

理论探讨

“肝肾同源于脑”与肝肾本质研究

李瀚昱¹ 指导:张六通² 邱幸凡²

摘要 在《内经》“肾生骨髓,髓生肝”的理论基础上,历代医家继有“肝肾与脑相关”的认识。现代国内学者对肝肾本质研究的主要一致性结论是将肾虚定位于下丘脑,和肝病证候的出现与大脑皮层功能紊乱密切相关。我们首次建立了“左旋谷氨酸单钠—肝再生—大鼠模型”,观察了左归丸对该动物模型的影响及机理。结果表明,该动物模型的肝再生受到显著抑制,左归丸能显著促进该动物模型的肝再生;该动物模型的“神经—内分泌—免疫网络”功能紊乱,左归丸治疗后得到一定程度的纠正;从而将“肝肾同源于精血”的认识推进到“肝肾同源于脑”,“肝肾同源于下丘脑—垂体—肝轴”,“肝肾同源于神经—内分泌—免疫网络”。

主题词 肝肾同源 肝(中医)/生理学 肾(中医)/生理学

“肝肾同源”,即肝肾的结构和功能虽有差异,但其起源相同。在先天,肝肾共同起源于生殖之精;在后天,肝肾共同受肾所藏的先后天之精的充养,“肾生骨髓,髓生肝”,肾为肝之“母”,肝为肾之“子”,肾通过“髓”生养肝而发生“母子”联系。“源”是相关联的中心环节,故“肝肾同源”又即肝肾的结构和功能体系通过某些中心环节而密切相关。肝肾同源于何处?中医历来有“肝肾同源于精血”的认识,意即肝肾的结构和功能体系通过“精血”这一环节密切相关。但精血同源于何处?除“精血”外,肝肾是否还有其他相关联的中心环节?一般未予深究。回答这些问题,首先应从中医理论探讨“肝肾与脑相关”的认识,然后运用肝肾本质的现代研究成果,将“肝肾同源于精血”的认识推进到“肝肾同源于脑”,“肝肾同源于下丘脑—垂体—肝轴”,“肝肾同源于神经—内分泌—免疫网络”。

1 “肝肾与脑相关”的理论探讨

中医对“肝肾与脑相关”的认识由来已久,《素问·阴阳应象大论》就有“肾生骨髓,髓生肝”。骨髓,《素问·脉要精微论》说:“骨者髓之府。”《素问·解精微论》说:“髓者骨之充也。”另据《素问·奇病论》载:“髓者,以脑为主。”《灵枢·海论》又谓:“脑为髓之海”。张景岳

对此解释说:“凡骨之有髓,唯脑最巨,故脑为髓之海。”由于“肾生骨髓”,“脑为髓之会合”,所以脑和髓的名称虽然不同,而实际上是同出一源的。此处的“髓”是“骨髓”、“脊髓”和“脑髓”的总称。此三者均由肾精化生,故《素问·五脏生成篇》指出:“诸髓者,皆属于脑”。吴崑说:髓生肝,即肾生肝,“水生木也”。可见《内经》认为,“肾”是通过“髓”生养“肝”而体现“母子”联系的。“脑为髓海”,“肾生肝”的生理功能,必然受到“脑髓”的调控。不但“肝肾”生理联系如此,而且病理影响亦然。《灵枢·本神篇》曰:“肝藏血,血舍魂,肝气虚则恐”,“恐惧不解则伤精,精伤则骨酸痿厥”,“肾藏精,精舍志,肾气虚则厥”,故有“恐伤肾”之说。正因为肝肾通过“脑髓”而发生联系,故明代著名医家李中梓根据《内经》理论,并结合自己的临床经验提出著名的“乙癸同源,肾肝同治”的理论观点。“肾应北方壬癸”,“肝应东方甲乙”,肾藏精,肝藏血,精聚为髓,精髓化生为血(“精血同源”),由于肝肾同源于精血,故曰:“乙癸同源”(即“肝肾同源”)。赵献可在《医贯》中论及命门中水火的产生及功能时认为,“其右旁有一小窍,即三焦。三焦者,是其臣使之官,禀命而行,周流于五藏六府之间而不息,名曰相火。……其左旁有一小窍,乃真阴,真水气也,亦无形。上行夹脊至脑中为髓海,泌其津液,注之于脉,以荣四支,内注五藏六府,以应刻数,亦随相火而潜行于周身。”^[1]可见赵献可已将肾与脑之髓海联系起来。程文囿在《医述》引《医参》也论述了脑与肾的关系,“脑为髓海……髓本精生,下通督脉,命火温养,则髓益充。……精不足者,补之以味,皆上行至脑,以为生化之源,安可不为之珍惜!”钱镜湖在《辨证奇闻》中则论述了“脑气不足治在肝”的观点,“盖目之系,下通于肝,而上实属于脑。脑气不足,则肝之气应之,肝气太虚,不能应脑……治之法,必须大补其肝气,使肝足以应脑,则肝气足而脑气亦足也。”由此可见,中医理论历来有“肝肾与脑相关”的认识。

