

基于恐惧记忆的形成和消退论肾精的安神定志效应

叶伟琼, 吴丽丽, 严灿*

(广州中医药大学基础医学院, 广东省广州市番禺区广州大学城外环东路 232 号, 510060)

摘要 中医学认为肾藏精, 在志为恐, 肾精是肾发挥调节情志功能的物质基础和根本保证。当机体处于惊恐应激时, 肾精不足既能易化恐惧记忆的形成, 又能巩固恐惧记忆使之难以消退; 而恐惧记忆的固化又使患者长期处于高度恐惧或极易恐惧的状态, 进一步耗损肾精。前额叶皮质-杏仁核-海马是与恐惧记忆形成和消退密切相关的神经回路, 补肾方药对恐惧记忆形成和消退具有重要的调节作用。基于此提出“以前额叶皮质-杏仁核-海马为作用通路, 肾精可通过影响与恐惧记忆密切相关的应激激素(神经肽)和神经递质及其受体的合成释放与表达, 进而整体性地调控激素与递质系统间的相互作用, 发挥其安神定志促进恐惧消退的效应”的科学假说, 并从动物模型、激素与神经递质以及表观遗传学机制等方面对今后的研究思路进行初步探讨。

关键词 肾精; 安神定志; 恐惧记忆; 补肾法

恐惧是人们面临危险时所产生的惧怕和不安情绪。在正常情况下, 恐惧有利于人们意识到危险并迅速做出反应以保护机体, 但当恐惧过于强烈, 超出机体自身的调节范围或因机体缺乏对恐惧情绪的有效抑制, 就会导致恐惧情绪的过分表达进而引发精神心理障碍的发生。中医理论有关肾与情志, 特别是与恐惧的论述较为丰富。本文基于恐惧记忆形成和消退的有关神经生物学机制, 结合中医补肾治法方药的神经药理学基础, 提出肾精安神定志效应的科学假说, 同时对今后的研究思路进行探讨, 以期今后临床运用补肾治法方药防治以恐惧为基础的精神心理疾病提供依据。

1 恐惧记忆形成和消退的神经生物学机制

现代医学认为, 恐惧记忆形成与消退的神经环路主要涉及内侧前额叶皮质、杏仁核、海马、前扣带回、额眶皮层五个脑区, 杏仁核主要与恐惧记忆的形成及表达有关; 海马是恐惧记忆形成与巩固的神经基础, 参与了恐惧记忆的形成与消退; 而前额叶皮质则是恐惧反应的调节中枢, 并在条件化恐惧消退中发挥重要作用^[1-3]。下丘脑-垂体-肾上腺轴

既参与了恐惧记忆的形成过程也参与了其消退过程, 而糖皮质激素与去甲肾上腺素在急性应激过程中具有协同作用, 糖皮质激素受体的敏感性增强会促使恐惧记忆的形成^[4]。多巴胺(DA)、谷氨酸、5-羟色胺(5-HT)等多种神经递质及其相互间的作用参与了恐惧记忆的形成和消退过程^[5-7]。此外, 一些神经肽如神经肽 Y 也参与其中^[8]。研究表明, 表观遗传机制在恐惧记忆形成和消退过程中扮演了重要的角色, 当 DNA 甲基化转移酶 DNMT 活性下降或乙酰化酶被破坏时均不利于恐惧记忆的形成^[9-11], 而组蛋白去乙酰化还与恐惧记忆的消退有关^[12]。

2 肾精对恐惧记忆形成和消退的调节

《本草纲目》曰“脑为元神之府”, 提出情志活动产生的中枢部位在脑。脑与肾精关系密切, 而肾藏精, “主骨生髓”(《素问·阴阳应象大论》), “人始生, 先成精, 精成而脑髓生”(《灵枢·经脉》), 且“脑为髓之海”(《灵枢·海论》)。《素问·阴阳应象大论》曰“肾藏志”, 所谓“志”既是指机体的各种情志活动, 又是指记忆和意志, 即“意之所存谓之志”(《灵枢·本神》)。以上论述表明, 肾对人体情志活动具有重要的调节作用, 而肾精则是肾发挥调节情志功能的物质基础和根本保证。

基金项目: 国家自然科学基金(30873207); 广东省自然科学基金(2016A030313648)

