

脑调控机制研究进展及临床实践 与中医脏象理论创新*

黄 燕**, 孙景波, 华 荣, 程 骁, 邓敏贞

(广东省中医院中医脑病学重点学科 广州 510120)

摘 要:中医脏象理论是中医基础理论的核心理论之一,主要是以阴阳五行学说为基础进行阐释的,而阴阳五行学说有其固有的局限性和不合理成分。发展中医脏象理论,要充分吸收现代科学技术发展成果,使中医脏象理论不断完善和提高。脑为元神之府,调控五脏六腑之功能,平衡阴阳,协调气血津液运行。虽然中医传统脏象理论认为,心为君主之官,对五脏六腑的生理功能起主宰作用。但在科学技术已经高度发展的今天,应该重新审视这一理论,梳理和发展中医脏象理论,使其更好地与当代科学发展成果相结合,更好地指导中医临床实践。

关键词:脏象理论 神经-内分泌-免疫网络 脑髓 动脉粥样硬化 精准医学

doi:10.11842/wst.2018.06.006

中图分类号:R223.1

文献标识码:A

在中医脏象理论体系中,脑为奇恒之腑,脑由髓汇集而成,故名“髓海”,为元神之府,是生命之主宰。脑散动觉之气,调控脏腑之功能,统辖四肢百骸,开窍于五官九窍。脑之经脉为督脉,统帅诸阳。脑为发令之官,髓为传令之使,督脉通贯脑髓,脑通过督脉连输五脏,调控五脏六腑之功能,平衡阴阳,协调气血津液运行^[1]。虽然中医传统脏象理论认为,心为君主之官,对五脏六腑的生理功能起主宰作用。但在科学技术已经高度发展的今天,应该重新审视这一理论,梳理和发展中医脏象理论,使其更好地与当代科学发展成果相结合,更好地指导临床实践。

1 神经-内分泌-免疫网络是脑对脏腑调控作用的重要途径:

1.1 神经-内分泌-免疫网络

近年来越来越多的研究证实,神经系统通过其广

泛的外周神经突触及其分泌的神经递质和众多的内分泌激素,甚至还有神经细胞分泌的细胞因子,共同调控着免疫系统的功能;而免疫系统通过免疫细胞产生的多种细胞因子和激素样物质反馈作用于神经内分泌系统,各系统的细胞表面都有相关受体接受对方传来的各种信息沟通与联系。“神经-内分泌-免疫网络”(NEI网络)的提出从分子水平上整合了机体最重要的三大功能系统的相互调节关系,从而为以微观分子的活动来认识机体整体功能提供了一个有启发意义的模式。NEI网络的提出,说明西医学在注重微观局部研究的同时,也逐步走向对机体整体调控的探讨,该网络不仅揭示三大功能系统各自内部分别存在着极其严密和精细的调节机制,同时将三者有机结合起来,使其功能活动在时间和空间上严密协调,相互制约,整合三大功能系统成为协调统一的调控网络,并且阐明了三大系统相互联系的生物学基础,为从分子水平上认识生命运作的整体性提供了有意义的新的研究模式。可见,NEI网络的提出与发展打破了传统西医学还原论的束

收稿日期:2018-05-02

修回日期:2018-06-02

* 广州市科创委重点项目(201508020050):脑卒中高危因素与中医体质及脂蛋白(a)的相关性研究,负责人:黄燕;广东省科技厅广东省科技计划项目(2014A020221032):基于数据挖掘和深度访谈的刘茂才名老中医辨治眩晕学术思想研究,负责人:孙景波。

** 通讯作者:黄燕,教授,博士生导师,广东省中医院中医脑病学重点学科学术带头人,主要研究方向:急性脑血管病中医药防治研究。

缚,与传统中医学提倡的整体系统生命观可谓不谋而合,殊途同归^[2]。

1.2 藏象学说与NEI网络

中医所谓脏腑是超结构的人体功能子系统,是对人体生理功能、病理变化、病证现象的整体概括,每一脏腑都是物质与功能的统一,涉及多个系统组织的部分结构和功能。每一脏既在神经、内分泌、免疫等系统内有所划分和交叉,通过系统内的结构联系产生功能的相互作用,同时又通过系统间共有的递质、激素、细胞因子等信息物质传递,对人体各系统、器官细胞进行多层次地相互调节和整合。

