

从心理应激理论探讨中医肝主疏泄功能的研究思考

田蕾 吴昊 韦昱 郑敏 赵燕

(北京中医药大学基础医学院中医诊断系,北京,100029)

摘要 基于中医基础理论及其相关的研究进展,结合现代心理应激理论,探讨中医肝主疏泄功能的相关理论,并提出相关研究的思考。通过对心理应激理论与肝主疏泄功能及其近年相关的研究进展的整理归纳,认为心理应激理论与中医的肝主疏泄功能是密切相关的,从中医角度来看,中医的肝主疏泄功能在机体调节心理应机中起到了决定性的作用,从而对今后从心理应激理论探讨中医肝主疏泄功能的研究提出了思考与展望。

关键词 心理应激;肝主疏泄;研究思考

Research Idea of Liver Controls Dispersion from the Perspective of Psychological Stress

Tian Lei, Wu Hao, Wei Yu, Zheng Min, Zhao Yan

(Department of TCM Diagnosis, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Based on the basic theory of traditional Chinese medicine (TCM) and its research progresses and combined modern theory of psychological stress to explore the TCM theory: liver controls dispersion and put forward the research idea. Through concluding and analyzing the researches on psychological stress and liver controls dispersion, this paper regards that psychological pressure has a close relationship with the theory liver controls dispersion. Viewing from TC, perspective, the function of liver has play a critical role in regulating psychological pressure. This provides a new idea fro the TCM theory that liver controls dispersion.

Key Words Psychological stress; Liver controlls dispersion; Research idea

中图分类号:R241;R395.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.068

心理应激是指机体在通过认识、评价进而意识到应激原所造成的威胁时所产生的心理与生理功能改变的过程^[1]。随着当今社会的飞速发展,人们所要面临的社会竞争日趋激烈,需要承担的生活与工作的压力也日渐增多,随之需要面对更多的心理应激。

心理应激在正常范围内是机体的一种自我保护性的生理反应,此时机体的代谢增强,需要消耗更多的能量,以供应机体来适应情绪与周围环境的改变。但持续时间过长、程度过于剧烈的应激则会损害机体的适应能力,进而导致心身症状。

因此心理应激已经逐渐成为一些现代疾病的主要病因,特别是心身类疾病,根据 WHO 的统计,在 10 种导致社会沉重负担的疾病当中,心理(精神)疾病就占据了 4 种。不仅如此,由于人们长期处在紧张、焦虑的状态中,冠心病、高血压、糖尿病以及癌症等也已经成为常见病、多发病,它们被统称为“心身疾病”是当今危害人类健康最严重的一类疾病^[2]。基于这种现状,加强对心理应激相关机制的研究以

及对心理应激的防治已经成为当今医学的一个重要而紧迫的任务。

中医学中虽然没有“心理应激”这一概念,但是中医的藏象学说和七情学说很早就认识到了不良的环境或者精神刺激与人的疾病有着十分密切的联系。有关情志因素的调控中医将其归入“肝主疏泄”的功能之中,由此可以考虑从心理应激角度开展有关肝主疏泄调畅情志功能的现代研究。

1 从心理应激角度研究肝主疏泄的理论探讨

肝主疏泄是中医肝藏象理论的主要内容。疏,即疏通、舒畅、畅达;泄,即宣泄、宣散、升发。在中医文献中,“疏泄”一词最早见于《黄帝内经》,《素问·五常政大论》云:“发生之纪,是谓启陈,土疏泄,苍气达,阳和布美,阴气乃随,生气淳化,万物以荣”。肝主疏泄的功能便是指肝脏具有维持全身气机的疏通畅达,进而促进人体精血津液的运行输布,协调脾胃之气的升降转输、胆汁的分泌排泄、调节女子的行经排卵与男子的排精以及调畅精神情志等作用。

中医理论认为,肝主疏泄的机制是调畅气机^[3]。

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(编号:2011CB505101);国家自然科学基金项目——基于情绪诱发实验构建人体肝郁状态模型及肝调畅情志与中枢自主网络的相关性研究(编号:81373771);北京中医药大学科研创新团队项目(编号:2011-CXTD-08)

