

论阿尔兹海默病“毒损脑络”病机的含义

刘晓慧,王丹丹,于顾然

南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029

摘要:王永炎院士提出“毒损脑络”理论,认为“毒损脑络”是阿尔兹海默病重要病机。“毒损脑络”理论中的“脑络”,相当于现代医学的“血脑屏障及其载体功能”;而 $A\beta$ 属于中医的“毒”。阿尔兹海默病中西医病机可表述为: $A\beta$ 聚集(毒)可损害血脑屏障及其功能(脑络),而血脑屏障功能破坏(脑络)也会促进 $A\beta$ (毒)的脑内聚集。在临床应用“毒损脑络”治疗阿尔兹海默病过程中,除解毒、化瘀、化痰之外,补肾益气保护脑络功能也为常用治疗方法。

关键词:阿尔兹海默病 “毒损脑络”;“脑络”;补肾益气

DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.01.0030

本文引用:刘晓慧,王丹丹,于顾然.论阿尔兹海默病“毒损脑络”病机的含义[J].河南中医,2017,37(1):90-92.

中图分类号:R259 文献标志码:A 文章编号:1003-5028(2017)01-0090-03

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性全面认知功能损害为特征的老年变性性疾病。细胞外老年斑及神经元纤维缠结是其病理学特征^[1]。该病随着年龄增长,发病率逐年增加。65 岁人群发病率为 1%~2%,而 85 岁则增加为 35%。2006 年全球有 2.66 亿 AD 患者,预测 2050 年则增加 4 倍^[2]。现代医学尚无针对该病病因的治疗方法。临床应用的改善症状药物第一种药物是胆碱酯酶抑制剂(AchEI),另一种是兴奋性氨基酸受体(NMDA)拮抗剂,仅能短期改善症状,对 AD 发病和疾病病程无改善作用。而针对 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的抗体及减少其生成的药物,临床研究均证明无效^[3]。中医中药治疗阿尔兹海默病成为研究热点,对于该病病机,王永炎院士提出“毒损脑络”理论^[4],兹将“毒损脑络”内涵及其对中医治疗该病的指导意义综述如下。

1 对毒邪的认识

1.1 毒邪的内涵 中医中“毒”的含义广泛,《说文解字》对毒的解释为“毒,厚也,害人之草,往而生”。尤在《金匱要略心典》曰“毒,邪气蕴结不解之谓。”王冰曰“夫毒者,皆五行标盛暴烈之气所为也。”总结古代医家的经验,中医对毒的认识主要有以下几个方面:①指药物或药性:如《周礼·天官》曰“医师聚毒药以共医事。”《素问》云“大毒治病,十去其六,常毒治病,十去其七。”②指病名,如丹毒、阴阳毒等,

《类经》云“阳毒痈脓,阴毒遍身青紫之类也。”③指病因,如瘀毒、热毒等;④指治法,如解毒、攻毒等;⑤为虚词,如湿毒下注,指病因为湿邪,毒字并无特殊含义^[5]。有学者认为,“毒”主要是邪气亢盛、败坏形体,即转化为毒,“毒”是脏腑功能和气血运行失常使生理和病理产物不能及时排出,过多蕴积体内而成^[6]。常富业等^[7]也认为毒是有害于机体的致病因素。

1.2 毒邪的特性 毒邪种类繁多,但具有某些共性。张允岭等^[8]认为,毒邪具有兼夹性、酷烈性、暴戾性、秽浊性、从化性、损络性、多发性 and 正损性等特性。常富业等^[7]认为毒邪致病具有依附性、酷烈性、从化性、秽浊性、骤发性、广泛性、选择性等特性。唐年亚等^[9]认为毒邪的致病特点为形体流窜性、形体腐败性、功能丢失性、急危性和隐匿性。赵智强^[10]指出了其证候的凶险、怪异、繁杂及难治的特征。李浩等^[11]认为脏腑功能紊乱、阴阳失调、气血津液运行不畅、瘀浊瘀血内生是毒邪产生的重要病理基础,而脑为清灵之府,邪不可受。毒邪具有依附性,常与其他邪气相兼致病。如在外常依附于六淫、药物、虫兽等,正如吴鞠通在《温病条辨》中提出“诸温挟毒”“毒附湿而为灾”;在内常依附于痰湿、瘀血等,而形成痰毒、湿毒、瘀毒等各种毒邪。脑为清灵之府,邪不可受。因此,毒邪易侵袭经络又损伤气血,毒损脑络,髓减脑消,发为痴呆。