中医藏象学说是通过对人体生理、病理现象的观察,研究人体各个脏腑的生理功能、病理变化及其相互关系的学说。藏象学说以五脏为中心,脏与其对应的腑形成表里关系,五脏又与形体诸窍联结成一个整体。藏象学说中的脏腑,不单纯是一个解剖学概念,更重要的是概括了人体某一系统的生理和病理学概念。藏象学说中一个脏腑的生理功能,可能包含着现代解剖生理学中几个脏器的生理功能,而现代解剖生理学中的一个脏器的生理功能,亦可能分散在藏象学说的某几个脏腑的生理功能之中。五脏生理功能之间的平衡协调,是维持机体内在环境相对恒定的重要环节^[3]。同时,通过五脏与形体诸窍的联系、五脏与精神情志活动的关系,来沟通体内外环境之间的联系,维系着体内外环境之间的相对平衡协调。

五脏之间各种生理功能活动的相互依存、相互制约和相互协调平衡,主要是以阴阳五行学说的理论为基础来进行阐释的。五脏的生理功能,虽然各有专司,但心脏的生理功能是起着主宰作用。心为神之居、血之主,脉之宗,在五行属火,起着主宰生命活动的作用,故《素问·灵兰秘典论》曰:“心者,君主之官也,神明出焉”。神有广义和狭义之分。广义的神,是指整个人体生命活动的外在表现。狭义的神,即是心所主之神志,是指人的精神、意识、思维活动。人的精神、意识和思维活动不仅是人体生理功能的重要组成部分,又能影响整个人体各方面生理功能的协调平衡。

人的精神、意识和思维活动,是大脑的生理功能,即大脑对外界事物的反映,这在《内经》等文献中已有所记载。但在中医学脏象中则将人的精神、意识、思维活动不仅归属于五脏,而且主要归属于心的生理功能。藏象学说认为人的精神情志和意识思维活动,与五脏的生理活动具有密切的关系。由于五脏的生理活

动能够统率全身整体的生理功能,所以认为大脑的生理功能正常,有赖于五脏生理功能的平衡协调。五脏的功能活动异常,则大脑的精神情志和意识思维活动也必受其影响。反之,精神情志和意识思维活动的失常,也势必反作用于五脏,从而影响五脏的生理功能。因此,《素问·宣明五气篇》中所说的:“心藏神、肺藏魄、肝藏魂、脾藏意、肾藏志”,并不是不认识大脑的生理功能,而是进一步把人的精神意识和思维活动加以科学的分类,探讨其与各脏生理活动的关系。

2 肝藏象学说与NEI网络

肝脏最核心的功能就是肝主疏泄,它是调畅全身气机,推动血和津液运行的一个重要环节。肝主疏泄这一功能实际上就是NEI网络调节功能的具体体现。肝的疏泄功能主要表现在以下三个方面:

2.1 调畅气机

气机,即气的升降出入运动。机体的脏腑,经络、器官等的活动,全赖于气的升降出入运动。肝的疏泄功能正常,则气机调畅,气血和调,经络通利,脏腑、器官等的活动也就正常和谐(这也就是交感副交感内脏自主神经和神经内分泌功能调节正常的内稳态)。

2.2 调畅情志

正常的情志活动,主要依赖于气血的运常运行,情志异常对机体生理活动的重要影响,也在于干扰正常的气血运行。肝的疏泄功能正常,则气机调畅,气血和调,心情就易于升朗;肝的疏泄功能减退,则肝气郁结,心情易于抑郁,稍受刺激,即抑郁难解;肝的升泄太过,阳气升腾而上,则心情易于急躁,稍有刺激,即易于发怒,这是肝的疏泄功能对情志的影响。反之,在反复的持久的情志异常情况下,亦会影响肝的疏泄功能,而导致肝气郁结,或升泄太过的病理变化(这是高级神经功能的活动表现)。肝脏象研究取得重要发现:肝主疏泄,调畅情志的功能由脑内相关脑区功能活动来实现;肝疏泄失常所致经前期综合征肝气逆证、肝气郁证患者相关脑区功能活动显著改变。这一重要发现为“肝主疏泄的功能通过脑内相关脑区功能调控而实现”的科学假说提供充分科学证据^[4]。