* 通讯作者: yancan999@sina.com, 13826071623

《素问·阴阳应象大论》曰“肾藏志应恐”。基于临床表现和对病理征象的观察以及对病机演变的总结,我们认为“应恐”一是指肾虚者多易出现恐惧畏惧的心理反应,如《灵枢·本神》曰:“肾,足少阴也,……气不足则善恐”;二是指“恐易伤肾”,如《素问·举痛论》曰“恐则气下”“恐惧不解则伤精,精伤则骨酸痿厥,精时自下”“恐则精却”。此外,有学者根据《素问·生气通天论》中“阴者藏精而起亟也,阳者卫外而为固也”的论述,认为“起亟”的作用类似于现代医学中的应激反应^[1]。《医方集解》曰“人之精神与志皆藏于肾,肾精不足则志气衰”。肾藏精,精充则能起亟应变,应对各种不良应激,维持身心健康。因此,就恐惧记忆形成和消退而言,当机体面对惊恐应激时,肾精不足既能易化恐惧记忆的形成,又能巩固恐惧记忆使之难以消退;而恐惧记忆的固化又使患者长期处于高度恐惧或者极易恐惧的状态,进一步耗损肾精(见图1)。



图1 肾精与恐惧记忆的形成和消退作用示意图

3 补肾方药对恐惧记忆形成和消退的影响

本课题组采用条件刺激和非条件刺激联合刺激老年肾虚大鼠发现,老年肾虚大鼠的僵住时间百分比明显高于青年大鼠,且其海马、杏仁核、前额叶皮质的环磷酸腺苷效应元件结合蛋白、丝裂原活化蛋白激酶、 γ -氨基丁酸 $\alpha 1$ 受体、N 甲基-D-天门冬氨酸受体亚型表达紊乱,说明肾虚能够通过影响海马、杏仁核、前额叶皮质的功能易化由条件刺激与非条件刺激联合刺激引起的条件性恐惧记忆,这与传统的中医理论“肾虚伤恐”相吻合;而补肾填精中药龟鹿二仙膏能明显拮抗这一过程,抑制老年肾虚大鼠恐惧记忆的形成^[12-13]。另有研究^[14]显示,肾虚模型大鼠的醛固酮水平升高,而金匱肾气丸能提高肾虚大鼠的抗恐惧应激能力。有学者用模拟地震法制备肾虚大鼠模型,发现补肾中药对恐惧孕鼠的子鼠神经发育迟缓及血清皮质酮、神经递质(5-HT、DA)代谢紊乱具有调节作用^[15]。用“猫吓鼠”的方法制备肾虚大鼠模型,其学习记忆能力退化且与恐惧记忆密切相关的大脑 N-甲基-D-天

冬氨酸受体及脑源性神经营养因子表达下降,而金匱肾气丸能够改善这种病理变化^[16-17]。实验研究发现,补肾中药能明显改善去卵巢大鼠的惊恐反应,增加海马雌激素受体 β 表达^[18],可使受惊吓孕鼠的子代 RNA、DNA 含量恢复正常^[19],可通过调节 Reelin 信号通路阻断恐伤孕鼠的子代的大脑皮质发育障碍^[20]。以上研究结果提示,恐惧记忆形成和消退与肾虚关系密切,补肾方药对恐惧记忆形成和消退具有重要的调节作用。

4 肾精安神定志效应的科学假说与研究思路

基于上述分析我们认为,“肾藏志应恐”理论的一个重要内涵就是肾中精气对机体恐惧反应具有调控作用,维持恐惧应激状态下神经内分泌的稳态以及对神经心理的调控是肾精“安神定志”功能的重要体现。那么对于恐惧记忆的形成和消退,肾精是如何进行调控的?其内在的神经生物学机制是什么?基于中医理论、恐惧记忆形成和消退神经生物学机制的研究进展以及补肾方药的神经药理学基础,我们对肾精安神定志效应提出如下科学假说:以前额叶皮质-杏仁核-海马为作用通路,肾精可通过影响与恐惧记忆密切相关的应激激素(神经肽)和神经递质及其受体的合成释放与表达,进而整体性地调控激素与递质系统间的相互作用,发挥其安神定志促进恐惧消退的效应。

考虑今后的研究思路探讨如下:1) 建立适用于恐惧反应研究的肾虚动物模型。目前有两种肾虚模型较为适合:一是基于沈自尹院士通过大量研究所形成的对肾虚内涵的剖析^[21],以自然衰老 24 月龄雄性 SD 大鼠作为肾虚模型;二是根据《中医诊断学》对肾精不足证的定义,即“肾精不足证是指由于肾精亏损,表现以生长发育迟缓、生殖机能低下、早衰为主症的一类证候,多因先天禀赋不足,或后天失养,元气不充,或因久病劳损,房事不节,耗伤肾精所致”^[22],采用房事不节的方法制作大鼠肾虚模型^[23]。2) 恐惧应激模型的选择。一是可选用以巴甫洛夫条件反射为模型程序的条件性恐惧动物模型^[24]来模拟恐惧应激的过程;二是可采用单一延长应激(SPS)所致的创伤后应激障碍模型^[25]。3) 基于前额叶皮质-杏仁核-海马通路,在细胞与分子水平层次上,阐明补肾方药对恐惧应激反应中激素与递质系统间的相互作用的有效调控方式及其神经生物学机制。依据从病理药效推导生理

