

· 思路与方法学 ·

从抑郁症前额叶皮层 - 伏隔核 - 腹侧被盖区神经环路进行中医肝郁证研究的思路分析

刘松林 陈 雨 许乐思 岳滢滢 明 浩 王梦莎 周 贤

摘要 为深入研究中医学肝郁证的发生机制,提出从抑郁症前额叶皮层 - 伏隔核 - 腹侧被盖区(PFC-NAc-VTA)神经环路进行肝郁证研究的思路。采用文献分析法,分析抑郁症与中医学肝郁证在病因、临床表现及治疗方面的相关性,以及神经环路与抑郁症、中医学肝郁证的关系。分析得出抑郁症与中医学肝郁证在发病原因、临床表现及治疗方面具有相似性,且神经环路功能结构的异常改变与抑郁症的发病机制密切相关,为中医学肝郁的研究提供了新思路。因此认为在中医学理论指导下,基于抑郁症与中医学肝郁的相似性,可以从抑郁症 PFC-NAc-VTA 神经环路的角度,深入研究中医学肝郁证的发生机制。

关键词 抑郁症;神经环路;肝郁证;研究思路;证候

Analysis of Research Thoughts of Mechanism for Gan Depression via PFC-NAc-VTA Neural Loop
LIU Song-lin, CHEN Yu, XU Le-si, YUE Ying-ying, MING Hao, WANG Meng-sha, and ZHOU Xian
Department of Shanghan, Clinical College of TCM, Hubei University of TCM, Wuhan (430061)

ABSTRACT In order to study the underlying mechanism of Gan depression syndrome (GDS) in traditional Chinese medicine (TCM), the hypothesis of studying GDS based on PFC-NAc-VTA neural circuit was proposed. The correlations between depression and GDS was analyzed by means of literature analysis in aspects of etiologies, clinic manifestations and therapies. The relationships between the circuit and depression/GDS were also analyzed. There were similarities analyzed between depression and GDS in aspects of etiologies, clinic manifestations, and therapies. Besides, the close association between circuit structural abnormalities and the mechanism of depression provided a novel approach of studying the mechanism of GDS. Therefore, based on those similarities, it's feasible to intensively study the mechanism of GDS syndrome via PFC-NAc-VTA neural circuit under the guidance of TCM theory.

KEYWORDS depression; neural circuit; Gan depression syndrome; research idea; syndrome

肝郁证是中医临床常见证型之一,是由于情志不舒、气机郁滞所致,肝郁日久,疏泄失常,可出现情绪抑郁等表现。抑郁症是由各种原因引起的以抑郁心境自我体验为中心的临床症状群或状态^[1]。患者常表现为心境低落,情绪消沉,甚至悲痛欲绝,悲观厌世,可有自杀企图或行为,严重者还可出现幻觉、妄想等症状。中医学认为抑郁症与中医学肝郁证在病因、临床表现及治疗方面均具有相似性。

有研究指出快感缺失是抑郁症的核心缺损,其病

理机制与脑部相关神经环路失调有关^[2]。该环路主要结构包括:前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC) - 伏隔核(nucleus accumbens, NAc) - 腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA),缩写为 PFC-NAc-VTA。因此以中医学肝郁证与抑郁症的相似性为切入点,可从 PFC-NAc-VTA 神经环路,进行中医学肝郁证发生机制的探讨。

1 抑郁症与中医学肝郁证的相似性

中医学无抑郁症这一病名,根据古籍记载,“郁证”、“百合病”等与抑郁症表现相似,尤以“郁证”为主。后世医家大多认为“郁”指情志之郁,而“郁病皆气”、“肝病多郁”等说法也指出肝郁证为郁证首要的证候特点^[3]。

1.1 病因的相似性 中医学认为,肝主疏泄,可调畅情志。在调节情志方面,肝主疏泄功能正常,气机

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81573960)

作者单位:湖北中医药大学中医临床学院伤寒教研室(武汉 430061)

通讯作者:刘松林, Tel: 027 - 68889082, E-mail: newforest@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180910. 302

