

基于脑电超慢涨落信号探究心身疾病肝郁气滞证脑内神经递质特征

张成 赵志付 李健

【摘要】 目的 从脑内神经递质活性改变方面探究心身疾病肝郁气滞证的生物学标记。**方法** 本研究以“证病结合”“以方测证”为研究方法,采用脑电信号非线性分析法——脑电超慢涨落分析法为技术手段,把经柴胡疏肝散加减治疗 2~8 周后疗效为显效、临床痊愈的主证为肝郁气滞证的患者治疗前的脑电超慢涨落图和健康人对照组的脑电超慢涨落图加以对照分析,比较两组脑内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、多巴胺(dopamine,DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)的激活情况。其中,肝郁气滞证患者 27 例,健康人对照组 23 例。**结果** 与健康人对照组比较,肝郁气滞证患者在 C4 脑区的 5-HT 激活水平下降($P<0.05$),在 F4、C4 脑区 DA 激活水平下降($P<0.05$),在 C3、P3 脑区 NE 激活水平升高($P<0.05$)。**结论** 心身疾病肝郁气滞证在脑电超慢涨落图上有脑内神经递质活性的规律性表现。初步从脑电生理学和脑内神经递质活性改变方面,揭示出心身疾病肝郁气滞证的生物学标记。

【关键词】 肝郁气滞证; 心身疾病; 脑电超慢涨落; 神经递质; 脑电信号

【中图分类号】 R542.2+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.12.002

Research on the characteristics of cerebralneurotransmitters levels of ‘Stagnation of QI due to depression of the liver’ syndrome of psychosomatic diseases based on super encephalofluctuograph technology ZHANG Cheng, ZHAO Zhi-fu, LI Jian. Guang’ Anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: ZHAO Zhi-fu, E-mail: tcmzjf@gmail.com

【Abstract】 Objective To explore the biological marker of ‘Stagnation of QI due to depression of the liver’ syndrome of psychosomatic diseases from the aspect of brain neurotransmitters levels. **Methods** Syndromes are the core while diseases are the complement. The accuracy of Syndrome Differentiation has been verified by the curative effects of fixed traditional Chinese medicine (TCM) prescription from 2 to 8 weeks. Each case was summarized by curative effects according to efficacy standards of different diseases. Only the case of recovery and special effect could be enrolled in this study. Super Encephalofluctuograph Technology (SET, nonlinear analysis of EEG) was used for measuring brain neurotransmitters levels. Each case has been measured by SET before treatment. 27 cases of the ‘Stagnation of QI due to depression of the liver’ syndrome and 23 healthy volunteers of the control group were enrolled in this study. **Results** The syndrome of ‘Stagnation of QI due to depression of the liver’ had a descending trend of 5-HT level in C4 region ($P<0.05$) and DA level in F4 and C4 regions was decreased ($P<0.05$). The syndrome of ‘Stagnation of QI due to depression of the liver’ had increase NE level in C3 and P3 regions ($P<0.05$). **Conclusions** This study has preliminarily demonstrated the regularities and specificities of the change of brain neurotransmitters levels of the ‘Stagnation of QI due to depression of the liver’ syndrome in SET.

基金项目: 中国中医科学院广安门医院所级科研基金(2011S259)

作者单位: 100053 北京,中国中医科学院广安门医院心身医学科

作者简介: 张成(1980-),博士,主治医师。研究方向:中医心身医学。E-mail: zchgrace@163.com

通讯作者: 赵志付(1950-),博士,主任医师,教授,博士生导师。中华中医药学会内科分会委员,北京中医药大学心身医学专业委员会主任委员。研究方向:中医心身医学理论与临床。E-mail: tcmzjf@gmail.com

This study has preliminarily indicates the biological marker of 'Stagnation of QI due to depression of the liver' syndrome of psychosomatic diseases from the aspects of brain electrophysiology and brain neurotransmitters levels.

【Key words】 'Stagnation of QI due to depression of the liver' syndrome; Psychosomatic diseases; Super encephalofluctograph technology; Neurotransmitters; Electroencephalogram(EEG) signals