功能的研究思路,结合补肾方药的药理学效应,揭示肾精安神定志效应及其作用方式与物质基础。

4) 肾为先天之本,恐惧记忆可引起脑内 DNA 甲基化改变,并且遗传给后代^[23]。恐惧记忆的表现遗传机制是近年来认知神经科学研究的热点问题之一,这是观察和阐释肾精安神定志效应及其机制的新视角。5) 恐惧记忆形成和消退是很多精神、情绪及心理障碍性疾病如焦虑症、抑郁症、恐惧症、创伤后应激障碍等的重要基础,因此,今后应积极开展补肾治法方药防治与恐惧相关的精神心理疾病的研究,并紧密结合基础研究的成果,进一步揭示肾精安神定志效应的科学内涵。

综上所述,探讨肾精对恐惧记忆形成和消退的调控作用是对中医肾本质研究的丰富和创新。在今后的研究中,以“肾藏精”理论为指导,进一步明确补肾填精治法促进恐惧记忆消退的效应;以前额叶皮质-杏仁核-海马神经环路为基础,通过观察补肾填精方药对与恐惧记忆密切相关的应激激素、神经递质、神经肽的整体性调控作用,阐明其发挥安神定志功能、促进恐惧记忆消退的相关神经生化机制,从而为今后运用补肾填精方药防治与恐惧相关的精神心理疾病的转化医学研究奠定基础。

参考文献

- [1] HAN F, YAN S, SHI Y. Single-prolonged stress induces endoplasmic reticulum-dependent apoptosis in the hippocampus in a rat model of post-traumatic stress disorder [J]. PLoS One, 2013, 8(7): 1-12.
- [2] MAROUN M, KAVUSHANSKY A, HOLMES A, et al. Enhanced extinction of aversive memories by high-frequency stimulation of the rat infralimbic cortex [J]. PLoS One, 2012, 7(5): 1-8.
- [3] HERRY C, CIOCCHI S, SENN V, et al. Switching on and off fear by distinct neuronal circuits [J]. Nature, 2008, 454(7204): 600-606.
- [4] 张黎明, 张有志, 李云峰. 创伤后应激障碍的神经生物学研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(6): 704-707.
- [5] 冯婷. CCK 系统在创伤后应激障碍大鼠条件恐惧记忆中的作用及其机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [6] 张黎明, 陈红霞, 张有志, 等. 5-羟色胺与创伤后应激障碍的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(10): 1261-1263.
- [7] SEROVA LI, TILLINGER A, ALALUF LG, et al. Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats [J]. Neuroscience, 2013, 236: 298-312. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.040.
- [8] 马慧, 李树民. 学习记忆与表观遗传学 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 20(33): 5199-5201.
- [9] FENG J, ZHOU Y, CAMPBELL SL, et al. Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons [J]. Nat Neurosci, 2010, 13(4): 423-430.
- [10] BAHARI-JAVAN S, MADDALENA A, KERIMOGLU C, et al. HDAC1 regulates fear extinction in mice [J]. J Neurosci, 2012, 32(15): 5062-5073.
- [11] 李奕祺. 论肾藏精起亟 [J]. 福建中医学院学报, 2006, 16(2): 53-54.
- [12] 刘书考. “肾藏志应恐”神经生理机制及补肾方药效应研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [13] 吴丽丽, 严灿, 刘书考. 肾虚对恐惧记忆形成的影响及补肾方药调节作用的初步研究 [J]. 安徽中医学院学报, 2012, 31(3): 48-52.
- [14] 叶菁, 邱丽瑛. 金匱肾气丸对“恐伤肾”模型小鼠醛固酮水平的调节作用 [J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(6): 1-3.
- [15] 张辉, 张先庚, 高静, 等. 创伤后压力心理障碍中医治疗研究进展 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(10): 1077-1079.
- [16] 孙理军, 孙耀光, 王晓棣, 等. 肾虚质大鼠学习记忆与 BDNF 表达的实验研究 [J]. 陕西中医, 2015, 36(12): 1678-1680.
- [17] 孙瑜嫻, 孙耀光, 张琪, 等. 肾虚质大鼠学习记忆能力与海马 NMDA 受体表达的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(5): 597-601.
- [18] 黎霄羽, 姜迎, 王小云. 补肾法对去卵巢大鼠惊恐反应及海马雌激素受体 β 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1552-1555.
- [19] 吴斌, 王米渠, 王刚. 从先天补肾实验谈中医遗传药理研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(10): 1259-1260.
- [20] 喻小明. 基于 Reelin 蛋白研究先天肾虚影响大脑皮质发育的分子机制 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [21] 沈自尹, 陈瑜, 黄建华, 等. 以药测证绘制肾虚证两大基因网络调控路线图谱 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(6): 521-525.
- [22] 邓铁涛. 中医诊断学 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 123.
- [23] 安献丽, 郑希耕. 创伤后应激障碍的动物模型及其神

经生物学机制 [J]. 心理科学进展, 2008, 16(3): 371-377.

