

· 综 述 ·

脾虚与脑相关性实验研究概况

于海波¹ 王 宁²

(1. 广东省深圳市中医院针灸科, 深圳市福田区福华路 1 号, 518033; 2. 广东省深圳市罗湖区中医院康复分院)

[关键词] 脾虚; 脑; 实验研究

自 1960 年邝安堃研制了首例中医动物模型之后, 各类“证”的动物模型应运而生, 脾虚模型则是其中开展较早, 其研究工作量最多的一种中医动物模型, 是脏腑虚证的代表模型之一。因此, 关于脾虚证的实验研究较多, 研究的方向、方法和途径也是多方面的。现代研究发现, 脾的生理功能不仅仅包括整个消化系统的功能, 而且还涉及自主神经、内分泌、血液及免疫系统等多方面。现就近 10 年来关于脾虚与脑相关性的文献概述如下。

1 脾虚与脑调节免疫功能关系

目前普遍认为, 中医“脾者, 主为卫”、“四季旺不受邪”等论点与免疫系统的功能有密切联系。脾虚免疫功能的变化除了体现在淋巴细胞免疫和红细胞免疫方面之外, 而通过实验研究发现, 脾虚状态下脑内亦有相应指标发生改变, 脾虚与脑调节免疫功能密切相关。李刚等^[1]通过实验研究认为, 脾虚状态下下丘脑细胞核 T3 受体、胸腺细胞核 T3 受体最大结合容量明显降低, 导致甲状腺激素生物效应低下, 经由内分泌免疫调节环路削弱免疫功能, 机体免疫能力下降。旷欲胜等^[2]通过实验研究发现脾虚证大鼠中枢孤啡肽 (OFQ) 表达降低, OFQ 作为一种脑肠肽对肠道免疫功能有调节作用, OFQ 水平的下降, 降低了对其免疫功能的调节, 使细胞免疫调节紊乱, 从而引发了一系列的消化系统疾病及机能低下症状, 导致了脾虚的发生及进一步加重。吕琳等^[3]通过实验发现, 脾虚大鼠 T 淋巴细胞转化率 (LTT) 与下丘脑、血浆 β -EP 之间呈正相关, 与胃窦和小肠 β -EP 呈负相关; 红细胞免疫复合物花环率 (RBC-IC-R) 与下丘脑、血浆 β -EP 之间呈负相关, 与胃窦和小肠 β -EP 之间呈正相关, 表明脾虚大鼠脑—肠轴 β -EP 与细胞免疫功能之间存在相关性。

2 脾虚与脑调节消化功能关系

“脾为后天之本, 气血生化之源”, “脾主运化”, “脾

主升清”。脾的功能被认为与消化存在密切联系, 并认为消化是脾的主要功能。国内外学者^[4-5]通过动物实验表明, 脑内许多区域和核团均参与了胃肠道运动的调节, 主要集中在边缘系统。包括围绕中脑室周围的结构——穹隆、杏仁、扣带回及下丘脑。促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotrophin releasing factor, CRF) 是一种重要的神经肽, 同时具有致抑郁焦虑和增加排便次数生物效应, 蔡淦等^[6]通过实验发现, CRF 抑制胃排空的位点在于下丘脑室旁核和迷走神经背核, 脾虚型大鼠下丘脑 CRF 升高, 并认为此很可能是反应脾虚中枢变化的一个关键“点”。

张万岱等^[7]通过动物实验检测脾虚证下丘脑组织、胃窦黏膜及十二指肠中胃泌素 (Gas)、生长抑素 (SS) 含量的变化规律, 探讨 Gas、SS 与脾虚证发生的关系, 结果显示: 脾虚时, 下丘脑组织、胃窦黏膜及十二指肠中 Gas 均减少, 而 SS 均增多, 提示脾虚时 D 细胞合成分泌功能亢进, 而 G 细胞合成分泌功能减弱, 导致消化功能紊乱。吕琳等^[8]实验表明, 脾虚大鼠脑—肠轴四个部位, 即下丘脑、血浆、胃窦、小肠组织所含的 SS 水平均发生改变。除下丘脑 SS 含量下降外, 其余 3 个部位的 SS 水平均较同期正常水平升高, 说明脾虚时除中枢下丘脑外, 胃窦和小肠组织 SS 的合成和分泌增强, 以致于血浆中的 SS 含量显著升高, 直接或间接导致胃肠功能紊乱。同时亦表明, 脾虚大鼠血浆和下丘脑内 β -EP 的含量显著低于同期正常对照组, 而胃窦和小肠组织 β -EP 水平则明显高于正常对照组。提示脾虚时可能胃、肠组织 β -EP 合成或贮存增多, 释放减少; 下丘脑 β -EP 合成减弱或释放增加, 以致出现消化功能的失调。胆囊收缩素 (CCK) 可使胆囊和胃肠平滑肌兴奋收缩, 同时 CCK 神经也支配小肠和结肠平滑肌, CCK 的中枢效应与机体的摄食有密切关系^[10]。中枢

