头,诸髓之精气皆上聚于脑”,提示人体的阳气汇聚于头部,而脑作为髓海,是精髓汇聚之地,精成而脑髓生。《石室秘录·分治法》载:“肾气上通于脑,而脑气下达于肾。”肾为先天之本、全身阴阳之根,肾精化生脑髓,寓神于脑,神宅于脑而施神机于周身。因此,脑髓的生成与先天之肾精、后天之精和水谷精微密不可分。脑为奇恒之腑,肾与脑在结构上通过督脉、足少阴肾经、足太阳膀胱经紧密联系,相互络属。《灵枢·经脉》载:“人始生,先成精,精成而脑髓生。”肾精滋养脑髓,上充于脑,而神明藏于脑中,通过脑的调控作用于全身。《灵枢·本神》载“肾藏精,精舍志”,《素问·灵兰秘典论篇》载:“肾者,作强之官,伎巧出焉”,均表明肾与记忆、智慧等脑功能关系紧密。脾被称为“后天之本”和“气血生化之源”。《太平圣惠方·脾脏论》载“脾胃者,水谷之精,化为气血,气血充盛,营卫流通,润养身形,荣于肌肉也”,表明脾胃主要负责运化水谷精微,将精微物质上输至心、肺、肾及头目,转化为气血,滋养清窍,为脑提供能量和营养。脑为真气汇

集之地、髓之海,藏元神之脏,是人体生命活动的中枢,具有统帅全身脏腑经络的功能。综上,脾、肾、脑髓的理论可以得出:肾藏精生髓充脑,调控全身;脾胃化生气血,滋养肾精,充养脑髓,说明脾肾和脑密切相关,具有相通性。据此,提出脾肾-脑理论。

2 线粒体能量代谢与 ASD

线粒体作为细胞内的“能量工厂”,其能量代谢的水平和状态直接影响细胞的生理活动和人体的功能活动。线粒体将物质代谢、能量代谢和遗传变异三大基本生命活动形式融于一体,通过氧化磷酸化过程将食物中的营养物质(如葡萄糖、脂肪酸等)与氧气结合,产生大量的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),维持人体的代谢水平和能量供应^[12]。而脾、肾的功能对于维持脑的功能和能量供应至关重要,二者共同保障大脑的正常运作和身体的健康状况。从中医理论的角度来看,肾阳的气化与温煦作用、脾脏的运化功能和线粒体能量代谢,在功能上具有一定的相似性,都是维持机体正常生理功能的重要基础^[13-14]。线粒体能量代谢障碍可能导致神经系统的能量供应不足,而影响神经元的正常发育和功能,出现神经发育障碍,目前多项临床和基础研究表明线粒体能量代谢障碍是 ASD 的重要病因^[15-20]。

2.1 线粒体能量代谢与神经发育

神经系统的发育使人表现出不断增加的复杂行为,有助于人在不断变化的环境中适应和生存。能量代谢为神经发育提供必要的能量和物质支持,保证神经元的正常发育和神经网络的建立^[21]。大脑对能量的需求很高,虽占全身重量的 2%,但消耗全身能量的 20%^[22]。而线粒体是“能量工厂”,神经元突触间的信号传递所需的 ATP 主要由线粒体通过氧化磷酸化等过程产生^[23],并提供大脑所需 ATP 总量的 93%^[24],参与能量代谢并维持细胞稳态。因此,若线粒体能量代谢产生障碍,可能会使神经元不能正常发育,信号传递异常,导致神经发育障碍。

2.2 线粒体能量代谢障碍与 ASD

ASD 是一种神经发育障碍疾病,与线粒体能量代谢障碍密切相关。线粒体功能障碍多指因线粒体膜受到破坏、呼吸链受到抑制、酶活性降低、mtDNA 的损伤等引起的能量代谢障碍,进而导致一系列相互作用的损伤过程^[25]。在儿童 ASD 中,线粒体编码的呼吸链复合物 I、III、IV、V 活性相对较低,表明

