

从中西医不同视角探讨情志与肝脏的相关性*

张莹^{1,2}, 董妍玉^{1,2}, 孔德荣^{1,2}, 窦志英^{1,2,3}, 杨珍^{1,3}, 王晖^{1,2,3**}

(1. 天津中医药大学中药学院 天津 301617; 2. 天津中医药大学国家中医药管理局“中药炮制技术传承基地”
天津 301617; 3. 天津市中药功效物质重点实验室 天津 301617)

摘要:近年来,随着生物-心理-社会医学模式的发展,精神情志因素与肝脏的关系越来越被重视。中医学传统理论认为,肝主疏泄,主调畅情志,与情志关系密切。流行病学研究表明,各类肝脏疾病均伴有不同程度的精神障碍,同时精神情志异常可能促进肝病的发生,影响其预后。肝脏与情志在病理上存在共同的发病机制,涉及神经、内分泌、免疫系统功能失调。本综述基于中医基础理论并结合现代医学研究,分析了情志与肝之间的相关性,同时从神经递质、炎症因子、脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)、可溶性环氧化物水解酶(Soluble epoxide hydrolase, sEH)、肠道微生物生态、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴、下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴7个方面总结了肝脏疾病并发情志疾病的潜在机制,为今后的理论研究与临床治疗提供一定的参考价值。

关键词: 中医 现代医学 肝脏 情志 肝脏疾病 情感性精神障碍

doi: 10.11842/wst.20230223009 中图分类号: R2-031 文献标识码: A

随着社会的发展,工作压力加大、作息不规律、饮酒、代谢功能障碍、病毒感染和遗传疾病等多重因素的影响下,肝脏疾病的发病率正在呈现逐年上升的趋势^[1]。肝脏疾病是全球多种疾病及死亡的主要病因,包括病毒性肝炎(慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎)、酒精性脂肪肝病(Alcoholic fatty liver disease, AFLD)、非酒精性脂肪肝病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD),这些肝脏疾病在中医学中归属于“胁痛”“黄疸”“积聚”“鼓胀”等病证的范畴,大多病程长,易反复发作,迁延难愈。流行病学研究表明,精神心理障碍在肝脏疾病患者中的患病率明显高于普通人^[2]。

由于“人类已进入情绪负重的非常时代”,精神障碍类疾病被认为是全球两大重要疾病之一。抑郁症、精神分裂症、躁狂症、认知障碍、焦虑性障碍等精神疾病属于中医情志病的范畴,严重威胁着人类的身心健康。临床研究数据表明,精神疾病患者中慢性肝病的发病率较高,常伴有肝损伤^[3-4]。长期的不良情绪会导

致神经内分泌系统功能失常,免疫力下降,造成肝病或加重肝病的进程。中医学强调形神统一,情志活动变化影响脏腑气机,能够导致多种疾病发生,如果情志长期压抑,则可能会导致相关的气血运行不畅,严重者会伤及肝脏。

目前对肝脏与情志关系的研究多是从中医基础理论的角度,分析了肝的生理功能和生理特性与情志病发生的关系,认为情志与肝脏关系密切。然而,从中医以及现代医学的角度对二者相关性的系统研究较为缺乏。肝脏疾病和情志疾病都会严重影响患者个人生活质量,增加患者痛苦及社会负担,二者存在一致的疾病生理机制。本文将中医与现代医学相结合,综述了情志和肝脏之间的关系,同时从神经递质、炎症因子、脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)、可溶性环氧化物水解酶(Soluble epoxide hydrolase, sEH)、肠道微生物生态、下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-pituitary-adrenal,

收稿日期:2023-02-23

修回日期:2023-05-17

* 国家自然科学基金委员会青年项目(81703702):基于“炭药苦味-药效物质-止血效应”相关性的蒲黄炭炮制机理研究,负责人:王晖;天津市科学技术委员会科技计划项目(22ZYJDSS00040):补气药与收涩药组方建设,负责人:常艳旭。

** 通讯作者:王晖,副教授,硕士生导师,主要研究方向:中药炮制机制研究。

HPA)轴、下丘脑-垂体-甲状腺(Hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT)轴7个方面总结了肝脏疾病并发情志疾病的潜在机制,旨在为两者共病相关性的深入研究打下基础,为两病共患患者的诊断和治疗提供依据和研究方向。

