

肝主疏泄与脑-肠轴的相关性探讨

李晓红 陈家旭

(北京中医药大学基础医学院中医诊断教研室, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029)

[摘要] 分析功能性胃肠疾病(FGID)脑-肠轴功能紊乱与中医学情志不畅、肝失疏泄的关系;总结以心理应激反应为切入点研究肝主疏泄、调畅情志功能所取得的现代研究成果;探讨肝主疏泄、调畅情志和协助脾胃运化功能与脑-肠轴的相关性。

[关键词] 肝主疏泄;脑肠轴;功能性胃肠疾病;心理应激

神经胃肠病学研究的发展及生物-心理-社会医学模式的提出,为揭示肝主疏泄、调畅情志功能的现代生物学机制研究提供了新的思路。中医学认为,肝主疏泄具有调节气机,调畅情志的功能。情志不畅伤肝,肝气郁结肝失疏泄,乘脾犯胃,除有精神情志异常外,常出现纳呆、嗝气、脘腹痛、腹胀、腹泻等消化不良症状。本文拟结合功能性胃肠疾病(functional gastro-intestinal disorders, FGID)的研究进展及近年来以心理应激反应为切入点研究肝主疏泄功能取得的现代研究成果,初步探讨肝主疏泄、调畅情志和协助脾胃运化功能与脑-肠轴的相关性。

1 脑-肠轴的概念

脑-肠轴是将认知和情感中枢与神经内分泌、肠神经系统和免疫系统联系起来的双向通路,它将各个因素之间的联系和作用结合,通过外部刺激(视觉、听觉和嗅觉等)及人内心的思维和情感,影响胃肠感觉、运动、分泌和炎症;同时内脏活动也反过来作用于中枢的感觉、情绪和行为。它包括以下三个层次:第一层次是肠神经系统的局部调控;第二层次是位于椎前神经节,接受和调控来自肠神经系统和中枢神经系统两方面的信息;第三层次是中枢神经系统,由脑的各级中枢和脊髓接受内外环境变化时传入的各种信息,经过整合,再由植物神经系统和神经-内分泌系统将其调控信息传送到肠神经系统或直接作用于胃肠效应细胞^[1]。

2 FGID 脑-肠轴功能紊乱的中医学情志不畅肝失疏泄病理机制

FGID 是消化系统最常见的一组疾病,包括功能性消化不良(FD)、肠易激综合征(IRS)、慢性便秘等等。大量研究表明,脑-肠轴上多种神经递质、神经肽、激素及免疫因子参与了 FGID 的病理生理变化。临床上治疗 FGID 患者从阻断外周某一局部病理环节入手,治疗的只是特定症状,疗效并不令人满意;与之相反,

治疗途径瞄向中枢性改变,包括认知和行为的方法,以及调节中枢神经系统(CNS)和肠神经系统(ENS)的选择性 5-羟色胺制剂、κ阿片样受体激动剂、多巴胺受体拮抗剂等,更能促进症状的全面改善,表明 FGID 患者脑肠之间存在必然联系。通过功能性核磁共振成像技术(fMRI)也发现,IRS 患者大脑皮质的活动性与内脏感觉及 IRS 症状呈现同步改变的现象^[2]。目前国际通用的罗马标准强调了胃肠功能与动力、感知、中枢神经、脑-肠轴及肠神经网络的关系,明确脑-肠轴与 FGID 密切相关^[3]。

