

· 学术探讨 ·

从“脑-心-三焦”关联探讨抑郁症病机

金雨静, 翟吴剑文, 黄世敬*

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 抑郁症是指以显著而持久的情绪低落、活动能力减退、思维与认知功能迟缓为临床主要特征的一类情感性精神障碍,部分患者存在自伤、自杀行为,可伴有妄想、幻觉等精神症状。抑郁症与脑、心存在明确的发病关联,但没有完整的学说或机制可以解释抑郁症发病的全部方面。中医学认为脑和心主导神志的生成与变化,将抑郁症归于神志病范畴,临床多按郁病、脏躁、百合病等论治。三焦是主导气化的重要藏腑,其解剖实质历来存在争议。近年来有关三焦实质结构的研究取得重要进展,发现三焦与“间充质”在结构和功能上存在高度一致性。“间充质”是一个由复杂胶原纤维网支撑的液体间隙,广泛分布全身各处,而且区别于已知组织器官,是一种综合信息沟通、物质交换、能量代谢等功能的庞大器官。三焦寓于脑、心的结构之中,联系并沟通脑、心,由此“脑-心-三焦”构成一个具有紧密生理病理联系的整体。以“脑-心-三焦”关联为基础,以气化为核心环节,阐发抑郁症的发病机制,提出抑郁症的关键病机为“脑心阳衰,焦阻气郁”,以期完善中医对抑郁症发病机制的认识,促进中医对脑病、三焦实质等理论的进一步探索。

[关键词] 抑郁症; 三焦; 脑病; 病机

[中图分类号] R22;R242;R2-0;R246.6;R749 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)04-0219-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220492

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211215.1320.004.html>

[网络出版日期] 2021-12-16 13:55

Discussion on Pathogenesis of Major Depressive Disorder from Correlation of "Brain-Heart-Triple Energizer"

JIN Yu-jing, ZHAI-WU Jian-wen, HUANG Shi-jing*

(Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] Major depressive disorder (MDD) is an affective disorder characterized by significant and long-lasting depression, hypoactivity, and thinking and cognitive retardation. Some patients may conduct self-harm or suicide and have delusion, hallucination, and other mental symptoms. MDD is believed to be correlated with brain and heart, but there is no complete theory or mechanism fully explaining the pathogenesis of MDD. Traditional Chinese medicine (TCM) holds that the brain and heart dominate the formation of and change in mind, and MDD falls into the category of mental disease. It is mainly diagnosed as depression, visceral agitation, or Lily disease. Triple energizer is a key zang-fu organ that governs Qi transformation. There has always been some controversy about its anatomical structure. In recent years, important progress has been made in the research on the substantive structure of triple energizer. It is found that the structure and function of triple energizer are highly consistent to those of "mesenchyme", a fluid space supported by a complex network of collagen fibers and widely distributed throughout the body. Different from known tissues and organs, it is a large

[收稿日期] 20210506(030)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573790,81603443);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金自助项目(ZZ15-XY-LCQ-04)

[第一作者] 金雨静,在读硕士,从事中医药防治老年疾病、脑病的临床研究,E-mail:wuhejyj@163.com

[通信作者] *黄世敬,博士,研究员,博士生导师,从事中医药防治老年病、脑病的临床研究,Tel:010-88001179,E-mail:gamhsj@126.com

organ responsible for information communication, material exchange, and energy metabolism. The triple energizer is partially contained in the structure of brain and heart and connects with the brain and heart, thus forming a "brain-heart-triple energizer" system with close physiological and pathological connections. With the association of "brain-heart-triple energizer" as the basis and Qi transformation as the core link, this paper elucidated the pathogenesis of MD and put forward that MDD resulted from "brain and heart Yang deficiency and Qi depression due to triple energizer obstruction", so as to improve TCM understanding of the pathogenesis of MDD and perfect the TCM theories of encephalopathy and triple energizer.

[Keywords] major depressive disorder; triple energizer; encephalopathy; pathogenesis

抑郁症可导致多种功能性躯体障碍,如情绪低落、快感低下、失眠、体质量下降等,严重影响患者的身心健康及治疗态度,降低生活质量^[1]。抑郁症的发病、加重与脑、心紧密相关,可独立于一系列潜在的混杂因素预测心血管疾病^[2],使冠心病风险增加60%~80%^[3]。一项国际大样本研究表明,临床抗抑郁药物治疗对老年心血管疾病患者具有显著影响,抑郁症是心血管疾病死亡和自杀的独立危险因素^[4]。抑郁症患者的脑结构可出现显著的病理改变,主要包括海马体体积缩小^[5]、神经元萎缩和突触密度降低^[6]、脑白质高信号^[7]等。本文梳理了传统三焦的有关理论,提出三焦与神志变化存在紧密关联。基于现有的解剖学进展,探讨三焦的实质结构,提出三焦寓于脑、心结构之中,是沟通联系脑、心的重要结构。从中医理论角度阐发了脑、心、三焦三者之间的生理病理联系,揭示了三焦对神志的生成及变化所起的关键作用,提出从“脑-心-三焦”关联探讨抑郁症的病机。