1 中医“肝”与西医“肝”的关联

中医肝脏是包含了现代医学中的解剖肝脏在内的广泛调控网络,两者关系密切,中医肝与肝病的理论体系仍然适用于现代肝病。现从解剖、生理功能和病理表现3个方面,就中医肝脏和西医肝脏之间的联系进行分析。

1.1 解剖方面

中医中肝的概念包括“形”的层次,具有解剖学意义。如《灵枢经》曰“邪在肝则两胁中痛”“阙……在下者肝也”,内经时代认为肝在体内的位置于胁下。《十四经发挥》有云“肝之为脏,左三叶,右四叶,凡七叶。其脏在右胁右肾之前”,对肝脏的形态、位置有了进一步的认识,与西医解剖学中“肝位于膈下,大部分在右季肋区腹上区,小部分在左季肋区”的描述很相似^[5]。

1.2 生理功能

肝脏不仅仅是一个解剖学概念,还包括了生理和病理学概念。肝在五行中属木,性喜条达,主升主动,为调节之本。肝的生理功能主要体现在主疏泄、主藏血。朱震亨在《格致余论》中明确指出:“司疏泄者,肝也。”肝主疏泄,表现在肝能够舒畅情志、条达气血、协助脾胃消化、鼓舞脏腑气化等方面^[6]。《灵枢本神》曰:“肝藏血,血舍魂”。肝主藏血,表现在能够贮藏血液、调节血量、化生新血^[7]。现代医学认为,肝脏是人体内的化学工厂和物质代谢中枢,具有参与多种物质代谢、解毒、分泌和排泄胆汁、蛋白质合成、凝血因子合成,影响凝血和造血功能是与中医肝理论相符的^[8]。

1.3 病理表现

中医“肝”的病理变化表现包括肝胆疏泄失常,胆汁外溢而引发黄疸;肝气郁结脾失健运,造成纳呆、便溏、腹胀;肝不藏血,气血瘀滞引起积聚、视物昏花、双目干涩;肝风内动造成筋脉拘挛,头目眩晕、昏沉;肝郁气滞可致两胁胀痛、急躁易怒、抑郁、善太息等,这些表现恰恰是现代肝病过程中最为常见的症状和体征^[9]。中医理论认为,肝为诸脏之“贼”,肝一旦有病,极容易累及它脏。如《知医必辨》中说:“人之五脏,惟

肝易动而难静,其它脏有病不过自病,惟肝一病,即延及它脏。”^[10]现代医学许多肝脏疾病也常常伴外周系统及免疫功能失衡等一系列临床表现,这也符合中医肝体系的病机。

2 情志与肝的关系

2.1 中医观点

情志是中医学的专有名词,特有的概念。《素问》云:“人有五脏化五气,以生喜怒悲忧恐”,可见,情志活动是脏腑机能活动的外在表现。肝生理功能正常,则气血运行调畅,心情开朗,情志舒畅。肝疏泄及藏血功能失调,则可导致情志活动异常。《灵枢·百病始生》曰:“喜怒不节,则伤脏。”若情志长期不畅,将扰乱脏腑气机致气机不利,就很容易内伤脏腑。王孟英称“七情之病,必由肝起”。乔明琦等^[11]认为多情交织共同致病首先伤肝。在祝玉慧^[12]对533例情志疾病患者的流行病学调查中,发现肝系证候占情志病总数的91.5%,情志致病损伤肝脏的患者占94%,情志疾病与肝脏关系密切。

2.2 现代医学观点

情志在西医视角下等同于现代心理学中的情感、情绪反应,反映了人们的内心活动,是心理活动表现形式。当今社会,人们面临的压力与日俱增,当压力超出自身调节能力时,便容易产生焦虑、烦躁等各种不良情绪,且对身体各脏腑功能产生不良影响,引发神经、内分泌、免疫功能失调,现代医学称之为心理应激^[13]。肝脏作为机体调节心理应激反应的核心,与精神障碍类疾病关系密切。美国一项横断面研究显示,NAFLD患者抑郁的发病率明显高于正常人,抑郁症患者中NAFLD发病率是非抑郁症患者的1.6-2.2倍^[14]。康琼丹等^[15]对84例肝硬化患者的调查中,发现63%患者有抑郁情绪,肝硬化的严重程度与抑郁程度呈正相关。北美一项荟萃分析表明,严重精神疾病人群中慢性丙型肝炎的发病率是普通人群的10倍,慢性乙型肝炎的发病率是普通人群的5倍^[16]。Carney等^[17]报道,精神分裂症患者被诊断为慢性肝病的可能性是健康对照者的4.42倍。相关动物实验也表明,慢性不可预知温和刺激(Chronic unpredictable mild stress, CUMS)抑郁大鼠模型,除了导致抑郁状态,还诱导肝脏炎症,造成肝损伤,与肝脏疾病有着密切的关系^[18]。此外,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂

(SSRIs)等抗抑郁药可以降低乙型肝炎和丙型肝炎感染患者发生肝细胞癌的风险^[19]。

3 情志疾病并发肝病潜在机制

肝病者或由于疾病难治愈、传染性强、经济负担大等因素或基于共同的发病机制,罹患精神疾病的风险增加。研究表明,各类精神疾病均伴有外周神经递质和相关激素代谢水平的改变,生理指标的改变可能进一步加重了肝脏疾病。神经内分泌、免疫功能失调既常见于各种精神疾病,也常见于肝脏疾病,可能是二者发病的共同生物学基础。

3.1 神经递质

神经递质在慢性肝病和精神疾病的发生发展中起重要作用。目前普遍发现精神疾病与5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、多巴胺(Dopamine, DA)、乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)、 γ -氨基丁酸(GABA)等神经递质相关,其主要通过参与细胞间的突触传递与神经调节功能来影响精神疾病的发生发展过程^[20]。肝星状细胞(Hepatic stellate cells, HSCs)是肝脏主要的成纤维细胞,在肝纤维化的发生发展过程中发挥着重要作用。HSCs可以合成和释放NE、DA、5-HT等神经递质,接受交感神经和副交感神经纤维的神经支配^[21]。5-HT通过与肝组织中的5-HT_{2A}和5-HT_{2B}受体结合,促进炎症反应、氧化应激损伤和肝细胞凋亡以及肝脏HMGB1-TLR信号通路,参与多种肝病的进展,如病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌^[22-23]。

3.2 炎症因子

病毒感染、酒精、药物、代谢异常等因素可诱发肝损伤,刺激免疫细胞活化,产生免疫细胞应答,释放大量炎症因子,如白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)等,诱发炎症反应,贯穿疾病发生的始终。TNF- α 、IL-6等炎症介质可激活kupffer细胞及HSCs细胞,导致肝脏炎症反应和肝纤维化^[24]。炎症因子在全身炎症中能够实现外周到中枢的交流。血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)是外周循环和中枢神经系统之间的主要内部屏障,严格限制具有神经毒性的物质的运输,以保护中枢神经系统。BBB处的脑血管内皮细胞(Cerebrovascular endothelial

cell, CEC)可被外周炎症因子激活,导致促炎介质释放到大脑中。CEC具有TNF- α 和IL-1 β 受体,在脑内产生一氧化氮和前列腺素,进而刺激小胶质细胞和星形胶质细胞,导致情绪障碍^[25]。TNF- α 可增加下丘脑旁核5-HT和NE的再摄取,从而导致精神疾病的发生。IL-6则通过过度激活下丘脑-垂体-肾上腺素(HPA)轴,刺激吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)降解色氨酸,减少5-HT的合成放进而影响机体的精神意识活动,导致精神心理障碍的发生^[26]。

3.3 脑源性神经营养因子(BDNF)

BDNF是体内含量最多的神经营养因子,参与突触可塑性和调节长期和短期记忆等功能,与各种精神疾病,包括抑郁症、精神分裂症和创伤后应激障碍之间有关联,作为神经认知功能障碍的可能生物标志物而受到广泛关注^[27]。BDNF主要通过与其高亲和力的酪氨酸激酶受体B(Tropomyosinrelated kinase B, TrkB)结合,促进神经元生长、分化和修复。BDNF和TrkB不仅存在于海马等组织中,还存在于多种受损的组织中,如损伤的肝组织^[28]。舒宏春^[29]对182例肝硬化患者的研究表明,HBV诱发的肝硬化患者血清BDNF水平明显下降,而丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素等水平升高,说明随着肝细胞损伤的增加,血清BDNF水平逐渐下降,抑郁程度逐渐加重。