2 肝肾本质定位于脑的相关性研究

肝肾本质定位于脑的相关性研究始于国内学者对肾本质和肝本质的研究,不少学者从肾虚、肾虚与衰老关系以及补肾法等方面围绕下丘脑—垂体—靶腺轴进行

1 湖北中医学院附属医院肝病研究所,武汉市武昌区花园山 4 号(430061)

2 湖北中医学院

收稿日期:1999-09-15

了大量的研究工作,主要一致性结论是将肾虚定位于下丘脑。对肝本质的研究,主要从肝郁、肝郁脾虚、肝阳上亢、肝阳化风、肝火、肝胆湿热、肝血虚、肝气虚等证候入手,研究它们与神经—内分泌—免疫网络功能紊乱的相关性,认为以上肝病证候的出现与肝主疏泄情志,情志变化引起大脑皮层功能紊乱密切相关。为了深入研究“肝肾同源于脑”,我们首次建立了“左旋谷氨酸单钠—肝再生—大鼠模型”,并观察了左归丸对该动物模型的影响及机理。

2.1 肾本质与脑的相关性研究:国内肾本质的研究以沈自尹等为代表,通过对肾虚病人进行有关神经及体液方面十几项指标的测定,结果发现,不论何种病种,只要符合肾阳虚的见证,其 24 小时尿 17 羟皮质类固醇(简称尿 17 羟)含量普遍低于正常值。尿 17 羟是肾上腺皮质的代谢产物,肾上腺皮质受脑下垂体的管制,而垂体又受制于下丘脑。通过研究,先是发现肾阳虚病人垂体功能低下,进而又发现下丘脑功能紊乱。进一步通过选择符合典型肾阳虚证患者与正常组、同病无特殊见证组(或同病异证组)进行下丘脑—垂体及其所属三个靶腺(肾上腺、甲状腺、性腺)轴的全套测定对比观察,结果显示肾阳虚证不仅表现为肾上腺皮质轴功能紊乱^[2],而且在不同靶腺轴、不同环节、不同程度上呈现隐性变化,采用温补肾阳法治疗后,靶腺功能明显恢复。下丘脑—垂体调节并控制各所属靶腺的功能,正常或病理情况下各靶腺之间也相互影响,发现肾阳虚证具有多靶腺功能紊乱,并通过两组肾阳虚患者的轴间平行观察,均见有不同环节的散在变化,未见一轴对另一轴的明显影响,因此可推论此肾阳虚证多靶腺功能紊乱系源于靶以上的中枢,亦就是说肾阳虚证的主要发病环节在下丘脑(或更高中枢)^[3]。在将肾阳虚定位于下丘脑的研究基础上,近年来,他们转入将肾阴虚定位于下丘脑的研究。1990 年, Belluardo 等报道左旋谷氨酸单钠(monosodium glutamate, MSG)毁坏大鼠下丘脑弓形核(arcuate nucleus, ARC)后免疫功能出现抑制性改变,骨髓 NK 细胞生成明显延迟, NKCC 活性依赖于下丘脑 ARC 功能的成熟。^[4]ARC 是下丘脑重要核团,广泛参与神经—内分泌—免疫网络的调节。新生期大鼠给予 MSG 损害 ARC,成年后大鼠除表现生长发育迟缓外,还可见到胸腺体积缩小、重量减轻,脾脏 T 淋巴细胞对 Con-A 诱导的增殖反应减弱。滋补肾阴代表方左归丸能明显改善 MSG—大鼠的胸腺及淋巴细胞增殖反应异常,即能改善 ARC 损害对细胞免疫的抑制。并认为 MSG—大鼠是一种肾阴虚的动物模型^[5]。蔡定芳等在研究 ARC 毁坏后下丘脑—

