

肝郁化火情志病机制与神经免疫调控研究进展

赵宇 过伟峰*

南京中医药大学 江苏 南京 210000

摘要:肝郁化火是中医情志致病理论的重要病机之一,其在临床各科均十分常见。目前,对于肝郁化火证的基础研究,一般认为,肝郁化火时,机体处于炎症反应状态,神经免疫代谢失调,炎症因子分泌增多,调控紊乱。本文通过重点阐述情志病中炎症因子表达、清肝泻火方与清肝泻火中药的有效免疫调控作用证明炎症反应有可能为肝郁化火情志病的现代病理学基础之一。以期能为肝郁化火情志病的治疗产生新的思路。

关键词:肝郁化火;情志病;神经免疫;炎症因子

情志病是临床常见疾病,主要包括焦虑、抑郁、失眠三种疾病,具有高发病率和高致残率的特点,表现为自主神经功能紊乱,包括情绪障碍、头痛、睡眠障碍等,时刻危害患者生理、心理健康,同时给家庭和社会带来巨大负担。目前西医治疗神经精神系统疾病的方法较为局限,发病机制尚不明确,目前已有的发病机制主要涉及神经传递异常、神经内分泌异常、神经免疫异常等。本文将以炎症重点切入。

1 肝郁化火情志病定义

情志病是指因情志刺激而致脏腑阴阳气血失调的一种疾病,明·张介宾《类经》首次将情志病作为单独的疾病论述。情志病可以概括为因情志刺激而发生的病证和因情志刺激而诱发的病证,临床表现复杂,涉及疾病广泛,如焦虑症、抑郁症、失眠等,但其与肝的特性和生理功能密不可分,肝主疏泄、肝主藏血是调节情志的重要基础,而肝的疏泄失常、不能藏血是导致心神失调,发生情志异常的关键病机,从肝论治情志病是古今诸家治疗情志病的主要手段。肝气郁结,气机逆乱,郁而化火,火邪又成为新的致病因素,导致躯体其他疾病的产生,加重身体的不适症状,如急躁易怒,口干口苦,头痛目赤等症状。

2 炎症反应是肝郁化火情志病的现代病理学基础

炎症反应是指人体在应对各种内外部损伤时,发生的复杂反应过程,旨在清除受损的组织和细胞,修复损伤,并保持机体的正常功能。然而,持续的炎症状态会干扰正常的生理机能,从而提高多种疾病发生的风险。现代多项研究表明中医的“火”邪与炎症之间可能存在

关联,作者将从情志病中炎症因子的表达增多、清肝泻火方及清肝泻火中药可有效阻断炎症通路等三个方面论证炎症反应构成了肝郁化火情志病的现代病理学基础,以期有情志病的治疗提供新的思路。

2.1 肝郁化火情志病与炎症因子表达相关性

情志病涉及病种广泛,以焦虑、抑郁、失眠三病为代表多见,临床中三病相互影响,互为因果,且拥有相同的神经免疫发病机制。现代研究表明在遭受情志刺激后,机体进入应激状态,炎症机制启动,大量炎症因子被释放至血液当中,进而破坏了内环境的稳定与平衡,引发一系列连锁反应。普遍表现为机能病理亢奋,同时伴随着机能的紊乱或衰退。目前已知的炎症细胞因子中,它们通过影响神经元的兴奋性、突触可塑性以及神经递质的合成与释放等机制,进一步加剧情志病的症状表现。目前多认为发生慢性炎症的根本原因是致炎因子的持续激活。

IL-6,作为大脑中星形胶质细胞分泌的一种关键因子,能够干扰与神经再生相关的基因转导通路的表达,从而对中枢神经系统的功能产生影响。有报道指出抑郁、慢性失眠严重程度与IL-6的过度表达有正相关性,现代临床研究中已经将其列为评估抗抑郁、改善失眠等药物疗效的标志物^[1];有研究提示TNF- α 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶,增强对于5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)的再摄取能力,从而下调5-HT在体内的表达水平,产生消极情绪,加快抑郁进程^[2];白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的慢性失眠炎症激活原理与之类似^[3];研究发现抑郁伴失眠

患者的改善程度与血清 TNF- α 的浓度呈显著负相关,降低血清 TNF- α 水平后,患者的抑郁症状和睡眠质量均得到改善^[4];在动物实验领域,焦虑模型小鼠的血清中同样检测到了 IL-6 和 TNF- α 水平的显著升高^[5];一项大规模的队列研究揭示了晚发性焦虑症患者存在免疫调节功能的紊乱,为炎症与情感障碍之间的联系提供了更多证据^[6]。

赵振武^[7]通过监测肝郁化火组患者的血清及杏仁核中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的含量变化,发现这些促炎细胞因子的表达显著上调,而抗炎细胞因子 IL-10 的表达则显著下调。同时,炎症因子的 mRNA 表达也呈现出相同的变化趋势,表明患者体内存在明显的免疫失衡和炎症状态。黎杏群^[8]等对“肝火上炎”证患者进行比较,发现地诺前列素 (prostaglandin F2 α , PGF2 α)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、肿瘤坏死因子 (TNF) 等炎症介质释放增加。何汝帮^[9]等也证实了这一观点,检测到肝火上炎症患者血清中的 PGE2、TNF、精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 等炎症介质浓度显著提高。

2.2 清肝泻火方可通过有效降低炎症因子的表达治疗情志病

中药复方因其作用显著,多靶点,同时减少西药副作用和依赖,整体调节等优势,降低患者对环境应激的敏感性,同步调治躯体症状,在情志病的治疗中受到广泛认可。逍遥散作为经典的疏肝解郁方剂,其所含成分包括芍药、柴胡、茯苓、当归等,能够对单胺类神经递质及抑郁症小鼠脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达情况进行调节,

