

从 EPO 信号通路途径探讨“肝藏血,主疏泄”的分子机制*

张浩 魏盛 李倩 乔明琦[#]
(山东中医药大学 山东 250355)

摘要: 通过对“肝藏血,主疏泄”理论的内涵分析,结合西医学研究结果,提出:所谓“肝藏血”并非由“主疏泄”功能所派生,而应是“肝藏血”是“主疏泄”的物质载体,“主疏泄”功能的体现是“肝藏血”于气机调节、脾胃调节、生殖调节、情志调节等各方面的具体反映,“肝藏血”功能的正常和发挥又赖以“肝主疏泄”功能的正常为前提。首次尝试从促红细胞生成素(EPO)信号通路途径探讨“肝藏血,主疏泄”的分子机制,并得出结论:EPO既与血液生成、调节相关,又兼具抗抑郁等作用,成为中医“肝藏血,主疏泄”的可靠依据。为探讨抑郁症、经前期综合征等情志病证发病机制,提供新的思路。

关键词: 促红细胞生成素; 肝藏血; 肝主疏泄; 抗抑郁

中图分类号: R2-03

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2017.02.004

Discussion on the molecular mechanism of “liver storing blood with controlling dispersion” based on erythropoietin signaling pathway*

ZHANG Hao, WEI Sheng, LI Qian, QIAO Mingqi[#]
(Shandong University of Chinese Medicine, Shandong 250355)

Abstract: Based on the connotation analysis of TCM term of “liver storing blood with controlling dispersion” combined with achievement of recent research of western medicine, this article puts forward that “liver storing blood” is not derived from the function of “controlling dispersion”, but is the material barrier. The function of “controlling dispersion” reflects in “liver storing blood” in regulation of qi, spleen and stomach, reproduction or emotion, conversely, the normal function of “liver storing blood” relies on the normal function of “controlling dispersion”. So this article attempts the first time to discuss the molecular mechanism of “liver storing blood with controlling dispersion” based on erythropoietin (EPO) signaling pathway. The effect of EPO on production or regulation of blood and against depression is the reliable basis for TCM theory of “liver storing blood with controlling dispersion”. This study should provide the new idea to explore the mechanism of depression, premenstrual syndrome and other emotional diseases.

Keywords: erythropoietin; liver storing blood; controlling the dispersion; antidepressant

本文尝试从促红细胞生成素(EPO)信号通路途径探讨其分子机制,主要是综合以下考虑:西医学认为EPO在胎儿时期,主要由肝脏合成,主要作用是促进红细胞的生成,即参与血液生成;中医认为血液的生成主要与脾胃和肾关系密切,但是脾胃与肾功

能的发挥,又必须要有肝脏的参与。所以,EPO与肝藏血之间可能存在某种联系。西医学认为EPO的主要生理作用是:参与血液调节和生成、抗抑郁作用、神经保护作用、器官保护作用等,这与肝主疏泄的血液调节、脾胃调节、气机调节等功能表现相类

张浩,男,在读硕士生

[#] 通信作者: 乔明琦,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:肝藏象及情志病证 E-mail: qmingqi@163.com

* 国家自然科学基金面上资助项目(No. 81573854)

似。所以 EPO 与肝主疏泄之间也可能存在某种联系。基于此,结合课题组前期实验研究结果,尝试从 EPO 信号通路角度,探讨“肝藏血,主疏泄”的分子机制。

1 “肝藏血,主疏泄”内涵辨析

“肝藏血”,首见于《内经》:“故人卧血归于肝”,再如“夫心藏神,肺藏气,肝藏血……”。肝藏血,具有重要的生理意义,主要表现在 5 个方面:涵养肝气、调节血量、濡养肝及筋目、为经血之源、摄血,即防止出血。“肝主疏泄”一词,最早见于朱丹溪的《格致余论·阳有余阴不足论》:“主闭藏者肾也,司疏泄者肝也。”^[1]目前对肝主疏泄的认识,主要是指肝气具有疏通、畅达全身气机,促进精血津液运行输布、脾胃运化和胆汁分泌排泄,条畅情志,促进男子排精和女子排卵等功能。肝为刚脏,肝气的生理特点主要是主升、主动,肝气的疏泄功能正常,则气机条畅、气血和调,能够协调平衡各脏腑经络之气升降出入的运动,维持全身脏腑、经络、官窍等活动有序进行^[2]。