1 “脑-心-三焦”关联

1.1 脑、心共主神明

《黄帝内经》(以下简称《内经》)奠定了中医藏象理论基础,其认为“心主神明”,如《内经·素问·灵兰秘典论》曰:“心者,君主之官也,神明出焉。”《内经·素问·六节藏象论》曰:“心者,生之本,神之变也。”《内经·素问·宣明五气》曰:“五藏所藏,心藏神。”《内经·灵枢·邪客》曰:“心者,五藏六腑之大主,精神之所舍也。”然传统理论中亦有“脑主神明”的观点,如张仲景《金匱玉函经》曰:“头身者,身之元首,人神所注。”杨上善《黄帝内经太素》谓:“头是心神所居。”李时珍《本草纲目》言:“脑为元神之府。”王清任《医林改错》:“灵机记性不在心在脑。”张锡纯《医学衷中参西录》:“盖言神明虽藏于脑,而用时实发露于心。”张氏阐述了脑之元神为体、心之识神为用的关系。元神即生机,是人体生命活动规律的体现,识神即精神意志及情感的体现^[8]。识神、元神与脑、心的对应关系尚存争议,

蔡向红等^[9]认为脑主识神、心主元神,指出“心藏”在一定程度上是人体生命活动的中枢,而贾耿^[10]则认为先天之精凝聚变化而成的脑,是命门先天物质与机能的实质所在。脑、心“主神明”之争由来已久,但可以明确的是,“神”的生成与变化主要与脑、心相关,由脑、心共同主导。

1.2 脑、心的生理病理联系

1.2.1 脑、心的生理联系

心脏与大脑分别属于现代医学的循环系统和神经系统。心脏正常泵血是大脑活动的基础,而大脑主导的中枢神经系统调控着心脏的功能。大脑支配心脏活动的高级神经中枢位于下丘脑、脑干及边缘系统,调节心脏区域定位于岛叶、额叶及颞叶。心脏合成分泌的多种激素和血管活性物质,如心房利钠尿多肽、脑钠肽、内源性类洋地黄素、抗心律失常因子等,通过内分泌途径作用于心脏自身和包括大脑在内的组织器官,对维持循环系统稳定和其他器官功能正常有重要意义^[11]。经络的联系沟通是脑、心协同发挥生理功能的基础,张维波等^[12]指出脏器功能的稳态依赖于负反馈,脏器通过内脏躯体双投射神经和经络组织液通道的容积传输实现负反馈稳态调节,强调藏腑、经络协同发挥功能对于维持机体稳态的重要意义。心与脑通过经络、血脉相连,心在结构功能上归属于“上焦”,而中医学对脑的功能定位尚不完善。全小林^[13]提出“四焦八系”的人体部位划分概念,将脑分属于“顶焦”,功能属于“神系”和“髓系”,认为“脑主神明”包括了心主神明及肝条畅情志的全部内容。脑与机体的联系主要通过经络和血脉实现,《内经》记载与脑相连的经络包括足阳明经、足太阳经、跷脉和督脉^[14]。《备急千金要方》指出“气血精明,三百六十五络,皆上归于头”,进一步丰富了脑与经络系统的联系。卢长龙^[15]通过汇总分析历代经脉循行的文献,提出所有经脉形成了以脑为核心的经脉网络。经络系统中的十二经别加强了足三阴、足三阳经与心的联系,同时加强了十二经脉与

头面的联系,使脑、心居于经络系统的核心。血脉是沟通脑、心的重要通道。藏象理论中“心主血脉”是“心主神明”“脑主元神”的共同基础。《内经·灵枢·本神》记载“心藏脉,脉藏神”,血脉及其运输气血的功能对“神”有重要影响。周欢等^[16]提出“血脉-心-神”的共调理念,认为和调血脉、养心育心、调神定志能提高中医药辨治冠心病的疗效。