- [4] KOHDA K, HARADA K, KATO K, et al. Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolong stress rats: a putative post-

traumatic stress disorder model [J]. Neuroscience, 2007, 148(1): 22-33.

- [5] DIAS BG, RESSLER KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations [J]. Nat Neurosci, 2014, 17(1): 89-96.

Effect of Kidney Essence in Tranquilizing the Mind: Based on Formation and Extinction of Fear Memory

YE Weiqiong, WU Lili, YAN Can

(Basic Medical School Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510060)

ABSTRACT Chinese medicine thinks kidney stores essence and the emotion related to the kidney is fear. Kidney essence is the material foundation and fundamental guarantee of kidney regulating emotions. When the body is under panic stress, lack of kidney essence could facilitate fear memory formation and consolidate fear memory which is made difficult to fade. Consolidation of fear memory could make patients under the state of being chronically fearful or extremely fearful, which could consume kidney essence further. Prefrontal cortex-amygdala-hippocampus is a neural circuit that is closely related to the formation and extinction of fear memory. Prescription and herbs of invigorating the kidney have significant regulating effect on the formation and extinction of fear memory. Based on these, the authors put forward a scientific hypothesis that " Taking prefrontal cortex-amygdala-hippocampus as the action pathway, the kidney essence may show the overall regulation of the interaction between hormone and transmitter systems to play its effect of tranquilizing the mind and promoting fear extinction by influencing synthesis, release and expression of stress hormones (neuropeptides) and neurotransmitters and their receptors closely related to fear memory". The authors make preliminary discussion about future research ideas from the aspects of animal model, hormones-neurotransmitters and epigenetics mechanism.

Keywords kidney essence; tranquilizing the mind; fear memory; invigorating the kidney

(收稿日期: 2017-01-21; 修回日期: 2017-03-10)

编辑: 焦爽

第 34 次全国特色医疗名医学术交流暨膏方制作应用培训班通知

特色医疗是中医药治病优势, 中医膏方又是特色医疗的良剂。为了进一步推广特色医疗技术, 使众多的基层中医人员能自制自用中医膏方、掌握膏方的制作和验方使用方法, 中国民间中医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本次会议及培训。定于 2017 年 9 月 24 日—25 日 (23 日报到) 在北京举办, 特通知如下。

一、参会对象: 各级中医医疗机构的中医医师、乡村中医、民间中医、中医养生保健师等。

二、会议征文: 运用中医药各种特色疗法及膏方治疗各种常见病、疑难病的经验总结及技术交流、单方、验方介绍等。要求文字通顺、层次分明, 每文 2000 字以内, 附 200 字以内作者简介、作者二寸蓝底相片 4 张, 寄会务组或发电子信箱 13366005273@163.com。

三、培训内容: 1. 中国民间中医医药研究开发协会特色医疗分会会长、北京聚医杰医药科学研究院院长、中医膏方研究专家江淑安教授作中医膏方制作及运用和验方介绍的培训讲座; 2. 中国民间中医医药研究开发协会特色医疗分会副会长、中医膏方专家沈峰主任医师作中医膏方在治疗疑难病及养生保健方面的经验介绍; 3. 世中联穴位埋线分会会长、穴位埋线发明人任晓艳博士作无痛穴位埋线技术培训; 4. 定位电火针发明人羊汝琴博士作定位电火针治疗痛症的经验介绍; 5. 特色医疗名医周岩博士作穴位注射配合中药内服治疗慢性鼻炎的技术培训; 6. 其他特色疗法的培训及讲座。

四、会议费用: 参会报名费 300 元、会务及培训费资料费 1500 元, 会期食宿统一安排, 费用自理。

五、相关说明: 1. 9 月 23 日全天为报到时间, 24 日、25 日两天为会议及培训时间; 2. 参加会议者均发“参会交流及培训学习”证书及纪念品; 3. 会议将评选“特色医疗名医”及“优秀论文奖”。

六、报名方式: 请将交流论文 (无论文也可报名)、个人技术简介、二寸蓝底相片 4 张、参会报名费 300 元一起快递寄至北京市 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 查询相关信息。