作者简介:田蕾(1989.03—),女,硕士研究生,研究方向:主要从事中医证候的规范化、标准化研究,E-mail:tianlei1949@sina.com

通信作者:赵燕(1977.11—),女,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中医证候的规范化、标准化研究,E-mail:yanzh3232@126.com

换言之,肝主疏泄是以调畅气机为最根本,其他的作用是在调畅气机的基础上派生。气机,是指气的升降出入运动,是中医对脏腑功能的高度概括。而中医理论认为情志异常致病首先会影响机体气的运动,如《素问·阴阳应象大论》云:“百病生于气也,怒则气上,喜则气缓,悲则气消,恐则气下,……惊则气乱,……思则气结。”当机体的气机发生异常的变化时,便影响着人体气、血、津液正常的生化与输布,进而影响脏腑的正常功能。

正常的生理状态下,肝脏的疏泄功能正常,肝气疏通条达,既不抑郁也不亢奋,此时人体能较好地协调自身的精神情志活动,表现为情志愉悦,理智明了,思维敏捷,气和志达。若肝脏的疏泄功能失调,则易导致机体的精神情志活动异常。肝失疏泄主要表现为疏泄太过与疏泄不及2个方面。一方面,疏泄太过,则多表现为面红目赤、头胀头晕、烦躁易怒等。另一方面疏泄不及,则多表现为忧愁思虑,抑郁寡欢等。故《柳州医话》曰:“七情之病,皆由肝起。”同时,情志活动的异常也会对肝脏的疏泄功能造成重要的影响,两者之间常常互为因果,肝失疏泄而引起的情志异常,称为因郁致病,情志异常所导致的肝失疏泄,称为因病致郁^[3]。

中医病因学说中的情志致病范畴包含了现代医学的病理性心理应激的概念。应激的概念最早是由加拿大内分泌生理学家 H. Selye 提出,他在实验研究中发现,当动物处于极端或有害的环境刺激下,如冷、热、疲劳或饥饿等,机体的循环、呼吸、消化及体温调节等生命系统的活动会远远超出其正常的生理范围,严重的甚至可处于濒死状态,则此时外部刺激对机体的需求远远超过了机体的适应能力。他将这种现象称作“对需求的非特异性反应”,并从医学的角度首次提出了著名的“应激学说”^[4]。

随着应激学说的发展,心理应激研究也逐渐得到了飞速发展,自从 1977 年 Besedovsky 正式提出“免疫-神经内分泌网络”的假说以来,大量研究也已经证实,心理应激的调节核心是神经内分泌-免疫调节网络。在应激状态下,中枢神经系统是通过对下丘脑-垂体-靶腺轴、外周交感神经以及副交感神经系统对淋巴组织和免疫器官产生调控作用^[5]。机体的应激系统是由位于中枢的神经指挥系统和外周的效应器官与功能组成,其中中枢神经系统以下丘脑和海马为主,外周效应器官则是在下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴和传出交感-肾上腺髓质系统以及副交感系统的协同作用下完成^[6]。心理应激反

应发生时,最显著特征就是下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)被激活,并由此导致大量的 GC 分泌。董秋安^[7]等研究“恐惧”情绪的应激对于大鼠内分泌与免疫系统的影响,发现恐惧情绪可以通过激活 HPA 轴,升高 ACTH 与 CORT 的水平来调控应激水平,同时恐惧应激也可以升高 IL-8 的水平,从而抑制机体的免疫功能。马学萍^[8]等通过实验研究发现慢性应激可以引起大鼠海马皮质酮的显著升高,减少海马组织中的 BDNF 表达,从而导致抑郁发生。严灿^[9]以立式束缚等作为应激原制作应激反应大鼠模型,观察到应激大鼠血浆中的 CORT、ACTH 以及下丘脑的 CRH 含量均明显升高,提示应激使大鼠的 HPA 兴奋性增强,同时发现大鼠脾淋巴细胞的增殖反应下降,提示束缚激怒应激引起了细胞免疫功能低下,并认为血浆中的 CORT 上升可能是导致细胞免疫功能受到抑制的主因。