《内经》言:肝藏血,血舍魂。《说文解字》云:藏,匿也。《康熙字典》:藏,蓄也,贮藏的意思。即肝具有贮藏血液和调节血量的作用。《说文解字·卷九》言:魂,阳气也。即魂是肝之阳气。《血证论》言:肝之清阳,即魂气也。《难经》也记载:魂者,阳之精,气之灵也。目前医学上认为:魂是一种精神活动,是一种潜意识,是藏于神之中的,受神的控制,主要包括谋略、恼怒、惊恐、睡眠、梦幻等人类情志活动^[3]。《素问·六节藏象论篇》言“肝者,罢极之本,魂之居也。”对于“罢极”的含义至今未有统一定论,而肝主疏泄是“罢极”的前提,西医学将罢极的含义解释为:抗疲劳。朱氏^[4]等从肝论治运动性疲劳、慢性疲劳综合征取得满意效果。顾氏等^[5]对多种疾病后期出现的乏力从肝论治亦取得满意效果。即血是魂的物质载体,人的精神情志活动藏于肝^[6]。临床数据表明肝移植后出血、感染问题远大于其他移植手术,精神异常发病率高达 30%。

肝藏血与疏泄,两者相辅相成、相互为用,具有密切的关系。如《血证论·脏腑病机论》所云“肝属木,木气冲和调达,不致郁遏,则血脉得畅”。疏泄功能影响气机的调畅,藏血功能影响血液的贮藏和调节,因此两者的关系主要体现在气血的和调上。肝主疏泄功能正常,则气机条畅,血运通达,保证了藏血功能的正常发挥;而藏血功能正常,血的濡养作用得以发挥,不致于使肝气亢逆,能够保持全身气机

疏通畅达^[7]。

2 EPO 信号通路

EPO 是由成人的肾皮质肾小管周围间质细胞和胎儿时期肝脏分泌的一种激素样物质,主要通过骨髓红系造血干细胞表面的促红细胞生成素受体(EPOR)结合,促使干细胞分裂、分化和成熟,形成成熟的红细胞。成熟的红细胞因为缺少细胞分裂、分化所需的细胞结构,无法通过自身分裂、分化增加其数量,所以,EPO 是人体红细胞生成的唯一途径^[8],也是造血功能的重要指标。

2.1 EPO 与“肝藏血,主疏泄”

《本草乘雅半偈》中指出:肝以藏血为体,疏泄为用。“肝藏血,主疏泄”是中医肝藏象理论的重要组成部分,在临床实践中得到不断发展。赵氏^[9]等通过检索、分析基于“肝藏血”论治出血性疾病的文献,探讨了“肝不藏血”的机制,得出如下结论:肝不藏血的机制主要包括肝失疏泄、肝阴不足和脾失健运。即肝气调达,血有所藏,血液才能正常运行,肝藏血中防止出血的功能才能正常发挥。寇氏^[10]等结合肝的现代生理学研究,为肝藏血提供了有力的科学依据,并指出肝主疏泄的生理病理与神经内分泌活动密切相关,并尝试从“脑-肝-血管轴”的角度初步探索了“肝藏血、主疏泄”的机制。黄氏^[11]等提出脑-平滑肌轴这一概念,并用此来解释肝藏血主疏泄。王氏^[12]认为肝藏血包括肝藏血和脉藏血两方面,肝藏血与肝疏泄互为因果。李氏^[13]认为肝藏血与主疏泄是统一体,并从“肝体阴而用阳”角度指出肝藏血是主疏泄的基础。

