

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.07.009

肝主疏泄为调控免疫功能的核心

赵昌林*

(广州中医药大学祈福医院, 广东省广州市番禺区鸿福路 3 号, 511495)

摘要 肝主疏泄是调控人体正常免疫功能活动的核心, 是维持人体正常免疫功能的基础。调节性 T 细胞是肝主疏泄在免疫功能方面的生物学基础, 当肝失疏泄时, 调节性 T 细胞的调控功能下降, 使中性粒细胞等免疫细胞的功能紊乱或下降, 导致免疫相关性疾病的出现或者恶性肿瘤的发生和转移, 而疏肝理气方药具有干预作用。

关键词 肝主疏泄; 调节性 T 细胞; 免疫功能; 柴胡疏肝散

肝主疏泄的研究主要集中在神经系统、心理应激系统、内分泌系统和机体代谢等方面, 而肝主疏泄在免疫方面的功能作用是什么, 对维持机体正常的免疫功能具有什么样的调控作用, 尚未进行深入的研究。我们认为, 肝主疏泄是维持机体正常免疫功能的基础, 是调控人体免疫功能活动的核心。当六淫、情绪刺激等因素导致肝失疏泄时, 会引发免疫相关性疾病或恶性肿瘤, 而中医疏肝理气方药具有干预作用。

1 肝主疏泄的生理效应

朱丹溪《格致余论·阳有余而阴不足论》曰: “主闭藏者肾也, 司疏泄者肝也。二者皆有相火, 而其系上属于心。心, 君火也, 为物所感则动。心动则相火亦动, 动则精自走, 相火翕然而起, 虽不交会, 亦暗流而疏泄矣。”肝主疏泄的实质在于保持全身气机的流畅, 促进气的升降出入运动, 实现对人体各种生理活动的协调作用, 而人体生理活动是通过心主血、肺主气、脾主运化、肾藏精的具体功能实现的, 由此可见, 肝主疏泄的功能正常是维持各脏腑功能正常的基础^[1], 是维持机体正常生理功能活动的核心。《知医必辨》曰 “人之五脏, 惟肝易动难静。其他脏有病, 不过自病, ……惟肝一病及延及他脏。”肝失疏泄, 导致气血运行失常, 出现血瘀或者肿块, 肝失疏泄, 影响肺、脾、肾和三焦的气化功能, 可见梅核气、癭瘤、臌胀、

瘰疬和积聚等^[2]。

肝主疏泄具有广泛的生理效应, 与神经和内分泌的调节密切相关。研究认为, 肝主疏泄的生理效应是通过自主神经系统和交感-髓质系统的信息通路和平滑肌的效应器来实现的^[3]。肝气郁证模型大鼠下丘脑中肾上腺素、多巴胺及 5-羟色胺水平显著升高, 去甲肾上腺素水平显著降低, 且用药后均得到明显改善^[4]。肝主疏泄应激的调节位点除下丘脑-垂体-肾上腺轴以外, 还有海马、大脑皮层等边缘系统, 涉及多个脑区。内源性阿片肽广泛参与应激的调节, 并且在中枢神经系统和免疫系统之间起着重要的调节作用^[5]。

肝是强大的天然免疫和获得性免疫功能的器官, 肝脏淋巴细胞富含自然杀伤细胞 (NK)、自然杀伤 T 细胞 (NKT) 和 T 细胞受体 (TCR) $\gamma\delta$ T 细胞。来源于肠道菌群的抗原随血液进入肝脏, 通过肝血窦被一系列抗原提呈细胞和淋巴细胞所获取, 展开一系列极其复杂的免疫应答过程。NK 细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞和枯否细胞等, 构成纷繁复杂的天然和获得性免疫应答系统^[6]。肝脏的免疫应答之所以复杂, 还在于肝窦状隙是个特殊的结构, 是无基底膜的空隙结构, 所有的免疫细胞可以直接或间接与肝脏细胞进行接触, 从而与嗜肝病原体进行多样化的相互作用, 包括免疫清除和免疫耐受的发生。