而近些年来对于肝实质及其相关证候的研究也发现肝主疏泄的功能与神经、下丘脑以及内分泌免疫网络的调节功能有着十分密切的关系。陈淑娇等^[10]通过监测 PPS 肝郁证大鼠外周与中枢海马的雌激素、雌激素受体以及神经递质的变化,证实了 PPS 肝郁证与神经递质表达的变化相关,进一步明确了 PPS 肝郁病理和 $Ca^{2+}/CaMKII$ 通路之间的关系,并证实了 PPS 肝郁证和神经内分泌网路之间的关系。李艳^[11]等通过实验研究发现“肝主疏泄”的生理调控机制可能与调节应激状态下导致的 HPA 功能亢进有关,并认为与“肝主疏泄”关系密切的中枢部位是下丘脑。张惠云^[12]等发现肝气郁证的模型大鼠下丘脑中的 E、DA、5-HT 水平升高明显,NE 水平明显下降,提示了肝气郁证与下丘脑中的 NE、E、DA、5-HT 等指标关系密切。

通过上述有关肝主疏泄与心理应激机制的研究,不难发现不良的心理应激是通过破坏神经-内分泌-免疫网络的平衡协调而导致疾病,然而肝的疏泄功能也是与中枢、下丘脑以及内分泌免疫网络的调节有着十分密切的关系,因而从心理应激与肝主疏泄的作用机制来看两者的关系紧密,因此我们可以考虑从心理应激角度来开展肝主疏泄的研究。

2 从心理应激角度研究肝主疏泄功能的实验研究

从心理应激理论来探讨肝主疏泄功能的实验研究,主要围绕着心理应激状态下运用疏肝药物的干预实验展开。

胡海燕等^[13]通过观察疏肝解郁药物四逆散对于慢性应激抑郁模型大鼠的干预实验发现,四逆散

可以改善因慢性心理应激所造成的海马神经干细胞的增值与分化,并认为肝主疏泄功能可以加速海马神经干细胞的增值,在一定程度上逆转慢性心理应激所造成的海马损伤。

富文俊等^[14]观察研究发现,疏肝方剂逍遥散可以通过降低因慢性心理应激所造成的大鼠的下丘脑室旁核区 CRHmRNA 表达损伤,恢复 HPA 轴的功能,减少慢性应激对海马区造成的损伤。另有研究^[15]也观察发现加减逍遥散不仅可以提高 2 型糖尿病小鼠的胰岛素的敏感性,减轻胰岛素抵抗,还可以对抗慢性心理应激造成的 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗。

吕红伟^[16]等运用不可预知性躯体刺激的方法构建了心理应激大鼠模型,并通过柴胡疏肝散来研究疏肝理气法对于应激性胃溃疡大鼠的血浆、胃、以及生长抑素等的干预作用,发现柴胡疏肝散可能通过神经内分泌网络来调节胃溃疡大鼠中枢与外周的脑肠肽激素水平,恢复机体的动态平衡,从而达到修复溃疡,标本兼治的目的。

通过以上有关中药干预应激状态的实验研究发现,运用具有疏肝解郁作用的中药复方对心理应激状态下的动物模型进行干预,具有疏肝作用的方剂均能显著的改善因慢性应激所导致的各相关指标的水平的异常,从而改善了因慢性应激所造成的病理性的症状,提高了动物模型的抗应激的水平,进而反证了心理应激与中医肝主疏泄功能的密切关系。

3 从心理应激理论探讨肝主疏泄功能的临床研究

3.1 健康人群研究 詹向红等以健康的在校大学生为被试对象通过情绪诱发和情绪调节的动态加工实验范式,观测其愤怒情志调节的机体生理反应,发现愤怒能更大程度激活 HPA 轴与自主神经,使机体处于更高水平的生理唤醒,并提出调控肝主疏泄的部位可能在大脑。