3.4 可溶性环氧化物水解酶(Soluble epoxide hydrolase, sEH)

sEH是一类 α/β 折叠水解酶,存在于许多器官和组织中,包括肝脏、肾脏、大脑、血管系统,在多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acids, PUFAs)代谢中发挥关键作用。例如,将具有神经保护、抗炎活性的环氧二十碳三稀酸(Epoxyeicosatrienoic acids, EETs)降解为活性较低的双羟基二十碳三稀酸(Dihydroxyeicosatrienoic acids, DHETs)。研究表明,sEH在肝脏中高度表达并与肝功能有关。肝脏疾病中sEH表达水平升高,使用sEH抑制剂,可明显改善病理状态下的肝纤维化、肝脏内质网应激以及肝脂肪变性^[30]。sEH在抑郁样小鼠肝脏内的表达水平与抑郁程度呈正相关,肝中sEH可能会引起更严重的炎症反应,继而导致精神疾病的高发病率^[31]。sEH已经作为神经精神疾病的治疗靶标。精神分裂症、抑郁症和双相情感障碍患者大脑顶叶皮层、纹状体和海马中的

sEH 蛋白水平显著升高^[32-33]。大脑中 sEH 水平的升高会导致抗炎性 PUFAs 的代谢增强,造成海马炎症、神经元损伤和小胶质细胞激活,最终导致抑郁症状^[34]。sEH 抑制剂或 sEH 基因敲除可减缓阿尔茨海默病小鼠 Tau (Tubulin associated unit, Tau) 蛋白过度磷酸化以及淀粉样蛋白的积累,减少炎症,起到神经保护的作用^[35-36]。

3.5 肠道微生物

近年来,随着测序和多组学分析技术的发展,对微生物群生物学的认识发生了一场革命,肠道微生物对人类生物学许多方面有重要作用。肠道菌群失衡可能也是精神疾病与肝脏疾病共病的潜在机制。通过肠-脑轴的相互作用,肠道微生物影响脑神经系统发育和认知功能^[37]。肠道菌群主要通过迷走神经传递的神经元信息、肠道激素传递的内分泌信号和细胞因子传递的免疫信号等影响宿主的神经系统,从而引发或加重抑郁症、精神分裂症、阿尔茨海默病、双向情感障碍、帕金森病等^[38]。相关研究采用 16S rRNA 基因测序技术,通过对比 52 例抑郁症患者和 45 例健康人的粪便中肠道微生物的组成,研究发现抑郁症患者肠道菌群结构发生改变,肠道致病菌显著增加^[39]。研究表明,与健康对照者相比,抑郁症患者得放线菌门的丰度增加,而拟杆菌门、粪球菌属、粪杆菌属的丰度减少^[40]。肠-肝轴的提出,让肠道微生物与肝脏疾病紧密联系在一起。病原微生物通过肠上皮的紧密连接被树突状细胞识别,与脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS)、肽聚糖等通过 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 刺激细胞因子和趋化因子进入门脉循环,损伤肝细胞,激活 Kupffer 细胞、肝星状细胞等,促进肝细胞外基质沉积及炎症损伤^[41]。研究显示 NAFLD 患者梭状芽孢杆菌属和普氏菌属丰度上升,而拟杆菌属丰度下降,拟杆菌属的比例可以作为肝纤维化程度的标志物^[42-43]。肠道菌群结构失调可促进脂肪在肝脏的积累导致 NAFLD 和 NASH,促进单糖的肠道吸收,加速肝脏脂肪生成^[44]。彭聪高^[45]对肠道微生态紊乱与慢性肝病关系的实验研究中发现,肠道菌群比例失调及胃肠功能紊乱与慢性肝病患者肝纤维化程度高度相关,同时,使用益生菌制剂能够改善肝纤维化。

3.6 HPA 轴

HPA 轴是机体重要的神经内分泌轴,通过对外界刺激做出心理与生理反应维持机体内环境稳定。

HPA 轴的主要调节物质有促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotropin releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 及糖皮质激素 (Glucocorticoid, GC)。正常生理条件下,GC 可以负反馈抑制 HPA 轴,但在慢性应激下,过量的 GC 使这种机制失调。大量研究表明,肝损伤患者机体释放大量的炎症因子,作为应激原激活机体严重应激反应,导致 GC 水平上升,肝细胞内脂肪积聚及血糖浓度增加,促进 NAFLD 向 NASH 及肝纤维化发展^[46]。HPA 轴还参与了多种精神障碍性疾病的发病过程,在抑郁症患者中血清 GC 水平高于正常人,且与抑郁程度呈正相关^[47]。海马中存在 GC 受体与盐皮质激素受体,对 HPA 轴的负反馈调节起重要作用。高水平的 GC 增强了谷氨酸盐的活性和浓度,导致海马组织中锥体细胞凋亡和萎缩,从而减少海马体积,损伤负反馈机制,导致 HPA 轴活动持续亢进,GC 水平进一步升高,形成恶性循环,导致抑郁症的发生^[48]。