2.3 促进脾胃的运化功能

脾胃的运化功能正常与否的一个极重要环节,是脾的升清与胃的降浊之间是否协调平衡,而肝的疏泄功能,又和脾胃的升降密切相关。肝的疏泄功能正常,是脾胃正常升降的一个重要条件(胃肠神经功能调节)。

肝脏象理论中很大一部分涉及中枢神经系统功能,所以发展肝脏象理论要在中医阴阳五行理论、脏象理论、气血津液理论及病机理论指导下,重点梳理和发展肝与脑、髓、骨、脉、胆等奇恒之腑的功能联系和病理影响理论。奇恒之腑理论是中医脏象理论系统中最不成熟的一块,很难融入阴阳五行系统,不能很好地用阴阳五行理论解释奇恒之腑相互之间的生理功能联系和病理变化影响^[5]。需要发展这些理论,途径有两条,一是从中医理论出发,联系现代科学技术发展成果,完善肝脏象系统,特别是肝脏象与奇恒之腑的关系理论;二是从临床出发,总结临床中出现的奇恒之腑功能异常出现的病证及其治疗效应反馈,提炼升华为理论体系^[6]。

3 脑调控脏腑经脉气血理论对血脉病防治的指导意义

我们在临床实践中,从脑调控脏腑经脉气血理论出发,指导血脉病的防治,取得了较好的临床疗效。又在临床实践中,不断总结、梳理和提高脑调控脏腑经脉气血理论,达到理论与实践的相互促进和提高。

3.1 从奇恒之腑-脉角度理解血脉病

血脉病是指气血运行发生异常,进而出现脉中血液运行阻滞、血脉闭塞引起的一系列疾病。相当于现代医学的动脉硬化性疾病包括冠心病、脑血管病、肾血管病等。脉是运行血液的通道,其生理功能在于运行血液至全身脏腑组织并发挥营养代谢作用,约束血行,反映全身信息。所谓“脉者血之府”。当脉的生理功能失调时,即会产生病理变化。实证由病邪壅阻或气血不畅而致;虚证多为脉气虚陷,气血不足而成,往往局部会出现不仁、不用等痿废现象,即气血不能荣于经脉。在人体虽有心、脑、周围血管之不同,但作为奇恒之腑的“脉”却是独立而统一的脏器,其发病时有共性之处,共同的发病机制、共同的病理机制。

3.2 从脑调控脏腑功能角度防治血脉病

血脉病这类疾病均是供应上述脏器的血管发生了粥样硬化和局部阻塞而导致心脏或大脑器官病变,以现代医学角度分析,动脉粥样硬化是血管性疾病核心问题,动脉粥样硬化的病机演变与血脉病类似,所以动脉粥样硬化性疾病属于血脉病范畴。传统中医观点认为,心脑血管病为血脉瘀滞之病,或气滞血瘀,或气虚血瘀,或痰浊瘀血互阻等等,治疗上多从行气、益气、化痰、活血祛瘀等法治疗,忽视了脑对脏腑的调控作用,和对气血运行的调节作用。脑散动觉之气,从而感知

脏腑经脉之功能状态,感知阴阳平衡状态,感知气血津液之运行状态。根据脏腑经脉功能状态和气血津液运行状态进行调控,根据阴阳相互消长之状态调节阴阳平衡。所以,脑调控心主血脉、肺朝百脉、肝疏泄藏血、脾运化统血、肾开合藏精之功能,保持气血津液运行正常。所以血脉病治疗必须调节脑髓功能,使其调控脏腑功能、调节气血津液运行功能正常,才能达到预期的治疗目的^[7]。我们从“九五”、“十五”和“十五后期”连续三次主持急性脑血管病中医药防治的国家科技攻关项目研究,在急性脑血管病中医药防治方案研究中我们发现,通腑醒神治法效果非常明显,并且该治法独立于辩证论治之外,任何证型均适用^[8]。这引起我们思考,通腑醒神治法是通过NEI网络对脏腑的调控而发挥作用的。是通过肝调畅气机,使腑气得通,气血逆乱得平,痰浊壅塞得通,三焦运转恢复正常。如果还是拘泥于中医理论和辩证论治思路,就不会取得满意的临床疗效。所以我们在脑调控机制研究成果的启发下,通过长期临床实践,感悟到中医理论需要创新以满足临床发展的需求^[9]。