1.2.2 脑、心功能失调与抑郁症发病相关 抑郁症发病与5-羟色胺(5-HT)合成不足、下丘脑-垂体-促肾上腺(HPA)轴改变、神经可塑性与神经发生、脑结构和功能改变等直接相关^[17]。SCHMAAL等^[18]研究发现,重度抑郁症患者的海马体比非抑郁症患者的体积小,证实大脑结构的改变是抑郁症的重要病理表现之一。BENSEÑOR等^[19]研究发现,高血压男性抑郁症的发病率为36.6%,高血压女性的发病率则高达63.4%。DOSSAT等^[20]的动物实验研究表明,肥厚型心肌病应激可导致心境障碍(抑郁焦虑)的发生,可能原因是通过诱发大脑结构和功能的改变。心理应激(尤其是焦虑、抑郁)可引起HPA轴亢进,交感-肾上腺髓质系统激活,自主神经功能紊乱,内皮功能损伤等,增加冠心病的发病率^[21]。抑郁症与心率变异性受损、全身性炎症和内皮功能之间存在独立的关联,这些机制不仅在晚期疾病的并发症中起作用,而且还促进和加速早期疾病并将抑郁症和冠心病联系起来^[22]。研究发现神经血管单元(NVU)与抑郁症之间存在明确相关性,NVU失稳态可导致抑郁症发病^[23]。张颖等^[24]基于NVU稳态探究开心解郁方治疗抑郁症的机制,发现该方能通过保护神经元及胶质细胞损伤、保护血管内皮细胞,修复血脑屏障、减轻神经炎症从而改善抑郁症。章薇等^[25]的临床研究发现,针刺心包经、心经穴均能有效提高大脑高梗死灶区、梗死灶旁区、镜像区的脑血流量。唐卓然等^[26]认为“血脉之疾”和“神明之病”有着共同发病基础,主张将冠心病(胸痹)和抑郁(郁病)作为一个整体来研究其发病规律及证候特征。临床上将既往无心脏疾患,因心脏疾病波及丘脑、脑干及中枢神经系统的急性脑病引起继发性心脏损害,进而出现一系列心肌缺血、心律失常、心功能下降的一组综合征称为脑心综合征(CCS)^[27]。CCS发病急,并发症多,可累及多器官、多系统功能衰竭,而由于脑心之间存在复杂的病理机制串扰,已成为临床研究的重点和难点^[28]。以上均证实了脑、心之间存在明确的病理联系。

中医学认为心藏病变可以导致忧愁悲观情绪

的发生,如《内经·灵枢·天年》曰:“六十岁,心气始衰,若忧悲,血气懈惰,故好卧。”《内经·灵枢·本神》曰:“心藏脉,脉舍神,心气虚则悲,实则笑不休。”《内经·灵枢·五邪》越:“邪在心,则病心痛,喜悲,时眩仆。”王肯堂《证治准绳·杂病》言:“运气悲,皆属寒水攻心。经云:火不及曰伏明,伏明之纪,其病昏惑悲忘,从水化也。”悲观忧愁情绪的产生也会导致心藏病变,如《内经·灵枢·口问》曰:“忧思则心系急,心系急则气道约。”《内经·灵枢·口问》曰:“故悲哀愁忧则心动,心动则五藏六腑皆摇。”徐春甫《古今医统大全》谓:“夫心主志,肾藏,因悲哀则失精阴缩,因悲而心不乐,水火俱一而神精散亡矣。”综上所述,脑、心病变是各自疾病发生的关键危险因素,与抑郁症的发生、加重有着密切联系,探究脑、心神志病变的共同发病机制是研究抑郁症的关键。

1.3 三焦与神志的联系

1.3.1 三焦是机体的“气化单元” 三焦之“三”,意为多也,三焦即数量庞大的“焦膜”。焦膜的功能包括阳气气化和通行水液,是营阴、卫阳的运输通道。《内经·素问·阴阳应象大论》曰:“水火者,阴阳之征兆也。”三焦中同时存在阴阳属性相对的物质,即三焦能调和阴阳——“水火”。陈士铎《外经微言》载:“少师曰:三焦火也,火必畏水,何故与水亲乎?岐伯曰:三焦之火最善制水,非亲水而喜入于水也,盖水无火气之温则水成寒水矣。寒水何以化物。故肾中之水,得三焦之火而生;膀胱之水,得三焦之火而化。火与水合实有既济之欢也。”卫杨^[29]通过梳理三焦气化理论,认为三焦之“焦”在先秦两汉时期已具备水、火、气的内涵,包含气、液、固态物质三态可互化之自然观,佐证了三焦具备调和水火的作用。传统中医理论明确了各个脏腑和经络的气化特点,但尚未涉及脏腑间的气化如何相互作用、相互影响的具体过程。三焦的功能特性为研究这一问题提供了新的可能。每一脏腑均发生着阳气气化和水液代谢,三焦为脏腑阴阳交合的具体场所,每一脏腑的焦膜既是该脏腑气化的基础,又受全身焦膜系统的整体调控,故三焦实为人体的“气化单元”。三焦作为气化单元的基本特点体现在:通行“水火”,兼容“水火”,为“水火”交合的场所。

1.3.2 三焦与抑郁症的关系 《内经·素问·解精微论》言:“夫水之精为志,火之精为神,水火相感,神志俱悲。”泪水是肾精所化,肾精由肾所封藏。水之精气生志,火之精气化神(狭义),水火精气相感