3.7 HPT 轴

肝脏作为人体最大的生化工厂,对甲状腺激素的激活、分泌及失活起着重要作用。HPT 下丘脑分泌促甲状腺素释放激素 (TRH) 刺激垂体分泌促甲状腺素 (TSH),TSH 促进甲状腺激素 (TH) 的合成。肝病时,HPT 的调控功能受到明显干扰,并引起血清 TH 水平变化。研究发现,甲状腺功能减退与 NAFLD 密切相关^[49]。胡瑞华^[50]选取 99 例乙型肝炎肝硬化患者及 60 例健康者测定其 TH 进行统计检验发现,肝硬化患者的游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 和游离甲状腺素 (FT4) 水平明显低于健康组,TH 变化水平与肝功能损害程度密切相关。HPT 轴功能异常也与精神疾病密切相关。众所周知,甲状腺功能改变除了会影响体重、性功能和生殖功能外,还可能表现为抑郁、焦虑、情绪波动和精神病等精神症状。大约 4%-40% 的情感障碍患者患有亚临床甲状腺功能减退症。TH 可以在中枢神经系统影响各种神经递质的合成和代谢,进而影响大脑功能,导致精神疾病的产生^[51]。

4 结语

综上所述,情志与肝在中医学理论、现代医学研究中均有较大的相关性。传统中医理论认为,肝主疏泄能够调节情志活动,反之情志亦可反作用于肝脏,长期情志不畅首先损伤肝脏,导致肝失疏泄,气机郁

滞不畅。肝与情志是相互影响、互相关联的。同时从西医角度来看,肝脏作为机体调节心理应激反应的核心,与精神障碍关系密切。肝与情志在病理上存在共同的发病机制,涉及神经、内分泌、免疫系统功能失调,进而影响多种神经递质、细胞因子、肠道菌群、激素的水平与作用。深入研究和阐明情志与肝的相关

性,能为肝藏象学和情志学说的研究提供新思路,为临床治疗提供理论参考,有助于病人生理-心理-社会功能的康复。目前对情志性疾病并发肝病潜在机制的研究多集中在细胞及动物层面,未来还应进行更深入的研究和相关临床试验,为相关治疗提供新靶点和策略。