3.3 脑调控血脉病的作用机制研究

我们前期研究证实痰瘀互结病机贯穿心脑血管病的始终,“痰瘀互结,痹塞脉道”是缺血性心脑血管病的核心病机。痰瘀即是病理产物,也是致病因素,两者往往相互胶结,相兼为病,终致痰瘀互阻、脑髓脉络不通之病变。罹患心脑血管病之人多年逾四旬,阴气自半,加上岭南痰湿之邪,形成因虚致实、因实致虚的恶性循环,最终导致本虚标实之证。且本逾虚而标逾实、标逾实而本逾虚,出现气虚、阳虚、痰瘀等因素兼挟为患,导致心脑血管痰阻血瘀、脑髓失养、神机失用。以此临床应用益气活血化痰通络法作为血脉病的治疗大法效果良好。但是益气活血化痰通络法治疗脑血管病的作用机制是怎样呢?众所周知血-脑及血-脑脊液屏障有一道天然屏障称之为血脑屏障(blood brain barrier, BBB),BBB对于进入大脑的物质,发挥着严格的选择性透过的作用,有效地保证血液与脑组织液间的物质交换能够健康有序地进行,并凭借这一功能保持着大脑内环境的稳定,维持脑组织正常生理功能和神经系统的正常生理活动。BBB的动态结构在血脉病(如卒中)会发生改变,当发生卒中或缺血时,脑内皮细胞的功能破坏,紧密连接丧失,孔窗增多,脑微血管变薄,基质蛋白和受体的数量显著下降。星形胶质细胞终足膨胀变大,丧失与血管之间的联系。血管管腔漏出液体,蛋白

和细胞。小胶质细胞被激活,并向血管延伸,而周细胞则离开血管。白细胞通过整合素依赖过程移出内皮性脑微血管,并通过基质金属蛋白依赖过程移出实质脑微血管。我们的研究显示益气活血化痰通络法能通过血脑屏障,保护溶栓后血管内皮细胞紧密连接的完整性、减少炎症细胞-中性粒细胞的聚集,从而减少急性脑梗塞小鼠溶栓后出血转化,其作用机制可能是通过调控 ECM 代谢及炎症细胞的浸润调控系统 MMP/TIMPs,发挥对血脑屏障的保护作用,维持颅内环境的稳定性。同时发现不但可以显著降低溶栓后血脑屏障的通透性,而且很好地保护了紧密连接相关蛋白 ZO-1 和 Occludin。同时我们发现益气活血化痰通络治疗脑血管病的靶点主要集中在抗氧化,抗炎,抗细胞凋亡,保护内皮细胞功能减轻内皮细胞损伤,抑制胶质细胞反应性,改善血脑屏障损伤等等方面^[10-12]。

4 精准医学与中医理论创新契机

4.1 精准医学与中医体质和证候

提出精准医学概念的目的就是要进行个体化治疗,它的理论核心就是人体之间存在着基因多态性,由于基因多态性的存在,就会有些人容易得肿瘤、有些人容易患心脑血管病、有些人天生长寿、有些人天生羸弱。这就是中医的体质和证候概念,所以中医提倡辨证论治,同病可以异治,异病可以同治,本质上就是基于基因多态性的理论。基因多态性使患相同疾病的人出现不同证候特征,也可使患不同疾病的人出现相同证候特征;基因多态性影响个体对药物的反应性质和作用敏感性,所以必须个体化治疗。基因测序、靶向治疗等前沿技术在心脑血管病等慢性病领域的应用,正推动着慢性病防控由群体水平向个体水平、分子水平、基因水平发展^[13]。所以精准医学概念的提出对中医发展是一个契机,中医很早就有这些理念,只是这些理念太超前,与之同时代的科学技术水平无法提供理论升华的平台。由于当代科学技术发展,为这一理念提供了可以充分发挥的平台,才使得中医证候、体质、辨证论治理论得到飞速发展的契机。