2 肝主疏泄是调控机体免疫功能活动的核心

毒邪是肝病的主要病因, 毒邪侵入肝脏后, 会影响肝脏的生理功能, 可无临床症状。无症状乙型

基金项目: 广东省临床教学基地教学改革研究项目 (2015JDB051); 广东省建设中医药强省科研项目 (20151045)

* 通讯方式: zhaochanglin120@163.com, 13580463545

肝炎并不出现阴阳寒热虚实，机体处于正常的阴阳协调状态，毒邪侵入机体后耗伤肝气，是一个缓慢的病理过程^[7]。肝脏是机体正常功能调控的中枢，易被毒邪侵害，出现长期、缓慢的病理变化过程。

在临床研究中发现，慢性肝炎患者出现胁痛、纳差、乏力、腹胀等肝气郁结的症状时，实验室检查 CD4⁺CXCR5⁺T 细胞的数量和功能下降，而在肝癌患者中该细胞的数量和功能下降更加明显，随着 CD4⁺CXCR5⁺T 细胞数量的升高，患者的生存时间延长。通过肝癌标本的病理检测，发现患者辅助性 T 细胞 17 (Th17)、调节性 T 细胞 (Treg) 和滤泡性 T 细胞 (Tfh) 的基因表达均下调。在转移性肝癌中，患者 NK 细胞和 CD4⁺T 细胞数量也显著下降。通过使用调节免疫功能的中药和针灸治疗，患者免疫细胞功能提高，肝失疏泄的病理状态也得到明显改善^[8-10]。以上研究表明，在疾病导致肝失疏泄时，患者 CD4⁺T 细胞亚群的数量和功能会下降，而中药和针灸可以提高其功能。

HBV 可抑制 C57BL/6J 小鼠的免疫功能，表现为 CD4⁺CXCR5⁺T 细胞的数量下降。基因检测分析发现^[11]，Th17、Treg 和 Tfh 的基因表达均下调，表明 HBV 影响 CD4⁺的 T 细胞亚群。用解毒抗癌方和疏肝健脾方治疗后，均可以提高小鼠的 CD4⁺CXCR5⁺T 细胞的数量，延缓肿瘤的进展^[12]。在动物模型的干预中，艾灸和 Jagged-1/Fc 融合蛋白均可促进 Treg 细胞的分化^[13]。我们认为，当肝失疏泄时，CD4⁺T 细胞亚群中 Treg 细胞的功能和数量下降，可出现与炎症相关的肿瘤微环境，导致肿瘤的发生，而中药和艾灸治疗可有效地进行干预。在细胞实验中，疏肝健脾方没有杀灭肝癌细胞的作用，说明其抗癌作用是通过调节免疫细胞的功能而实现的^[14]。基于此认为，肝主疏泄可能是机体调控免疫功能活动的核心。

3 Treg 在肝主疏泄中的作用

成熟的 T 细胞根据 TCR 表达的不同又可分为 $\gamma\delta$ 和 $\alpha\beta$ 两组。 $\alpha\beta$ T 细胞根据其功能不同分为 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞。Th 细胞包括 Th1、Th2、Th17、Treg、Tfh 和 NKT。Treg 的作用主要在于维持免疫系统的正常功能和控制免疫动态平衡。Treg 抑制炎症反应，对抗自身抗原、共生微生物、过敏原和病原体，并调整免疫系统稳态和功能^[15]。免疫应答和免疫内环境稳定的调节主要是通过 CD4⁺Treg 的作用实现的^[16]，免疫应答不仅仅局限

于肝病，还包括调节机体的生理状况，而一旦免疫耐受失衡就会导致自身免疫性疾病和持续感染的发生^[15-16]。研究表明，丙型肝炎病毒 (HCV) 感染可以抑制 Treg 的数量和功能^[17]。在自身免疫性肝病和慢性病毒性肝炎患者中，T 细胞介导的免疫反应起关键作用，而 Treg 可以控制这种免疫损害。在临床试验中，Treg 的靶向药物 Daclizumab 可以提高免疫反应，Treg 可能是严重肝病免疫治疗的关键靶点^[18]，Treg 可能是肝主疏泄调控免疫功能活动的中枢。