2 对脑络的认识

脑髓之络脉是全身络脉的一部分,其生理、病理改变与全身络脉的变化具有相同之处,但有其特殊的病理变化。唐代孙思邈《千金要方·灸法门》曰“头者,身之元首,人神之

收稿日期:2016-07-18

基金项目:国家自然科学基金(编号:81573771);江苏省自然科学基金(编号:BK20151599)

作者简介:刘晓慧(1991-),女,河南平顶山人,硕士研究生。

通信作者:于顾然, E-mail: dr.ygrdf@163.com

• 90 •

所法,气口精明,三百六十五络皆上归于头。”十二经脉中与脑相联系的有:足太阳经,直“入络脑”(《灵枢·经脉》);足阳明经,“循眼系,入络脑”(《灵枢·动输》)。奇经八脉中以督脉与脑的联系最为密切“督脉者,起于下极之俞……入属于脑”(《难经·二十八难》)。“督脉之别,名曰长强,挟脊上项,散头上……别走太阳,入贯脊”(《灵枢·经脉》)。阴、阳跷脉与脑也有一定的联系“足太阳有通项入于脑者,正属目本,名曰眼系……在项中两筋间,入脑乃别。阴跷、阳跷,阴阳相交”(《灵枢·寒热》)。脑络具有气血丰富的特点,如《素问·八正神明论》云“血气者,人之神”,说明气血足则脑神得养。因此,脑络既是全身络脉的一部分,又居于独特的地位。

3 阿尔兹海默病“毒损脑络”病机释义

3.1 中医对阿尔兹海默病的认识

3.1.1 古代医家对阿尔兹海默病的认识 阿尔兹海默病属中医学“痴呆”范畴。痴呆的病名,始见于汉代《华佗神医外传》。对本病的症状描述,散见于“善忘”“神呆”“呆病”“郁证”“颠证”“文痴”“痴呆”等病证中。

古代医家对痴呆病机论述主要包括三方面:①脑髓空虚“脑为髓之海”,《本草备要》曰“人之记性皆在脑,小儿善忘者,脑未满也,老人健忘者,脑渐空也。”清代王清任《医林改错》谓“年高无记性者,脑髓渐空也。”“灵机记性不在心在脑”“高年无记性者,髓海渐空”。这些医家认为痴呆发生与髓海不足关系密切。②肾虚:清代汪昂曰“人之精与志,皆藏于肾,肾精不足,则志气衰,不能通于心,故迷惑善忘矣。”陈士铎《辨证录》中载“人有老年而健忘者,近事多不记忆,虽人述其前事,犹若茫然,此真健忘之极也,人以为心血之涸,谁知肾水之竭乎”,认为痴呆发病的根本原因在于肾虚。③痰浊、瘀血:陈士铎在《石室秘录》中阐述痴呆程度与痰浊的关系,“痰势最盛,呆气最深”“治呆无奇法,治痰即治呆”;《伤寒论》云“其人喜忘者,必有蓄血”,则强调了瘀血在其发病中的重要作用。《景岳全书》云“凡平素无痰而或以郁结,或以不遂,或以思虑,或以惊恐而渐致痴呆”,强调痰瘀在痴呆发病中的作用。