交合,则神志俱悲,表现为悲伤哭泣。心肾相交对于神志调畅、情绪稳定具有重要意义^[30],悲观低落情绪产生的重要环节包括水火之精交合。三焦主管水火气化,为心肾相交、水火交合的基本场所,故三焦气化失常与抑郁情绪存在密切关联。罗本华等^[31]认为“脑神”(识神)以三焦气化化生的气血津液精为物质基础,提出三焦是脑神形成的基础。《备急千金要方》载曰:“(三焦)主五藏六腑往还神道,周身贯体。”指出三焦是五藏六腑通行“神气”的通道。李东垣《脾胃论·三焦元气衰旺》载:“《黄帝内经》云:上气不足,脑为之不满,耳为之苦鸣,头为之苦倾……此三元真气衰惫”,说明三焦通行元气不足则会影响脑的功能,如髓海不满、头倾耳鸣等。熊芴《中风论·论卫气》:“从下焦而合于上焦宗气,应于心则生神而为喜笑。”三焦畅通是情志生成喜笑的必要条件。综上,三焦与神志密切相关,尤其与悲观、抑郁等负面情绪的产生有关,这与三焦主水火交合、通行元气等功能有关,因此构建“脑-心-三焦”关联对探讨抑郁症的发病机制有重要的理论价值。

1.4 三焦实质

1.4.1 三焦有名有形 藏象理论中,三焦为上焦心肺、中焦脾胃、下焦肝肾的功能总和,作为六腑之一,与心包相表里。有观点认为三焦存在对应实体结构,如陈无择《三因极一病证方论·三焦精府辨证》载:“三焦者,有脂膜,如手大,正与膀胱相对,有二白脉自中出,挟脊上贯于脑”,但陈氏所描述的“脂膜”“白脉”等在现代解剖学中没有找到对应结构。《难经·三十八难》谓:“腑有六者,谓三焦也。有原气之别焉,主持诸气,有名而无形。”此说引发了后世对三焦有形无形的争论。然《难经》所谓“无形”并不能简单理解为没有具体形状或实体结构。刘禹锡《天论》谓:“乌有天地之内有无形者耶?古所谓无形,盖无常形耳,必因物而后见耳,乌能逃乎数耶?”刘禹锡否认“天”为虚无之物,以观察到的天象,如“天恒圆”“色恒青”“周回”“昼夜”等说明“数”“势”存在于“天”之中,“天”的物质性通过“象”反映出来,提出天之“无形”是“无常形”的观点。由于三焦分布于全身,以焦膜形式存在于各脏腑中,并没有相对具体的形状可供描述,由此众多医家才会对三焦结构得出迥异的结论。《内经·灵枢·本藏》载:“密理厚皮者,三焦膀胱厚,粗理薄皮者,三焦膀胱薄。”“膀胱腑”包括解剖结构的膀胱、泌尿系统的部分结构及其功能^[32],腠理皮肤的厚薄状态能反映

膀胱的大小,意味着与之并列的三焦应该也具备实体结构,并能从腠理皮肤的厚薄大致推断三焦的分布状态。张介宾《质疑录》提出:“夫三焦、膀胱,与胆、胃、大小肠四腑并言,而又有浓薄、结直、纵横之意,此所谓三焦者,属之于腑,正有形有状之三焦也。”李洪海等^[33]认为三焦的实质是由包括油膜、网膜、筋膜等“膜”所构成的空间结构,微观上以“细胞膜-细胞间隙”为基础形态结构组成的通道系统。有观点认为三焦实质结构与离子通道有紧密联系^[34],也有人认为三焦实质为各部位膜、脏器功能的综合^[35]。三焦实质的研究限于技术条件,虽未形成统一认识,但对于三焦存在实质结构的共识基本达成。

1.4.2 三焦的结构及分布 三焦的功能主要包括气化的通道和场所;营卫运行通道;联系表里、内外、上下的系统结构^[36]。传统三焦根据部位纵向划分,《内经·灵枢·营卫生会》将“纵向三焦”的功能概括为“上焦如雾”“中焦如沤”“下焦如渎”。值得注意的是,《内经·灵枢·论勇》谓:“勇士者,目深以固,长冲直扬,三焦理横,其心端直……怯士者,目大而不减,阴阳相失,其焦理纵。”此说表明三焦可能具有“理横”“理纵”不同的结构分布状态,由此推测三焦不仅是上下串联的纵向结构,还可能横向分布于四肢、皮肤、腠理、孔窍等全身各处。《内经·灵枢·五癯津液别》载:“三焦出气,以温肌肉,充皮肤。”说明三焦气化可以覆盖到体表肌肉皮毛而不局限于脏腑内;华佗《中藏经》载:“三焦通,则内外左右上下皆通也,其于周身灌体,和内调外,荣左养右,导上宣下,莫大于此者也”;张景岳《类经·藏象类》谓:“三焦者,确有一腑,盖脏腑之外,躯壳之内,包罗诸脏,一腔之大腑也。”陈士铎《外经微言》载:“各脏腑之气非三焦不能通达上下,故乐其来亲而益之以气”。历代古籍明确地记载了三焦分布的广泛性,使构建“脑-心-三焦”关联具有充分的理论依据。