调畅,则心情舒畅,精神愉悦;反之肝失疏泄,气机郁滞,则心情郁闷,精神压抑。《医碥》云:“百病皆生于郁……而郁而不舒则皆肝木之病矣”^[4]。因此当人体受到情志刺激,会影响肝气的正常疏泄功能,导致“肝郁”的发生。

抑郁症是临床较为常见的精神疾病,其发病原因十分复杂,多认为是因生物—社会—心理等多因素产生,其中不同个体的人格特征、家庭环境、应激性事件等社会心理因素在本病的发生、发展及治疗中可起关键作用,会很大程度影响个体情绪及行为^[5]。可见情志异常等心理因素是抑郁症形成的重要原因。因此认为抑郁症在病因上与中医学肝郁证具有相似性。

1.2 临床表现的相似性 肝郁证是中医临床常见证型之一,常表现为情绪抑郁,胁痛而胀,烦躁易怒,胸脘痞闷,饮食减少,暖气频作等表现^[6]。肝郁失疏是肝郁证的重要病机,肝失疏泄还可影响及心、脾、肾、胃等多脏腑,在肝郁气滞的证候表现基础上伴见各相应脏腑病变的证候。

现代医学中抑郁症的核心症状为心境低落,并伴兴趣丧失、精力减退、睡眠障碍、食欲降低,精神运动性迟滞或激越,自我评价过低或有内疚感等,严重者会出现自杀想法和行为^[7]。伴随核心症状还可消化系统、心血管系统等多种周边症状^[8]。可见抑郁症与中医学肝郁证在临床表现方面极为相似。

1.3 治疗的相似性 中医学肝郁证在治疗上以疏肝解郁为总的治则。除了药物治疗,早在金元时期,有医家开始重视心理因素在郁证治疗中的影响,发挥了《内经》的情志相胜疗法,指出“悲可以治怒……喜可以治悲……恐可以治喜……怒可以治思……思可以治恐……”^[9]。将以情治情的治疗方法灵活运用于临床。

现代医学针对抑郁症生物—社会—心理多因素的病因,认为对于本病的治疗需要有一个整合的生物—心理—社会模式。因此药物联合心理治疗成为抑郁症治疗领域的新趋势,可以改善患者依从性,防止病情反复,提高个体的生活质量,进而减轻社会负担^[10]。近年来中医药治疗抑郁症具有疗效较好,不良反应较小的优势^[11],被广泛应用于抑郁症的临床药物治疗中,且中医药治疗抑郁症多从“调肝”、“疏肝”入手,被证实为有效的治疗方法^[12]。可见抑郁症与中医学肝郁证在治疗都包括药物及心理治疗两方面,具有相似性。

由上述可知,抑郁症与中医学肝郁证在病因、临床表现及治疗方面具有显著相似性。因此,以该相似性为切入点深入开展“肝郁证”发生机制研究具有理论

及临床基础,对于防治此类疾病具有重要意义。

2 抑郁症与 PFC-NAc-VTA 神经环路

大脑作为人体情绪控制的中枢,情绪变化是大脑各分区协同作用的结果,关于抑郁症的发病机制也主要从大脑的生理病理、神经内分泌等方面进行研究。抑郁症的病因与遗传、环境、社会等多因素有关,现代医学对抑郁症的研究较多,关于抑郁症的发病机制有多种假说^[13],包括单胺类神经递质学说、信号转导通路学说、内分泌学说、免疫异常及神经营养假说等。

研究发现长期的压力应激会导致抑郁症核心缺损快感缺失的出现^[14],其形成与 PFC-NAc-VTA 神经环路失调相关。主要是通过环路中各脑区的神经投射效应引起的。具体的相互投射效应如图所示:PFC 将谷氨酸 (glutamate, Glu) 神经元投射到 NAc,作用于 NAc 的 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体^[15],通过长时程抑制 (long term depression, LTD) 抑制 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 神经元活动。NAc 将 GABA 神经元投射到 VTA 区的多巴胺 (dopamine, DA) 神经元^[16]起到抑制作用。VTA 的 DA 神经元则又通过释放 DA,激活 NAc 神经元的 DA 受体^[17],从而调节快乐感受。研究发现 LTD 受损时,会增加 NAc 的 GABA 神经元对 VTA 区的抑制^[18],进而抑制 VTA 区对 NAc 区 DA 的释放,从而引起以快感缺失为主的抑郁样行为^[19]。因此,PFC-NAc-VTA 神经环路通过 Glu、GABA 和 DA 神经元分泌的神经递质实现相互投射,引起以快感缺失为主要表现的抑郁症。