根据 FGID 的临床表现,归属于中医学“痞证”、“腹满”、“纳呆”、“郁证”、“便秘”等范畴。古今医家对该病有着不同的阐述和认识,但一般认为,情志不遂、忧思恼怒、肝气郁结、肝失疏泄、脾失运化、胃失通降是其基本病机。刘松林等^[4]对 198 篇中医药治疗 FD 的文献进行研究,其中有 69 篇指出了本病的病因,而其中指出因情志失调(主要包括精神紧张、抑郁、焦虑、恼怒等)导致本病的文献共 57 篇,可见情志失调是 FD 的一个重要病因。周福生等^[5]统计主要医学期刊发表的有关胃肠功能性疾病辨证分型的 70 篇文献结果显示,FD 证型有 19 种,其中肝郁脾虚证型独占 53%;IRS 有 37 个证型,其中肝郁脾虚证型独占 40%,可见 FGID 中医辨证分型以肝郁脾虚为主,肝郁脾虚证型在证型分布中占有重要的比例,从某种程度上反映了精神心理因素(亦即中医的情志因素)在本病发病过程中的作用^[6-7]。最近的一项研究很好地说明了这一点,张瑜等^[8]将 59 例 IRS 患者经中医辨证分为肝郁气滞、肝郁脾虚、脾胃虚弱、寒热夹杂、大肠燥热和脾胃虚寒 6 个证型,采用心理量表进行测试显示,IRS 患者存在明显的焦虑、抑郁、敌对负性情感;与肝相关的肝郁气滞、肝郁脾虚两个证型较其他 4 个证型在焦虑、抑郁上有统计学差异,这与中医肝主情志的理论相一致。有学者认为^[9],肝郁脾虚这一病理机制与脑-肠轴学说和脑肠互动理论是异曲同工。综上可知,情志不畅肝失疏泄是引起脑-肠轴功能紊乱的中医学主要病理机制。

3 肝主疏泄、调畅情志功能与脑-肠轴相关性在心理应激中的作用

心理应激是由于个体在生活适应过程中,关于环境要求与自身应对能力不平衡的认识所引起的一种身心紧张状态,这种紧张状态倾向于通过非特异的心理和生理反应表现出来^[10]。在正常情况下,心理应激是机体的一种保护性的生理反应,此时机体的代谢加强,提供更多的能量,以适应情绪或者周围环境的改变。但强度过大、时间过长的病理性应激反应则对机体有害。尽管中医学中没有“心理应激”这一概念,但中医藏象及七情学说很早就已认识到不良的环境或精神刺激与躯体疾病的发生发展有着密切关系。病理性的心理应激反应属于中医病因学中的情志致病范畴,情志内伤最易伤肝,导致肝失疏泄而出现肝气郁结病证,进一步发展成肝郁脾虚等多脏同病。心理应激反应的物质基础是神经内分泌免疫调节网络,神经内分泌免疫网络是维持机体内环境及生理功能平衡和稳定的根本基础。中医“肝主疏泄”的功能在机体心理应激中起着重要的作用,对于情志因素(心理应激)引起的各种变化,肝是机体调节心理应激反应的核心^[11]。近 10 余年来对中医肝藏象研究所得出的主要一致性结论是:肝的实证和虚证都表现出不同程度的神经内分泌功能紊乱,这主要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^[12]。因此,从心理应激角度探讨肝主疏泄、调畅情志功能与脑-肠轴的相关性是一个很好的切入点。

近年来国内学者从动物实验研究角度,以心理应激反应为切入点,结合中医“怒伤肝”的理论制作心理应激大鼠模型,模拟“肝失疏泄、情志异常”的病理变化。实验中应激大鼠初期出现愤怒、反抗、防御等精神症状的改变及行为学改变的异常,后期则出现了明显的食欲减少,体重增长缓慢、伴有大便秘结等胃肠消化功能明显降低现象。研究者试图从脑-肠轴高度上解释其现代生物学机制,许多研究得出了比较一致的结论,取得了一些研究成果。我们以慢性束缚应激方法建立了肝郁脾虚证大鼠模型,研究发现,肝主疏泄与应激的调节位点除下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴以外,还有海马、皮层等边缘系统,涉及多个脑区。慢性束缚应激大鼠 HPA 轴紊乱,免疫功能下降,中枢内源性阿片肽、脑啡肽、前强啡肽、 β 内啡肽及前阿黑皮素(POMC)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)在海马、皮层、边缘系统出现异常变化^[13-18]。研究表明,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;CRF 参与了应激状态下胃肠运动与感觉的调节,中枢注射 CRF 已经成

