

• 学术探讨 •

从中医学“清浊相干”理论探讨肠道微生物群与认知障碍

张 帅 马丽娜 刘南阳 李 浩

摘要 认知障碍的发病率和负担不断增加,是亟需研究的热点问题。最新研究发现肠道微生物群与认知障碍关系密切。本文提出“清浊相干”即脾胃升降失常,内生浊邪,导致清气不升、脑失所养,浊邪不降、上犯清窍,为肠道微生物群紊乱引发认知障碍的关键病机;病久由浊转毒,而败坏脑髓、损害脑神,是导致认知障碍不断加重的重要因素和病理转归。从“清浊相干”与肠道微生物群紊乱角度防治认知障碍,可能是中医药研究的新方向。“调整脾胃肠,升清降浊毒”为中医药防治认知障碍的重要方法,肠道微生物群及其代谢产物是中医药防治认知障碍的新靶点。

关键词 认知障碍; 肠道微生态; 肠道微生物群; 清浊相干; 内生浊邪

Discussion on Gut Microbiota and Cognitive Impairment from the Theory of "Disorder between Qing and Zhuo" ZHANG Shuai, MA Li-na, LIU Nan-yang, and LI Hao *Institute of Geriatrics, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

ABSTRACT The increasing incidence and burden of cognitive impairment is a hot issue that needs urgent research. Recent studies have found that gut microbiota is closely related to cognitive impairment, which is a promising research area. Authors proposed that "disorder between qing and zhao" is the key pathogenesis of cognitive impairment caused by gut microbiota disorder in this paper. Abnormal ascending and descending of Pi/Wei triggered endogenous turbidity and lead to abnormal rise of nutrient substances to reach the brain effectively, and abnormal descend of turbidity disturbed the brain. As the progress of any disease, turbidity turns to turbid poison, then destroys brain marrow, and damages brain spirit. It is an important contributing factor and inevitable pathological outcome of cognitive impairment. Prevention and treatment of cognitive impairment from the perspective of "disorder between qing and zhao" and intestinal microbiota disorder may be a new direction in traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of cognitive impairment. Gut microbiota and their metabolites were new targets for traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of cognitive impairment.

KEYWORDS cognitive impairment; intestinal microecology; gut microbiota; disorder between qing and zhao; endogenous turbidity

认知障碍泛指各种原因导致的不同程度的认知功能损害,其程度包括从轻度认知障碍到痴呆(dementia)的整个过程^[1],文献中涉及痴呆时包括认知障碍。许多疾病可引起认知障碍,包括神经退行性疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病,以及脑血管疾病等,其中 AD 占绝大多数。该病以记忆等认知功能进行性恶化为特征,随着病程进展可干扰患

者的日常功能,影响生活质量,导致残疾甚至死亡。给家庭、社会造成严重负担。因此有必要研究其病理发展的复杂机制,寻找可能为该病提供潜在治疗方案的新途径。

人体微生态研究是国际热点,微生态的失衡将导致多种疾病发生、发展。肠道微生态是人体生态系统中最为主要、最为复杂的部分。肠道微生态由肠道微生物群及其所寄居的环境共同构成,肠道微生物群是其核心部分。肠道微生物的改变与认知功能之间存在明显的相关性^[2]。近期研究发现肠道微生物群在痴呆的发病机理中起着至关重要的作用^[3-5]。笔者基于肠道微生物群与认知障碍的发病关系,从中医“清浊相干”角度,探讨肠道微生物群紊乱引发认知障碍的

基金项目: 国家科技重大专项(No. 2019ZX09301-114)

作者单位: 中国中医科学院西苑医院老年医学研究所(北京 100091)

通讯作者: 李 浩, Tel: 010-62887973, E-mail: xyhplihao1965@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191206.303

病理机制及其防治策略。

1 肠道微生物群紊乱是影响认知障碍发生发展的重要病理基础

肠道微生物群和大脑之间的联系是最近十几年才被发现并逐渐被研究的,二者以“微生物-肠-脑”轴为生物学基础,通过涉及神经、免疫和神经内分泌通路等多种途径进行沟通互动,协调多种细胞信号通路和一系列代谢过程。肠道微生物能在生理和病理状态下,通过免疫、内分泌、迷走神经等途径参与脑-肠轴的活动,影响大脑的功能和行为^[6]。