脑电信号是评价脑功能状态最为基础和敏感的指标,具有复杂非线性的特征。非线性分析方法的应用可以更深层次的探索大脑功能活动变化的情况,研究人体在不同精神状态下大脑的功能状态和心理情绪变化。心身疾病(psycho-physiological diseases)的发病有明确的情绪刺激和心理应激史,使大脑皮层及皮质下中枢产生一系列改变,并最终导致靶器官的病理变化。故脑电信号可作为心身医学研究脑功能状态的重要手段^[1]。梅磊教授^[2]基于混沌理论的“脑电超慢涨落理论”(encephalofluctograph technology, ET)是在临床中应用较多的一种脑电信号的非线性分析方法,即在脑电波中隐含着频率极低(毫赫兹级)的超慢涨落信号,对应着不同的脑内神经化学递质的活动情况,已经应用于运动员及各种精神、神经系统疾病脑功能状态的研究及检查中。赵志付于多年临床经验中创立了独特的刚柔辨证理论体系,从肝论治心身疾病,诊疗效果显著^[3,4]。本文将脑电超慢涨落分析(super encephalofluctograph technology, SET)技术应用到刚柔辨证中肝郁气滞证的脑内神经递质特征研究中,以揭示肝郁气滞证在脑内神经递质改变方面的特异性表现。

1 对象与方法

1.1 研究对象

病例组来自中国中医科学院广安门医院心身医学科自 2011 年 11 月至 2013 年 1 月的门诊初诊病人,诊断属于“心身疾病”,经辨证主证为肝郁气滞证,且经显效方剂对应治疗 2~8 周后疗效为显效和临床痊愈的病人纳入本研究,共 27 例,其中男 8 例,女 19 例,年龄 18~60 岁,平均(40.37±13.54)岁,病程 1 月~15 年,中位病程 1.00(1.50)年。健康人对照组 23 例,其中男 7 例,女 16 例,年龄 23~60 岁,平均(39.87±11.82)岁。两组间样本量、年龄、性别比较无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 筛选病例方法

1.2.1 诊断标准 心身疾病诊断标准:参照 1991 年日本心身医学会修订的《心身医学新诊疗指南》。

(1)明确心理社会因素;(2)明确躯体疾病;(3)排除非心身疾病的躯体疾病和器质性精神障碍;(4)通过精神心理测评,包括必要的心理生理学检查,确定和证实导致心理-躯体之间或性格特征的病因。中医辨证分型标准:参照《中医临床诊疗术语-证候部分》^[5],属肝郁气滞证。

1.2.2 纳入标准 (1)门诊初诊病人;(2)中医辨证主证属于肝郁气滞证;(3)经柴胡疏肝散加减治疗 2~8 周后,疗效为临床痊愈或显效者;(4)年龄 18~60 岁;(5)性别不限,右手利。

1.2.3 排除标准 (1)精神分裂症、器质性精神障碍、精神活性物质或非成瘾物质所致精神障碍、精神分裂症、心境障碍、神经症;(2)酒精和药物依赖病史;(3)脑器质性疾病、颅脑外伤史;(4)心、肾、脑等重要脏器严重器质性疾病者;(5)妊娠期和哺乳妇女;(6)2 周内服用精神类药物、神经系统药物。

1.2.4 疗效评价标准 参考《中医临床诊疗术语-证候部分》^[5]《中医病症诊断疗效标准》^[6]和《中药新药临床指导原则(试行)》(2002 版)^[7],制定中医症状积分量表。肝郁气滞证记录:情志抑郁,善叹息,胸胁腹胀,女性乳房胀痛及月经不调等症状。每一症状记完全没有、很少时间有、有、相当多时间有,绝大部分时间有 5 个级别,依次计 0、2、4、6、8 分,舌脉正常记 0 分,异常记 1 分。临床痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效:临床症状、体征均未见明显好转,证候积分减少 $<30\%$ 。计算公式:尼莫地平法 $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})/\text{治疗前积分}]\times 100\%$ 。疗效评定时间:根据患者就诊情况,初诊、复诊时予患者行症状积分测量。

1.3 观察项目及方法

1.3.1 观察项目 患者治疗前及健康人对照组 18 分钟脑电信号经 SET 软件频谱分析所对应的相关脑区 5-羟色胺(5 hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine,

NE)的激活情况。

1.3.2 脑电信号采集方法 采用北京太阳电子科技有限公司生产的 QDBS 系列-SOLAR1848 定量数字脑电图仪。电极放置参照国际脑电图学会 10~20 标准,放置 16 个电极(FP1 左额极,FP2 右额极,F3 左额区,F4 右额区,F7 左前颞区,F8 右前颞区,T3 左中颞区,T4 右中颞区,T5 左后颞区,T6 右后颞区,C3 左中央区,C4 右中央区,P3 左顶区,P4 右顶区,O1 左枕区,O2 右枕区)。地线置于额中线 Fz 及顶中线 Pz,参考电极置于两耳垂。参数设置:极间阻抗<2KΩ,放大器敏感度 5 mm~50 μV,每道幅度放大倍数 1.0,带通 0.8~25 Hz,显示速度 30 mm/s,采集速度 125 点/秒。受试者于餐后 2 小时,在安静清醒闭目状态下,采集 18 分钟的脑电数据。SET 软件频谱分析应用除去 FP1、FP2、T5、T6 导联的其它 12 个导联数据,观察 5-HT、DA、NE 的激活情况,SET 所测得的数值是将测得的频谱与所建立的频谱库比较,得出的一个相关数值,表示的不是通常意义上的神经递质的浓度,故没有数量单位。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布计量资料以 M(QR)表示。服从正态分布者且方差齐同,两组比较采用独立样本 t 检验;正态分布且方差不齐或非正态分布采用非参数检验 Wilcoxon Mann-Whitney 法。两组间样本量、性别等计数资料用卡方检验。双侧检验,取 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间各脑区 5-HT 激活水平比较