免疫细胞在肝癌的发生和转移中具有重要作用，慢性肝炎会出现 T 细胞浸润和肝脏的代偿性增生，而代偿性增生会促进肝细胞癌的发生发展^[19]；通过药物刺激中性粒细胞会导致肝癌的程度加重和肝的体积重量增加，而抑制中性粒细胞会出现肝体积缩小，表明中性粒细胞在肝癌的形成中具有重要作用^[20]。免疫细胞通过活化各种下游效应器，如 NF- κ B、AP-1、STAT 和 SMAD 转录因子及 caspases，分泌细胞因子等起作用，通过靶向抑制中性粒细胞的浸润可以抑制肝癌^[21]。中性粒细胞通过 TGF- β 、中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE)，基质蛋白酶 9 (MMP-9) 和活性氧 (ROS) 促进肝癌的发生和转移。中性粒细胞促进肝癌的发生主要依靠 TGF- β 的作用^[22]。中性粒细胞通过释放 ROS 和 NE 杀死癌细胞和促进肿瘤转移，通过释放血管内皮生长因子 (VEGF)、MMP-9，或前动力蛋白 2 维持血管生成，并通过可溶性介质如肝细胞生长因子增强肿瘤细胞的侵袭性^[23]。

当肿瘤生长和转移减缓时，中性粒细胞或成纤维细胞反而可以维持肿瘤营养微环境，对肿瘤细胞提供支持^[24]。中性粒细胞产生的趋化因子 CXCL12 可以诱导 T 细胞在体内迁移，如果能够干扰或阻止免疫细胞迁移到正常组织，就可能会减缓或者抑制癌症的发生和转移^[25]。抑制中性粒细胞的功能对肝癌具有抑制作用，中性粒细胞分泌的趋化因子 CCL2 会导致肿瘤扩散或者恶化，将抗 CCL2 疗法和抗 IL-6 疗法相结合，能减少肝癌转移和提高存活率^[26-27]。我们认为，当肝失疏泄时，Treg 的作用下降，会出现免疫系统功能紊乱，导致恶性肿瘤的发生和转移。

柴胡疏肝散是中医疏肝理气的代表方剂，目前的研究主要集中在抑郁症方面。研究表明，柴胡疏肝散可明显改善抑郁症模型大鼠的抑郁状态，其机制可能与增加海马、额叶、杏仁核区 BDNF 及其受体 TrkB mRNA 表达有关，柴胡疏肝散全方具有明

显的抗抑郁作用,单纯的疏肝解郁或活血柔肝则不及全方的作用^[28]。柴胡疏肝散的抗抑郁效果可能与增加大鼠海马组织 5-羟色胺含量、提高脑中缝核色胺酸羟化酶 2 表达量有关,柴胡疏肝散的抗抑郁机制与脑中枢单胺类递质的代谢密切相关^[29]。通过在 H22 肝癌移植瘤的实验中发现,疏肝健脾方可改善小鼠的生存质量,维持小鼠的正常体重和食欲;疏肝健脾方可以提高小鼠 CD4⁺CD57⁺T 细胞和 CD4⁺CXCR5⁺T 细胞的数量。疏肝健脾方提高了免疫细胞的数量和功能,可能是其控制肿瘤生长和提高生存质量的依据^[32]。上述研究表明,柴胡疏肝散可改善机体的免疫功能,纠正免疫功能紊乱。

4 结语

综上所述,肝主疏泄是调控人体正常免疫功能活动的核心,是维持人体正常免疫功能的基础,Treg 是肝主疏泄在免疫功能方面的生物学基础。当六淫外邪、情绪刺激等因素导致肝失疏泄时,Treg 的调控功能下降,使中性粒细胞等免疫细胞功能紊乱或下降,导致出现免疫相关性疾病或者恶性肿瘤发生和转移,而柴胡疏肝散可以阻断这一过程。