肠道微生物群紊乱,主要为特定菌种的减少和致病菌种的出现,导致肠上皮屏障和血脑屏障破坏,通透性增加,短链脂肪酸、抗炎因子等有益物质生成减少,产生有害代谢物质、促炎因子等并被输送到大脑,肠道和大脑免疫被激活,肠神经元和神经胶质细胞失调,使海马区、大脑皮层等区域发生神经炎症反应、神经元与神经胶质细胞死亡,从而导致痴呆的发生^[5]。Saji N^[7]等使用末端限制性片段长度多态性分析证明,肠道微生物群的组成特别是拟杆菌属(*Bacteroides*)与痴呆有着独立的关联,而且这些关联性强于传统的痴呆生物标志物。在人类肠道微生物群中,厚壁菌门(*Firmicutes*)与拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和变形菌门(*Proteobacteria*)组成了其大多数;一项尽量排除了肥胖、饮食等干扰因素的队列研究的结果表明,与健康对照组比较,AD(包括遗忘型轻度认知障碍阶段与AD阶段)患者的粪便微生物组成发生了改变,其特征是产生短链脂肪酸的厚壁菌门减少,而促进炎症的变形菌门增多,并与AD的认知损伤严重程度有关^[8]。有研究显示,与常规饲养条件相比,在无菌条件下饲养的转基因AD小鼠,其大脑中淀粉样蛋白沉积更少,这表明肠道微生物群影响淀粉样病变的发展^[9]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种具有促进人类认知和神经系统发育作用的蛋白质,研究发现肠道菌群紊乱会导致BDNF的减少,从而引发中枢神经系统功能失调,诱发认知功能障碍乃至AD的发生^[10]。

肠道微生物群可能通过影响或调节痴呆的危险因素,促使痴呆的发生。大量研究发现肠道微生物失调与糖尿病、胰岛素抵抗等疾病的病理密切相关,而糖尿病、胰岛素抵抗是痴呆的重要危险因素^[11]。最近多项研究表明,胃肠道微生物群通过诱发代谢性疾病和低度炎症而与痴呆发病直接相关^[3]。肠道微生物群通过调节线粒体功能,在启动氧化应激反应中,起着至关重要的作用^[12],而氧化应激是导致认知能力下降的重要

因素。此外,越来越多的证据表明,人类肠道微生物群在血管性认知障碍中起着潜在的作用。肠道微生物与动脉粥样硬化的发展密切相关,动脉粥样硬化是血管性认知障碍的主要危险因素^[13]。

现有研究证实肠道微生物群与认知障碍之间关系密切,它可通过多种途径参与认知障碍的发生和发展,但尚未得到充分阐明,仍有待不断深入研究。

2 从中医学“清浊相干”探讨肠道微生物群紊乱引发认知障碍的病机本质

《灵枢·阴阳清浊》:“清浊相干,命曰乱气”。“清浊相干”即指清浊升降紊乱的病理状态。气机升降为人体生命活动的基本形式,清浊升降则是气机活动中的最主要内容,是生命活动的中心内容,而脾胃为清浊升降的枢机^[14]。肠道微生态是脾胃功能的体现,脾胃“清升浊降”代表肠道微生态内环境的稳定状态,脾胃“清浊相干”、内生浊邪则代表其失衡状态。

2.1 发病基础:代谢转化异常,清不正化,浊气在中 脾胃为人体气机升降之枢,精气生化之源,脾胃生理功能的特点在于升清降浊,升清降浊是重要的生命代谢过程。病理上,由于饮食、情志、劳逸、体质等原因,使脾胃功能异常,或因于虚或因于实,引起清浊代谢失常,即水谷精微得不到正常有效转化、气血津液代谢失常,导致精微物质异化,各种代谢产物不能有效布散、通降,积于体内不能排除,而酿生浊邪,使人体处于浊化状态,则机能紊乱,有益因素逐渐减少,有害因素不断增多。这里“浊”是一个宽泛的概念,《黄帝内经》中“浊”就已经由水之浊扩展为与清相对应的广义的浊,但无论是描述生理物质,还是病理产物,都是突出其稠厚、黏腻等性质特点^[15,16]。从广义上讲,浊邪泛指具有秽浊黏滞性质的一类致病因素或病理产物^[17],有外感、内生之分。内生浊邪产生于脾胃,《灵枢·小针解》:“浊溜于肠胃,浊气在中”。

胃为阳土,喜润恶燥,主受纳腐熟水谷主降;脾为阴土,喜燥恶湿,主运化水谷精微主升。生理上的特性决定脾胃发病的特殊性。胃气不降,水谷中阻,则每从阳化;脾气不升,运化不及,则最易湿阻,从而导致湿热内滞,湿热往往是脾胃发病的主要矛盾。脾胃气机升降失常,津血运行不畅,日久则津凝为痰、血滞为瘀,而痰瘀互结、同源互衍。因此胃肠道中浊邪以湿热为基础,夹痰夹瘀,痰瘀互结;或兼见食积、腑实等。各种因素动态变化,相互影响、交叉,既是病理产物,又是致病因素,超出机体自我调节能力则发为疾病。浊邪致病可随着脏腑经络、气血津液等的活动而布散全身,有选择性的蓄积于某些部位。