其存在线粒体能量代谢异常^[15]。临床研究发现,由于 ASD 患儿中线粒体复合物 I、III、V 和丙酮酸脱氢酶存在缺陷,导致线粒体功能受损并且大脑的能量需求得不到满足,出现 ASD 表型^[16]。一项研究通过对死后 ASD 患儿大脑皮质 RNA-seq 研究中的差异基因进行富集分析,发现与线粒体功能相关的基因:ATP 合酶 α 亚基、ATP 合酶 β 亚基、二氢硫辛酰胺 S-乙酰转移酶基因等在 ASD 大脑皮质中下调^[17]。研究表明,线粒体结构的损伤主要由线粒体融合和分裂调控,在严重缺陷的情况下,二者通过修复或去除受损的细胞器,使细胞凋亡,以保持动态平衡,以维持能量稳态^[18]。研究发现,与 C57BL/6J 小鼠相比,ASD 模型 BTBR T+Itpr3tf/J 小鼠大脑中前额叶皮质动力相关蛋白 1 型磷酸化激活裂变增加,出现碎片化结构改变,线粒体的平均长度显著减少,导致能量代谢障碍,ATP 含量降低^[19]。与 C57BL/6J 小鼠相比,BTBR 小鼠的线粒体电子传递链活性增强,活性氧增加,线粒体膜电位降低^[20]。

3 “脾肾阳虚,脑窍失养”与线粒体能量代谢障碍在 ASD 中的致病机制

3.1 肾阳虚是 ASD 的根本原因

肾精转化为肾气,肾气促进肾精的生成,精为有形之阴,肾气为无形之阳。肾阳,又称元阳或真阳,是全身阳气的根本。肾阳通过其温煦、推动、兴奋和气化等功能,加速体内物质的转化和能量的释放,从而维持人体和脑的正常生理功能。若先天精气不足,脑髓失养,则表现为脑发育不全、生长发育迟缓、智力低下等。若肾阳充足,脑髓得养,官窍各司其职;若肾阳不足,脑髓失于滋养,官窍不利,能量供应不足,则 ASD 患儿出现五不行为:不(少)看、不(少)指、不(少)语、不(少)应、不当(行为)^[26]。瞳孔属肾,ASD 患儿多与他人无目光交流,与肾阳虚难以上荣官窍有关。肾主气化,先天肾精不足,肾之气化无力,致痰湿壅滞体内,气机不畅。ASD 患儿先天不足,肾虚失于温煦,致阳不化气,水津不布,痰湿内生,也可产生痰浊等病理产物。因此,肾阳虚是 ASD 的根本原因。肾阳不足,机体出现功能衰退、代谢减缓等功能障碍及相关症状,与现代医学中的线粒体功能障碍而导致的产能不足的病理变化相似^[27-28]。邱林等^[29]发现,肾阳虚大鼠肝线粒体琥珀酸脱氢酶、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、细胞色素 c 氧化酶、乳酸脱氢酶活性及 ATP 水平均

下降,肝线粒体超微结构损伤严重。肾阳虚动物引起能量代谢障碍,主要为糖代谢和脂肪代谢明显降低,表现为三羧酸循环和脂肪 β 氧化受阻^[30]。

3.2 脾阳虚是 ASD 的重要环节

ASD 患儿先天脾常不足,若生长发育迅速,需要更多的水谷精微,会加重脾胃负担;或饮食不知自节,食多;或过食肥甘厚腻、喜食寒凉之品,导致脾运化水谷能力下降。或因挑食、食少,致使脾虚水谷精气不足,不能将精微物质上输心肺、头目,气血生成不足,脑窍失于滋养,表现为精神异常,可见智力及动作发育落后、喜独处、表情淡漠、纳差等。若脾虚,运化水湿能力下降,水湿内停,聚而成痰。水湿痰邪为患,上则蒙蔽清窍、扰乱心神,可见发育迟缓、精神行为异常等;下则水湿下注大肠,出现便秘、腹泻等肠胃问题,进一步加重脑窍失养。因此,脾阳虚是 ASD 的重要环节。脾虚时,线粒体数量减少,结构异常,相关酶(如 ATP 酶、超氧化物歧化酶、呼吸链复合体 I 等)活性降低,ATP 含量减少等^[14]。脾虚模型大鼠线粒体超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性降低,丙二醛含量上升, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性显著降低,存在脂质过氧化损伤和能量代谢障碍^[31]。因此,推测脾阳虚失于运化的同时,也会使线粒体能量代谢发生障碍。