CCK 以 CCK-8 为主, 占 60%~70%。下丘脑中与摄食有关的脑结构通称摄食中枢, 其中下丘脑外侧区 (lateral hypothalamic area, LHA) 与动物饥饿摄食有关; 下丘脑腹侧核 (ventromedial nucleus of hypothalamus,

VMH)与动物饱食而停止摄食有关,两者在功能上相互拮抗,从而调节动物的摄食活动。研究表明,绵羊脑室内注射 CCK-8 可抑制其进食,而注射抗 CCK-8 血清则可刺激进食,这说明 CCK 在下丘脑的表达可参与“饱食”反应,CCK 受体在迷走神经也有分布,可在迷走反射向上传递多个层面影响饱食感^[11-12]。刘群等^[13]实验结果表明,脾虚模型组下丘脑 CCK-8 含量较正常组明显升高($P<0.05$),脾虚模型组结肠黏膜 CCK-8 含量低于正常组。

3 脾虚与脑学习记忆功能的关系

“脾为气血生化之源”,脾的功能正常才能保证全身各部为完成自身功能需要的精微物质;“脾统血”,脾具有在统摄血液的同时,参与血液的再分配,保证重要脏器得到优先供应。钱会南等^[14]实验研究发现,P 物质(SP)在脾虚大鼠海马 CA1 区、前额叶皮层和下丘脑腹侧的免疫阳性反应物平均光密度均减少,提示脾虚模型大鼠学习记忆能力的下降与脑内 SP 的改变有关。同时实验研究还发现,血管活性肠肽(VIP)在脾虚大鼠海马 CA1 区、前额叶皮层的免疫阳性反应物亦均减少,推测脾虚模型学习记忆能力的下降与脑内 VIP 的改变亦存在相关性。亦有实验证明,血管活性肠肽(VIP)对东莨菪碱诱导的空间识别障碍有改善作用,转基因小鼠脑内 VIP 水平较低,可见学习发生障碍^[15]。钱会南等^[16]从检测脾虚模型大鼠脑内与学习记忆相关的 SS 水平和生长抑素受体 1(SSR1)mRNA 基因表达变化的实验中发现,脾虚模型组大鼠海马 CA1 区、前额叶皮层和下丘脑腹侧核的生长抑素(SS)免疫阳性反应物及 SSR1mRNA 表达阳性反应物显著下降,出现学习记忆能力下降。催产素除影响学习记忆能力外,对脑的发育成熟起着重要作用,哺乳动物出生后早期,体内催产素的浓度增加,可影响动物的行为等生理特性,结果显示,模型组上述脑区催产素受体 mRNA 表达阳性反应物明显升高,进而推测脾虚在影响催产素的基础上改变了大鼠脑记忆功能^[17]。乙酰胆碱(Ach)是中枢广泛存在的神经递质,作用于胆碱能 M 受体。胆碱能 M 受体是突触后膜上一种高脂质的蛋白质,M 受体的兴奋可维持意识清醒及记忆功能;一氧化氮(NO)具有逆信使(retrogrademessenger)作用,在神经系统中主要是参与突触传递长时程增强效应(LTP)的产生和维持,还与突触的可塑性有关^[18]。邓月娥等^[19]在此基础上通过实验证实脾虚可以导致大鼠脑内 Ach、NO 和一氧化氮合酶(NOS)水平明显降低,进而影响大鼠学习和记忆功能。