1.4.3 三焦可能的实质结构 随着微观解剖的发展,对三焦的认识已不再局限于抽象的空间部位。BENIAS等^[37]借助共焦激光内窥镜(pCLE)发现了人体此前未被发现的结构——“间充质”。该团队发现“间充质”是一种充满液体的间质间隙,由一个复杂的厚胶原纤维束网络支撑,在许多受到间歇性或节律性压迫的组织中发现了类似结构。这一发现为研究三焦实质提供重要线索和支撑。不难发现的是,“间充质”与三焦无处不有的分布特点相似,功能上与三焦主气化(物质交换代谢),通行

卫气(免疫功能),体液代谢(体液通道)如出一辙。基于此项发现,安星燕等^[38]分选并鉴定了构成“三焦结构”的主要功能细胞——“间充质干细胞/周细胞群体”,并从活体脑组织中分离到具有可收缩功能的“三焦组织细胞”,同时在血管内膜下腔隙、心包腔发现了此类结构。“间充质”承担着人体水液代谢、养分与激素运输、信号传递的通道,发挥着干细胞储备、增殖分化、免疫调节、连接并濡养全部组织和细胞,将人体组织器官有机合一的功能。“间充质”解剖结构的发现为构建“脑-心-三焦”关联提供了关键依据。

以上关于三焦物质结构的发现和研究,可以初步证实三焦存在实体解剖结构。三焦是一种贯通全身的组织结构,使脏腑有机统一,承担气化、运输水液、通行营卫、连接沟通等重要生理功能。三焦在脑、心中被发现证实,说明脑、心之间除了通过经络、血脉等沟通联系,还存在着以三焦为基础的共同物质结构。

1.5 “脑-心-三焦”关联的内涵 传统中医理论虽有脑、心主神明的观点,却未阐明神如何驭气、气如何化神、神与气的互化场所等基本问题。五藏六腑均有三焦(焦膜),三焦作为机体的气化单元分布全身各处,其分布的广泛性和气化的功能性是神志产生和传输的基础。结合上文对脑、心主神明的探讨,本文提出神气互化主要基于“脑-心-三焦”实现,内容包括脏腑焦膜气化产生的“神”由经脉、焦膜、血脉等通道网络运送至心藏,经心藏气化,再由以上通道网络等传输至脑;心、脑的“神”经心、脑焦膜气化,经通道网络,将“神”传送至各个脏腑,调控脏腑的功能活动和物质代谢。卫气的功能主要包括防御外邪、温养脏腑、调节汗孔开阖并与睡眠相关^[39]。三焦是通行卫气的结构,卫气游行于三焦,是承担气化和传递神气的主要物质。张安玲等^[40]依据《内经》有关营卫的论述,提出卫气有气态、液态、固态三种状态的构想,认为三态的转化与机体物质能量代谢密切相关,肯定了卫气在三焦结构中承担气化的主要作用。气的基本特性包含了携带信息,而卫气是弥漫三焦的基本物质,故卫气是传递“神”的主要物质^[41]。综上,基于“脑-心-三焦”关联,可以从整体把握“神”的生成与变化,在微观层面更为细致地描述神、气互化的过程,使临床干预神志疾病更具有针对性。

2 探讨抑郁症的病因病机

2.1 抑郁症发病机制

复杂的精神疾病,具有高发病率、高死亡率和高致残率。近年的研究虽揭示了多种抑郁症潜在的发生发展机制,但尚未形成统一标准^[42]。目前临床治疗抑郁症的药物和心理疗法有一定的疗效,但存在较多不良反应^[43]。传统医学将抑郁症归于郁证、脏躁、百合病等范畴,病位以肝、脾、心、肾为主,病机多属阴阳失衡、气血失和、五藏功能失调、元神失养、痰浊阻滞等^[44]。现代医学对抑郁症的生理病理学的认识已经有了较大的进展,但没有完整的机制可以解释疾病的所有方面。目前认为抑郁症的发病机制主要包括5-HT合成不足,HPA轴改变、神经可塑性与神经发生、炎症刺激、脑结构和功能改变、环境因素和遗传因素^[17]、神经元自噬激活和受抑^[45]等。HPA轴改变一直是抑郁症研究的重点,尽管发现这样的发病机制,仍未成功将此转化为有效的临床治疗方法,例如糖皮质激素受体拮抗剂,在临床试验中均显示无效^[46-47]。中医药干预治疗抑郁症的机制研究日渐完善,其主要包括影响神经递质及其受体表达、调节神经细胞可塑性及相关信号通路、影响炎症因子分泌、调节HPA轴紊乱、改善肠道菌群、调节线粒体功能等^[48]。通过临床验证的一些经典名方和名老中医经验方,在治疗抑郁症中取得了较好的疗效,但相关的病机阐述仍以脏腑理论为主,存在对脑的探讨不够深入、方药单一等不足^[49-53]。