参考文献

- [1] 陈帆,费建平. 浅谈“肝主疏泄”理论 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(5): 202-203.
- [2] 赵昌林,陈孝银,毛慧君. 中医治疗慢性无症状乙肝刍议 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(4): 411-412.
- [3] 岳广欣,陈家旭,王竹风. 肝主疏泄的生理学基础探讨 [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(2): 1-4.
- [4] 张惠云,乔明琦,孙丽. 肝气郁证模型大鼠下丘脑单胺类神经递质分析 [J]. 中医杂志, 2008, 49(2): 150-152.
- [5] 李晓红,陈家旭. 肝主疏泄与脑-肠轴的相关性探讨 [J]. 中医杂志, 2010, 51(10): 872-874.
- [6] RUONAN, HUIHUANG, HUANG, et al. The role of neutrophils in the development of liver diseases [J]. 中国免疫学杂志(英文版), 2014, 11(3): 224-231.
- [7] 赵昌林. 论毒邪病因学说 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 80-83.
- [8] 陈孝银,赵昌林,毛慧君. 虫草黄芪胶囊治疗慢性乙型肝炎 40 例临床分析 [J]. 四川中医, 2006, 24(5): 47-48.
- [9] WANG XP, XU M, GAO HF, et al. Intraperitoneal perfusion of cytokine-induced killer cells with local hyperthermia for advanced hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterology, 2013, 19(19): 2956-2962.
- [10] 赵昌林,彭磷基,张子丽,等. 针灸对结肠癌肝转移患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞活性的影响 [J]. 中国针灸, 2010, 30(1): 10-12.
- [11] 戴鸣,赵昌林. 可溶性 Jagged1/Fc 融合蛋白对 CD4⁺CD25⁺T 细胞分化的作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(3): 269-270.
- [12] 赵昌林,陈超,郭春芳. 疏肝健脾方联合解毒抗癌方对人肝癌细胞株 HpG2 IL-6 和 IGF-1R 影响随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(8): 118-120.
- [13] CHAUDHRG A, RUDENSKY AY. Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells [J]. J Clin Invest, 2013, 123(3): 939-944.
- [14] SAKAGUCHIS S, MIYARA M, COSTANTINO CM, et al. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(7): 490-500.
- [15] LÜTH S, HUBER S, SCHRAMM C, et al. Ectopic expression of neural autoantigen in mouse liver suppresses experimental autoimmune neuroinflammation by inducing antigen-specific Tregs [J]. J Clin Invest, 2008, 118(10): 3403-3410.
- [16] CARAMBIA A, FREUND B, SCHWINGE D, et al. Nanoparticle-based autoantigen delivery to Treg-inducing liver sinusoidal endothelial cells enables control of autoimmunity in mice [J]. J Hepatol, 2015, 62(6): 1349-1356.
- [17] PARK SH, VEERAPU NS, SHIN EC, et al. Subinfectious hepatitis C virus exposures suppress T cell responses against subsequent acute infection [J]. Nat Med, 2013, 19(12): 1638-1642.
- [18] LAPIERRE P, LAMARRE A. Regulatory T cells in autoimmune and viral chronic hepatitis [J]. J Immunol Res, 2015; 479703. doi: 10.1155/2015/479703. Review.
- [19] LANAYA H, NATARAJAN A, KOMPOSCH K, et al. EGFR has a tumour-promoting role in liver macrophages during hepatocellular carcinoma formation [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(10): 972-981.
- [20] YAN C, HUO X, WANG S, et al. Stimulation of hepatocarcinogenesis by neutrophils upon induction of oncogenic kras expression in transgenic zebrafish [J]. J Hepatol, 2015, 63(2): 420-428.
- [21] FRIDLENDER ZG, SUN J, KIM S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-β: “N1” versus “N2” TAN [J]. Cancer Cell, 2009, 16(3): 183-194.
- [22] MURRAY PJ, ALLEN JE, BISWAS SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. Immunity, 2014, 41(1): 14-20.
- [23] LOHELA M, CASBON AJ, OLOW A, et al. Intravital imaging reveals distinct responses of depleting dynamic tumor-associated macrophage and dendritic cell subpopulations [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(47): E5086-E5095.
- [24] KIHONG L, YOUNG-MIN H, KRIS LE, et al. Neutro-

phil trails guide influenza-specific CD8⁺ T cells in the airways [J]. Science, 2015, 349(6252): aaa4352. doi: 10.1126/science.aaa4352.