我们认为,虽然精准医学概念的提出,为中医理论发展提供了一个良好的契机,但也不能一哄而上,大家都去炒这一概念,而实际沉下去进行研究的甚少。要做好顶层设计,集团军作战,协同攻关,现代基因技术发展宣告了一个人、几个人单打独斗式进行科学研究的终结,协同攻关,甚至是全球合作才能完成诸

如基因测序等超大工作量、超级复杂的科研工作。

4.2 从精准医学角度研究中医证候的突破口

精准医学在中医药领域研究可瞄准目前影响人类健康最大的疾患,而现代医学治疗手段效果不佳,中医药有明显疗效优势的疾病入手,如心脑血管疾病、自身免疫性疾病等等,从这些疾病的最主要证候入手,这些证候特征要鲜明,和其它证候有明显的区别。通过基因检测与传统检查项目共同进行这些疾病高危人群筛选、疾病风险评估、疾病预防和预后评估等。通过生物大数据的分析,获得个体或人群的遗传健康信息,精准筛选出疾病高危人群和疾病风险因素,为患者提供个性化预防和治疗方案,指导心脑血管病等慢性病的早期干预和预后评估。

例如,我们根据既往的临床研究发现,脑肠肽 CCK-8 是中枢神经系统中含量最高的神经递质之一,广泛存在于人和动物的中枢神经系统和胃肠道,是一种典型的脑肠肽,在中枢神经系统,可拮抗谷氨酸的神经毒性。脑血管病患者血浆 CCK-8 浓度在急性期显著升高,在恢复期则有所下降,但仍高于正常水平。而急性脑血管病肝阳上亢证患者血浆脑肠肽 CCK-8 水平显著高于非肝阳上亢证患者^[14]。说明脑肠肽 CCK-8 可以用作区别不同证候的生物标记物,从而进行精准的证候辨证。我们和清华大学合作对 67 例急性脑梗死患者的血标本进行了代谢组学研究。结果显示,急性脑梗死患者血浆一碳代谢中间产物如半胱氨酸、四氢叶酸等和年龄匹配正常老年组相比,有显著差异。既往流行病学研究也发现扰乱的一碳代谢与血管、神经变性如脑缺血、早发性痴呆有密切联系。叶酸在神经形成和保持神经细胞完整性方面具有重要的作用。作为一碳代谢中的辅助因子,叶酸能够促进同型半胱氨酸转化为甲硫氨酸。在细胞水平,叶酸缺乏和高同型半胱氨酸血症存在多种有害作用,包括诱导 DNA 损害,尿嘧啶错误掺入 DNA 以及改变 DNA 甲基化模式。研究结果显示,与年龄匹配正常老年组相比,叶酸含量在脑梗死病例中显著降低。低叶酸状态会增加体内活性氧簇(ROS),从而造成体内兴奋性中毒以及线粒体机能障碍,最终导致细胞凋亡^[15]。这样选定特定的病种、特定的证候,进行病证结合下的代谢组学研究、基因多态性研究、基因表达谱研究、基因表达调控研究等等,研究这些因素对治疗药物的反应差异和反应敏感性差异,以深化证候、体质和辨证论治理论,发展出与当代科学技术发展相适应的中医理论体系^[16]。

总之,中医脏象理论是中医基础理论的核心理论之一,两千多年来一直有效地指导着中医临床并在临床实践中不断发展和完善。脏象理论主要是以阴阳五行学说为基础进行阐释的,而阴阳五行学说有其固有

的局限性和不合理成分^[7]。发展中医脏象理论,要充分吸收现代科学技术发展成果,使中医脏象理论不断完善和提高,更有效地指导中医临床,提高中医药对重大疑难疾病的防治水平,为人类健康做出更大的贡献。

