

补脾益气法调节神经内分泌免疫研究进展

● 洪一梅

摘要 中医认为气是构成和维持人体功能的基本物质,与现代医学神经-内分泌-免疫网络相关。脾气虚证是全身性气虚证的代表,近年研究认为脾气虚的产生是神经-内分泌-免疫网络对身体机能影响的综合表现,针灸补脾气穴位能调节神经内分泌免疫功能;补脾气中药对神经内分泌免疫失调者具有双向调节作用。

关键词 补脾益气法 脾气虚 神经 内分泌 免疫

中医认为:气是构成人体及维持人体生命活动的最基本物质。“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚”。定位不同的气虚证其病理实质无本质性差异,脾气虚证不是定位于脾(胃)局部的气虚证,而是全身性气虚证的代表^[1]。近年研究认为脾气虚的产生与神经-内分泌-免疫网络相关^[2]。

“神经-内分泌-免疫网络”(NEI网络)是多维立体网络调控机构,包括下丘脑、垂体、甲状腺、肾上腺、睾丸、胸腺和脾脏等组织。神经、内分泌、免疫3大信息传递系统通过共有的化学信号分子(神经递质、神经肽、激素、细胞因子等)和受体相互影响、相互制约^[3],达到整体功能的协调统一。NEI网络的整体调控作用与中医“气”的功能相近。神经内分泌免疫功能下调或免疫缺陷的临床表现与脾气虚临床表现相似,共同特点是易受外邪侵袭,病程较长、

反复发作,临床见四肢倦怠、疲乏无力、头晕目眩、声音低微、气短、汗出、面色不华等。本文将主要就脾气虚证与神经内分泌免疫的关系及补脾益气法调节NEI临床应用作一综述。

1 脾气虚与神经内分泌免疫现代机理研究

1.1 脾气虚与神经内分泌功能

现代医学研究表明^[2],脾气虚与神经内分泌关系密切。例如,耗竭动物体内的单胺类递质,降低脑内和外周神经中单胺类递质的含量,动物表现出与临床脾气虚证相似的症状^[4]。胃肠道中存在大量神经元、丰富的胃肠内分泌细胞和免疫细胞。脑的各级中枢和脊髓接受内外环境变化时传入的各种信息,经过整合,再由植物神经系统和神经内分泌系统将其调控信息传送到肠神经系统或直接作用于胃肠效应细胞;这种将胃肠道与中枢神经系统联系起

来的神经-内分泌网络称为脑-肠轴^[5]。脾气虚时主要表现为肠脑轴失调及胃肠激素分泌紊乱。

1.1.1 脾气虚与 β -内啡肽(β -EP) β -内啡肽是一种重要的脑肠肽,广泛存在于胃肠道及丘脑垂体中,不仅存在于内分泌和旁分泌细胞,发挥激素和局部介质作用,也存在于内源性和外源性神经元,起到神经递质的作用,能调整胃肠功能:刺激胃酸和十二指肠近段 HCO_3^- 分泌、保护胃肠粘膜细胞分泌、影响胃肠运动等。另外, β -EP参与摄食调控,有促食欲的作用^[6],类似于“脾气主运化”功能。吕琳等^[7]研究发现脾虚大鼠外周循环血浆、下丘脑和垂体内 β -EP含量降低,而胃窦和小肠组织 β -EP水平升高,脾虚大鼠脑-肠轴 β -EP水平与血T淋巴细胞及红细胞免疫功能相关。可见 β -EP是神经内分泌网络调节的重要物质,与脾“开窍于口”、脾主运化功能密切相关。

1.1.2 脾气虚与血管活性肠肽

● 作者单位 福建中医药大学附属厦门市中医院(361009)

血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 主要由肠道神经元释放, 在中枢神经系统也大量存在, 是重要的脑肠肽, 为抑制性神经递质, 具有松弛胃肠道平滑肌、括约肌和胆囊的作用, 亦可扩张肠道血管、增加肠道血流, 促进胆汁、胰液和肠液分泌, 对肠神经丛具有保护和稳定作用。脾气虚时大脑神经细胞分泌 VIP 活性显著增强^[8]。临床研究^[9]显示脾气虚患者血浆及乙状结肠粘膜 VIP 含量明显增加, 脾气虚大鼠血浆和肠组织 VIP 明显升高, VIP 受体水平升高。可见, 脾气虚证时机体胃肠功能紊乱状态与 VIP 的调节相关, VIP 及其受体水平的变化可能是中医脾气虚证的基本病理变化之一。