[25] TSUDA Y, FUKUI H, ASAI A, et al. An immunosuppressive subtype of neutrophils identified in patients with hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Biochem Nutr, 2012, 51(3): 204-212.

[26] KEKLIKOGLOU I, DE PALMA M. Cancer: Metastasis risk after anti-macrophage therapy [J]. Nature, 2014, 515(7525): 46-47.

[27] BONAPACE L, COISSIEUX MM, WYCKOFF J, et al.

Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis [J]. Nature, 2014, 515(7525): 130-133.

[28] 邓颖, 张春虎, 张海男, 等. 柴胡疏肝散及其拆方对抑郁模型大鼠行为及海马、杏仁核、额叶 BDNF 及其受体 TrkB 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1373-1378.

[29] 王永志, 韩玉, 李宝金, 等. 柴胡疏肝散对抑郁大鼠 5-HT 及其羟化酶的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(5): 407-410.

“Liver Controlling Conveyance and Dispersion” Act as the Core of Regulating Immunologic Function ZHAO Changlin

(Clifford Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 511495

ABSTRACT Liver controlling conveyance and dispersion, the core of regulating human body normal immunologic function, is the basis to maintain human body normal immunologic function. Regulatory T cells are the biological basis of liver controlling conveyance and dispersion in the aspect of immunologic function. When there is disorder in liver controlling conveyance and dispersion, the regulating function of regulatory T cells decrease, which leads to dysfunction or descent of neutrophile granulocyte and other immunological cells. Therefore, immune associated diseases might emerge or cancer might occur and metastasize. However, prescriptions and herbs of dispersing liver and regulating Qi may have intervention effect.

Keywords liver controlling conveyance and dispersion; regulatory T cell; immunologic function; *Chaihu Shugan San* (柴胡疏肝散)

(收稿日期: 2016 - 08 - 23; 修回日期: 2016 - 09 - 22)

编辑: 黄 健

首届全国中医世家名医暨特色医疗经验交流会通知

“中医世家”是传承中医学术及流派的重要途径,民间中医也是传承中医的重要力量。为了总结交流“中医世家”和民间中医在传承创新中医药中的经验和成果,由中国民间中医药研究开发协会特色医疗分会、北京聚医杰医药科学研究院联合主办的本次会议定于 2017 年 6 月 10 - 11 日(9 日为报到时间)在湖南省张家界市召开,特通知如下:

一、参会对象

凡家传三代以上的“中医世家”名医及传承人、民间中医、乡村中医及其他中医药人员均可参会。

二、征文要求

1. “中医世家”的主要家传学术经验或学术流派或特色医疗技术介绍,题材不限; 2. 民间中医们运用中医特色医疗或各种民间疗法治疗常见病、疑难病的经验; 3. 各种中医特色技术、单方、验方介绍,要求文字通顺,层次分明,每文 2000 字左右,附 200 字以内作者简介。文稿寄会务组或发电子信箱 E-mail: 13366005273@163.com。

三、有关说明

1. 属“中医世家”者需提供当地卫生部门或所在单位、居委会、村委会的证明; 2. 经审核后属“中医世家”者可颁发证书,会后推荐入编《中华中医世家人才信息库》; 3. 本次会议将评选“中医世家名医”、“优秀民间中医”等; 4. 评选“中医药优秀学术论文”和评审鉴定“民间特色疗法实用技术”并推广。

四、会议费用

参会报名费 300 元,会务及资料培训费 1500 元,会期食宿统一安排,费用自理。

五、报名方式

请将参会论文(无论文也可报名)、作者简介、像片、参会报名费 300 元、“中医世家”证明等一起用快递或挂号寄北京市 100036 - 98 信箱叶续宗收,邮编 100036,联系电话: 010 - 83210238、18511329528、18500577884。欢迎登录 www.zgtsyl.com。