3.1.2 现代医家的“毒损脑络”理论与传统的“虚、浊、瘀、毒”致病的关系 现代医家对于阿尔兹海默病中医病机研究主要包括袁德培教授提出的“肾虚髓衰、脑络痹阻”病机^[12]和王永炎院士提出的“毒损脑络”理论^[4]。其实,“毒损脑络”理论与“肾虚髓衰、脑络痹阻”本质上是一致的。王院士认为“络脉应包括气络和血络,气络与血络相伴而行,络脉之血络大致相当于西医微循环系统,而气络的结构定位并非微循环系统,其内涵是否与神经网络和细胞因子网络有关还有待探讨”^[13],也就是说“毒损脑络”既指血络的瘀阻,又指

气络功能虚损,因此,“毒损脑络”概括了阿尔兹海默病传统的“虚、浊、瘀、毒”致病机理^[14]。也就是说,“毒损脑络”是阿尔兹海默病的中医病机。

3.2 阿尔兹海默病发病的 A β 瀑布学说及血脑屏障损伤理论 尽管 A β 和 Tau 蛋白磷酸化分别是老年斑和神经元纤维缠结形成的基础,根据 A β 瀑布学说,脑内 A β 寡聚体水平升高,是 AD 发生的始动因子^[15-16]。大部分 AD 脑内 A β 升高是由脑组织对 A β 清除障碍引起的^[17-18]。而血脑屏障(BBB)在 A β 脑内外转运中起主要作用^[19]。

血脑屏障组成及功能:血脑屏障由血管内皮细胞及其基底膜、周细胞和星形胶质细胞足突共同构成,其控制各种分子进入脑组织,在保持中枢神经系统内环境稳定方面,发挥重要作用。通过脑组织影像标记、免疫组化以及脑脊液白蛋白/血清白蛋白比率等方法研究 AD 患者,很多研究发现,AD 患者脑存在明显的血脑屏障破坏^[20]。AD 动物模型研究显示,在老年斑形成之前,即存在血脑屏障通透性增加^[21]。另外,最近通过转基因方法单纯破坏血脑屏障通透性而制作出类似 AD 的模型。血脑屏障损伤在 AD 发生中起重要作用^[22]。

血脑屏障和脉络丛屏障控制脑内外物质交换。对于 A β 转运,则是通过存在于血脑屏障和脉络丛屏障上的载体起作用的。目前发现,低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low density lipoprotein receptor-related protein-1,LRP1)和 P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)是将 A β 转出脑组织的主要载体;而高度糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products,RAGE)是 A β 由血管内转入脑组织的主要载体^[15]。血脑屏障上存在 LRP-1、P-gp 两个载体蛋白可将 A β 转出脑组织,同时存在 RAGE 载体蛋白将 A β 转入脑组织,血脑屏障及其载体功能异常在 AD 发生中起重要作用。

3.3 阿尔兹海默病“毒损脑络”理论的中西医基础 基于以上分析,“毒损脑络”理论中的“脑络”,相当于现代医学的“血脑屏障及其载体功能”;而 A β 属于中医的“毒”。阿尔兹海默病中医病机可表述为:A β 聚集(毒)可损害血脑屏障及其功能(脑络),而血脑屏障功能破坏(脑络)也会促进 A β (毒)的脑内聚集。

因此,在临床应用“毒损脑络”治疗阿尔兹海默病过程中,除解毒、化痰、化瘀之外,补肾益气保护脑络功能也为常用治疗方法。

参考文献:

- [1] Manji H, Kato T, Di Prospero NA, et al. Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders [J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13 (5): 293-307.
- [2] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, et al. Forecasting