在 C3、P3、O1、T3 脑区经独立样本 t 检验,在 F3、F4、C4、P4、O2、F7、F8、T4 脑区经非参数检验 Wilcoxon Mann-Whitney 法,在 C4 脑区肝郁气滞证与对照组比较有显著性差异,肝郁气滞证 5-HT 激活水平下降, $P<0.05$ 。详见表 1。

2.2 组间各脑区 DA 激活水平比较

在全部脑区经独立样本 t 检验,在 F4、C4 脑区,肝郁气滞证与对照组比较有显著性差异,肝郁气滞证 DA 激活水平下降, $P<0.05$ 。详见表 2。

2.3 组间各脑区 NE 激活水平比较

在 P3、P4、T4 脑区经非参数检验 Wilcoxon Mann-Whitney 法,在其余脑区经独立样本 t 检验,在

C3、P3 脑区,肝郁气滞证与对照组比较有显著性差异,肝郁气滞证 NE 激活水平升高, $P<0.05$ 。详见表 3。

表 1 组间各脑区 5-HT 激活水平比较 [$\bar{x}\pm s/M(QR)$]

5-HT	对照组	肝郁气滞
F3	19.22(17.94)	17.82(14.64)
F4	16.96±9.56	19.15(10.15)
C3	20.22±11.06	20.60±11.17
C4	16.23±9.23	17.32(15.00) ^a
P3	19.96±11.51	22.91±11.44
P4	18.09±11.04	18.80(12.80)
O1	18.39±10.25	18.13±20.95
O2	16.16(11.74)	18.56(23.78)
F7	17.90(13.94)	17.80(7.08)
F8	18.03(13.21)	16.97(15.84)
T3	21.94±12.07	23.52±11.42
T4	19.95±9.29	17.51(11.67)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 组间各脑区 DA 激活水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

DA	对照组	肝郁气滞
F3	35.12±13.68	32.58±15.81
F4	43.68±16.56	33.84±16.45 ^a
C3	37.94±16.71	33.44±15.81
C4	41.04±15.74	32.19±13.29 ^a
P3	38.67±17.04	31.20±14.05
P4	43.07±15.40	37.27±13.95
O1	37.74±16.36	30.76±13.87
O2	40.93±17.52	33.74±17.55
F7	37.23±13.98	33.44±17.32
F8	35.68±12.68	34.08±18.00
T3	35.57±17.74	31.74±14.91
T4	34.53±11.88	34.60±14.04

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 组间各脑区 NE 激活水平比较 [$\bar{x}\pm s/M(QR)$]

NE	对照组	肝郁气滞
F3	23.36±13.79	30.16±17.31
F4	21.66±12.18	20.96±10.97
C3	20.73±12.58	28.35±13.20 ^a
C4	22.94±11.63	25.32±12.13
P3	16.25±10.00	25.70(19.55) ^a
P4	16.95(21.34)	23.99(22.62)
O1	23.49±13.12	25.86±11.74
O2	26.08±14.61	19.57±8.39
F7	20.58±9.53	25.39±15.54
F8	27.93±15.50	25.87±14.23
T3	21.89±12.24	24.72±10.59
T4	22.31±10.15	19.46(18.47)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

3.1 SET 分析脑内神经递质激活情况具有可靠和适用性

对患者神经递质的研究和观察,以往的研究对象多为血液和脑脊液,但其结果与脑内神经递质的真实水平存在差异。SET(ET)技术的特点是在无创条件下一次性分析脑内多种神经递质在不同脑区的分布和激活情况,以往多个研究已经证实其在无创反应脑内神经递质激活水平方面具有可靠性和适用性。如陈建平^[8]通过 ET 检测发现 Alheimers 病患者脑内各种神经递质功能均降低,符合 Alheimers 病病理改变为皮质广泛性损害的特点,研究结果显示谷氨酸相对功率明显升高,提示其毒性病理损害,与 Hynd 等^[9]的报道一致。曾志芬等^[10]用 ET 观测脑梗死患者早期脑内 Glu 和氨基丁酸的变化情况,发现其在脑梗死早期有一急剧升高再降至正常的过程,此研究结果与陶永苍等^[11]所做的研究结果一致,与王哲等^[12]用高效液相色谱法直接检测脑脊液中 Glu 的浓度变化规律基本一致,提示 ET 检测脑内神经递质活性的可靠性。