2.2 脑心阳衰,焦阻气郁

2.2.1 脑心阳衰 《内经·灵枢·行针》云:“重阳之人……言语善疾,举足善高,心肺之藏气有余,阳气滑盛而扬,故神动而气先行。”阳气充盛之人,脏腑之气有余,表现为好动多言,精力充沛,积极向上,与抑郁症状之懒动少言、精神萎靡形成对比。《内经·素问·本病论》曰:“君火欲降,水运承之……久而不降,伏之化郁。”水火交合气化,若阳气不得降,则水寒水不得温化,久伏为郁而作邪,足见阳气对物质代谢通利、精神情志调畅的重要作用。《中风论·论轻重》言:“人身卫气,应于五神则为知觉……故能使耳目聪明,心思精详,手足便利。”若卫气不行,不应五神,则神气无所养,影响人的活动力及思维能力。三焦气化不足,可以导致类似抑郁症精神运动性迟滞等的表现,如思维迟缓、少言少语、感官减退等。

中医理论对脑的研究相对不足,长期以来脑被视为“奇恒之腑”而缺乏深入研究,因此有必要对脑阳、脑阴等基本概念进行阐释。阳气主温煦、推动、

兴奋,与之相对的阴气则主宁静、滋养、抑制。脑主藏髓,为髓之海,而髓为先天之精所化并由肾精所充养,其性属阴,即脑阴。脑阴功能包括充养脑神,宁静脑神,濡养脑窍。脑藏髓而不泻,功能上更接近“藏”的定义。结合前文所述,头为诸阳之会,脑汇聚十四正经经气,统帅任督阴阳二脉,故脑阳来自于五藏六腑的充养。脑阳的主要功能包括:气化脑神,兴奋脑神,推动脑阴运行,调节情志等。有学者对脑为奇恒之腑提出质疑,李德帅等^[54]认为脑为藏,与命门构成一对表里藏腑。张学文等^[55]提出脑之经脉为任、督二脉而统帅诸阴诸阳,并仿照五藏系统,提出脑为元神之官,脑藏髓,主神志,智能出焉等理论。

前文阐述了脑、心、三焦之间的生理病理关联及在抑郁症发病过程中所起的关键作用。脑阳、心阳是“神”形成及传递过程中两个最为重要的气化节点,任一一处阳气不足都会阻碍神的传递,导致脑神不足,引起情志抑郁。三焦通行元气、主司气化,是营卫运行、水液代谢的基本动力,若三焦气化不足,则脑焦、心焦凝滞,气机不畅,津停水留,导致神气互化受阻,造成神志抑郁,故脑阳、心阳气不足是导致焦膜郁滞、神志悲郁的主要病因。丁元庆^[56]提出抑郁症“神颓志衰”的病机观点,指出阳气虚衰对抑郁症发病的重要影响。杨芙蓉等^[57]梳理总结《伤寒论》中的“扶阳”思想,总结出温通心阳、温运脾阳、温阳宣肺、温阳疏肝、温补肾阳五种温阳法治疗抑郁症。严景妍等^[58]对中医治疗抑郁症的常用经典方法艾灸的临床观察进行Meta分析,得出结论,艾灸的温阳作用可通过温经散寒、疏通气血、调和阴阳从而治疗抑郁症。以上观点均从阳气不足的角度指出抑郁症的病机特点,证明阳气不足是造成邪气留滞、正气不行的根本原因。从“脑-心-三焦”关联的理论出发,又以脑心阳气不足为主要矛盾,故温补脑心是治疗抑郁症的关键治则。

2.2.2 焦阻气郁 三焦寓于人体各组织脏器间、皮肤真皮层、组织的黏膜下层,胃肠道、肺部、泌尿系统间、血管组织间等,是具有特殊组织结构的最大器官,在如此细密而复杂的网络系统中更容易出现气机郁滞^[38]。据前所论,三焦为机体的“气化单元”,汇聚藏腑阳气而主导气化的微观过程,焦膜中通行的卫气是发挥气化的主要阳气。由于三焦结构细微复杂,涵盖周身,卫气在其中循行最易造成不通。所谓“焦阻”即是指焦膜不通而导致一部分焦膜与周围焦膜隔绝,不仅使局部气化受阻,在

局部产生水饮痰湿,还会中断焦膜传递神的通道,影响脑心之间“神”的交流。“气郁”主要指焦膜中卫气、元气通行不畅,或因阳气不足运行减慢,或因焦膜不通阻碍气机、或因邪气阻塞通道等,“气郁”是神气传递障碍病理过程中的必经环节。神气沟通受限,脑神充养不足,通过心藏传递给其余藏腑,在藏象系统中表现为肾虚肝郁、肝郁脾虚、肝胆湿热、心肾不交、心脾两虚、心胆气虚等证候,藏腑辨证实际总结的是“焦阻气郁”之后的病理结局,而以上证候的共同病机是“焦阻气郁”,且“焦阻气郁”的病理改变存在于抑郁症患者的全身各处^[59]。从“脑-心-三焦”关联分析,畅通焦膜,疏调气机是更为高效的干预手段。“精气神”理论认为,气化有序是神气充盈,神志调畅的关键环节。若三焦气机不畅,或气化不足,均可致焦膜阻碍不通,营卫、水液郁滞不行,神气互化受阻,脑、心焦膜气化衰颓,则情志不畅,生成抑郁,即焦阻气郁。《三指禅》谓:“考三焦之功用,乃人身最关要之腑,如天地之三元总领五藏、六腑、营卫、经络之气,而为诸气之宗。”从焦膜气化看,五藏生五志就是基于每一藏腑焦膜气化及总体三焦共同作用的结果,因此三焦气机畅通与否直接决定焦膜气化能否正常进行。刁灿力等^[60]认为三焦气机升降失常是悲志发生的主要病理机制,指出上焦气机升降失常为悲志形成的主要原因。姜劲峰等^[61]认为抑郁症发病主因脑之气机不畅,抑郁症以气机升降不足为主要病理变化。以上观点从不同角度指出了三焦气机不畅与抑郁症发病的关系,而在“脑-心-三焦”关联理论中,能从微观层面更好地理解这种病理结局。