1.1.3 脾气虚与胃泌素、胃动素

胃泌素 (Gastrin, GAS) 和胃动素 (Motilin, MTL) 是胃肠激素中的主要激素。研究表明^[10] GAS 和 MTL 含量的变化与脾虚时消化机能低下和胃肠动力障碍密切相关。GAS 是由主要分布于胃窦部和十二指肠近端 1/3 的 G 细胞所分泌, 是重要的胃肠激素之一; 主要生理作用是刺激胃粘膜细胞增殖、维持胃粘膜完整; 刺激胃酸、胃蛋白酶、胰液和胆汁中水、盐的分泌, 并促进胃肠收缩和运动。实验显示脾气虚时, 食欲明显减退、胃内容物减少, 经过消化的蛋白质分解产物减少, 胃泌素分泌减少, 胃酸和胃蛋白酶的分泌下降, 导致消化机能障碍; 中西医结合研究证明, GAS、GAS 受体及受体后信号传递与中医脾气虚证之间关系密切^[11], 脾气虚证大鼠血清 GAS 下降, 胃窦 GAS mRNA 表达减少^[12]。MTL 是能引起胃强烈收缩和小肠明显的分节运

动的肽类激素, 主要由十二指肠和近端空肠粘膜隐窝内的 M 细胞及肠神经丛中的肽能神经元分泌, 主要功能是促进消化道运动、加速胃排空并刺激胃蛋白酶和胰液分泌。一般情况下, 血中 MTL 水平与进食活动、种类、胃容量的扩大、小肠活动状态、十二指肠内酸碱度及其他消化道激素等因素有关; 研究证明脾虚状态时 MTL 含量下降明显, 推拿健脾疗法可提高血中 MTL 的含量^[13]。

1.1.4 脾气虚与 NO 近年来, NO 被普遍认为是神经递质, 可穿过细胞膜, 通过化学反应发挥作用并灭活。脾气虚大鼠十二指肠、空肠及回肠平滑肌组织 NO 含量明显降低, 对糖皮质激素激活产生抑制, 环磷酸鸟苷含量降低, 蛋白激酶 G 活性减弱, 胞浆内 Ca^{2+} 增加, 钙调蛋白活力增强, 促进了肌球蛋白轻链磷酸化, 引起小肠收缩力增强、肠蠕动加快及营养物质吸收障碍, 可见纳少、腹胀、大便溏泄、神疲乏力, 消瘦等症状^[14]; 此项机理及表现与“脾虚失运化”、“脾病者, 虚则腹满肠鸣, 飧泄不化”理论相符。

1.2 脾气虚与免疫功能 “脾之为卫”、“四季脾旺不受邪”、“内伤脾胃, 百病由生”, 脾气虚为全身气虚证代表, 与现代免疫系统功能有密切联系。

1.2.1 脾气虚与胸腺 胸腺是人体中枢淋巴器官和培育 T 淋巴细胞的主要场所, 直接受植物性神经支配和性激素调节, 参与复杂的神经免疫调节环路。气虚动物造模后, 其胸腺等免疫器官萎缩、T 细胞数明显下降、淋巴细胞转化率降低、细胞或体液免疫功能下降^[15]。薛丽莉等^[16]发现脾气虚泄泻模型大鼠较正常大鼠胸

腺系数低, 经益脾止泻治疗后则接近正常大鼠, 说明脾气虚大鼠存在胸腺异常。

1.2.2 脾气虚与免疫细胞 段永强^[17]研究发现脾气虚动物腹腔巨噬细胞吞噬功能及分泌白细胞介素-1 的能力下降。逢紫千等^[18]实验研究发现, 脾气虚泄泻模型大鼠外周血中 CD3、CD4、CD8 细胞减少。杨舒^[19]研究发现脾气虚证巨噬细胞吞噬功能低下、自然杀伤细胞活性降低、T 细胞减少, 淋巴细胞转化率、T 淋巴细胞亚群等细胞免疫功能均有不同程度变化, 且红细胞免疫受累、免疫复合物清除异常, 终致红细胞免疫功能减弱。可见, 免疫细胞不同程度地减少或功能低下体现了脾气虚证防御功能的变化。