功地模拟了应激情况下的动物胃肠道动力的改变。进一步的研究发现,慢性束缚应激大鼠海马 CA1 区神经元和突触超微结构损伤,表明中枢神经系统可塑性受到影响^[19-20]。以在中枢神经系统介导了大多数快速兴奋性神经传递的离子型谷氨酸受体(GluRs) α 氨基羧甲基恶唑丙酸(AMPA)为研究目标,发现 7 天应激与 21 天应激对 AMPA 受体水平的表达影响不同。束缚时间愈长,对突触可塑性的功能影响愈严重,与慢性应激导致肝失疏泄的病理过程发展相一致;同时发现,慢性束缚应激使 AMPA 受体各亚型总体上在海马 CA1 区数量下降,在基底外侧杏仁核区数量增加。海马和杏仁核在应激反应中作用不同,与国外的研究结果一致。海马、杏仁核不但是动机和情绪形成和调节的中心,而且还调控着人体的本能性活动,维持内环境的自稳态,杏仁核和海马功能的平衡协调可能是肝主疏泄、调畅情志功能对应激反应调节的关键。张惠云等^[21]研究发现,肝气郁证大鼠下丘脑单胺类神经递质肾上腺素(E)、多巴胺(DA)及 5-羟色胺(5-HT)水平显著升高而去甲肾上腺素(NE)水平显著降低。下丘脑是自主神经系统的整合中枢,单胺类神经递质是参与情绪活动、消化功能和疼痛机制的重要生化物质,神经递质的变化反映了应激大鼠自主神经系统功能出现了紊乱。5-HT 是脑-肠轴联系的关键递质,在中枢情感,胃肠运动和感觉的调节中有重要意义。敖海清等^[22]研究发现,心理应激大鼠胃动素(MOT)、胃泌素(GAS)降低,且血清皮质酮(CORT)水平增高,升高的 CORT 抑制了胃肠细胞中 MOT 及 GAS 的分泌,导致应激大鼠胃肠功能紊乱及生长发育减缓。陈芝芸等^[23]研究也发现,肝郁证大鼠血及结肠组织中存在胃肠激素的变化,血浆生长抑素(SS)含量明显增高、神经肽 Y(NPY)明显降低,而结肠组织 NPY、SS 及血管活性肠肽(VIP)含量明显增高。提示肝主疏泄、调畅情志功能对调节胃肠激素的合成与释放有重要的作用,胃肠激素是胃肠运动调节机制中的重要因素。以上研究提示,情志因素(心理应激)引发了应激大鼠脑-肠轴功能紊乱。

4 小结

综上所述,我们认为,情志应激因素能引发经脑-肠轴的神经免疫和神经内分泌反应,肝主疏泄、调畅情志功能通过调节脑-肠轴上多种神经递质、神经肽、激素及免疫因子的变化而使机体内环境维持稳定。中医肝主疏泄、调畅情志理论与脑-肠轴理论有关联。中医“肝主疏泄、调畅情志和协助脾胃运化功能”与脑-肠轴的关系密切。