- the global burden of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement* , 2007 3(3) : 186 - 191.
- [3] Corbett A ,Ballard C. New and emerging treatments for Alzheimer's disease[J]. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012 17(2) : 147 - 156.
- [4] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J]. *中国中西医结合杂志* ,1997 17(4) : 195 - 196.
- [5] 朱文锋. 证名规范研究之我见[J]. *辽宁中医杂志* ,1987 30(2) : 17 - 19.
- [6] 李澎涛,王永炎,黄启富. “毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践意义[J]. *北京中医药大学学报* 2001 24(1) : 1 - 6.
- [7] 常富业,王永炎. 中风病毒邪论[J]. *北京中医药大学学报* , 2004 27(1) : 3 - 6.
- [8] 张允岭,郭蓉娟,常富业,等. 论中医毒邪的特性[J]. *北京中医药大学学报* 2007 30(12) : 800 - 801.
- [9] 唐年亚,陈丽琛. 从六淫邪气论毒邪[J]. *湖北中医学院学报* , 2006 8(3) : 34 - 35.
- [10] 赵智强. 略论毒邪的致病特点、界定与治疗[J]. *南京中医药大学学报* 2003 19(2) : 73 - 75.
- [11] 李浩,姚明江. 浅谈中医“虚”“瘀”“浊”“毒”与轻度认知障碍发病的关系[J]. *中国中医药信息杂志* 2006 13(11) : 4 - 5.
- [12] 袁德培,邱幸凡,王平,等. 肾虚髓衰、脑络痹阻是老年性痴呆的基本病机[J]. *中华中医药杂志* 2008 23(8) : 732 - 734.
- [13] 王永炎,常富业,杨宝琴. 病络与络病对比研究[J]. *北京中医药大学学报* 2005 28(3) : 1 - 6.
- [14] 苏芮,韩振蕴,范吉平,等. “毒损脑络”理论在阿尔茨海默病中医研究领域中的意义[J]. *中医杂志* 2011 52(16) : 1370 - 1371.
- [15] Dinamarca MC ,Ríos JA ,Inestrosa NC. Postsynaptic Receptors for Amyloid - β Oligomers as Mediators of Neuronal Damage in Alzheimer's Disease[J]. *Front Physiol* 2012 3: 464.
- [16] Allsop D ,Mayes J. Amyloid β - peptide and Alzheimer's disease [J]. *Essays Biochem* 2014 56: 99 - 110.
- [17] Deane R ,Zlokovic BV. Role of the blood - brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res* , 2007 4(2) : 191 - 197.
- [18] Kook SY ,Seok Hong H ,Moon M ,et al. Disruption of blood - brain barrier in Alzheimer disease pathogenesis [J]. *Tissue Barriers* , 2013 1(2) : e23993.
- [19] Bell RD ,Sagare AP ,Friedman AE ,et al. Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta - peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system [J]. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007 27(5) : 909 - 918.
- [20] Erickson MA ,Banks WA. Blood - brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013 33(10) : 1500 - 1513.
- [21] Ujiie M ,Dickstein DL ,Carlow DA ,et al. Blood - brain barrier permeability precedes senile plaque formation in an Alzheimer disease model[J]. *Microcirculation* 2003 10(6) : 463 - 470.
- [22] Li JC ,Han L ,Wen YX ,et al. Increased permeability of the blood - brain barrier and Alzheimer's disease - like alterations in slit - 2 transgenic mice [J]. *J Alzheimers Dis* 2015 43(2) : 535 - 548.

(编辑: 焦凡)

Implication of the Pathogenesis of "Toxin Impairing Cerebral Collaterals" in Alzheimer's Disease

LIU Xiao-hui ,WANG Dan-dan ,YU Gu-ran

Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine ,Nanjing ,Jiangsu ,China 210029

Abstract: Academician Wang Yongyan comes up with the theory of "toxin impairing cerebral collaterals" and he holds that "toxin impairing cerebral collaterals" is the important pathogenesis of Alzheimer's disease. The "cerebral collaterals" in this theory equals to the "blood brain barrier and its carrier function" in modern medicine and $A\beta$ pertains to "toxicity" in TCM. The pathogenesis of Alzheimer's disease can be described as: accumulation of $A\beta$ may impair the blood brain barrier and its carrier function, but the impairment of blood brain barrier and its carrier function may in turn promote the accumulation of $A\beta$ in the brain. Clinically, during the treatment of Alzheimer's disease under the theory of "toxin impairing cerebral collaterals", method of kidney-tonifying and qi-benefiting method are commonly applied therapy as well as toxin eliminating, blood stasis resolving and phlegm eliminating.

Key Words: Alzheimer's disease; "toxin impairing cerebral collaterals"; "blood brain barrier and its carrier function"; kidney-tonifying and qi-benefiting