1.2.3 脾气虚与免疫球蛋白

江琪^[20]对 70 例脾气虚患者进行观察, 结果表明脾气虚患者静脉血免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平低于正常。孙理军等^[21]取脾虚大鼠唾液腺做切片观察, 结果显示 SIgA 降低, 提示脾虚大鼠存在免疫功能降低现象。李艳等^[22]采用具补气作用的参归软肝胶囊研究脾虚小鼠模型, 发现模型组腹腔巨噬细胞吞噬功能低于正常对照组, 表现为免疫功能低下; 而参归软肝胶囊组高于模型组, 提示补脾益气能提高巨噬细胞吞噬能力, 提高非特异性免疫功能。

1.2.4 脾气虚与细胞因子 孙理军^[21]对脾虚大鼠唾液腺做切片观察, 发现脾虚大鼠唾液腺白细胞介素-6 增高。赵宁等^[23]观察四君子汤对大鼠脾虚模型的治疗, 显示脾虚大鼠空肠中 TGF- β 的表达较正常组降低, TNF- α 的表达较正常组显著升高。可见, 脾气虚时细胞因子调节紊乱, 免

免疫功能改变。

2 补脾益气法调节 NEI 功能的临床应用

2.1 补脾气穴位调节 NEI 功能

针灸通过对下丘脑—垂体—性腺(HPA)轴发挥影响,在病理情况下起双向调节作用。针刺能使中枢 5-羟色胺(5-HT)和 β -EP 等神经递质发生变化,也可使机体释放一些有调节作用的免疫细胞因子,从而对整个 NEI 网络进行调节^[24]。有研究^[25]显示针灸补气的气海穴、关元穴使补体 C3、C4 含量提高;针刺补脾气的足三里穴刺激机体合成和释放 VIP 增多,达到对胃肠道免疫的调节并通过肠相关淋巴样组织与全身淋巴组织的交流达到对全身免疫系统的正向调节^[26]。杨凤江^[27]通过针刺足三里穴观察实验性脾虚大鼠胃黏膜血流量及胃肠激素水平,发现针刺后实验性脾虚大鼠胃黏膜血流量明显升高,MTL 水平升高、GAS 含量下降、生长抑素含量减低。杨卓欣等^[28]用电针刺激脾气虚大鼠双侧足三里和三阴交穴位,发现电针可上调脾气虚大鼠脑内碱性成纤维细胞生长因子及其 mRNA 的表达,从而对脾气虚证所造成的脑功能损害起到保护作用。王昕^[29]研究发现针刺“足三里”穴对脾气虚大鼠内分泌代谢有调节作用,使性激素接近正常水平,大鼠体质得以恢复。多个实验证明^[30-31]电针刺激慢性内脏高敏感性大鼠天枢穴和上巨虚穴可明显抑制其结肠黏膜肥大细胞活性,显著降低 VIP 和 5-HT 含量,提高 5-HT 受体浓度。

2.2 补脾气中药调节 NEI 功能

临床研究显示补气中药能调节

脾气虚患者神经内分泌免疫功能。如黄芪可使小鼠血浆皮质酮含量升高,黄芪多糖可延长小鼠的游泳时间,并能增加肾上腺湿重;甘草中甘草酸使大鼠胸腺萎缩及肾上腺重量增加,表明其具有促皮质激素样作用,甘草次酸对大鼠胃粘膜内磷酸二酯酶的活性有明显抑制作用,因而能增加幽门和贲门粘膜内 cAMP 的含量,抑制胃酸分泌,并提高脾细胞 cAMP 的含量^[32]。聂建华等^[33]发现,经健脾益气之土人参根水煎液灌胃后,脾气虚大鼠模型 IgM、IgG、补体 C3、C4 水平得到提高,提示补脾气中药可增强免疫功能。

2.3 补脾气方剂调节 NEI 功能

四君子汤是健脾益气的经典方剂,主治各种气虚证,研究表明^[34-35]四君子汤不仅能使脾气虚时 5-HT 分泌紊乱及其受体上调的状态得到调整,还可显著调节慢性萎缩性胃炎大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群数目,增加胸腺指数和脾指数,提高机体免疫功能。李凤金^[36]研究得出健脾口服液具有增加脾气虚小鼠体重、促进正常小鼠肠蠕动、抑制脾气虚小鼠肠蠕动,提高脾气虚小鼠血浆 GAS、降低 VIP 含量等作用,其调节脾气虚小鼠胃肠激素分泌的作用,可能是其治疗脾虚证的作用机制之一。宋红等^[12]研究发现加味黄芪建中汤增强了 GASmRNA 表达,进而增高 GAS 浓度,认为是其治疗脾气虚证的作用机制之一。

