

管窥肝郁证的现代研究

★ 徐元雯 (天津中医药大学 2000 级七年制 天津 300193)

摘要:通过搜集有关微观指标与肝郁证相关性研究文献,探讨其与现代医学神经内分泌系统、免疫系统、消化系统的关系,总结中医肝郁证的现代研究概况。

关键词:肝郁证;神经内分泌系统;神经递质;消化系统;免疫系统;综述

中图分类号:R 241.6 **文献标识码:**A

肝郁证即肝气郁结证,乃因情志不舒、气机郁滞所致心情抑郁、情绪不宁、胸胁闷胀或易怒善哭为特征的一类临床病证。目前,肝郁证的研究多借鉴现代医学的理论、方法和手段,通过某些微观指标对肝郁证进行描述,“肝郁”作为对一大类心身功能失调病证的描述,是临床最常见的证候之一,如车氏等^[1]研究属脏腑辨证的 9 524 份病例中,肝郁相关证候占 16.58%。心理社会因素的致病性日益受到重视,肝郁正在成为探究的焦点。

肝气疏泄能协助、调节、控制各脏之气的运行,又能调畅有形之血,对机体内的气、血、精、水起着调节、控制的特殊作用。研究表明,肝主疏泄,与神经系统调节、核酸代谢、内分泌激素的代谢、激素的灭活作用、抗毒解毒功能、血液的贮藏和血量的调节等有关^[2]。可知肝郁是神经-内分泌-免疫网络(NEI)失调的结果,这从另一角度佐证了肝主疏泄的整体调控功能。肝郁状态由一系列相关证候组成。

1 神经内分泌系统

1.1 神经系统 “一有怫郁,诸病生焉。”(《丹溪心法·六郁》)肝郁证的发生机理与机体自主神经系统功能状态有十分密切之关系。现已确认,自主神经功能失调是肝郁证病人出现情绪改变、心血管系统症状、消化功能不良、机体内分泌和代谢功能失调以及电解质平衡紊乱的主要原因之一。肝郁气滞是神经症的重要成因,神经症表现为一系列神志活动异常症状。陈青红等^[3]对肝郁证患者的植物神经功能状态、情绪状态进行评估,结果表明与非肝郁证和健康对照组比较,有显著性差异($P > 0.05$);情绪状态评定结果,肝郁证患者的 SAS 与 SDS 量表总标准分值高于常模,与非肝郁证和健康对照组比较有显著差异($P < 0.05$)。结论:肝郁证患者有可能同时表现出焦虑和抑郁的异常情绪,但以抑郁表现更为明显。1988 年李凤文对肝郁患者进行了 5-HT 含量测定。细胞免疫功能多项实验指标的观察结果为:肝郁是高级神经活动紊乱而表现的一组证候群,情

志异常伴 5-HT 升高是主要病因。

1.2 神经递质 儿茶酚胺包括肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)。儿茶酚胺水平与肝郁证的关系是近几年肝郁证实质研究最令人关注的内容。先前研究发现尿儿茶酚胺在肝郁化火的病人中有明显的增加,且证实肝气郁结证患者血浆 NE、E 含量有较大变化,偏烦躁型 NE、E 含量显著高于偏抑郁型和中间型,偏抑郁型显著低于中间型及健康人组,而肝郁脾虚证测定值则低于肝郁证组和健康人组。此外,一些研究通过测定中枢 NE 的主要代谢产物 3-甲氧-4-羟基苯乙硫脂盐(MHPG-SO₄)来判定中枢 NE 的含量,结果证实,肝郁证患者尿 MHPG-SO₄ 较健康人显著降低,表明肝郁证患者中枢 NE 含量明显下降。鲁氏等^[4]用钳夹鼠尾激怒法复制肝郁证动物模型,检测了正常、模型及造模后给予柴胡疏肝散的大鼠脑干 NE、5-HT、DA 及离体阴茎组织 NE 含量,并进行交配试验观察性行为变化,结果模型组大鼠脑干 NE、5-HT 及阴茎 NE 含量明显升高,给药后有不同程度降低,交配试验模型组大鼠爬背潜伏期缩短,次数增加,但插入、射精潜伏期延长、次数减少,插入与爬背次数比值下降,给药后有不同程度恢复,均有明显的统计学意义。表明肝郁证模型动物性行为改变与中枢及外周单胺类神经递质的紊乱有关,在中枢神经系统中 DA 起着调控情绪的作用。毛氏等^[5]观察到,在各种递质中 DA 的变化最为显著,并在肝郁证的形成中起着重要的促发作用。

