

从脑肠互动角度探讨脾主运化的物质基础与科学内涵

马祥雪¹, 王凤云², 符俊杰³, 唐旭东^{2*}

(1. 北京中医药大学研究生院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院; 3. 北京中医医院顺义医院)

摘要 基于经典中医理论及现有科学研究发现, 脑肠互动学说与“脾主运化”理论存在广泛且深刻的联系。试从脾主运化的理论内涵、脾主运化的表现形式、脑肠互动与脾主运化的内在联系以及健脾类方药对脑肠互动的干预作用等角度进行探讨, 以揭示“脾主运化”的物质基础与科学内涵。

关键词 脾主运化; 脾虚证; 升清降浊; 脑肠互动; 脑肠肽

藏象学说是中医的核心理论之一, 而脾作为后天之本, 其生理功能的现代科学本质一直是众学者研究的热点。脾主运化是脾最为重要的生理功能, 而病理状态下, 无论是脾运失健还是脾化失司, 都会出现一系列的临床表现, 如纳呆、腹胀、便溏、眩晕乏力, 甚则脏器脱垂等。同时科学研究发现, 无论在脾虚证的患者身上亦或在脾虚证的动物模型上, 都存在脑肠互动的异常, 即脑肠肽的分泌异常^[1-2], 那么脾主运化的生理功能与机体脑肠互动、脑肠肽的正常分泌有何内在的联系? 健脾类方药是否对脑肠互动及脑肠肽分泌具有调控作用? 本文将在中医经典理论的基础上结合现代科学研究成果, 从脑肠互动角度对脾主运化的物质基础与科学内涵作探讨。

1 脾主运化的理论内涵

《类经》曰“脾主运化, 胃司受纳, 通主水谷”。《康熙字典》对“运”和“化”的解释为: 运者“行之不息也”, “转输也”; 化者“天地阴阳运行, 自有而无, 自无而有, 万物生息则为化”。因此, 运化可以理解为物质的运行、输布、生成及变化等。故脾主运化的过程包含了“脾主运”和“脾主化”这两个既相互联系又相互包含的过程^[3]。《素问·经脉别论》曰“食入于胃, 散精于肝, ……饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气

散精, ……合于四时五脏阴阳, 揆度以为常也。”由此可以看出, 水谷和水液既是脾主运化功能得以发挥的物质基础, 又是脾主运化的对象。也就是说, 如果没有饮食水谷水液的补充, 脾无法实现其化生及转输精微或糟粕物质的生理功能, 而饮食水谷水液及经脾化生的精微物质或糟粕又需要经脾的转输布散周身或排出体外, 从而保证机体各项生理机能的正常。综上, 在胃主受纳腐熟功能的基础上, 完整的脾主运化功能应该包括对饮食水谷和水液的消化, 对精微物质的吸收、输布、气化, 以及对代谢废物的转输等功能。

2 升清降浊是脾主运化的表现形式

与脾主运化的丰富内涵相对应, 对升清降浊的理解应包括对清浊和对气机升降运动两方面的认识。《素问·阴阳应象大论》曰“清阳出上窍, 浊阴出下窍; 清阳发腠理, 浊阴走五脏; 清阳实四肢, 浊阴归六腑。”清浊是一对相对的概念, 清指饮食水谷经脾运化而成的精微物质, 浊则指糟粕等代谢废物。此外, 若将脾所化生的精微物质按照其质地轻重划分, 质地轻清者如卫气阳气为“清”, 敷布周身主司卫外, 而精血阴精等质地浓稠者则为“浊”, 主滋养濡润。《素问·六微旨大论》曰: “出入废则神机化灭, 升降息则气立孤危”; “……是以升降出入, 无器不有”。意在表明无论是自然万物还是人的存在皆须依赖气的升降运动。脾与胃同居中焦, 成为气机升降之枢纽。脾与胃燥湿相济, 升降相因, 通过升清降浊, 将精微物质布散周身, 将糟粕排出体外, 从而确保机体正常生活

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2013CB531703); 国家自然科学基金(81173209)

* 通讯作者: txdl@sina.com

动。若脾胃升降浊之功能出现异常,则精微物质不能够荣养上下,而糟粕物质不能排出体外,就会产生疾病,导致各种临床症状的出现。正如《素问·阴阳应象大论》所言“清气在下,则生飧泄;浊气在上,则生胀。”因此,升降清浊是脾主运化的重要表现形式。