3 展望

脾气虚证是全身性气虚证的代表,脾气虚同 NEI 网络关系密切,伴随脑肠轴功能失调、免疫功能下降或失调。通过针灸补脾气

穴位能调节神经内分泌免疫功能;补脾气方药亦对神经内分泌免疫失调者具有双向调节作用。神经肽类激素及其受体与免疫系统各环节可能是中药和针灸等治疗脾气虚证的作用靶点,加强神经内分泌网络与“脾气”关系的研究有助于进一步揭示中医脾气的本质,为中医五脏本质的研究提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] 陈小野. 气虚证的非定位性—脾胃学说传承与应用专题系列(2)[J]. 中医杂志, 2012, 53(13): 1086-1087.
- [2] 贾彦敏, 王树荣. β -内啡肽与中医“脾”的关系[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(5): 795-796.
- [3] 李国彰. 神经生理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 390.
- [4] 邹志杰, 施旭光, 龚梦鹃, 等. 利血平所致大鼠脾虚证代谢组学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(3): 294.
- [5] 张莉华, 方步武. 脑肠轴及其在胃肠疾病发病机制中的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 13(2): 199-201.
- [6] 贾彦敏, 王树荣. β -内啡肽与中医“脾”的关系[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34: 795-796.
- [7] 吕琳, 陈永红, 庞声航, 等. 壮医药线点灸对脾虚大鼠垂体、下丘脑、胃、肠生长抑素、 β -内啡肽的影响[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41: 61-63.
- [8] 陈天娥, 王素琴, 曾小蓓, 等. 大鼠实验性胃溃疡证结合模型中大脑神经内分泌免疫网络的变化[J]. 解剖学杂志, 2003, 26(6): 537-541.
- [9] 陆忠凯, 陈卫昌. 血管活性肠肽在调节肠黏膜屏障功能中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2008, 28(3): 226-229.
- [10] 陈贤坤, 马媛媛, 赵慧, 等. 强肌健力方及黄芪多糖对脾虚大鼠胃肠激素水平的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(6): 590-592.
- [11] 徐安莉. 脾虚证与胃泌素之间关系的探讨[J]. 航空航天医学杂志, 2011, 22(9): 1145.
- [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.

[13] 李铁浪, 赵 锋, 张 泓, 等. 捏脊疗法对脾虚证家兔血清胃动素的影响[J]. 医学研究杂志, 2010, 2: 87 - 89.

[14] 修宗昌, 陈 群, 尚文播. 脾气虚证小肠运动异常的 VIP/NO 信号转导机制初探[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(2): 55 - 56.

[15] 龚张斌. 胸腺衰老与免疫衰老[J]. 国外医学·老年医学分册, 2009, 30(4): 145 - 149.

[16] 薛丽莉, 薛 金, 杜晨光. 益脾止泻汤对脾虚泄泻大鼠作用机制研究[J]. 中国中医急症, 2009, 18(8): 1303 - 1322.

[17] 段永强, 成映霞, 程 容, 等. 脾虚证进程中小鼠特异性/非特异性免疫功能变化及中药的干预作用[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31: 2876.

[18] 逢紫千, 王富春, 严兴科. 针灸天枢穴对脾虚泄泻大鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 江苏中医药, 2005, 26(4): 27 - 28.

[19] 杨 舒, 钱会南. 中医脾虚证的免疫机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(9): 1433 - 1435.

[20] 江 琪. 补中益气汤合归脾汤治疗慢性疲劳综合征疗效观察[J]. 北京中医药, 2012, 31(2): 121 - 122.

[21] 孙理军, 张登本, 李怀东, 等. 大鼠脾虚模型的唾液免疫学研究[J]. 陕西中医, 2004, 25(7): 665 - 666.

[22] 李 艳, 路西明, 王淑英, 等. 参归软肝胶囊对脾虚小鼠免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 294 - 295.

[23] 赵 宁, 张皖东, 贾红伟, 等. 四君子汤对利血平所致脾虚大鼠肠道黏膜 TGF- β 和 TNF- α 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(1): 44 - 46.

[24] 贾红玲, 张永臣, 单秋华. 针刺镇痛的中医学理论与西医神经内分泌免疫网络调节[J]. 针灸临床杂志, 2006, 22(9): 6 - 7.