3.2 情绪障碍与中枢神经递质功能失调密切相关

心身疾病是以心理社会因素为主要因素引起的躯体疾病,患者多具有焦虑或/和抑郁情绪障碍。情绪障碍与中枢神经递质的功能失调有着密切的关系,其中单胺类神经递质学说至今已有 50 余年的历史,主要包括 5-HT、NE、DA。5-HT 对大多数神经元的作用是抑制性的,具有控制焦虑和维持情绪稳定的作用,脑内 5-HT 含量过高和过低均可引起精神障碍。抑郁症的发生与脑内 NE 不足有关,反之则发生躁狂,推测由于 NE 系统慢性刺激所致的继发性耗竭或内源性的生成释放异常导致 NE 的缺乏^[13]。中枢 DA 能低下则使人兴趣丧失、情绪低落。在慢性应激致大鼠抑郁样行为的实验中,DA 能神经元突触传递功能明显下调^[14],而 DA 受体激动剂则可改善应激型抑郁^[15]。现代医学应用抗抑郁焦虑药物的主要作用机制是增加神经元突触间隙 5-HT、NE、DA 的一种或几种浓度水平。

3.3 肝郁气滞证存在中枢神经递质激活水平异常

肝郁气滞证患者在 C4 脑区的 5-HT 激活水平下降,在 F4、C4 脑区的 DA 激活水平下降。从神经解剖学来说,此部位区域属于右侧额叶联合区(额前皮质)范围。额叶联合区是位于中央前回前方的

广泛区域,接受许多来源于皮质和皮质下的信息输入,与个人的性格形成、感情认知有关,起到个体深度情感调节作用,也对个体的主观决断起作用^{[16]257-258}。此区域如发生肿瘤或外伤性的损害会出现情绪变化,额前脑白质切除手术和额叶切除术能够减轻患者强迫性、焦虑性情绪^{[16]262}。故考虑右额叶联合区的 5-HT 和 DA 激活水平减低,可能是心身疾病肝郁气滞证脑功能改变的物质基础之一。

肝郁气滞证患者在脑区 C3、P3 的 NE 激活水平升高。NE 在情感障碍性精神病中具有重要的意义,脑内 NE 激活水平增高,患者可表现焦虑为主的情绪障碍。陈泽奇等^[17]采用高效液相色谱-电化学检测法测定 30 例肝气郁结证患者血浆 NE 和肾上腺素含量,结果显示肝气郁结证偏烦躁型 NE、AE 含量显著高于偏抑郁型和中间型,而偏抑郁型 NE、AE 含量显著低于中间型及健康人,提示肝郁气滞证抑郁症患者的不同临床表现具有不同的生物学特征。本研究采用 SET 技术检测脑内 NE 的激活情况,提示肝郁气滞证组患者属焦虑抑郁共病^[18],且脑区 C3、P3 属于左额叶联合区,是与情绪障碍密切相关的区域,故考虑左额叶联合区的 NE 激活水平异常可能是心身疾病肝郁气滞证脑功能改变的物质基础之一。

本研究以 SET 为技术手段,从脑内神经递质活性改变方面探究中医心身疾病刚柔辨证肝郁气滞证的脑内生物学标记,方法简单无创,适用临床操作,为多维度的证候基础研究提供了新的尝试。本研究对研究对象无过多的干预,以观察为主,由于临床实际条件的限制,未做病例治疗前后的脑电信号的对比研究,且样本量尚小,可以在将来进一步的研究中充实样本量,并增加治疗前后的对照研究,相信它将成为心身疾病证候辅助诊断的新方法,也将为治疗提供新的评价、监测手段,并为筛选有效治疗药物及作用机制提供新的靶标。

参 考 文 献

- [1] 张成,赵志付. 心身医学研究新手段:脑电非线性分析[J]. 环球中医药,2013,6(3):218-221.
- [2] 梅磊. ET-脑功能研究新技术[M]. 北京:国防工业出版社,1995:288-300,356-362.
- [3] 原晨,朴星春. 赵志付刚柔辨治焦虑状态的理法方药探析[J]. 环球中医药,2013,6(10):757-759.
- [4] 柳红良,张慧,原晨,等. 刚柔辨证诊治心身疾病[J]. 吉林中医药,2014,34(10):1035-1037.

(下转本期 1436 页)