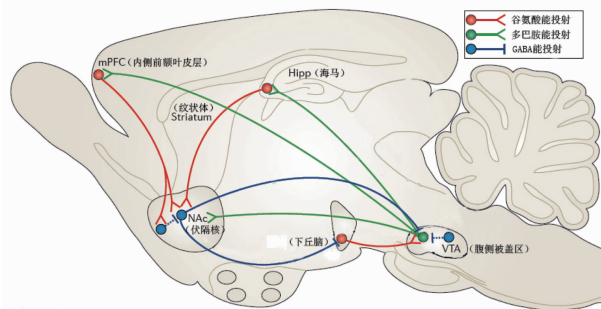


图1 PFC-NAc-VTA 神经环路与下丘脑的投射示意图

此外,PFC-NAc 区的投射效应与神经元突触可塑性相关,突触前释放的 Glu 作用于突触后 NMDA 受体发挥作用,其中 NR2A 和 NR2B 两种亚单位分别和多种信号转导通路结合以形成复杂的信号调节通路,在调节长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和 LTD 的过程中发挥不同的功能。其中 NR2A 多与 LTP 相关,对突触后神经元活动起到促进作用,NR2B

通过 LTD 起抑制作用^[20]。突触后致密物(postsynaptic density, PSD)是位于中枢神经系统突触后膜下的特化区。PSD95 是在谷氨酸能突触的突触后密集区发现的一种脚手架蛋白,亦是 NMDA 受体下游的重要蛋白因子,PSD95 将 NMDA 受体与不同信号通路相连,以调节 NMDA 受体突触后信号传递^[21]。PSD95 调节 NMDA 受体在突触膜上的聚集,抑制 LTP 的形成而增强 LTD^[22]。慢性应激可引起 Glu 升高并活化 NMDA 受体,导致一系列的生化 and 病理改变^[23],其中,过度激活突触外含有 NR2B 的 NMDA 受体,可使 LTD 受到抑制^[24],引起突触间隙 Glu 累积导致抑郁症的发生。

3 抑郁症相关指标变化与肝郁证的相关性 与抑郁症发病机制相关的指标很多,但从 PFC-NAc-VTA 神经环路间的投射效应角度来研究,主要涉及到脑组织中 DA、Glu、GABA 这三种神经递质的改变,以及突触可塑性相关蛋白 PSD95 和 NR2B 的变化。而中枢神经递质与突触可塑性的改变与肝郁证的发生同样具有相关性。

3.1 神经递质与肝郁证的相关性

马玉峰等^[25]研究表明肝郁证模型大鼠海马及下丘脑 DA 含量下降,柴胡疏肝散能调控其变化趋势。赵彬元等^[26]研究显示肝郁证模型大鼠脑内 DA 明显降低,电刺激迷走神经能升高 DA 含量。李伟等^[27]研究表明血虚肝郁证模型大鼠脑内存在 Glu 能神经调节异常,海马组织中 Glu 含量显著升高,且不同 Glu 受体亚基表达不同,其中 NR2B mRNA 表达有升高趋势,芍药苷可使海马组织中 Glu 含量。而 GABA 与肝郁证的研究报道少见,尚无明确的直接相关性。

3.2 突触可塑性与肝郁证的相关性 朱晓霞^[28]研究结果提示 β -arrestin 2 通过介导相关信号通路改变可引起大鼠海马突触可塑性的改变,导致肝郁证,而逍遥散可以通过调控海马 β -arrestin 2 介导的信号通路来改善肝郁证。 β -arrestin 2 和 PSD95 表达的升高能保持 DA 受体的数量和活性,以保证其与 DA 结合并发挥相应的生物效应^[29]。刘群^[30]研究显示,慢性束缚应激肝郁脾虚证大鼠海马组织 NR2B 蛋白表达下降,经氟西汀及逍遥散治疗后, NR2B 蛋白表达水平升高。