1.3 内分泌 王希浩^[6]等选用有正常性周期的雌性大鼠,采用须氏等夹尾刺激法,造成肝郁模型,发现在激怒状态下,大鼠直立,相互撕咬,呈现暴怒情绪变化,并出现食量下降,性周期紊乱,连续给予刺激的第 7 天,雌性大鼠血清 FSH、LH、E₂、P 水平下降,T 水平升高,与正常对照组比较,均有显著性差异。提示在激怒状态下,雌性大鼠的垂体和卵巢功

能显著低落, T 水平升高, 这是导致性周期紊乱、性腺轴功能低下的直接原因。有学者发现, 肝郁型月经病患者血清 PRL 水平升高, E_2 水平相对偏高^[7]。但也有学者提出相反结论, 认为精神刺激, 可使 GnRH 脉冲分泌减少, 垂体分泌 FSH、LH 功能下降, 造成卵巢功能低落, E_2 、P 分泌不足^[8]。这可能与不同形式的刺激可以导致不同的情志改变, 以及刺激时间的长短, 造成生殖内分泌呈现出多样化改变有关。

2 消化系统

肝主疏泄和脾主运化之功能密切相关, 肝属木, 脾属土, 肝脾之间具有相克关系。若肝疏泄太过, 肝强凌弱, 横逆脾土; 或疏泄不及, 木不疏土, 土壅失运, 均可导致脾失健运。故肝气郁结常出现消化系统的临床征象。通过客观的胃电图检测可见, 慢性胃病脾虚兼肝郁患者胃窦部波较低、胃收缩功能及排空能力下降。陈泽奇^[9]采用放射免疫法测定了辨证属肝气郁结证神经衰弱证、乳癖证、慢性胃炎、胆囊炎等 54 例患者的血浆 L-ENK、ANP 含量, 均显著低于健康人, 而 AVP 含量显著高于健康人。肖氏等^[10]检测了肝郁脾虚病人血浆 NE、E 及尿木糖排泄率并与健康人进行对比, 结果表明肝郁脾虚证组血浆 NE、E 及尿木糖排泄率均显著低于健康对照组, 并有明显差异。毛氏^[11]观察了肝郁证大鼠模型血浆胃动素、血清胃泌素变化, 结果表明可在一定程度上反映胃肠运动状态的血浆胃动素显著持续升高, 提示郁怒伤肝, 木不疏土, 导致机体释放调节功能紊乱, 脾胃运化失常。其血清胃泌素水平明显低于正常, 说明肝郁确实是引发脾虚的重要原因。

3 免疫系统

研究发现肝郁证患者细胞免疫功能下降, 并认为肝的主体功能应当包括现代医学的免疫系统功能。赵氏等^[12]检测了肝郁证动物模型溶血素、脾淋巴细胞转化率、白细胞介素 2 等指标, 发现肝郁证模型鼠有明显的免疫功能低下, 因而认为其是肝郁证的重要发病环节。彭氏等^[13]对正常大鼠进行二乙基亚硝胺(DEN)诱发肝癌后, 发现脾 T 淋巴细胞转化增殖能力明显下降, 在整个实验过程中均处于较低水平, 与正常对照组比较有极显著差异, 同时对 DEN 诱发肝癌大鼠施加肝郁脾虚刺激后, 大鼠 T 淋巴细胞增殖能力较单纯诱癌组又有明显降低, 提示肝郁脾虚因素能加重实验性肝癌的发生发展过程。王济^[14]观察肝郁脾虚因素对 S_{180} 荷瘤小鼠肿瘤生长和 T 细胞免疫功能的影响。结果表明肝郁脾虚