3 结语

抑郁症的发病与“脑-心-三焦”密切相关,研究脑、心、三焦三者与神志病变的关系具有重要的理论价值和广阔的研究前景。脑、心、三焦三者具有紧密的生理病理关系,文章提出“脑心阳衰,焦阻气郁”是抑郁症发病的重要病机,初步提出温补脑心,畅通焦膜,疏调气机等治法。目前的中药理论体系,尚不足以应对临床上复杂多变的心理生理共病类型的病证,在调神调志层面上,仍缺乏有效的理论指导,将中药干预转移到物质层面上来,确有必要。温补脑阳,畅通焦膜等治法尚处于初步研究阶段,如何高效调理三焦气机改善情志抑郁、提高中药干预的靶向性等问题有待进一步研究。以三焦实质研究为切入点,阐明脑、心神志病变的共性微观机制,更好地理解抑郁症和心脑血管疾病的

病理生理机制及心血管疾病合并抑郁症的复杂生物学串扰,对未来改进抑郁症的治疗策略尤为重要。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] CUI R. Editorial: a systematic review of depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(4):480.
- [2] KOZELA M, BOBAK M, BESALA A, et al. The association of depressive symptoms with cardiovascular and all-cause mortality in Central and Eastern Europe: prospective results of the HAPIEE study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(17):1839-1847.
- [3] MA L, LI Y. The effect of depression on sleep quality and the circadian rhythm of ambulatory blood pressure in older patients with hypertension [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 39:49-52.
- [4] VITA J A, KEANEY J F JR, LARSON M G, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study [J]. *Circulation*, 2004, 110(23):3604-3609.
- [5] MACQUEEN G M, CAMPBELL S, MCEWEN B S, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(3):1387-1392.
- [6] DUMAN R S, AGHAJANIAN G K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets [J]. *Science*, 2012, 338(6103):68-72.
- [7] VAN AGTMAAL M, HOUBEN A, POUWER F, et al. Association of microvascular dysfunction with late-life depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(7):729-739.
- [8] 颜小春,王伶改,黄利兴. 神的概念及其分类探析 [J]. *中医药通报*, 2020, 19(5):36-38.
- [9] 蔡向红,梁昕. "心脑共主神明"新释 [J]. *世界中医药*, 2013, 8(6):620-622.
- [10] 贾耿. 脑是命门先天物质与本能的实质所在 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2000, 6(5):15-19.
- [11] 汤健,唐朝枢. 循环系统的内分泌功能 [M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1989.
- [12] 张维波,王燕平,李宏彦. 《黄帝内经》经脉脏腑相关解析 [J]. *针刺研究*, 2018, 43(7):424-429.
- [13] 仝小林. 论四焦八系理论体系及其临床价值 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(4):357-359.
- [14] 张建斌,王玲玲. 《内经》对脑与经络联系的认识 [J]. *中国针灸*, 2005, 25(4):265-268.
- [15] 卢长龙. 浅析脑为经脉循行的核心 [J]. *江苏中医药*, 2014, 46(6):10-11.
- [16] 周欢,张军平. "血-脉-心-神"共调理念在冠心病治疗中的阐释 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(5):651-653, 661.
- [17] MALHI G S, MANN J J. Depression [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161):2299-2312.
- [18] SCHMAAL L, HIBAR D P, SÄMANN P G, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(6):900-909.
- [19] BENSEÑOR I M, PEREIRA A C, TANNURI A C, et al. Systemic arterial hypertension and psychiatric morbidity in the outpatient care setting of a tertiary hospital [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 1998, 56(3A):406-411.
- [20] DOSSAT A M, SANCHEZ-GONZALEZ M A, KOUTNIK A P, et al. Pathogenesis of depression- and anxiety-like behavior in an animal model of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *FASEB J*, 2017, 31(6):2492-2506.
- [21] LECHNER K, VON SCHACKY C, MCKENZIE A L, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(4):394-406.
- [22] PIZZI C, MANZOLI L, MANCINI S, et al. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(9):1110-1117.
- [23] 冉玉华,李云峰. 脑神经血管单元功能异常与抑郁症 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(11):1206-1210.
- [24] 张颖,王联生,陈宇霞,等. 基于神经血管单元稳态探索开心解郁方抗抑郁作用机制 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2017, 19(8):1355-1359.
- [25] 章薇,廖玲,李平,等. 基于MR ASL探讨针刺心包经、心经穴对脑梗死恢复期患者 ROI-CBF 的影响 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(3):536-541.
- [26] 唐卓然,陈雅丽,侯季秋,等. 从"心主神明"论冠心病合并抑郁 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(22):3892-3893.
- [27] 张明明,李春善,梁伍今. 脑心综合征的临床诊断研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(11):1862-1863.
- [28] 王东晨,高源勋,孟昭阳. 中西医结合治疗脑心综合征的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(4):611-614.