唐利龙等^[17]也以健康学生作为被试者,分别在 4 个节气(冬至、春分、夏至、秋分)对被试者进行青少年生活事件量表(用于评价应激的强度与频度)和躯体状况调查表进行调查,发现生活事件总的应激强度及其各因子和躯体状况存在着明显的相关性,健康的适应因子除在春分外均对被试者的躯体状况有明显的影 响,因此研究认为这可能与“肝应春”相关,肝调节并舒畅了机体全身的气机,从而使机体可以很好的适应外界环境的变化。

3.2 疾病人群研究 张琼^[18]等通过研究辨证分型为肝郁气滞证与非肝郁气滞证的乳腺增生患者的心

理应激生活事件评分改变,得出乳腺增生病患者属肝郁气滞证的患者较多,生活事件评分随着肝郁气滞程度的加重而升高,提示肝郁气滞证和情绪因素密切相关,并认为生活事件的评分可作为临床判断肝郁气滞证候分级的客观指标,为临床诊治提供客观依据。

薛亮^[19]等通过横断面研究探索心理应激对于绝经前后诸证心、身症状造成的影响,探索不同中医证型的女性患者心理应激与心身症状,发现不良的心理应激可以大大的加重绝经前后诸证的心理症状,并通过调查发现绝经前后诸证的多个中医证型中,肾虚肝郁证的负面生活事件的数量和消极应对方式显著高于其他证型,肾虚肝郁证的心理症状也明显严重于其他证型。

4 分析与展望

在心身健康日渐受到关注的今天,心理与健康的关系的重要性更加凸显,目前国内关于心理应激的相关机制研究已经逐渐开展起来,并取得一定进展,本文从心理应激角度探讨肝主疏泄功能,概括分析一些前人的研究成果并提出关于此研究方向的思路与展望。

通过心理应激与肝主疏泄的理论探讨、及相关的动物实验研究和临床流行病学研究,发现现代医学关于心理应激的理论不断地印证和完善了中医藏象理论关于肝主疏泄功能的论述,从心理应激角度研究中医藏象以及其相关的病因病机,不仅符合中医传统的整体观,而且也应用了现代医学模式,具有很好的理论价值与现实意义。

以上研究进展分析可知从心理应激理论探讨中医肝主疏泄,往往主要围绕着疾病的某个特定阶段的表现与机制进行研究,然而对其动态的变化过程研究较少,疾病是一个动态演变的过程,因此,在今后的研究中应引起一定的重视。另外,从心理应激理论研究中医肝主疏泄功能的动物实验研究大多针对于疏肝药物对心理应激动物模型的干预或是监测动物模型在心理应激与肝失疏泄情况下微观指标的改变。然而研究心理应激机制与肝主疏泄功能的重点应该放在临床,由于动物与人的生理特点还存在很多相异之处,针对人体所进行的研究结果更具有参考价值,有更大的临床意义,因而应加大采用临床流行病学的研究方法对处于心理应激状态下的人群进行属于中医肝病证候的调查研究,从而寻找中医肝病证候在心理应激人群中的分布规律,并借助更多的实验室的微观指标的监测进一步揭示中医肝病

证候形成的病因病机及物质基础,从而丰富和发展中医的病因病机制论与肝主疏泄理论,并为今后中医证候的标准化、客观化和规范化研究提供可靠依据,进而使中医临床辨证及用药更具准确性。

从心理应激研究肝主疏泄功能的实验研究以疏肝药物对心理应激动物模型的干预为主已展开了大量的实验研究,就此应带动和丰富中药复方的药理研究和其在临床中的规范化应用,结合动物实验的研究成果和临床的治疗成果,将进一步揭示调肝方药的作用机制,从而为中药新药的发展和研制提供坚实的理论基础。

另外,近年随着功能磁共振成像与分子生物学技术的迅速发展,其在神经科学与情绪心理学领域已经得到应用,中枢神经递质与它们的相关受体,以及其合成与代谢相关的酶基因多态性,脑功能活动状态和脏腑功能与情绪之间的相互关系将成为今后研究的前沿与热点。

参考文献

[1]李婷,朱婉儿,姜乾金,等.心理应激的生物机制研究进展[J].中国行为医学科学.2005,14(9):862-864.

[2]张颖,顾瑜琦.医学基础心理学[M].北京:中国医药科技出版社,2006:1-2.