人卧血归于肝,西医学研究已经证实,肝脏血流量在静卧时可提高 25%,人体 95% 的血液会经过门静脉流入肝脏,同时肝窦保障了血液的物质交换。肝藏血,久视伤血,眼为五脏之精,肝为五脏之长,根据中医肝主目理论,从肝论治眼部取得较好效果^[14]。青光眼患者常伴有抑郁症,减轻肝脏负担,从肝论治是治疗的根本出路。现已证明 EPO 对眼部疾病能起到很好的治疗作用^[15]。EPO 制剂全身或者眼内给药对视网膜具有明显修复作用,如糖尿病视网膜病变、视网膜缺血、老年黄斑变性(AMD)、视神经损伤等,李氏^[16]等通过实验证实:EPO 能显著抑制视网膜神经细胞凋亡,降低致盲率,对于眼病的防治有重要启示。肝摄血,采用清肝泻火、疏肝活血治疗紫癜、扭伤、消化道出血、子宫出血等效果突出。研究 EPO/EPOR 系统发现,EPO 能够促进血管生成,并能够修复损伤血管,减少出血^[17]。生殖虽

由肾所主,但与肝的关系紧密,不孕的一个重要原因就是长期紧张焦虑,肝失疏泄是多囊卵巢综合征排卵异常的重要原因,研究发现肝失疏泄可影响“下丘脑-垂体-卵巢-子宫”轴,造成生殖障碍。

2.2 EPO 与贫血

EPO 传统上主要用于肾衰、骨髓衰竭、癌症、慢性失血等所致贫血症的治疗^[18]。EPO 在人体并不能被贮存,在缺氧刺激下,肾脏分泌 EPO。肾病患者 EPO 合成受损, EPO 含量明显低于正常人。而血液病患者 EPO 敏感性降低, EPO 含量明显增加。大量研究表明^[19], EPO 作为一种多效能的细胞因子具有刺激骨髓造血的功能,能够提高血红蛋白水平,降低输血必要。

根据中医理论,肝硬化的发生与发展过程存在肝主疏泄和藏血功能的异常,西医学也证实:随着肝硬化程度的加重,贫血比例和严重程度明显增加,同时肝脏合成凝血酶原的能力明显减弱, EPO 含量明显增加^[20]。肝脏代谢需要充足的氧气,贫血导致缺氧引起肝细胞损伤和炎症,严重者出现肝纤维化、肝硬化、甚至肝癌。常用的活血补血中药丹参及其提取制剂复方丹参注射液修复肝组织效果显著。赵氏^[21]等以调肝汤为实验组,以尿毒清颗粒为对照组,定期检测血常规并配合注射 EPO 治疗贫血,结果试验组愈显率 48%,对照组仅 16%,且实验组血常规指标显著改善,同时 EPO 注射量明显减少,说明调肝汤治疗贫血与 EPO 作用机制一致。

中医的血虚是指血量不足或血质异常或血液功能失常的病理现象,血虚并非西医里的贫血概念,但临床发现慢性贫血病人大都表现为血虚证。王氏^[22]等研究发现血虚证中的血红蛋白大都低于正常,且血红蛋白含量越低,血虚证的程度及症状越严重。何氏^[23]等用四物汤治疗血虚患者 4 周,患者红细胞 APT 酶活性显著增高,具有统计学意义。陈氏^[24]等亦证实四物汤具有提高红细胞免疫复合物、改善血虚症状、消除自由基的作用。复方阿胶浆具有良好的补血效果,临床证实其治疗血虚疗效突出。黄氏^[25]治疗血虚重视调肝,疗效突出。马氏^[26]从肝论治血虚、血毒、血稠、出血取得显著疗效,减轻了长期使用 EPO 带来的血稠问题,证明了血液病从肝论治的正确性。研究已经证实血液中的葡萄糖、蛋白质、激素、维生素等营养物质是通过复杂的酶促反应在肝脏中合成和代谢,另外肝脏作为人体重要的免疫器官已得到西医学的证实,能够增强贫血患者的抵抗力,减少并发症。