- [29] 卫杨. 三焦气化理论研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [30] 姚涛, 胡志希, 李琳, 等. “心肾不交”理论探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(2): 107-109.
- [31] 罗本华, 于建春, 韩景献. 论三焦气化为气的生化之源[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(1): 1-3.
- [32] 郑敏麟, 阮诗玮, 谢永财, 等. 论中医“膀胱”在解剖学上对应脏器是整个泌尿系统[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(3): 78-80.
- [33] 李洪海, 韩琦, 李萍, 等. 从膜谈三焦实质[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2846-2848.
- [34] 张晓文, 宋清, 徐志伟. 从离子通道理论认识三焦的实质[J]. 陕西中医, 2006, 27(2): 197-200.
- [35] 陈启兰, 龚一萍, 祝光礼, 等. “三焦”实质探幽[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(5): 311-313.
- [36] 李宇铭. 伤寒六经原意[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 13-15.
- [37] BENIAS P C, WELLS R G, SACKEY-ABOAGYE B, et al. Structure and distribution of an unrecognized interstitium in human tissues[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4947.
- [38] 安星燕, 陈云飞, 李娜, 等. 现代细胞生物学研究诠释三焦器官/间充质组织系统的医学实质[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(11): 1599-1605.
- [39] 王键. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医药出版社, 2016: 84-85.
- [40] 张安玲, 丁元庆. 基于《内经》探讨卫气的三种状态[J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(4): 309-311.
- [41] 张海生. 揭示中医学说中“气”概念的本质: 信息就是中医的气[J]. 医学与哲学, 2020, 41(8): 77-81.
- [42] 高贵元, 黄捷, 刘丹, 等. 抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(1): 52-55, 70.
- [43] 冯殿伟. 抑郁症治疗靶标及其药物研发进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 443-449.
- [44] 黄庆嘉, 吴林, 陈炜, 等. 抑郁症中医病因病机研究概述[J]. 四川中医, 2017, 35(11): 212-214.
- [45] 吴婷. 自噬在抑郁症发生发展中作用的研究进展[J]. 复旦学报:医学版, 2018, 45(4): 573-577.
- [46] AUBRY J M. CRF system and mood disorders[J]. J Chem Neuroanat, 2013, 54: 20-24.
- [47] STETLER C, MILLER G E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research[J]. Psychosom Med, 2011, 73(2): 114-126.
- [48] HINKELMANN K, MORITZ S, BOTZENHARDT J, et al. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol[J]. Biol Psychiatry, 2009, 66(9): 879-885.
- [49] 许鹏, 章程鹏, 周童. 中医药改善抑郁症发病机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 244-250.
- [50] 李耀洋, 尚立芝, 许二平. 仲景方药辨治抑郁症研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 1-11.
- [51] 张浩怡, 张鹤鸣. 中药治疗抑郁症的研究进展[J]. 中国当代医药, 2020, 27(18): 25-29.
- [52] 姜天鑫, 吴伟伟, 李飞. 中医药治疗脑卒中后抑郁的临床研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(7): 212-214.
- [53] 孙书云, 苏文革. 中医治疗慢性心力衰竭合并焦虑、抑郁障碍的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(4): 590-593.
- [54] 李德帅, 王芙蓉, 李军, 等. 论脑与命门当为阴阳脏腑[J]. 环球中医药, 2019, 12(5): 804-807.
- [55] 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[J]. 陕西中医学院学报, 2013, 36(3): 5-8.
- [56] 丁元庆. 对抑郁症病机与证治的再认识[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(6): 408-410.
- [57] 杨芙蓉, 陈家旭, 邹小娟, 等. 基于《伤寒杂病论》扶阳思想浅析五脏阳虚与抑郁的关系[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 993-996.
- [58] 严景妍, 许清松, 徐国良, 等. 《内经》重阳思想与艾灸治疗抑郁症 Meta 分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 1078-1082.
- [59] 唐启盛. 抑郁症中医证候诊断标准及治疗方案[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(12): 810-811.
- [60] 刁灿力. 基于三焦气机研究抑郁症“气失升降则悲”的病理机制[D]. 四川:成都中医药大学, 2015.
- [61] 姜劲峰, 王玲玲, 王俊, 等. 抑郁症从升降理论辨证的探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(8): 598-599.

[责任编辑 王鑫]