4 从抑郁症 PFC-NAc-VTA 神经环路进行中医学肝郁证研究的思考

根据上述关系可以假设,当患者接受外界刺激,可影响 PFC 而导致精神心理活动的变化,产生抑郁倾向后, PFC-NAc 的 LTD 减弱使 NAc 区活动增强,出现

以 NAc 为核心的 PFC-NAc-VTA 神经环路失调,表现为体验快感能力下降,这与中医学“肝郁失疏”有相似之处,即抑郁症快感缺失与中医学“肝郁证”表现类似。中枢系统中抑郁症相关指标的改变与肝郁证的发生机制亦有相关性,涉及脑区多为海马,可以思考肝郁证的发生机制是否与 PFC、NAc、VTA 中抑郁症相关指标的改变有关。因此,基于 PFC-NAc-VTA 神经环路进行中医学肝郁证的研究具有理论和实验基础。

课题组前期研究表明,抑郁导致了脑(延髓)、脊髓及胃组织中 5-羟色胺(hydroxyptamine, 5-HT)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, i-NOS)等脑肠肽的变化,以及由此引起外周胃肠敏感性发生变化,可能是抑郁引起胃肠功能改变的发生机制,部分揭示了中医肝郁犯胃的病理机制,而疏肝和胃汤能通过影响抑郁模型大鼠的体重、行为学等,达到改善模型大鼠抑郁状态及胃肠动力不足等改变^[31]。疏肝和胃汤是国医大师梅国强教授在长期临床实践基础上,以四逆散加味拟订的治疗肝胃不和证的经验方,全方具有疏肝理气、健脾和胃的功效,其改善抑郁模型大鼠的抑郁状态是该方发挥疏肝理气作用实现的。由此亦可体现中医学肝郁证与抑郁症具有密切相关性。

基于抑郁症与中医学肝郁证的相似性,以及抑郁症的发病机制与 PFC-NAc-VTA 神经环路失调相关性,为中医学肝郁证的研究提供了新思路。因此,在前期研究基础上可以思考中医“肝郁犯胃”证中“肝郁失疏”表现出的快感缺失,在中枢的发生机制究竟如何?针对这个问题,可以从抑郁症 PFC-NAc-VTA 神经环路的角度着手,观察中医学肝郁证的病理机制是否与神经环路中相关神经递质的异常投射,含量的异常改变,突触可塑性的异常变化相关,并通过观察疏肝和胃汤的治疗作用进行佐证。该研究可为深入研究中医学肝郁证的发生机制及中医药治疗抑郁症奠定基础。

参 考 文 献

- [1] Kawakami N, Shimizu H, Haratani T, et al. Lifetime and 6-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in an urban community in Japan [J]. Psychiatry Res, 2004, 121(3): 293-301.
- [2] Storch EA, Wood JJ, Ehrenreich-May J, et al. Convergent and discriminant validity and reliability of the pediatric anxiety rating scale in youth with autism spectrum disorders [J]. J Autism Dev Disord, 2012, 42(11): 2374-2382.
- [3] 王岩岩. 浅析郁证治疗中治肝诸法的运用[J]. 光明中