3 脑肠互动与脾主运化的内在联系

3.1 脑肠互动与脑肠肽

脑肠互动是指胃肠道与中枢神经系统之间相互联系、相互作用的关系。当视觉、嗅觉等外源性信息或情感、思维等内感性信息刺激中枢神经系统时,通过其传出神经,胃肠道的感觉、运动和分泌功能就会受到影响;而内脏感受(如疼痛等)通过肠神经系统也会影响中枢神经系统感知、情绪和行为。脑-肠之间的联系是通过一些神经递质或肽类激素传递于中枢神经系统和肠神经系统间及胃肠效应细胞间实现的,这些神经递质不但存在于肠神经系统,同时存在于中枢神经系统,称为脑肠肽,能够调节胃肠运动、分泌及吸收。在目前已发现的 60 余种脑肠肽中,较为明确的兴奋性神经递质有组胺、5-羟色胺、P 物质、降钙素原相关肽、促肾上腺皮质激素释放因子等,抑制性递质有胆囊收缩素、一氧化氮、血管活性肠肽等^[9]。

3.2 脑肠互动与脾主运化

《素问·宣明五气》曰“心藏神,肺藏魄,肝藏魂,脾藏意,肾藏志。”意属五神之一,但与神、魂、魄不同,意虽与先天禀赋有关,但其记忆、情绪、思维的功能主要依靠后天水谷的充养实现。《灵枢·本神》曰“脾藏营,营舍意,脾气虚,则四肢不用,五脏不安,实则腹胀,经溲不利。”“营”指营阴、营血,来源于脾所运化的水谷精气,又为“意”寄居之所,脾主运化功能正常,气血方能正常生化,营阴才能充盈,而意才有所寄居,从而产生正常的情志活动。在病理情况下,情志因素会影响脾主运化的功能。若忧思太过,日久则伤脾,导致其运化功能失司,进而出现脾气困结于中焦,如陈言在《三因极一病证方论》中将此论述为“思伤脾,气留不行,积聚在中脘,不得饮食,腹胀满,四肢怠惰,故经曰日思则气结”。

应激是因应激源刺激产生的由非特异性的心理或生理反应表现出的一种身心紧张状态,通常是由于外界环境对机体的刺激与机体自身应对适应能力

的不平衡所致。机体的应激机制参与了许多疾病的发生发展和转归,而神经内分泌免疫调节网络参与机体抵御应激反应,通过多种神经递质、神经肽、激素以及免疫因子所介导,维持机体内环境及生理功能的平衡和稳定。具体而言,长期应激状态或精神刺激可导致神经内分泌免疫调节功能失常,可表现为脑肠互动、脑肠肽分泌的异常,进而产生诸如内脏感觉高敏、胃肠动力障碍等,出现多种相关胃肠功能紊乱的临床表现,如消化不良、早饱、腹胀或腹部不适,甚则便秘、泄泻等。而通过调节相关的神经递质、神经肽类物质的释放可以恢复机体神经内分泌网络的功能,使机体恢复稳态。

以临床常见的功能性消化不良(FD)为例,其主要症状表现为餐后饱胀不适、早饱、上腹痛或上腹部烧灼感等,并且缺乏能够解释上述症状的器质性改变。研究显示,急性或持续存在的心理社会应激可诱发或加重 FD 症状或影响治疗效果^[9]。脑肠互动异常和脑肠肽紊乱参与 FD 的发病机制,在生理状态下,机体几乎感知不到食物摄入和吸收的过程,只有当饥饿、疼痛等信号到达一定强度需要机体做出行为应答时才能为机体所感知^[9];病理状态下,当外周信号扩大或是感知神经回路发生异常,胃肠的神经内分泌系统则会出现异常,进而影响胃肠激素分泌及胃肠动力的改变,从而导致摄食行为异常、体重减轻以及进餐相关症状的产生^[7-8]。另外,在大脑中,内脏疼痛相关的内感知信息需要接受感知神经回路的调节和整合,当系统功能异常或脑肠肽等神经递质异常时,某些生理性的刺激就会被感知为疼痛或不悦感,进而引起慢性内脏痛及不适感^[9-10]。FD 属中医学“胃脘痛”“痞满”范畴,常由饮食不节、情志失调或脾胃虚弱所致,一项关于 FD 中医证候分布的横断面研究^[11]显示,餐后饱胀感以脾胃气虚证及脾虚气滞证多见,早饱在脾胃气虚证最为显著。无论是饮食不节损伤脾气,亦或思虑忧思伤脾,脾虚气滞或脾胃气虚都建立在脾主运化、升降清浊功能失常的基础上。由此可见,无论是应激引起脑肠互动异常、脑肠肽分泌紊乱,还是忧思思虑伤脾,脾失健运、脾化失司,均会产生 FD 早饱、上腹饱胀不适的症状,区别就在于现代科学与中医基础理论对 FD 症状出现的原因的解释不同。