4 脾虚与脑神经内分泌功能的关系

1977 年 Besedovsky 提出了神经内分泌免疫调节

网络学说^[20],此后,对神经内分泌与免疫功能的关系日益重视。中医学认为,“脾主运化”、“脾主升清”,在运化和升清的过程中,调动了机体神经和内分泌系统功能,突出了脾虚与机体神经内分泌状态密切相关。在此理论基础指导下,通过大量动物实验取得一定成果。下丘脑的主要功能是调控内分泌系统,同时又是大脑皮层下自主神经系统的调控中枢,在控制全身内脏功能方面起着重要作用。夏天等^[21]的实验表明,脾虚时血清三碘甲状腺原氨酸(T3)、四碘甲状腺原氨酸(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)及下丘脑促甲状腺激素释放激素(TRH)、垂体促甲状腺激素刺激激素(TSH)水平显著降低,血清 TRH、TSH 水平显著增高。说明脾虚时下丘脑、垂体以及甲状腺合成、分泌功能明显受损伤。中枢神经系统内有一部分具有分泌功能的细胞,它们兼有神经细胞和内分泌细胞的特性。神经内分泌细胞的发现打破了神经系统和内分泌系统不可逾越的概念。刘芳等^[22]的研究表明,脾虚造模早期下丘脑参与 SS、MOT 和 CCK 合成的神经元均增多,脾虚造模晚期下丘脑参与 SS 和 MOT 合成的神经元数减少,而参与 CCK 合成的神经元增多,说明脾虚可以导致神经内分泌功能紊乱。在正常生理状态下,肾上腺分泌的糖皮质激素(GC)对下丘脑—垂体—肾上腺轴有负反馈抑制作用,但在慢性应激条件下,作为应激反应引爆激素的下丘脑促肾上腺皮质激素释放素(CRH)分泌过多,过量的 CRH 进一步导致垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)的分泌增多,最终造成 GC 分泌过多,过量的 GC 使下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA)轴的负反馈机制失调,导致下丘脑 CRH、垂体 ACTH、肾上腺 GC 持续升高,表现为 HPA 轴功能持续亢进^[23]。HPA 轴功能的异常可以引起机体出现抑郁症、学习和记忆障碍、应激性精神紊乱、免疫力低下等等多系统的功能紊乱。李艳彦等^[24]采用束缚加饮食失节和运动疲劳的复合方法处理大鼠 3 周,发现复制 3 周的脾虚模型大鼠肾上腺重量显著减轻,下丘脑 CRH、血浆 ACTH、皮质酮(CORT)均显著降低,提示该法复制的肝郁脾虚证模型大鼠的 HPA 轴呈功能减低状态。CRF 被认为是行为、神经内分泌、自主调节、免疫以及内脏对应激广泛反应的关键介质。蔡淦等^[6]实验证明,脾虚所致下丘脑 CRF 升高的趋势值得关注,分析可能的原因是:①脾虚导致免疫紊乱和损伤,免疫早期因子 IL-1、IL-6 等直接激动 CRF 分泌^[25];②位于杏仁中央核的 CRF 核周体发出神经末梢到脑干旁核、终纹床核及中央交叉区,三者又依次发出神经末梢到室旁核(PVN)的小细胞部,因而影响神经内分泌和自主功能^[26]。

5 小结

综合近年来报道,脾虚证通过影响大脑相关区域功能改变,进而影响神经内分泌系统、免疫系统、代谢系统、消化等多系统器官功能以及学习记忆功能等,说明脾虚和脑之间存在多重相互影响关系。体现了“脾者主为卫”、“脾主运化”及“脾为气血生化之源”等理论观点,为中医学脏腑学说提供了一定的科学依据,但纵观这些研究内容,仍存在以下问题:①模型制订标准尚不统一,目前关于构建脾虚模型的方法很多,即使是同一种方法也存在剂量不同的差异,而这些方法之间又缺少相应的统一的客观指标;②目前实验研究多集中在单个指标的观察,或数个孤立指标的描述,缺乏相互指标之间相关性的研究,进而探讨脾虚证的“链式反应”回归中医整体观念的基础理论上;③目前的实验研究多集中在化学反应方面,缺少相应形态学研究。因此,对于脾虚证的研究,确立统一模型还是目前亟待解决的问题,只有如此才能使脾虚证相关研究具有可比性,否则相互研究之间就缺少比较的基线;其次,关于脾虚状态下的形态学改变报道相对较少,应该具有研究空间;另外,在指标与指标之间,应该串联出线,最终构成局部和整体之间的结合,这样才不违背中医实验的初衷,证明中医的整体观念及其用现代的语言描述其科学性;从而寻求脾虚证诊断和治疗的敏感而特异性的指标,将有助于中医临床的诊断和辨证论治。