2.3 EPO 与抑郁症

抑郁症是以抑郁为主要症状的心境障碍或情感性障碍,是由多种原因引起的,常表现为悲观、兴趣减退、情绪低落、失眠等,甚则自杀或出现自杀念头。临床表现出高发病、高复发、高致残、高自杀率、低治疗率等特点,其病因、发病机制目前尚未明确。中医认为其病机为气机郁滞,肝失疏泄,气血运行不畅,甚至肝郁化火,造成情绪抑郁、焦躁,尤其女性更为明显。流行病学调查显示:经前期综合征(PMS)发病率在 30%~40%^[27]。“肝者将军之官,谋略出焉”,肝疏泄不及,肝气郁结,人的思维活动就会受到影响,引起情志活动异常。

随着造血功能研究的深入,对于 EPO 的非造血功能的研究也越来越多,近年来重组人促红细胞生成素取得突破性发展。EPO 可以穿过血脑屏障,直接改善海马功能,改善患者认知记忆,还具有促进神经再生以及抗炎抗凋亡、发挥神经保护和营养的作用^[28]。研究表明抑郁小鼠腹腔注射氟西汀或采用电抽搐法,海马 EPO 表达显著增加^[29]。EPO 还能快速改善情绪,腹腔注射 EPO,连续注射 4 d 后大鼠抑郁行为明显减少^[30],脑内注射 EPO,抗抑郁因子表达明显增加。同时影像学研究发现 EPO 改善情绪的效应与五羟色胺、去甲肾上腺素相似^[31]。现今中医界对抑郁症的认识以肝、脑论治为主,兼涉他脏,多数医家认为抑郁症与肝失疏泄的关系密切,并主张从肝论治。乔氏等经过多年研究提出“肝主疏泄调畅情志理论”得到大家公认^[9]。“肝喜升而恶降,喜散而恶敛”可见肝性舒展,喜调达恶抑郁,肝木宣发,对于条畅气机,通利血行,缓解抑郁具有重要意义。选择合适的方药,如柴胡疏肝散加减,配合情志疗法可以起到事半功倍的效果。张氏等^[32]研究表明抑郁的发病在脑部,研究发现 EPO 可明显降低成年小鼠创伤性脑损伤模型中皮层损伤面积和海马齿状回细胞的死亡率,改善脑部微循环^[33],促进神经系统发育。西医学认为其抗抑郁活性可能与其调节血管增生,改善脑功能损伤等作用有关, EPO 的神经保护作用得到越来越多的证实。

2.4 EPO 与其他疾病

Papavasiliou E C^[34]等研究发现, EPO 在治疗慢性肾脏病过程中,能够起到一定程度的抗动脉粥样硬化作用。动物实验研究证实: EPO 具有心肌保护的作用,可以阻止心肌细胞的凋亡和改善心肌供血^[35]。EPO 的器官保护作用,如抗凋亡作用、抑制炎症作用等研究,也得到越来越多的证

实。EPO 易渗透血脑屏障而保持中风患者大脑结构和功能的作用也已经得到证实。奚氏等用柔肝归魂法为治疗组,对比氟西汀治疗中风后抑郁,结果表明二者临床疗效相当,且躯体症状改善优于氟西汀^[36]。帕金森患者常伴有抑郁障碍,研究发现 EPO 能改善患者抑郁情绪,同时改善帕金森大鼠模型运动症状,还能减轻左旋多巴治疗帕金森神经系统毒性。多项研究证明 EPO 有治疗帕金森的潜能,如汪氏^[37]等运用平肝熄风、滋补肝肾的方法治疗帕金森取得满意效果。

当然 EPO 也会带来一定的副作用,比如在对癌症所致贫血患者的治疗中出现 EPO 促进了肿瘤细胞的增值分化^[38]。EPO 过度使用会增加血液黏稠度,增加发生血栓的可能性。