由上述分析可见,机体脑肠互动发生的机制及脑肠互动对机体产生的影响,与脾主运化功能及“脾藏营,营舍意”的情志活动之间存在着深刻而

广泛的内在联系。

3.3 脑肠肽与升降浊

与脑肠互动和脾主运化存在内在联系相对应, 脑肠肽的正常分泌与脾胃升降浊的生理功能亦是密不可分。如同升降浊是脾主运化的表现形式, 脑肠肽的正常分泌与分布亦是规律脑肠互动的表现形式。脑肠肽具有调节胃肠运动、分泌、吸收等作用, 与《医述·杂证汇参》中所提到的“五脏中皆有脾气, 而脾胃中, 亦皆有五脏之气, 此其互为相使, 有可分而不可分者在焉”在维持正常机体机能方面存在内在一致性。因此, 可以认为脑肠肽的分泌主要靠后天脾的化生转输, 换句话说, 脑肠肽也许可以认为是脾化生转输的精微物质中的一类, 并随气机的升降运动分布于脑肠等部位。

4 脑肠互动异常可能是“脾失健运”的切入点

脑肠肽的分泌与分布是脑肠互动的表现形式, 在调节胃肠道及某些全身性生理功能与病理变化中起着重要作用, 如胃泌素 (GAS)、生长抑素 (SS)、胆囊收缩素 (CCK) 等。

吴德坤等^[1]采用慢性束缚应激叠加过度疲劳和饮食失调的方法建立脾虚大鼠模型, 并给予健脾方药四君子汤灌胃, 以蒸馏水灌胃为对照, 采用酶联免疫分析法检测大鼠血清及胃组织中 GAS、CCK、SS 水平, 发现脾虚证模型大鼠血清中 GAS、CCK 及胃组织中 GAS 水平均明显低于对照组, 而胃组织中 CCK、SS 水平均明显高于对照组。治疗组大鼠血清中 GAS、CCK、SS 及胃组织中 GAS 水平均明显高于对照组, 而胃组织中 CCK、SS 水平均明显低于对照组。实验中脾虚组大鼠的脑肠肽物质分布恰与《素问·脉要精微论》中所提到的“应太过, 不足为精; 应不足, 有余为消”表现相似, 提示脾虚病理状态下 GAS、CCK、SS 输布存在异常。四君子汤是临床治疗脾虚的常用药物, 可通过神经-内分泌免疫调节环路来健脾益气, GAS、CCK、SS 参与机体脾虚证的发生, 而通过健脾方药四君子汤对其分泌的调节可达到恢复脾主运化功能的目的。

宋红等^[12]以饥饿、游泳力竭叠加大黄灌肠复合造模法造出脾气虚证模型大鼠, 予加味黄芪建中汤与生理盐水灌胃对照, 用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 方法检测加味黄芪建中汤对大鼠胃窦 GAS mRNA 表达的影响。结果发现, 上调 GAS mRNA 表达可能是加味黄芪建中汤治疗脾气虚证的

机制之一。GAS 主要分布于胃窦部和十二指肠近端, 由 G 细胞分泌, 具有刺激胃酸、胃蛋白酶及胰酶分泌的功能, 可以促进胃肠运动, 通过提高幽门泵活动, 使幽门进一步扩张而促使胃排空, 同时还有直接刺激胃肠平滑肌收缩的作用。实验结果显示, 脾虚大鼠血清中 GAS 含量降低, 胃窦内 GAS mRNA 表达减少, 予加味黄芪建中汤治疗后, 血清 GAS 水平升高, 胃窦 GAS mRNA 表达增强, 脾虚证候减轻。由此可见, 胃泌素的分泌与脾虚证密切相关, 而恢复 GAS 分泌可以恢复中医理论所讲的脾主运化、升降浊的功能。

刘越洋等^[1]探讨 SS 与脾虚证发生的关系, 采用过劳叠加饮食失节的方法建立脾虚证大鼠模型, 观察其外观行为学改变及血清和胃黏膜组织中 SS 的含量。结果发现, 脾虚证模型大鼠饮水、进食量减少, 体质量增长缓慢, 毛色泽枯黄略呈竖立状, 粪便稀软发黄不成形, 困倦懒动等, 血清及胃黏膜中 SS 增高。模型大鼠外观及行为学的改变符合脾虚证的证候特征, 结合血清及组织中脑肠肽的变化, 可以推断 SS 含量的增多可能是脾虚证发生的主要机制。SS 在人体内分布广泛, 以胃肠及脑组织含量最多, 对消化系统的调节作用主要体现在抑制胃肠运动; 通过抑制胃酸、胃蛋白酶分泌, 减慢胃排空以控制酸性食糜排入十二指肠的速度, 同时抑制胆汁及小肠液的分泌。SS 含量升高导致胃排空延迟, 消化机能减弱, 进而出现脾失健运所致的脾虚气滞、脾胃气虚的相关症状, 如早饱、餐后饱胀不适、纳呆等。多种脑肠肽及胃肠激素参与胃肠运动及消化液的分泌, 因此, 可将其作为研究脾虚或脾不运化的物质基础和切入点。