[25] 王 维, 李荣亨. 针灸关元、气海穴对气虚证小鼠耐疲劳能力与免疫指标的影响[J]. 中国中医急症, 2008, 17(10): 1433 - 1434.

[26] 高 巍, 黄裕新, 陈 洪, 等. 电针“足三里”对大鼠脑肠肽含量的影响及其地免疫系统的调控作用[J]. 针刺研究, 2002, 27(1): 50.

[27] 杨凤江, 王景杰. 针刺足三里穴对实验性脾虚大鼠胃黏膜血流量及胃肠激素水平的影响[J]. 武警医学, 2008, 19(8): 716 - 718.

[28] Zhuoxin Yang, Yuanyuan Zhuo, Haibo Yu, et al. Effect of electro-acupuncture on basic fibroblast growth factor protein and mRNA expression in hippocampal dentate gyrus of spleen deficiency rats[J]. Neural Regeneration Research, 2010, 5(2): 126 - 131.

[29] 王 昕, 赵明亮, 吉长福, 等. 针刺“足三里”穴对脾虚证大鼠血清中睾酮和雌二醇水平的影响[J]. 针灸研究, 2011, 36(4): 268 -

271.

[30] Liu HR, Wang XM, Zhou EH, et al. Acupuncture at both ST25 and ST37 improves the pain threshold of chronic visceral hypersensitivity rats[J]. Neurochem Res, 2009, 34(11): 1914 - 1918.

[31] Ma XP, Tan LY, Yang Y, et al. Effect of electro-acupuncture on substance P, its receptor and corticotropin-releasing hormone in rats with irritable bowel syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(41): 5211 - 5217.

[32] 黄泰康, 丁志遵, 赵守训. 现代本草纲目[M]. 北京: 中国医药科学出版社, 2001: 664 - 2398.

[33] 聂建华, 欧阳文娟, 阮时宝, 等. 土人参根健脾益气功效及其作用机制的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(3): 200 - 201.

[34] 邢燕玲, 游 俊. 四君子汤对脾气虚型慢性萎缩性胃炎大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 湖北中医学院学报, 2007, 9(2): 18 - 19.

[35] 赵素贤, 王秀琴, 杜 鹃, 等. 大鼠实验性脾气虚胃溃疡证病结合模型回肠 5-HT 及其受体和 IL-2、IL-6 变化的研究[J]. 解剖学报, 2007, 38(2): 227 - 229.

[36] 李凤金, 张玉昆, 刘泓涛, 等. 健脾口服液对脾虚证小鼠胃肠运动功能及胃肠激素分泌的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 215.

(上接第 48 页)

者, 先浅刺绝皮, 以出阳邪; ‘再刺则阴邪出’者, 少益深, 绝皮, 致肌肉, 未入分肉间也; 已入分肉之间, 则谷气出。故《刺法》曰: ‘始刺浅之, 以逐邪气而来血气; 后刺深之, 以致阴气之邪, 最后刺极深之, 以下谷气。’此之谓也。”这是把穴位的深度按皮内、皮下、分肉分为浅、中、深三层的刺法。

五刺: “凡刺有五, 以应五藏。一曰‘半刺’。半刺者, 浅内而疾发针, 无针伤肉, 如拔毛状, 以取皮

气。此肺之应也。二曰‘豹文刺’。豹文刺者, 左右前后针之, 中脉为故, 以取经络之血者。此心之应也。三曰‘关刺’。关刺者, 直刺左右, 尽筋上, 以取筋痹, 慎无出血。此肝之应也。或曰‘渊刺’。一曰‘岂刺’。四曰‘合谷刺’。合谷刺者, 左右鸡足, 针于分肉之间, 以取肌痹。此脾之应也。五曰‘输刺’。输刺者, 直入直出, 深内之至骨, 以取骨痹。此肾之应也。”这是把穴位的深度按皮、肉、脉、筋、骨分为

五层以和肺、心、肝、脾、肾五脏病变相应的刺法。

穴位的大小范围和深度不能一概而论, 因此便出现了不同的针刺方法。

穴位的形成和发展明显受到了古人模糊思维方式的影响, 穴位的大小范围也带有不确定的思维特征。不了解这一点, 针灸临床的实际操作会受到很大的限制, 而有关穴位实质的研究便会走入误区。