3 小结

EPO 既与血液生成,调节相关,又兼具抗抑郁等作用,与“肝藏血,主疏泄”关系密切。EPO 可能是理解肝藏血与肝主疏泄功能的纽带,从 EPO 信号通路途径可能是探讨肝藏血与肝主疏泄之间关系的合适切入点。因此从 EPO 信号通路途径切入探讨抑郁症、经前期综合征等情志病证的发病机制,再借助动物模型深入探查其分子机理,可能成为一个新的思路。

目前, EPO 治疗抑郁症等情志疾病的临床及基础实验研究证据仍然较少,既往研究均显示 EPO 在抑郁症,尤其是以神经认知功能缺陷为主的抑症症治疗中具有广阔前景,因此对 EPO 的抗抑郁效应机制开展更深的研究意义重大,不仅能够为临床应用提供更有利的证据,更有可能在抑郁症的发病机制上取得突破性进展,并为新药研发提供思路。

参考文献:

- [1] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 87-89.
- [2] 李海峰, 陈正, 周国琪. 论《格致余论》的辨治特色[J]. 中医文献杂志 2010 28(2): 17-18.
- [3] 叶蕾, 秦林. 试论肝生血气与肝藏血[J]. 江苏中医药, 2005 26(2): 44-45.
- [4] 朱玲. 从肝脾论治慢性疲劳综合征[J]. 北京中医药, 2012 31(4): 292-294.
- [5] 顾学兰. 75 例肝硬化患者乏力量表分析——“肝为罢极之本”[J]. 江苏中医药 2006 27(4): 20-21.
- [6] 张震, 高冬梅, 乔明琦. 经前烦躁症肝气郁证发病机制初探[J]. 中国中医基础医学杂志 2015 21(6): 768-771.
- [7] 房克英. “肝藏血主疏泄”的现代文献研究[D]. 北京: 北京中医药大学 2013.
- [8] 贾红珍. 血清 EPO 水平测定对血液病患者诊断的临床意义[J]. 大家健康(学术版) 2012, 6(12): 44-46.
- [9] 赵丽红, 王天芳, 薛晓琳, 等. 从基于“肝藏血”论治出血性疾病的文献报道探讨“肝不藏血”的机制[J]. 中华中医药杂志 2013 28(6): 1669-1672.
- [10] 寇冠军, 郑偕扣, 徐强, 等. 从“脑-肝-血管”轴初步探讨肝藏血、主疏泄的机制[J]. 天津中医药 2015, 32(2): 124-128.
- [11] 黄熙, 王杨, 张英进, 等. 脑-平滑肌轴: 假说及其与肝藏象/抑郁症共病的关系[J]. 世界科学技术(中医药现代化) 2011, 13(2): 221-225.
- [12] 郑偕扣, 徐强, 王保和. 王保和从肝藏血主疏泄论治高血压病的经验[J]. 江苏中医药, 2014, 46(10): 24-25.
- [13] 李成卫, 王庆国. 藏象的含义与肝藏象理论的历史演变[J]. 世界中医药 2015, 10(11): 1641-1644.
- [14] 刘娟, 曹雪涛. 2014 年国内外免疫学研究重要进展[J]. 中国免疫学杂志 2015 31(1): 1-11.
- [15] 安娜, 刘成源. 眼底病辨证方法探讨[J]. 中国中医基础医学杂志 2014 20(8): 1050-1051.
- [16] 李明, 孟岩, 陈召利, 等. 促红细胞生成素抗高糖体外培养大鼠视神经细胞凋亡 NF- κ B 机制[J]. 中国药理学通报 2011 27(12): 1732-1735.
- [17] MADEDDU P, EMANUELI C. Switching on Reparative Angiogenesis Essential Role of the Vascular Erythropoietin Receptor[J]. Circulation research, 2007, 100(5): 599-601.
- [18] GIANELLA P, MARYIN P Y, STUCKER F. Management of renal anemia in 2013 [J]. Revue Médicale Suisse, 2013 375(9): 466-467.
- [19] ARTUNC F, RISLER T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease [J]. Nephrology Dialysis Transplantation 2007 22(10): 2900-2908.
- [20] 潘雪飞, 张长法, 邱蔚蔚, 等. 慢性肝病患者贫血与促红细胞生成素关系的研究[J]. 中国中西医结合脾胃杂志 2000 8(5): 294-295.
- [21] 赵平, 刘伟伟, 张亮, 等. 调肝汤治疗肾性贫血的临床研究[J]. 辽宁中医杂志 2016 43(5): 985-987.
- [22] 王建青. 血虚证与贫血的关系研究[J]. 中国中医药信息杂志 1997 4(12): 24-25.
- [23] 何东初, 刘玉茂, 陈如泉. 血虚证患者红细胞膜 ATPase 及四物汤对其影响的研究[J]. 辽宁中医杂志 1996 23(11): 3.
- [24] 陈如泉, 梁毅, 欧敏, 等. 血虚证红细胞免疫功能和变形性、淋巴细胞转化功能及自由基代谢的研究[J]. 中西医结合实用临床急救 1999 6(4): 8-10.