参考文献

[1] Talley NJ, Howell S, Poulton R. The irritable bowel syn-

- drome and psychiatric disorders in the community: is there a link? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(4) : 1072-1079.
- [2] Drossman DA, Ringel Y, Vogt BA, et al. Alterations of brain activity associated with resolution of emotional distress and pain in a case of severe irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(3) : 754-761.
- [3] Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5) : 1391-1411.
- [4] 刘松林, 梅国强, 赵映前, 等. 功能性消化不良的中医临床辨证规律研究 [J]. *中国医药学报*, 2004, 19(8) : 499-501.
- [5] 周福生, 吴文江, 张庆宏. 胃肠功能性疾病证型分布的统计分析 [J]. *中华国际医学杂志*, 2002, 2(5) : 438-442.
- [6] 危北海. 中医脾胃学说研究 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2000: 9.
- [7] 李瑜元. 功能性胃肠疾病的精神心理因素及治疗 [J]. *国外医学内科学分册*, 1998, 25(3) : 105-107.
- [8] 张瑜, 卜平, 孔桂美, 等. 肠易激综合征中医证与肠胆囊收缩素、细胞癌基因 fos、P 物质的相关性 [J]. *中医杂志*, 2008, 49(9) : 803-805.
- [9] 霍清萍. 从肠易激综合征脑-肠轴学说谈肝郁脾虚病理机制 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2005, 13(5) : 318-320.
- [10] 徐斌, 王道宏. 心身医学-心理生理学的基础与临床 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1990: 19.
- [11] 严灿, 邓中炎, 吴伟康, 等. 从心理应激理论研究中中医肝主疏泄脏象本质 [J]. *中医杂志*, 2001, 42(1) : 8-10.
- [12] 陈家旭. 中医肝本质现代研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 1998, 4(7) : 58-61.
- [13] 唐已婷, 陈家旭. 三种中药复方对应激大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节 [J]. *北京中医药大学学报*, 2002, 25(3) : 25-29.
- [14] 李伟, 陈家旭. 三种不同治疗方法对慢性束缚性应激大鼠行为学和免疫功能的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2003, 11(1) : 33-37.
- [15] 李伟, 陈家旭. 慢性束缚应激模型大鼠海马脑啡肽 mRNA 和前强啡肽 mRNA 的表达及中药复方的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2006, 21(4) : 209-212.
- [16] 陈家旭, 杨建新, 赵歆, 等. 慢性束缚应激大鼠下丘脑 β 内啡肽变化及中药复方对其的影响 [J]. *中国医药学报*, 2004, 19(2) : 83-85.
- [17] 陈家旭, 唐已婷. 慢性束缚应激模型大鼠相关脑区前阿黑皮素基因表达的变化及中药复方的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2006, 3(3) : 223-226.
- [18] 陈家旭, 唐已婷. 逍遥散对慢性束缚应激模型大鼠相关脑区 CRF 基因表达的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2004, 20(1) : 71-74.
- [19] 梁媛, 陈家旭, 郭晓玲, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证大鼠边缘系统神经元超微结构的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(5) : 577-581.
- [20] 岳广欣, 王竹风, 张巧丽, 等. AMPA 受体和相关蛋白在束缚应激大鼠相关脑区的表达变化及逍遥散对其影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2008, 24(2) : 129-130.
- [21] 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.
- [22] 敖海清, 徐志伟, 严灿, 等. 柴胡疏肝散及逍遥散对慢性心里应激大鼠血清皮质酮及胃肠激素的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2007, 18(4) : 288-291.
- [23] 陈芝芸, 严茂祥, 项柏康. 肝郁证大鼠血及结肠组织胃肠激素变化的研究 [J]. *中医杂志*, 2003, 44(2) : 131-132.
- (收稿日期: 2010-06-09; 修回日期: 2010-08-04)
- [编辑: 黄 健]

(上接第 871 页)

善和补充。把握复合病机转化论, 有助于认知疾病动态演变规律, 预测疾病传变规律, 从而提高中医治未病的能力; 有助于从整体上高度地概括和诠释古今诸多病机新假说; 基于“复合病机转化论”对指导临床辨证和复法组方应对急难重症具有重要临床意义。

参考文献

- [1] 吴勉华. 传承名老中医学术思想, 重视开展病机学创新性研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2009, 25(5) : 326-329.
- [2] 周学平, 叶放, 周仲瑛. 中医理论传承与创新研究的思路和方法 [J]. *中医杂志*, 2009, 50(2) : 101-103.
- [3] 罗致强. 因湿致病证的临床治疗体会 [J]. *中西医结合杂志*, 1987, 7(11) : 680-681.
- [4] 吕文亮. “湿热致瘀”理论及其临床意义浅探 [J]. *湖北中医学院学报*, 2004, 6(3) : 21.
- [5] 刘昭纯, 马月香. 关于建立“瘀血生风”概念的思考 [J]. *山东中医杂志*, 2001, 20(1) : 5-8.
- [6] 朱虹. 瘀血致燥探析 [J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(4) : 284-286.
- [7] 董汉良. 试谈瘀瘀相关 [J]. *中医杂志*, 1980, 31(9) : 7-10.
- [8] 朱祥麟. 《内经》六淫化风病理学说 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2001, 7(2) : 10-12.
- [9] 匡调元, 戴豪良. 现代中医病理学基础 [M]. 上海: 上海科学普及出版社, 1998: 258.
- [10] 周仲瑛. 中医内科临证备要 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1984: 21-57.
- [11] 周仲瑛. 中医内科急症辨治纲要 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2003, 1(1) : 15-17.
- [12] 颜德馨. 疑难病证诊治心法 [J]. *继续医学教育*, 2007, 21(19) : 32-34.
- [13] 薛珂, 谢鸣. 关于潜在病机理论的探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(11) : 1410-1412.
- [14] 曹洪欣, 黄柄山. 证候动态变化之探讨 [J]. *云南中医杂志*, 1987, 8(3) : 4-7.
- (收稿日期: 2010-04-23; 修回日期: 2010-06-15)
- [编辑: 黄 健]