2.2 中心环节:升降分布失常,清气不升,浊邪上犯。中医学理论认为脑为髓海、元神之府,认知活动归属于脑。《难经·三十四难》最早提出了“脾藏智”的思想,验之临床,小儿智力障碍、健忘、呆病等从脾论治均会收到令人满意的疗效^[18]。说明认知功能的发挥是以脾胃化生的精微为物质基础的,脑与归属于中医脾胃系统的胃肠道关系紧密,如《灵枢·五癯津液别》:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓”,《灵枢·平人绝谷》:“神者,水谷之精气也”。

《素问·玉机真脏论》:“脾不及则令人九窍不通”,《素问·通评虚实论》:“头痛耳鸣、九窍不利,肠胃之所生也”,说明脾胃功能紊乱,则导致九窍功能异常,九窍中除下二窍外,上七窍都在头部,头为精明之府,表明脾胃失常是导致脑窍功能障碍的重要机理。脾胃升降不用、“清浊相干”,导致清气不升而脑失所养,浊邪不降而上犯于脑,是肠道微生态紊乱引发认知障碍的主要病理环节。一方面,脾不散精、清气不升,水谷精微不足或输布失常而无以上充,则“上气不足,脑为之不满”(《灵枢·口问》),导致脑髓失养,脑神失用;另一方面,浊邪不降而上犯,则蒙蔽、阻塞脑窍,损害脑髓,扰乱脑神,脑之体用俱病,故令人认知障碍。

2.3 必然转归:病久发展变化,由浊转毒,伤正损络。《金匱要略心典》载“毒,邪气蕴结不解之谓”^[19],提示邪气不去,蕴久可化生为毒。随着病程的逐渐发展,浊邪久蕴不解,痰湿、瘀血等各种病理因素胶结,则转化成毒,进而败坏脑髓,损伤脉络,影响脑神。久病正气逐渐被耗伤,浊与毒相趋相聚,日久深入络脉,并且更加损伤正气,促使病邪根深蒂固,病程迁延,病情不愈、变化多端。

3 基于“清浊相干”与肠道微生物群紊乱论治认知障碍

3.1 “调整脾胃,升降清浊”为中医药防治认知障碍的重要方法。肠道微环境紊乱,脾胃“清浊相干”,清气不升、浊邪上犯,是认知障碍的重要发病基础与致病环节;浊邪日久化毒而败坏脑髓、损害脑神,是认知障碍不断加重的重要因素和病理转归。因此中医药防治认知障碍的辨治核心不离脾胃。

健脾助运,通降胃肠,扭转枢机,可结合疏肝理气、宣降肺气、温肾助阳等,恢复脾胃升降清浊的协调平衡状态,使气血和畅,阴阳平和,脑有所养,杜绝浊邪的产生,此为治本之法。如《本草通玄》:“土旺则清气善升,而精微上奉,浊气善降,而糟粕下输”^[20]。

同时,要排除病邪,以阻断病情演变,减少病邪对

脑的损害。浊邪往往为一类病邪相互夹杂,治疗既要相互兼顾,又要有所侧重,关键之处在于给邪以出路,胃肠以通为用,以降为顺,是病邪向体外排出的重要通道,因此应采取通降胃肠、以通为补的治法,兼顾芳香辟秽、疏利小便等方法,蠲除痰湿、瘀血等浊邪以截断浊毒的生成,清热化浊解毒以解除浊毒胶着之势^[21],此为治标的关键。如此浊邪、浊毒得以排解,脾之精气得以提振,胃肠道与脑功能得以恢复,则认知障碍可以得到有效缓解或解除。

3.2 肠道微生物群及其代谢产物可能是中医药防治认知障碍的新靶点。肠道微生物群对认知功能的调节是一个很有前景的研究领域,能够为痴呆的防治提供新策略^[22]。肠道微生物群的比例与功能,及其产生的代谢产物等,正逐渐成为防治认知障碍等神经退行性疾病的潜在新靶点。

中医药具有多途径、多环节、多靶点的防治优势,以改变机体内环境为作用特点。从中医药角度探讨肠道微生物群与认知障碍的发病关系,有助于以肠道微生物群及其代谢产物等为靶点,促进针对认知障碍患者的中医药治疗尝试。目前已有许多临床及动物实验研究表明,中药、中药复方、针灸等中医药疗法,具有调节肠道微生物群的作用,能促进肠道微生物群的自我恢复,维持正常的肠道微生态平衡^[23-24]。