参考文献

- Anstee Q M, Reeves H L, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: Current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(7):411-428.
- Patel P, Ali H, Inayat F, et al. Racial and gender-based disparities and trends in common psychiatric conditions in liver cirrhosis hospitalizations: A ten-year United States study. *World J Hepatol*, 2023, 15(2):289-302.
- Bauer-Staeb C, Jørgensen L, Lewis G, et al. Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: A total population study of Sweden. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(9):685-693.
- Jawad M Y, Meshkat S, Tabassum A, et al. The bidirectional association of nonalcoholic fatty liver disease with depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *CNS Spectr*, 2023, 28(5):541-560.
- 尹常健. 中西医结合肝病研究的几个问题. *山东中医药大学学报*, 2004, 28(4):242-245.
- 关徐涛, 胡翔燕, 徐立然, 等. “肝”与认知功能障碍相关理论探讨. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(4):1116-1120.
- 徐杨, 张启明, 王义国. 肝脏的中医藏象归属. *中医学报*, 2020, 35(7):1397-1400.
- 郑黎明. 人体解剖学. 上海: 复旦大学出版社, 2008:113-121.
- 尹常健. 现代肝病中医临证指要. *山东中医杂志*, 2022, 41(1):6-12.
- 卢良威. 论肝为诸脏之“贼”. *浙江中医学院学报*, 2001, 4:3-4.
- 乔明琦, 王文燕, 张惠云, 等. 肝气逆肝气郁两证病因流行病学调查及情志致病方式研究. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(2):117-119.
- 祝玉慧. 情志交织致病与伤脏规律研究——多情交织致情志病证流行病学调查. 济南: 山东中医药大学博士学位论文, 2009.
- 严灿, 邓中炎, 潘毅, 等. 从现代心理应激理论研究中医肝主疏泄功能. *广州中医药大学学报*, 2000, 17(3):209-211.
- Shao Q, Wu Y P, Ji J, et al. Interaction mechanisms between major depressive disorder and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Psychiatry*, 2021, 12:711835.
- 康琼丹, 吴丽滨, 刘洁. 抑郁情绪对肝硬化患者血清 hs-CRP、IL-1 β 和 IL-6 的影响. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(7):796-799.
- Lluch E, Miller B J. Rates of hepatitis B and C in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*, 2019, 61:41-46.
- Carney C P, Jones L, Woolson R F. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia. *J Gen Intern Med*, 2006, 21(11):1133-1137.
- Chen C, Yin Q, Tian J, et al. Studies on the potential link between antidepressant effect of Xiaoyao San and its pharmacological activity of hepatoprotection based on multi-platform metabolomics. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249:112432.
- Chang C M, Hsieh M S, Yang T C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-infected patients. *Cancer Manag Res*, 2017, 9:709-720.
- 金齐颖, 吴红芳, 马原源, 等. 抑郁症中细胞因子作用机制及其治疗进展. *现代医药卫生*, 2018, 34(1):44-46.
- Kim D C, Jun D W, Kwon Y I, et al. 5-HT_{2A} receptor antagonists inhibit hepatic stellate cell activation and facilitate apoptosis. *Liver Int*, 2013, 33(4):535-543.
- Fatima S, Shi X K, Lin Z S, et al. 5-Hydroxytryptamine promotes hepatocellular carcinoma proliferation by influencing β -catenin. *Mol Oncol*, 2016, 10(2):195-212.
- Chen V C, Lee M J, Yang Y H, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors use and hepatocellular carcinoma in patients with alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend*, 2021, 219:108495.
- Xia G Q, Fang Q, Cai J N, et al. P2X7 receptor in alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver fibrosis. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(6):1205-1212.
- Gold P W. The PPAR γ system in major depression: Pathophysiologic and therapeutic implications. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9248.
- Xu Z, Lin S, Tong Z, et al. Crocetin ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by modulating mitochondrial dysfunction in L02 cells and zebrafish model. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285:114873.
- Dombi Z B, Szendi I, Burnet P W J. Brain derived neurotrophic factor and cognitive dysfunction in the schizophrenia-bipolar spectrum: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*, 2022, 13:827322.
- Sun T T, Liu X L, Yang G Y, et al. Neurotrophic factors stimulate the activation of hepatic stellate cells in liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 630:167-174.
- 舒宏春. 肝硬化的临床特点、预后因素及脑源性神经营养因子基因多态性分析. 南昌: 南昌大学博士学位论文, 2019.
- Qin X H, Wu Z, Dong J H, et al. Liver soluble epoxide hydrolase regulates behavioral and cellular effects of chronic stress. *Cell Rep*, 2019, 29(10):3223-3234.e6.
- 覃锡和. 肝脏可溶性环氧化物水解酶在抗抑郁效应中的作用. 广州: 南方医科大学博士学位论文, 2015.
- Ren Q. Soluble epoxide hydrolase inhibitor: A novel potential therapeutic or prophylactic drug for psychiatric disorders. *Front*