因素可明显增加 S_{180} 荷瘤小鼠肿瘤重量 ($P < 0.01$), 降低荷瘤小鼠脾 T 淋巴细胞增殖和产生 IL2 和 IFN γ 的能力 ($P < 0.01$), 并可使小鼠胸腺指数明显降低 ($P < 0.01$)。说明肝郁脾虚因素可加重抑制荷瘤小鼠的细胞免疫功能, 对肿瘤生长有促进作用。

4 述评与展望

迄今为止, 中医对肝郁证进行了大量有价值的探索性研究工作, 但尚存在着一些不容忽视的问题, 须在以后的研究加以解决。关于肝郁证本质探讨。数十年来, 中医对肝郁证本质的研究从未间断过, 对设想可能成为肝郁证本质的许多物质如激素、cAMP、cGMP、神经递质、微量元素等进行了大量研究, 仅观察到与肝郁证本质有关的现象, 但未能明确阐释肝郁证的本质。在研究中仍然存在着选取的一般指标项目较多, 而特异性、敏感性高的指标相对较少的现状, 其中不少指标在不同证型之间有类似的改变, 因而临床无鉴别价值, 如血液流变学指标, 其异常既可见于肝郁证之本证又可出现于肝郁证之标证。故在今后的研究中, 应选取灵敏性、特异性均高的指标, 进行多重比较研究, 找出真正诊断为肝郁证所特有的筛选指标。

参考文献

- [1] 车桂燕, 李巍, 黄炳山, 等. 肝郁气滞证发病学及病因学探讨[J]. 黑龙江中医药, 1989, (5): 8~12
- [2] 张同贵. 祖国医学“肝本质”初探[J]. 福建中医药, 1989, (6): 18
- [3] 陈青红, 陈家旭, 徐洪雁, 等. 肝郁证植物神经功能与情绪状态的评估[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(6): 65~68
- [4] 鲁明, 温建余, 祝丽霞, 等. 肝郁证大鼠单胺类神经递质变化与行为关系的实验研究[J]. 中国男科学杂志, 2002, 16(3): 205~208
- [5] 毛海燕, 叶林, 叶向荣. 肝郁证大鼠中枢神经递质变化的观察[J]. 福建中医药, 2002, 33(2): 17~18
- [6] 王希浩, 黄保民, 张关亭, 等. 激怒雌性大鼠内分泌的改变及中药的干预作用[J]. 四川中医, 2003, 21(5): 9~10
- [7] 王希浩, 贾可夫, 何玉凤. 从内分泌学探讨肝郁证月经病理机制[J]. 实用中西医结合杂志, 1995, 12: 757~758
- [8] 李谓纪, 于传鑫. 实用妇科内分泌学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1997. 49~50
- [9] 陈泽奇. 肝气郁结证患者血浆 L-ENK AVP ANP 含量分析[J]. 湖南中医学院学报, 1997, 17(3): 37
- [10] 肖桂林, 金益强, 鄢东红, 等. 肝郁脾虚证实验诊断指标的研究[J]. 湖南中医学院学报, 1998, 18(2): 4~5
- [11] 毛海燕. 肝郁证大鼠肝线粒体膜流动性、血浆胃动素及血清胃泌素的变化及意义[J]. 福建中医药, 2003, 34(3): 42~44
- [12] 赵益业, 刘承才. 肝郁证的免疫学探讨[J]. 山东中医药大学学报, 1997, 21(1): 28~32
- [13] 彭桂英, 顾立刚, 王庆国, 等. 肝郁脾虚因素刺激 DEN 诱发肝癌大鼠免疫功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(6): 34~37
- [14] 赵益业, 刘承才. 肝郁证的免疫学探讨[J]. 山东中医药大学学报, 1997, 21(1): 28~32

(收稿日期: 2006-11-21)