- [25] 许毅,周韶虹,胡明辉,黄振翹.调肝辨治血液病临床经验[J].上海中医药杂志,2009,43(3):1-2.
- [26] 马俐君,庞永太,楚云杰,等.血液病从肝论治的理论探讨[J].吉林中医药,2001,21(2):3.
- [27] 高明周,高冬梅,刘晓琴,等.青春期经前期综合征病因病机及治疗的研究进展[J].中国中西医结合杂志,2016,36(2):251-255.
- [28] 李君玲,李玉波,薛晓兴,等.促红细胞生成素抗抑郁作用研究进展[J].中国药理学通报,2014,30(12):1635-1638.
- [29] GIRGENTI MJ, HUNSBERHER J, DUMAN CH, et al. Erythropoietin induction by electroconvulsive seizure, gene regulation, and antidepressant-like behavioral effects[J]. Biol Psychiatry, 2009, 66(3):267-274.
- [30] DUMAN CH, NEWTON SS. Evaluating effects of EPO in rodent behavioral assays related to depression[J]. Methods Mol Biol, 2013, 982(12):127-140.
- [31] MISKOWIAK K, INKSTER B, SELVARAJ S, et al. Erythropoietin improves mood and modulates the cognitive and neural processing of emotion 3 days post administration[J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(3):611-618.
- [32] 张惠云,马晶.经前舒颗粒对经前期综合征肝气郁证大鼠下丘脑和海马雌激素受体 α , β mRNA表达的影响[J].中国中药杂志,2010,35(4):489-492.
- [33] TRINGALI G, POZZOLI G, LISI L, et al. Erythropoietin inhibits basal and stimulated corticotropin-releasing hormone release from the rat hypothalamus via a nontranscriptional mechanism[J]. Endocrinology, 2007, 148(10):4711-4715.
- [34] PAPAVALIOU E C, GOUVA C, SIAMOPOULOS K C, et al. PAF-acetylhydrolase activity in plasma of patients with chronic kidney disease. Effect of long-term therapy with erythropoietin[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2006, 21(5):1270-1277.
- [35] MOON C, KRAWCZYK M, PAIL D, et al. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties[J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, 316(3):999-1005.
- [36] 奚燕萍,李青,王雪姣.柔肝归魂法对卒中后抑郁状态的干预临床疗效观察[J].中医临床研究,2014,6(7):24-26.
- [37] 汪美霞,杨文明,汪瀚,等.滋养肝肾育阴熄风法治疗帕金森病临床疗效观察[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(6):174-176.
- [38] ARTUNC F, RISLER T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007, 22(10):2900-2908.

(收稿日期:2016-10-15)