参考文献

- 任继学. 脑髓述要. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(3): 1-4.
- 刘玉明, 李珂娴, 沈先荣. 中医药对神经-内分泌-免疫网络的调节作用. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(1): 76-78+81.
- 王永炎. 象思维的路径. 天津中医药, 2011, 28(1): 1-4.
- 乔明琦, 高冬梅, 郭英慧, 等. 新理论: 桥梁原理, 揭示机制、解释现象、走向科学理论——现代中医基础理论系列研究(上篇Ⅱ). 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(3): 460-468.
- 李军, 史嵩海, 张学文. 中医脑脏理论体系的构建及其临床应用. 陕西中医学院学报, 2013, 36(3): 5-8.
- 乔明琦, 王文燕, 孙英霞, 等. 新理念: “质疑、检验、公认”, 凸显中医理论科学内涵——现代中医基础理论系列研究(中篇Ⅰ). 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(5): 947-959.
- 程骁, 黄燕, 孙景波. 微血管保护在中风病神经保护治疗中的作用. 解剖学研究, 2013, 35(2): 139-141.
- 刘茂才. 关于中风病治疗的难点与突破口的思考. 中国中西医结合杂志, 1997, 8: 451-452.
- 郭捷婷, 黄燕, 蔡业峰, 等. 急性缺血性中风中医证候特征与危险因素的相关性. 中医杂志, 2014, 55(9): 762-764.
- Cai J, Pan R, Jia X, et al. The combination of Astragalus membranaceus and Ligustrazine ameliorates micro-haemorrhage by maintaining blood-brain barrier integrity in cerebrally ischaemic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 158(A): 301-309.
- Cheng X, Hou Z J, Sun J B, et al. Protective effects of Tongxinluo on cerebral ischemia/reperfusion injury related to Connexin 43/Calpain II/Bax/Caspase-3 pathway in rat. *Journal of Ethnopharmacology* 198: 148-157, 2017.
- Sun J B, Li Y, Cai Y F, et al. (2018) Scutellarin protects oxygen/glucose-deprived astrocytes and reduces focal cerebral ischemic injury. *Neural Regen Res*, 13(8): 1396-1407.
- Williams J K, Feero W G, Leonard D G, et al. Implementation science, genomic precision medicine, and improved health: A new path forward?. *Nurs Outlook*. 2017, 65(1): 36-40.
- 华荣, 孙景波, 黄培新. 中风始发态证候与血浆脑肠肽的相关性. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(3): 24-25.
- Jiang Z T, Sun J B, Liang Q L, et al. A metabonomic approach applied to predict patients with cerebral infarction. *Talanta*. 2011; 84: 298-304.
- 乔明琦, 詹向红, 窦学俊, 等. “探索未知, 追求新知”, 提高中医学术与现代中基研究水平——现代中医基础理论系列研究(中篇Ⅱ). 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(7): 1442-1450.
- 徐志伟, 刘小斌, 邱任君, 等. 中医“五脏相关”理论继承与创新的初步研究. 广州中医药大学学报, 2008, 25(6): 475-479.

参考文献

Research Progress and Clinical Practice of Brain Regulating Mechanism and Theoretical Innovation of Zang-Xiang by Traditional Chinese Medicine

Huang Yan, Su Jingbo, Hua Rong, Cheng Xiao, Deng Minzhen

(Key Discipline of Traditional Chinese Medicine and Encephalopathy, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

Abstract: Zang-Xiang theory is one of the core theories of basic theory of traditional Chinese medicine, mainly based on the theory of Yinyang and Five elements. The theory of Yinyang and Five elements has its inherent limitations and unreasonable elements. The development of Zang-Xiang theory, to fully absorb the fruits of modern science and technology development, so that the theory of Zang-Xiang continue to improve and improve. Brain for the God of the body, regulating the function of internal organs, balance yin and yang, coordination of blood running fluid. Although the Zang-Xiang theory that the heart for the monarch of the official, the internal organs of the physiological function of the

dominant role. However, in the highly developed science and technology today, we should re-examine this theory, combining and development of traditional Chinese medicine theory, to better integrate with the results of contemporary scientific development, to better guide the clinical practice of Chinese medicine.

Keywords: Zang-Xiang theory, nerve-endocrine-immunity network, brain, arteriosclerosis, precision medicine

(责任编辑:刘 宁 马雅静,责任译审:王 昭)