3.3 脾肾阳虚与线粒体能量代谢障碍

ASD 患儿多因其母孕期精神刺激,感受外邪或父母素来体弱,致胎儿禀赋不足;或因分娩时产程过长或工具使用不当,损伤元神之府,伤及先天肾阳,影响肾精化生,肾精亏虚,髓海不足,脑窍失养;或后天因饮食不知自节、生长发育迅速精微物质供不应求,脾虚生化无源,脾虚日久伤肾,无以滋养脑髓,导致神经发育障碍。ASD 患儿存在脑部结构和功能异常,包括大脑皮质发育畸形、神经元连接异常等,导致神经信号的传递受到干扰,进而引发 ASD^[7]。神经信号在传递的过程中,始终存在能量释放、转移、利用等。大脑作为人体最复杂的器官之一,其正常的功能活动需要大量的能量支持,这些能量主要来源于线粒体。脾肾阳虚,气血生化不足,运行缓慢,则线粒体缺乏进行能量代谢的原料(葡萄糖、脂肪酸、氨基酸、维生素等),影响线粒体的酶活性和代谢调节,使能量代谢减缓,无法充分滋养脑髓,导致脑髓功能减弱,有害物质积累,进一步损害其功能,表现为社会交往障碍、交流障碍、语言表达不清或自言自语,

重复动作和刻板行为,智力落后,动作发育迟滞等 ASD 的相关症状^[32]。因此,脾肾阳虚则能量代谢异常,机体无法保证足够的能量供应,脑窍失于濡养而发为精神活动异常,导致 ASD 的发生。

4 “温肾健脾,滋养脑髓”论治 ASD

4.1 温肾健脾,滋养脑髓为 ASD 的基本治则

中医学强调,人体是一个有机的整体,各个脏腑、经络、气血、津液之间相互联系、相互制约,共同维持人体的生命活动。ASD 的症状虽然复杂多样,但其根本原因是脏腑功能失调、气血津液运行不畅。全国名老中医王素梅教授认为,ASD 患儿乃脾肾阳虚、髓海不足、脑窍失养所致^[33]。《医宗必读·脾为后天之本论》载:“故善为医者,必责其本,而本有先天后天之辨。先天之本在肾,后天之本在脾。”因此,治疗上以温肾健脾、滋养脑髓为治则,通过扶正以改善 ASD。肾精是脑髓的重要来源,补肾可以充盈肾精,进而滋养脑髓,改善 ASD 患儿的症状。同时,温肾和健脾均可以增强脾胃的运化功能,使水谷精微得以充分转化为气血,气血充足则能滋养脑髓,改善 ASD 患儿的症状。

4.2 温肾健脾以调节线粒体能量代谢

全国名老中医王素梅教授以温肾健脾为基本治则治疗 ASD,创制“附桂益智汤”——附子、肉桂、熟地黄、陈皮、茯苓、合欢皮。《本草纲目·草部》载:“附子以白术为佐,乃除寒湿之圣药,湿药宜少加之引经。又益火之原,以消阴翳,则便溺有节,乌、附是也。”附子上助心阳以通脉,中温脾阳以健运,下补肾阳以益火,配伍肉桂以温肾健脾,肾脾得利,精足髓充,脑窍得以滋养;熟地黄补血养阴、填精益髓,可聪耳明目;陈皮、茯苓健脾燥湿化痰,则清窍得利;合欢皮解郁安神。诸药合用,达温肾健脾、益精填髓、化痰开窍之功。临床运用此方也可改善 ASD 患儿的社交障碍、兴趣狭窄、食欲、睡眠障碍等症^[33-34]。

现代医学发现,温肾健脾方药可以调节线粒体能量代谢。附子可明显提高大鼠单位体质量摄入能、消化能和可代谢能,提高 ATP 酶活力及线粒体琥珀酸脱氢酶活力,从而增加机体能量生成、贮备和利用^[35]。地黄饮子是益肾填髓的代表方剂,可提高阿尔茨海默病模型小鼠的学习记忆能力,可能与其增加脑组织内 ATP 含量、改善能量代谢障碍有关^[36]。温补肾阳之肾气丸可以提高肾虚证大鼠肝细胞内果糖-6-磷酸激酶、乳酸脱氢酶等酶活性,增加线粒体能量的来源,确保 ATP 合成^[37]。健脾益气补阳之补