从而切实有效地改善与抑郁症状相关的生物标志物水平^[10]。栀子豉汤源于《伤寒论》,具有清热除烦,宣发郁热之功,由淡豆豉和栀子组成,由研究指出该复方可通过调节免疫炎症因子水平、肝脏代谢状态以及保护神经细胞等方式来调节抑郁状态^[11]。

王康^[12]进一步证实了解郁平肝汤在肝郁化火型高血压伴焦虑症治疗中的有效性。研究表明,IL-1 α 、IL-1 β 具有促眠作用,IL-1 α 受体拮抗剂作用机制相反^[13]。方蔓倩等^[14]采用随机对照法将研究对象分为治疗组与对照组,通过记录血清中 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1 α 受体拮抗剂的表达情况,结果显示 IL-1 α 、IL-1 β 显著增高,IL-1 α 受体拮抗剂降低,这说明解郁安神方加减联合西药治疗对肝郁化火型失眠具有显著疗效。

2.3 清肝泻火类中药大都具有抗炎作用

很多研究证实,钩藤、夏枯草、牡丹皮等清肝泻火的药物抗炎效果显著。其中钩藤通过抑制环氧化酶-1 (cyclooxygenase-1, COX-1) 和环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 以及核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的表达来减少 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的产生从而抑制炎症反应的发生^[15]。夏枯草则通过抑制 PGE2 的表达和 NF- κ B 的活性来达到抗炎效果^[16]。而牡丹皮中的核心有效成分——丹皮酚,能有效缓解 IL-1 β 诱导的炎症反应,从而达到显著降低炎症因子的表达水平的功效^[17]。此外牡丹皮与炒栀子、生龙骨、生牡蛎等药物组合使用时,可以发挥出抗炎、抗氧化的双重功效^[18]。

参考文献:

[1] 张志兰, 张文跃, 宋义勇, 等. 伴失眠的抑郁症患者认知功能及血清炎症细胞因子水平研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30(6): 401-403.

[2] WALKER JL, SLAVISH DC, DOLAN M, et al. Age-dependent associations among insomnia, depression, and inflammation in nurses [J]. Psychol Health, 2021, 36(8): 967-984.

[3] LI H, CHEN Y, WU HH, et al. Relationship between serum IL-1 β and insomnia and liver depression in patients with perimenopausal non-organic sleep disorder [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 759-763.

[4] 田海华, 陈寿林, 徐国安, 等. ACTH、CORT、IL-18、TNF- α 预测抑郁症的临床应用价值分析 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(2): 101-104.

[5] CONNOR T J, LEONARD B E. Depression, stress

and immunological activation: The role of cytokines in depressive disorders[J]. *Life Sci*, 1998, 62(7): 583-606

[6] FIORE M, ALLEVA E, PROBERT L, et al. Exploratory and displacement behavior in transgenic mice expressing high levels of brain TNF- α [J]. *Physiol Behav*, 1998, 63(4): 571-6

[7] VOGELZANGS N, BEEKMAN A T, DE JONGE P, et al. Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort[J]. *Transl Psychiatry*, 2013, 3(4): e249

[8] 黎杏群, 张海男, 金益强, 等. 肝火上炎证的病理生理学基础研究[J]. *中医杂志*, 2002, 43(1): 54-56.

[9] 何汝帮, 杨安平. “上火”证发病机理的研究综述[J]. *亚太传统医药*, 2008, 4(12): 144-145.

[10] 张路, 徐晓楠, 王妍. 逍遥散抗抑郁作用的代谢组学研究[J]. *西部中医药*, 2022, 35(8): 158-161.

[11] 刘朋良, 许二平, 康丽杰, 等. 栀子豉汤治疗抑郁症研究新进展[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(02): 171-174.

[12] 王康. 解郁平肝汤对肝郁化火型高血压伴焦虑症的中医证候及血清指标的影响[J]. *心血管病防治知识*, 2023, 13(17): 7-9+15.

[13] 李娟. 睡眠分子机制研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(3): 295-297.

[14] 方蔓倩, 葛焯培, 杨黎明, 等. 解郁安神方加减联合西药治疗肝郁化火型失眠的临床观察[J]. *现代中医临床*, 2016, 23(4): 16-20.

[15] YIMAM M, LEE YC, KIM TW, et al. Analgesic and anti-inflammatory effect of UP3005, a botanical composition containing two standardized extracts of *Uncaria gambir* and *Morus alba*[J]. *Pharmacognosy Res*, 2015, 7(Suppl 1): S39-46

[16] YU JIN H, EUN JU L, HAENG R AB K, et al. NF- κ B-targeted anti-inflammatory activity of *Prunella vulgaris* var. *lilacina* in macrophages RAW 264.7[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(11): 21489-503.

[17] 蒋利锋. 丹皮酚在骨性关节炎中的作用及其机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.

[18] KHOLGHI G, ARJMANDI- R AD S, ZARRINDAST MR, et al. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) and depression: what happens to the neurotransmitter systems? [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2022, 395(6): 629-642.

基金：江苏省研究生科研与实践创新计划项目，编号为 SJCX24-0990

作者简介：

赵宇（1999-），女，汉族，江苏淮安，在读硕士研究生，研究方向为中医内科学脑病方向。

*通讯作者：过伟峰（1962-），男，汉族，江苏无锡，医学博士，主任中医师，研究方向为中医内科学脑病方向。