[3]李德新.中医基础理论讲稿[M].北京:人民卫生出版社,2008:126-129.

[4]李心天,岳文浩,顾瑜琦.当代中国医学心理学[M].北京:科学出版社,2005:429-430.

[5]胡素敏.肝主疏泄与心理应激的理论探讨[J].江西中医药,2003,34(2):12-13.

[6]史亚飞.调肝治法方药抗心理应激损伤的部分神经免疫学机制研

究[D].广州:广州中医药大学,2007:3-4.

[7]董秋安,刘晓伟.恐惧应激大鼠血 ACTH、CORT、IL-2、IL-8 的含量变化[J].分子诊断与治疗杂志,2013,5(3):173-176.

[8]马学萍,安书成.慢性应激性抑郁发生中海马糖皮质激素对 BD-NF 的影响[J].陕西师范大学学报:自然科学版,2013,41(6):56-62.

[9]严灿,王剑,邓中炎,等.调肝方药对束缚应激大鼠神经内分泌免疫功能调节作用[J].中国病理生理杂志.2000,16(6):560-562.

[10]陈淑娇.围绝经期综合征肝郁病理特征及生物学机制研究[D].福州:福建中医药大学,2013:42-45.

[11]李艳.从心理应激探讨“肝主疏泄”的中枢神经生物学机制[D].广州:广州中医药大学,2002:3-4.

[12]张惠云,乔明琦,孙丽,等.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.

[13]胡海燕.调肝治法影响慢性应激大鼠海马神经干细胞分化机制的研究[D].广州:广州中医药大学,2015:29-68.

[14]富文俊,敖海清,孙琪,等.逍遥散对慢性应激损伤大鼠促肾上腺皮质激素释放激素表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,19(17):216-218.

[15]朱艳芳.加减逍遥散影响慢性心理应激 T2DM 小鼠 IR 机制的研究[D].广州:广州中医药大学,2013:555-557.

[16]吕红伟.柴胡疏肝散对大鼠胃溃疡的干预作用及机制研究[D].广州:南方医科大学,2012:9-35.

[17]唐利龙,邓华亮,赵勇,等.健康大学生生活事件与躯体健康状况的关系研究[J].世界中医药,2013,8(2):117-121.

[18]张琼,陈家旭,于震,等.乳腺增生肝病郁气滞证心理应激生活事件的研究[J]中国中西医结合杂志,2007,27(6):509.

[19]薛亮.生活事件及心理应激对绝经前后诸证心身症状影响的研究[D].广州:广州中医药大学,2012:12-46.

(2015-10-31 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 1904 页)

[11]王忻.龙胆泻肝汤加减治疗单纯疱疹病毒性角膜炎临床观察[J].中医临床杂志,2010,22(6):468-469.

[12]周谋,范钦翔.龙胆泻肝汤加减治疗带状疱疹性角膜炎的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2014,7(10):37-42.

[13]王炜,蔡雪婷,孙利,等.龙胆泻肝汤加减治疗带状疱疹性角膜炎[J].中国中医眼科杂志,2010,20(2):107-109.

[14]杜诚,余其智.中西医结合治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效观察[J].浙江中医药大学学报,2008,32(4):475-479.

[15]齐翠英.中药为主治疗病毒性角膜炎疗效观察[J].河南中医杂志,2002,22(4):45-48.

[16]单志岩,王炜.加减龙胆泻肝汤治疗眼部带状疱疹[J].包头医学杂志,2003,27(4):33-35.

[17]隆习军.中西医结合治疗单纯疱疹性角膜炎 56 例总结[J].湖南中医杂志,2003,19(3):14-16.

[18]张愈延,陈根云.复发性单纯疱疹性角膜炎中西医结合治疗的疗效分析[J].井冈山大学学报,2010,31(1):106-109.

[19]邓中甲.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2003:107-108.

[20]姜雨辰,纪凯,刘桂霞.新制柴连汤治疗单纯疱疹性角膜炎的系统评价与 Meta 分析[J].中国中医眼科杂志.2014,24(6):413-416.

(2015-09-18 收稿 责任编辑:张文婷)