中益气汤通过改善脾虚模型大鼠线粒体氧化损伤的状态,提高认知能力^[38]。健脾益气方药之四君子汤可使脾虚大鼠超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATPase}$ 活性升高,丙二醛含量降低,其通过减轻线粒体氧化损伤,调节机体能量代谢,从而改善脾虚症状^[31]。同时,其他健脾方,如归脾丸,可以改善 ASD 仔鼠的社交行为^[39]。因此,本研究团队认为,运用补肾健脾之法,改善脾肾二脏的功能状态,可以调节线粒体能量代谢,提高大脑的功能状态,从而改善 ASD 的认知、社交能力。

5 总结

在 ASD 研究中,线粒体能量代谢障碍备受关注,中医从脾肾-脑论治为其提供新思路。肾为先天之本,脾为后天之本,肾阳的气化与温煦作用、脾脏的运化功能和线粒体能量代谢在功能上具有一定的相似性,都是维持机体正常生理功能的重要基础。脾肾阳虚,气血生化不足,运行缓慢,脑窍失于濡养,发为 ASD。线粒体能量代谢障碍,影响脑的正常发育和功能,与脾肾阳虚、脑失所养的理论相呼应。通过温肾健脾,可调节线粒体能量代谢,提高大脑的功能状态,从而改善 ASD 患儿的认知、社交能力。因此,中医从脾肾入手,调节线粒体能量代谢功能,进而改善 ASD 症状可能是治疗 ASD 的新思路。

参考文献

- [1] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册: 案头参考书[M]. 张道龙, 译. 北京: 北京大学出版社, 2015: 29-82.
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013: 50-59.
- [3] ZEIDAN J N, FOMBONNE E, SCORAH J, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update[J]. Autism Research, 2022, 15(5): 778-790.
- [4] ZHOU H, XU X, YAN W L, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in China: A nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years[J]. Neuroscience Bulletin, 2020, 36(9): 961-971.
- [5] RAZ R, ROBERTS A L, LYALL K, et al. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: A nested case-control analysis within the Nurses' Health Study II Cohort[J]. Environmental Health Perspectives, 2015, 123(3): 264-270.
- [6] VARGHESE M, KESHAV N, JACOT-DESCOMBES S, et al. Autism spectrum disorder: Neuropathology and animal models[J]. Acta Neuropathologica, 2017, 134(4): 537-566.
- [7] CHASTE P, LEBOYER M. Autism risk factors: Genes, environ-