垂体—肾上腺—胸腺(HPAT)轴的变化以及与肾阴肾阳的内在联系时发现,MSG 大鼠下丘脑室旁核促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)阳性细胞及垂体前叶促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌细胞明显多于生理盐水组,染色较深;肾上腺束状带紊乱不齐细胞数量增多,血窦扩张充血明显;胸腺萎缩,淋巴细胞增殖反应明显低于生理盐水组;血浆皮质酮及血浆 ACTH 和下丘脑 CRH 等浓度高于生理盐水组。左归丸组上述病理生理变化得到明显改善,右归丸则无此作用。提示 HPA 轴功能亢进伴细胞免疫功能低下的病理生理过程可能属肾阴虚范畴。临床研究中,沈自尹等主要观察了肾虚与下丘脑—垂体—睾丸轴功能的关系,而另外一些医家则着重探讨肾虚与下丘脑—垂体—卵巢轴功能的关系。通过研究发现,女性肾虚时性激素水平降低或紊乱。通过对不同年龄阶段各种生殖系统疾病和其他疾病中肾虚与卵巢轴功能的关系及补肾中药的疗效和作用原理的临床研究,证实中医肾与下丘脑—垂体—卵巢轴的功能活动有密切关系。与睾丸轴相同,肾虚时也存在卵巢轴各环节不同程度的功能紊乱,补肾中药对卵巢轴各水平的功能具有调节作用。动物实验从性腺轴(包括睾丸轴和卵巢轴)对中医肾的研究是基于“肾主生殖”与下丘脑—垂体—性腺轴调控生殖机能原理相吻合的认识,选用正常动物、性激素绝育雌鼠、去势动物和老年动物等模型,借助于组织形态学观察、放射免疫和放射受体测定等技术,通过补肾药和补肾全方与拆方对比治疗研究,更为深入和系统地揭示了肾与性腺轴的结构与功能的密切关系,初步得出了“肾虚证的本质主要是下丘脑机能紊乱”的结论^[6]。

2.2 肝本质与脑的相关性研究:国内对肝本质的研究所得出的主要一致性的结论是:无论是肝郁、肝郁脾虚、肝阳上亢、肝阳化风、肝火、肝胆湿热、肝血虚、肝气虚证,它们均或多或少表现为神经—内分泌—免疫网络的功能紊乱,这也许是因为肝主疏泄与情志关系密切,情志变化引起大脑皮层功能改变进而导致神经—内分泌—免疫网络功能的失调所致。

黄柄山等^[7]对肝郁气滞及其相关证候进行了现代病理生理学基础的临床观察,认为肝脏功能与大脑皮层的兴奋及抑制以及植物神经(特别是交感神经)功能等多种因素有很密切关系。陈国桢等^[8]认为肝郁脾虚证主要变化之一是植物神经功能失调。金益强等^[9]认为情感精神异常是肝郁脾虚证的重要发病学环节。金益强等^[10]又分别对肝阳上亢证、肝阳化风证患者进行多项指标的实验研究,结果表明此类证候的病理生理学基础是外周交感—肾上腺髓质功能偏亢。李凤文

等^[11]对高血压病、冠心病、胃溃疡病等辨证为肝郁证的患者,进行了血内 5-羟色胺(5-HT)含量、细胞免疫功能的多项实验指标的观察,结果为:肝郁是高级神经活动紊乱而表现出的一组症候群,情志异常(伴 5-HT 增高)是主要病因;同时,肝郁证的患者免疫功能明显降低。鄢东红等^[12]发现肝火、肝胆湿热两证的共同病理生理学基础是:(1)机体处于应激状态,肾上腺皮质、髓质机能增强;(2)炎症介质增加,血管内皮细胞损伤;(3)调节血管舒缩的活性物质变化,呈血管扩张,毛细血管通透性增加。此外,肝火证还存在过敏反应、代谢旺盛、能量消耗增加和储备减少;肝胆湿热证炎症损伤较重,脂质过氧化自由基损伤明显的特点。石林阶等^[13]发现辨证属肝血虚证的缺铁性贫血和慢性再生障碍性贫血患者具有白细胞介素 1 受体淋巴细胞阳性率明显低下,即细胞免疫反应低下的特点。陈家旭等^[14,15]发现肝气虚证主要分布于慢性肝病及植物神经功能紊乱性疾病之中;肝病肝气虚证主要兼挟脾气虚,反映肝脏器质性病变;非肝病肝气虚证主要兼挟原发病见证,反映肝脏功能性病变。