笔者推测中医药可通过调整肠道微生物生存的肠道微生态环境,和干预或直接参与肠道微生物代谢活动等方式,改变或恢复健康的肠道微生物群组成与动态平衡,促进有益微生物的生长与功能发挥,及有益微生物代谢物,尤其对认知障碍具有保护作用的微生物代谢物的生成;抑制病原菌的大量繁殖,减少或清除不良代谢物,从而保护神经元与胶质细胞,维护中枢神经系统功能,促进认知功能的恢复。此外,受肠道微生物代谢影响的“微生物-肠-脑”轴通相关介质,如短链脂肪酸、血清素等^[8],也可能是中医药干预的重要靶点。

4 展望

肠道微生物群与认知障碍具有十分密切的关系,该领域将越来越受到人们的关注与重视。近年来,中医药在干预肠道微生物群防治疾病方面,已有一些有益的探索及发展^[25]。中医药对肠道微生态与认知障碍的作用规律,有待深入研究。以病证结合理念为指导,探讨在疾病不同程度或分期,或不同分型,以及中医不同证候与病机状态下,中医药作用的具体机制与规律,可能是未来研究的重要切入点。从“清浊相干”理论探讨肠道微生物群与认知障碍的病机联系与防治,具有重要的理

论与临床意义,值得未来开展进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 171-173.
- [2] 胡旭,王涛,梁姍,等. 肠道微生物与认知功能[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(11): 1359-1364.
- [3] Alkasir R, Li J, Li X, et al. Human gut microbiota: the links with dementia development[J]. Protein Cell, 2017, 8(2): 90-102.
- [4] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13537.
- [5] Welton MO. Gutmicrobiota disorder, gut epithelial and blood-brain barrier dysfunctions in etiopathogenesis of dementia: molecular mechanisms and signaling pathways[J]. Neuromol Med, 2019, 21(3): 205-226.
- [6] 马丽娜,刘剑刚,李浩. 肠道微生物与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(7): 893-896.
- [7] Saji N, Niida S, Murotani K, et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1008.
- [8] Liu P, Wu L, Peng G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort[J]. Brain Behav Immun, 2019, 80(8): 633-643.
- [9] Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of Aβ amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41802.
- [10] Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice[J]. Gastroenterology, 2011, 141(2): 599-609.
- [11] Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, et al. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2010, 9(4): 399-417.
- [12] Komanduri M, Gondalia S, Scholey A, et al. The microbiome and cognitive aging: a review of mechanisms[J]. Psychopharmacology, 2019, 236(5): 1559-1571.
- [13] Li S, Shao Y, Li K, et al. Vascular cognitive impairment and the gut microbiota[J]. J Alzheimer's Dis, 2018, 63(4): 1209-1222.
- [14] 陈荣,欧阳琦. 试论“清浊”相干[J]. 云南中医学院学报, 1983, 6(3): 1-3.
- [15] 赵雯红,肖颖,王文,等. 以人体微生态学诠释浊毒理论的内涵[J]. 中医杂志, 2018, 59(3): 185-190.
- [16] 孙飞,杜武勋,张少强. 《黄帝内经》“浊”及其相关概念的理论研究[J]. 中医杂志, 2015, 56(20): 1711-1715.
- [17] 何伟. 构建中医浊邪理论体系框架的初步探讨[J]. 中医杂志, 2015, 56(21): 1801-1803.
- [18] 吕凌,王彩霞,于漫,等. “脾藏智”考辨与诠释[J]. 中医杂志, 2017, 58(15): 1339-1341.
- [19] 清·尤在泾(纂注). 金匱要略心典[M]. 上海: 上海人民出版社, 1975: 29.
- [20] 明·李中梓(著),付先军,周扬,等(校注). 本草通玄[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 4.
- [21] 王亚, QIANG SONG, 代紫阳, 等. 基于文献挖掘的浊毒病症及用药规律研究[J]. 天津中医药, 2018, 35(12): 16-19.
- [22] Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, et al. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 1497-1511.
- [23] 肖翠霞,吴科锐,韩凌. 中医药对肠道菌群的影响研究进展[J]. 中成药, 2017, 39(6): 1239-1243.
- [24] 刘霞,胡舒宁,刘密,等. 针灸调控肠道菌群的研究进展与思考[J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 24-27.
- [25] 于岚,邢志凯,米双利,等. 中药对肠道菌群的调节作用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(1): 34-39.

(收稿: 2019-07-31 在线: 2020-03-20)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