- ment, and gene-environment interactions[J]. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2012, 14(3): 281-292.
- [8] 湖南省中医药和中西医结合学会儿科专业委员会. 儿童孤独症谱系障碍中西医结合干预专家共识[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(2): 169-175.
- [9] 王亚楠, 马艳芳, 陈艳妮, 等. 以脾肾-脑相通理论为体系探究中医治疗孤独症思路[J]. *世界中医药*, 2020, 15(16): 2486-2489.
- [10] 唐艳鹏, 王晓聪, 张莎莎, 等. 王素梅教授从脾肾不足论治小儿自闭症经验[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(23): 2572-2575.
- [11] DELHEY L, KILINC E N, YIN L, et al. Bioenergetic variation is related to autism symptomatology[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2017, 32(6): 2021-2031.
- [12] 刘晓华, 董祎婷, 金尔光, 等. 线粒体的生理生化功能概述[J]. *生物技术通报*, 2008, 24(S1): 38-40, 52.
- [13] 齐敏瑞, 陈娜, 谭从娥. 肾虚证与线粒体能量代谢功能失调的相关性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(12): 2531-2533.
- [14] 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.
- [15] BALACHANDAR V, RAJAGOPALAN K, JAYARAMAYYA K, et al. Mitochondrial dysfunction: A hidden trigger of autism?[J]. *Genes & Diseases*, 2021, 8(5): 629-639.
- [16] GU F, CHAUHAN V, KAUR K, et al. Alterations in mitochondrial DNA copy number and the activities of electron transport chain complexes and pyruvate dehydrogenase in the frontal cortex from subjects with autism[J]. *Translational Psychiatry*, 2013, 3(9): e299.
- [17] SCHWEDE M, NAGPAL S, GANDAL M J, et al. Strong correlation of downregulated genes related to synaptic transmission and mitochondria in post-mortem autism cerebral cortex[J]. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2018, 10(1): 18.
- [18] BERTHOLET A M, DELERUE T, MILLET A M, et al. Mitochondrial fusion/fission dynamics in neurodegeneration and neuronal plasticity[J]. *Neurobiology of Disease*, 2016, 90: 3-19.
- [19] AHN Y, SABOUNY R, VILLA B R, et al. Aberrant mitochondrial morphology and function in the BTBR mouse model of autism is improved by two weeks of ketogenic diet[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(9): 3266.
- [20] YAO Y Y, UDDIN M N, MANLEY K, et al. Improvements of autism-like behaviors but limited effects on immune cell metabolism after mitochondrial replacement in BTBR T+Itpr3tf/J mice[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2022, 368: 577893.
- [21] NABAVI S, FOX R, PROULX C D, et al. Engineering a memory with LTD and LTP[J]. *Nature*, 2014, 511(7509): 348-352.
- [22] ATTWELL D, LAUGHLIN S B. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2001, 21(10): 1133-1145.
- [23] HALL C N, KLEIN-FLÜGGE M C, HOWARTH C, et al. Oxidative phosphorylation, not glycolysis, powers presynaptic and postsynaptic mechanisms underlying brain information processing[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2012, 32(26): 8940-8951.
- [24] HARRIS J J, JOLIVET R, ATTWELL D. Synaptic energy use and supply[J]. *Neuron*, 2012, 75(5): 762-777.
- [25] 申屠路媚, 牟艳玲. 线粒体功能障碍机制及其相关疾病研究进展[J]. *生命科学*, 2018, 30(1): 87-93.
- [26] 崔霞, 白雪, 王瀚东, 等. 王素梅基于五脏-五神-五官辨治儿童孤独症经验[J]. *中医杂志*, 2022, 63(11): 1017-1021.
- [27] 安冬, 梁永林, 李璐, 等. 右归丸及其拆方对肾虚大鼠肝线粒体能量代谢变化的影响[J]. *中成药*, 2022, 44(3): 948-951.
- [28] LUO J J, SHEN S W, XIA J J, et al. Mitochondria as the essence of Yang qi in the human body[J]. *Phenomics*, 2022, 2(5): 336-348.
- [29] 邱林, 赵群菊, 李美红, 等. 从能量代谢角度探讨肾气丸少火生气作用机制及其方证相关性[J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(6): 154-156.
- [30] 卢德赵, 沃兴德, 施孟如, 等. 激素型肾虚动物肝线粒体蛋白质组与能量代谢相关性[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2005, 21(6): 807-814.
- [31] 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.
- [32] 张敏, 宋伦. 脑能量代谢: 星形胶质细胞-神经元耦合[J]. *生物技术通讯*, 2020, 31(4): 473-477.
- [33] 王瀚东. 附桂益智汤治疗孤独症谱系障碍脾肾阳虚证疗效观察及动物行为探究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [34] 陈自佳, 韩枝彤, 王素梅. 王素梅从肾脑论治孤独症谱系障碍临床经验[J]. *北京中医药*, 2023, 42(6): 648-650.
- [35] 于华芸, 季旭明, 吴智春, 等. 附子对大鼠能量代谢及相关基因表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(18): 2535-2538.
- [36] 孙梦捷, 余虹霓, 韩广卉, 等. 地黄饮子改善 AD 小鼠脑星形胶质细胞能量代谢障碍及自噬损伤的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(8): 19-26.
- [37] 邱林, 赵群菊, 戴子凌, 等. 基于线粒体能量代谢的肾气丸“少火生气”配伍机理探讨[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(8): 1850-1853.
- [38] 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.
- [39] 郝兴宇, 谢映, 吴吉, 等. 归脾丸对粪菌移植造模的孤独症谱系障碍大鼠行为学及脑 5-HT 含量的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(6): 936-942.

(本文编辑 田梦妍)