参考文献

- [1] 李刚,夏天,王宗仁,等.大鼠脾虚证与血清甲状腺激素及下丘脑、胸腺细胞核 T3 受体关系[J].安徽中医学院学报,2001,20(2):37-40.
- [2] 旷欲胜,邱根全,刘佚,等.脾虚证大鼠侧脑室注射孤啡肽对细胞免疫功能的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2007,28(6):658-661.
- [3] 吕琳,陈永红,肖国有,等.脾虚大鼠脑-肠轴-EP 与免疫功能相关性研究[J].湖北中医学院学报,2001,3(4):36-37.
- [4] Bermans J, Munakata J, Naliboff B D, et al. Gender differences in regional brain response to visceral Pressure in IBS Patients[J]. Eur J Pain, 2000, 4(2):157-172.
- [5] Yuan YZ, Tao RJ, Xu B, et al. Functional brain imaging in irritable bowel syndrome with rectal balloon-distention by using fMR[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(6):1356-1360.
- [6] 蔡淦,张玉喜,刘群,等.肝郁证、脾虚证、肝郁脾虚证下丘脑、蓝斑 CRF 含量变化研究[J].上海中医药杂志,2006,40(8):1-3.
- [7] 张万岱,姚永莉,宋于刚.实验脾虚证组织中胃泌素及生长抑素含量变化及其意义[J].现代消化病及内镜杂志,1998,3(4):31-33.
- [8] 吕琳,肖国有,陈永红,等.壮医药电灸对脾虚大鼠脑-肠轴生长抑素的影响[J].中国民族医药杂志,2001,7(4):7-9.
- [9] 吕琳,陈永红,李延,等.壮医药电灸对脾虚大鼠脑-肠轴 β -内啡肽的影响[J].现代中西医结合杂志,2001,10(22):2142-2144.
- [10] 朱金照,陈东风,冷恩仁.胃肠肽在胃肠运动调节中的作用[J].世界华人消化杂志,1999,7(8):687-688.
- [11] 韩济生.神经科学纲要[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1993:85.
- [12] Deschenes RJ, Haun RS, Funckes CL, et al. A gene encoding rat cholecystokinin: isolation, nucleotide sequence, and promoter activity[J]. J Biol Chem, 1985; 260(2):1280-1286.
- [13] 刘群,蔡淦,脾虚证大鼠下丘脑及肠组织生长抑素和胆囊收缩素-8 含量的变化[J].中西医结合学报,2007,5(5):555-558.
- [14] 钱会南,许红,沈丽波.健脾与补肾对脾虚模型大鼠学习记忆及脑内 P 物质、血管活性肠肽的影响[J].中国中医药信息杂志,2007,14(1):36-38.
- [15] Yamaguchi Y, Kobavashi H. Effects of vasoactive intestinal peptide (VIP) on scopolamine-induced amnesia in the rat[J]. Neuropeptides, 1994, 26(3):153-158.
- [16] 钱会南,王乐,胡雪琴,等.健脾与补肾对脾虚模型大鼠脑内生长抑素水平和受体基因表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2007,14(11):23-24.
- [17] 钱会南,王乐,胡雪琴,等.脾虚大鼠脑内催产素受体基因表达变化及归脾汤的影响[J].中国临床康复,2006,10(47):62-65.
- [18] 孙久荣.脑科学导论[M].北京:北京大学出版社,2001:311.
- [19] 邓月娥,纪立金.脾虚大鼠脑神经生化指标变化的实验研究[J].福建中医学院学报,2006,16(2):49-51.
- [20] Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions[J]. J Clin Exp Immunol, 1977, 27(1):1-3.
- [21] 夏天,李刚,王宗仁,等.脾虚大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的变化[J].安徽中医学院学报,2001,20(4):42-45.
- [22] 刘芳,任平,李月彩,等.实验性脾虚大鼠下丘脑 SS、MOT、CCK 样免疫反应神经元的变化[J].中医药学刊,2003,21(12):2005,2017.
- [23] 王子梅. ACTH 激素分泌调节新进展[J].国外医学内分泌学分册,1994,14(4):171-174.
- [24] 李艳彦,谢鸣,陈禹,等.肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质的变化[J].现代生物医学进展,2006,6(4):10-15.
- [25] Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, et al. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6; Relation to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. Endocrinology, 1993, 133(6):2523-2529.
- [26] Gray TS, Bingaman FW. The amygdala: corticotropin-releasing factor, steroids, and stress[J]. Crit Rev Neurobiol, 1996, 10(2):155-168.

(收稿日期:2009-12-18)

[编辑:李巍]