2.3 “肝肾同源于脑”的实验研究:为了给“肝肾同源于脑”的认识提供科学的实验依据,我们采用“肾生髓,髓生肝”思路去研究“肝肾同源”,设计并实施了如下实验,用左旋谷氨酸单钠(monosodium glutamate, MSG)特异性破坏下丘脑弓状核(MSG 大鼠),Westar 新生大鼠于出生后第 2、4、6、8、10 天皮下注射 MSG,每次 4mg/g 体重,对照组皮下注射等体积 0.9% NaCl。6 周时开始予左归丸灌胃,对照组和模型组予等体积蒸馏水灌胃。连续 2 周,至 8 周时,实验各组在乙醚麻醉下,按肝标准切除法,切除肝的左叶和右叶(约占全肝的 68%);从而建立“MSG—肝再生—大鼠模型”。该模型的建立对于研究肝再生与高级神经中枢、“下丘脑—垂体—肝轴”、“神经—内分泌—免疫网络”的相关机理很有价值。实验结果表明,“MSG—肝再生—大鼠模型”的肝再生受到显著抑制,左归丸能显著促进该模型大鼠的肝再生;“MSG—肝再生—大鼠模型”的“神经—内分泌—免疫网络”功能紊乱,左归丸治疗后得到一定程度的纠正。实验还初步探讨了“MSG—肝再生—大鼠模型”的受损下丘脑调控肝再生的紊乱,以及左归丸改善这一紊乱的可能作用机理。实验结果表明,“MSG—肝再生—大鼠模型”的肝再生受抑的可能机制是受损下丘脑导致 TGF- α 、 β_1 及其受体的基因表达紊乱所致,而左归丸可以通过影响 TGF- α 、 β_1 及其受体的基因表达而起对肝再生双向调节的作用,即对受抑的肝再生过程起促进作用,表现为“生”;对过

亢的肝再生过程起抑制作用(抑制肝细胞的增生和诱导肝细胞凋亡),表现为“克”。由此可见《内经》“肾生骨髓,髓生肝”的“生”具有“调控”的含义,也就是“生克制化”的调控机制。“肾”通过髓(下丘脑)不仅能“生肝”,而且能“克肝”。“肾”正是通过这种髓(下丘脑)的“生克制化”(生中有克,克中有生)的非平衡转化机制以维持肝再生的“稳态”。从而提供了高级神经中枢(下丘脑)对肝再生调控作用的实验依据,初步揭示了左归丸通过“下丘脑—垂体—肝轴”和“神经—内分泌—免疫网络”调控肝再生的作用。将“肝肾同源于精血”的认识推进到“肝肾同源于脑”,“肝肾同源于下丘脑—垂体—肝轴”,“肝肾同源于神经—内分泌—免疫网络”。同时,也将肾本质研究从围绕下丘脑—垂体及其所属 4 个靶腺(肾上腺、甲状腺、性腺、胸腺)轴的范围扩展到下丘脑—垂体的第 5 个靶腺轴,即“下丘脑—垂体—肝轴”,为“肝肾同源于脑”的认识提供了更直接的科学依据。

参考文献

- 1 赵献可. 医贯. 见何清湖主编. 历代医学名著全书. 海口:海南国际新闻出版社,1996:7036.
- 2 上海第一医学院藏象专题研究组. 对祖国医学“肾”本质的探讨. 中华内科杂志,1976,1(2):80.
- 3 沈自尹,王文健,陈响中,等. 肾虚证的下丘脑—垂体—甲状腺、性腺、肾上腺皮质轴功能的对比观察. 医学研究通讯,1983,10:21.
- 4 Belluardo N, Mudo G, Bindoni M. Effects of early destruction of the mouse arcuate nucleus by monosodium glutamate on age-dependent natural killer activity. Brain Res, 1990, 534:225.
- 5 蔡定芳,陈晓红,刘彦芳,等. 探讨阴中求阳与阳中求阴对谷氨酸单钠大鼠下丘脑—垂体—肾上腺—胸腺轴的影响. 中国中西医结合杂志,1999,19(7):415.
- 6 司富春. 从下丘脑—垂体—性腺轴研究中医肾的现状对策. 中医研究,1994,7(3):2.
- 7 黄柄山,李受中,范隆昌,等. 肝郁气滞证及其实质研究. 黑龙江中医药,1989,(5):1.
- 8 陈国桢. 肝郁脾虚证的本质探讨. 中西医结合杂志,1985,5(12):723.
- 9 金益强,黎杏群,陈国林,等. 肝阳上亢本质研究. 中西医结合杂志,1988,8(8):146.
- 10 金益强,李惠民,胡随瑜,等. 肝风内动证三亚型的病理生理学基础研究. 中国中西医结合杂志,1993,13(7):391.
- 11 李凤文,须惠仁,张问渠,等. 肝郁气滞血瘀的临床和实验研究. 中医杂志,1988,8(3):136.
- 12 鄢东红,金益强. 五脏证候实验指标及病理生理学基础研究述评(Ⅰ). 湖南中医杂志,1996,12(1):39.
- 13 石林阶,刘俊凡,张自强,等. 肝血虚证患者红细胞膜 ATP 酶活性和红细胞耗氧率变化. 中国中西医结合杂志,1996,16(10):593.
- 14 陈家旭,杨维益,梁嵘. 肝气虚证临床证型的病理生理学初步研究. 中国中西医结合杂志,1995,15(2):67.
- 15 陈家旭. 肝气虚证的临床诊断及辨证规律研究. 中国医药学报,1994,9(1):12.