- Pharmacol*, 2019, 10:420.
- 33 Pu Y Y, Yang J, Chang L J, *et al*. Maternal glyphosate exposure causes autism-like behaviors in offspring through increased expression of soluble epoxide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(21): 11753–11759.
- 34 Ren J, Lu C L, Huang J, *et al*. A distinct metabolically defined central nucleus circuit bidirectionally controls anxiety-related behaviors. *J Neurosci*, 2022, 42(11):2356–2370.
- 35 Jarne-Ferrer J, Griñán-Ferré C, Bellver-Sanchis A, *et al*. A combined chronic low-dose soluble epoxide hydrolase and acetylcholinesterase pharmacological inhibition promotes memory reinstatement in alzheimer's disease mice models. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(8):908.
- 36 ashimoto K. Role of soluble epoxide hydrolase in metabolism of PUFAs in psychiatric and neurological disorders. *Front Pharmacol*, 2019, 10:36.
- 37 Mlynarska E, Gadzinowska J, Tokarek J, *et al*. The role of the microbiome-brain-gut axis in the pathogenesis of depressive disorder. *Nutrients*, 2022, 14(9):1921.
- 38 Cenit M C, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(30):5486.
- 39 黄婷婷. 双相障碍抑郁相患者肠道菌群特征的研究. 杭州: 浙江大学硕士学位论文, 2019.
- 40 Zheng P, Yang J, Li Y F, *et al*. Gut microbial signatures can discriminate unipolar from bipolar depression. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(7):1902862.
- 41 Song Q, Zhang X. The role of gut-liver axis in gut microbiome dysbiosis associated NAFLD and NAFLD-HCC. *Biomedicines*, 2022, 10(3):524.
- 42 Cho M S, Kim S Y, Suk K T, *et al*. Modulation of gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: Pro-, pre-, syn-, and antibiotics. *J Microbiol*, 2018, 56(12):855–867.
- 43 Bastian W P, Hasan I, Lesmana C R A, *et al*. Gut microbiota profiles in nonalcoholic fatty liver disease and its possible impact on disease progression evaluated with transient elastography: Lesson learnt from 60 cases. *Case Rep Gastroenterol*, 2019, 13(1):125–133.
- 44 Fianchi F, Liguori A, Gasbarrini A, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as model of gut-liver axis interaction: From pathophysiology to potential target of treatment for personalized therapy. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6485.
- 45 彭聪高. 慢性肝病肠道微生态紊乱及益生菌制剂干预对血清肝纤维化指标的改善作用研究. 杭州: 浙江大学硕士学位论文, 2018.
- 46 Lu H. Narrative review: Glucocorticoids in alcoholic hepatitis—Benefits, side effects, and mechanisms. *J Xenobiot*, 2022, 12(4):266–288.
- 47 Deng C J, Chen H Z, Meng Z Y, *et al*. Roles of traditional Chinese medicine regulating neuroendocrinology on AD treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:955618.
- 48 Vyas S, Rodrigues A J, Silva J M, *et al*. Chronic stress and glucocorticoids: From neuronal plasticity to neurodegeneration. *Neural Plast*, 2016, 2016:6391686.
- 49 田甜, 胡文炜, 李雪, 等. 甲状腺激素水平与非酒精性脂肪性肝病发生的关系. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(10):2357–2363.
- 50 胡瑞华. FT3、TSH、FT4水平变化与乙型肝炎肝硬化患者Child-Pugh分级的关联性及其临床意义. *黑龙江医药科学*, 2022, 45(4): 114–115.
- 51 Johansen I T, Steen N E, Rødevand L, *et al*. Sex-specific associations between metabolic hormones, severe mental disorders and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology*, 2022, 146:105927.

Exploration on the Relationship Between Emotion and Liver from Different Perspectives of Chinese and Western Medicine

ZHANG Ying^{1,2}, DONG Yanyu^{1,2}, KONG Derong^{1,2}, DOU Zhiying^{1,2,3}, YANG Zhen^{1,3}, WANG Hui^{1,2,3}
 (1. College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. “Traditional Chinese Medicine Processing Technology Inheritance Base”, National Administration of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; Tianjin Key Laboratory of Therapeutic Substance of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract: In recent years, with the development of the bio-psycho-social medical model, more and more attention has been paid to the relationship between psycho-emotional factors and liver. According to traditional Chinese medicine theory, the liver is mainly responsible for catharsis and regulating emotion, which is closely related to emotion. Epidemiological studies have shown that all kinds of liver diseases are accompanied by different degrees of mental disorders, and mental and emotional abnormalities may promote the occurrence of liver diseases and affect the prognosis.

Liver and emotion have a common pathogenesis in pathology, involving the dysfunction of nervous, endocrine and immune systems. Based on the basic theory of traditional Chinese medicine and modern medical research, this review analyzes the correlation between emotions and liver. At the same time, neurotransmitters, inflammatory cytokines, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), soluble epoxide hydrolase (sEH), intestinal microecology, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis, which summarizes the potential mechanisms of liver disease complicated with emotional disorders, and provides certain reference value for future theoretical research and clinical treatment.

Keywords: Traditional Chinese medicine, Modern medicine, Liver, Emotion, Liver disease, Affective disorders

(责任编辑: 刘玥辰)