由上述分析可见, 脾虚时存在着脑肠肽分泌水平的紊乱, 脾虚失运所引起的消化功能活动及全身某些功能的紊乱与脑肠肽分泌失调有关。同时健脾类方药对脑肠肽的分泌有重要调节作用, 因此, 我们认为, 脑肠互动可以作为研究“脾主运化”实质的切入点。

5 小结

“脾主运化”是复杂的中医学理论, 也是涉及多个脏腑多个系统的生理过程, 随着生活方式和饮食习惯的改变, 以“脾虚运化失司”为主要特征的疾病逐渐增多, 并涉及心血管、内分泌、消化等多个系统, 因此, 探索并深化对“脾主运化”这一中医经典理论的科学认识就显得尤为重要。本文

从脾主运化及其表现形式“升清降浊”的中医理论内涵,脾主运化功能与脑肠互动、脑肠肽的内在联系,脾虚证患者或动物模型的脑肠肽改变及健脾类方药对其的干预作用等角度进行探讨,试图从脑肠互动、脑肠肽的角度揭示“脾主运化”的物质基础,发现脑肠互动、脑肠肽确实与“脾主运化”存在广泛而深刻的联系。可以说,探索“脾主运化”的物质基础与科学内涵的现实意义主要体现在以下 3 点: 1) 使脾主运化这一抽象的中医理论及生理过程具体化、客观化,从而增强基础理论在临床及科学实践中的指导意义; 2) 评价疾病预后及转归,除相关症状评价指标外,还应包括评价证候转归的指标,那么如何客观评价证候及其转归,确实需要找到证候存在的客观指标; 3) 在中药治疗疾病和新药研发的过程中,找到中医药经典理论的客观基础有助于发现并阐释其药理学机制及其作用的靶点,从而为进一步的研究和推广奠定基础。综上,脑肠互动或许能够作为研究“脾主运化”的切入点,值得进一步的深入研究。

参考文献

- [1] 吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 等. 脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素 GAS、CCK、SS 变化及中药干预效果 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(11): 1791-1795.
- [2] 刘越洋, 黄雅慧. 血和胃黏膜中 SS、EGF、NO 含量与脾虚证的关系实验研究 [J]. 山东中医杂志, 2011, 30(4): 258-259.
- [3] 刘毅, 冯晓桃, 王文健. “脾主运化”理论再认识 “脾主运”与“脾主化”之辨析 [J]. 中医杂志, 2011, 52(15): 1264-1266.
- [4] 史瑞瑞, 王晶. 脑肠肽与肠易激综合征相关性研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(8): 1747-1750.
- [5] VAN OUDENHOVE L, DEMYTTENAERE K, TACK J, et al. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004, 18(4): 663-680.
- [6] VAN OUDENHOVE L, AZIZ Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(3): 158-167.
- [7] BERTHOUD HR, MORRISON C. The brain, appetite, and obesity [J]. Annu Rev Psychol, 2008, 59: 55-92.
- [8] KAYE WH, FUDGE JL, PAULUS M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa [J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(8): 573-584.
- [9] WIECH K, PLONER M, TRACEY I. Neurocognitive aspects of pain perception [J]. Trends Cogn Sci, 2008, 12(8): 306-313.
- [10] WIECH K, TRACEY I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms [J]. Neuroimage, 2009, 47(3): 987-994.
- [11] 黄铭涵, 黄健, 陈琴, 等. 功能性消化不良中医证型与心理因素的相关性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(10): 1041-1044.
- [12] 宋红, 郑小伟, 王颖, 等. 加味黄芪建中汤对脾气虚证大鼠胃泌素基因表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(2): 121-124.

Discussion on Material Basis and Scientific Connotation of Spleen Governing Transportation and Transformation from the Aspect of Brain-gut Interaction

MA Xiangxue¹, WANG Fengyun², FU Junjie³, TANG Xudong²

(1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Shunyi Hospital of Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Based on classical Chinese medicine theory and available scientific findings, the authors think that there is extensive and deep connection between brain-gut interaction theory and “spleen governing transportation and transformation” theory. This paper reveals the material basis and scientific connotation of “spleen governing transportation and transformation” from the aspects of theoretical connotation and pattern of manifestation of spleen governing transportation and transformation, inherent relationship between brain-gut interaction and spleen governing transportation and transformation, as well as intervention effect of herbs and prescriptions of strengthening spleen on brain-gut interaction, etc.

Keywords spleen governing transportation and transformation; syndrome of spleen deficiency; ascending clear and descending turbidity; brain-gut interaction; braingut peptide

(收稿日期: 2015 - 08 - 22; 修回日期: 2015 - 10 - 26)

编辑: 黄 健