- 医, 2008, 23(10): 1593 - 1594.
- [4] 清·何梦瑶. 医编[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 130.
 - [5] 朱敏. 浅谈抑郁症的病因学研究进展[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(9): 158 - 159.
 - [6] 王惠英. 肝郁证治[J]. 河南中医, 2011, 31(12): 1401 - 1402.
 - [7] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 83 - 90.
 - [8] 马洋洋. 抑郁症的中西医研究进展[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
 - [9] 金·张从正. 儒门事亲[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 98 - 104.
 - [10] 王洪娟, 吴忠海. 抑郁症心理治疗研究进展[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(10): 1430 - 1431, 1440.
 - [11] 周天. 恶性肿瘤患者抑郁、焦虑情况及其辨证分型和相关因素研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
 - [12] 牟来品. 抑郁症中医药治疗的研究进展[J]. 中医学报, 2013, 28(7): 1062 - 1064.
 - [13] 王睿, 黄树明. 抑郁症发病机制研究进展[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(12): 1332 - 1336.
 - [14] Mittal VA, Walker EF. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[J]. Psychiatry Res, 2011, 189(1): 158 - 159.
 - [15] Anderson RM, Glanz RM, Johnson SB, et al. Prolonged corticosterone exposure induces dendritic spine remodeling and attrition in the rat medial prefrontal cortex[J]. J Comp Neurol, 2016, 524(18): 3729 - 3746.
 - [16] Shirayama Y, Chaki S. Neurochemistry of the nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents[J]. Curr Neuropharmacol, 2006, 4(4): 277 - 291.
 - [17] Cacciapaglia F, Wightman RM, Carelli RM. Rapid dopamine signaling differentially modulates distinct microcircuits within the nucleus accumbens during sucrose-directed behavior[J]. J Neurosci, 2011, 31(39): 13860 - 13869.
 - [18] Jiang B, Wang W, Wang F, et al. The stability of NR2B in the nucleus accumbens controls behavioral and synaptic adaptations to chronic stress[J]. Biol Psychiatry, 2013, 74(2): 145 - 155.
 - [19] Nathan PJ, O'Neill BV, Mogg K, et al. The effects of the dopamine D₃ receptor antagonist GSK598809 on attentional bias to palatable food cues in overweight and obese subjects[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2012, 15(2): 149 - 161.
 - [20] Chen X, Levy JM, Hou A, et al. PSD-95 family MAGUKs are essential for anchoring AMPA and NMDA receptor complexes at the postsynaptic density[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(50): E6983-E6992.
 - [21] Gerrits MM, van Oppen P, van Marwijk HW, et al. The impact of chronic somatic diseases on the course of depressive and anxiety disorders[J]. Psychother Psychosom, 2013, 82(1): 64 - 66.
 - [22] Pinto JG, Jones DG, Williams CK, et al. Characterizing synaptic protein development in human visual cortex enables alignment of synaptic age with rat visual cortex[J]. Front Neural Circuits, 2015, 9: 3.
 - [23] Sanacora G, Banasr M. From pathophysiology to novel antidepressant drugs: glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders[J]. Biol Psychiatry, 2013, 73(12): 1172 - 1179.
 - [24] Soni N, Koushal P, Reddy BV, et al. Effect of GLT-1 modulator and P2X7 antagonists alone and in combination in the kindling model of epilepsy in rats[J]. Epilepsy Behav, 2015, 48: 4 - 14.
 - [25] 马玉峰, 王嘉麟, 邢佳, 等. 柴胡疏肝散对肝气郁结证大鼠海马及下丘脑单胺类神经递质的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(21): 2494 - 2497.
 - [26] 赵彬元, 李玉霞, 明海霞, 等. 电刺激单、双侧迷走神经对肝郁证大鼠模型脑内 NE、DA、5-HT 和 5-HIAA 的影响[J]. 中医研究, 2013, 26(01): 64 - 66.
 - [27] 李伟, 王景霞, 葛阳, 等. 芍药苷对血虚肝郁证模型大鼠海马谷氨酸及其不同类型受体 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(04): 1241 - 1244.
 - [28] 朱晓霞. 逍遥散调控海马 β -arrestin2 介导的信号通路改善肝郁证的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
 - [29] 孙继超. 安神定志灵调控 ADHD 模型动物多巴胺 D1/D2 受体信号通路及脱敏/复敏的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
 - [30] 刘群. 慢性束缚应激肝郁脾虚证大鼠海马 NMDAR/CaMK II/Kalirin/Rac 通路的改变及逍遥散的调节作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
 - [31] 岳滢滢. 从抑郁模型大鼠脑和脊髓敏感性脑肠肽变化研究肝胃不和证的发生机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.

(收稿: 2017-11-24 在线: 2018-10-25)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