

基于“肝肾同源”理论的阿尔茨海默病病因病机及治则治法探析

杨玉芳,何建成

(上海中医药大学,上海 201203)

摘要:随着人口老龄化的加剧,阿尔茨海默病发病率逐年攀升,西医疗法至今未有长期有效的治疗药物。中医学对痴呆的认识载数千年,积累了丰富的临床经验和实用方剂。基于“肝肾同源”理论对阿尔茨海默病的中医治疗在多项临床报道中获得满意疗效。基于古代典籍和现代研究报道,从理论探讨、实验机制、临床研究分析“肝肾同源”理论与阿尔茨海默病的病因病机、治则治法的关联,为“肝肾同源”指导治疗阿尔茨海默病总结理论、实验、临床证据,提出基于该理论指导临床研究仍亟待深入挖掘的机制问题,旨在为临床中阿尔茨海默病的中医药防治方案提供理论参考和更广阔的治疗思路。

关键词:阿尔茨海默病;肝肾同源;病因病机;治则治法;临床参考

中图分类号: R256.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2020)12-0052-03

Etiology, Pathogenesis and Therapy of Senile Dementia Based on “Homogeny of Liver and Kidney” Theory

YANG Yufang, HE Jiancheng

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: With aging of population, the incidence of senile dementia is increasing year by year. Yet there is no long-term effective drug for dementia therapy. Nevertheless, the accumulation of clinical experience and applicable formulae in traditional Chinese medicine offer a new sight for the therapy of senile dementia. Lots of TCM treatments based on the “homogeny of liver and kidney” theory are reported effective in therapy of senile dementia. On the basis of ancient classics and modern researches, the inner theories, experimental mechanisms and clinical analyses involved in the “homogeny of liver and kidney” theory and the dementia therapy were discussed in this paper. The academic, experimental and clinical evidences for dementia therapy based on the “homogeny of liver and kidney” theory were summarized and the uncovered mechanisms were brought out to be further studied, in order to provide practical references and broader thoughts for TCM prevention in the therapy of senile dementia.

Keywords: senile dementia; homogeny of liver and kidney; etiology and pathogenesis; treatment principle and method; practical reference

阿尔茨海默病是一种以记忆衰退、认知障碍、脑功能失调为主要临床特征的神经退行性疾病,可伴随日常生活能力进行性减退和行为障碍如焦虑、抑郁、幻觉等神经精神症状,包括阿尔茨海默病、血管性痴呆、混合性痴呆等痴呆类型^[1]。中医老年脑病学术研讨会提出“老年呆病”一词,以指包括记忆、判定、计算、识别、语言、思维能力等在6个月内明显减退或缺损为主要症状的疾病^[2]。统计数据显示,我国2010年痴呆人群达919万,65岁以上人群痴呆发病率达9.87例每千人年^[3]。随着人口老龄化的加剧,痴呆发病率日渐攀升,给患者、家庭带来了沉重的经济负担和心理负担,西医疗法迄今尚未有治愈的手段。

中医学对本病的认识史载数千年,积累了丰富的治疗经验和方剂。中药与西药合用既可协同提高疗效,又能

减轻西药的不良反应,远期疗效显著。近年来中医药对阿尔茨海默病的病机及其疗法的研究及报道逐渐增多。本文基于古代典籍和现代研究报道,从理论探讨、实验机理、临床研究三方面,分析“肝肾同源”理论与阿尔茨海默病的病因病机、治则治法的关联,旨在为临床中阿尔茨海默病的中医药防治方案提供理论参考。

1 “肝肾同源”与阿尔茨海默病发病的理论探讨

1.1 “肝肾同源”理论概述 “肝肾同源”理论为中医藏象学说的重要内容,其医学基础源于《黄帝内经》,发展于汉唐金元时期,至明朝才明确提出并形成体系^[4]。《素问·五运行大论》曰“北方生寒,寒生水,水生咸,咸生肾,肾主骨髓,髓生肝。”肾主藏精,精生养骨髓,乃生肝木;肝主藏血,精能生血,血可化精,相互转化,即精血同源。

宋代医家在前人的基础上,结合自身临床经验,对“肝肾同源”理论进一步阐发与总结。宋衞在《圣济总录》中曰“肾开窍于耳,肝开窍于目,肾肝二脏,水木之相生也。若肾经不足,肝元自虚,水木不能相生,则穷俱不利。”可见肝肾同源,精血互生互化,而两者在病理上亦会互相影响,肾水不足,则水不涵木,进而精血亏虚,肝肾俱损。

至明代,李中梓在《医宗必读·乙癸同源论》中,详细阐释了乙癸同源,即肝肾同源之说,自此确立了“乙癸同

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81573899);中国博士后科学基金面上项目(2019M651562);上海市青年科技扬帆英才计划(19YF1448500)

作者简介:杨玉芳(1991-),女,湖南邵阳人,博士后,研究方向:中医药防治神经退行性疾病的机制。

通讯作者:何建成(1966-),男,甘肃天水人,教授,博士研究生导师,研究方向:中医基本证候及其生物学基础的病证结合。E-mail: hejc8163@163.com。

源,肝肾同治”的理论,至今仍有效指导着临床实践。

1.2 “肝肾同源”理论与阿尔茨海默病病因病机 阿尔茨海默病的名称、发病特点及临床表现,历代中医学已有记载。名称如《黄帝内经》之“善忘”,《辨证奇闻·呆》之“呆病”等。发病特点及临床表现,如《辨证奇闻·呆》曰“终日悠悠忽忽,不言语,不饮食,忽笑歌,忽愁哭,与美饌不受……人谓呆病。”描述了痴呆患者的临床表现。至张介宾《景岳全书·杂证谟》曰“痴呆证,凡平素无痰,而或以郁结,或以不遂,或以思虑,或以疑惑,或以惊恐,而渐至痴呆。言辞颠倒,举动不经,或多汗,或多愁,其证则千奇万怪,无所不至;……但察其形体强壮,饮食不减,别无虚脱等症”,阐述了痴呆的病因病机及证候特点。

《本草纲目》曰“脑为元神之府”,《素问·五脏生成篇》曰“诸髓者,皆属于脑”,《灵枢·经脉》曰“人始生,先成精,精成而脑髓生”,“肾藏精,生髓通于脑”。因此,若肾精受损,则脑会出现相应的病理变化。《医林改错》曰“高年无记性者,脑髓渐空”。《医学心悟》曰“肾主智,肾虚则智不足”。《医方集解·补养之剂》曰“人之精与志皆藏于肾,肾精不足,则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也”。可见肾精充足,髓海充盈,精血丰沛,则元神通窍。若肾精亏损,则髓海不足,神无所归,渐至痴呆。

其次,肝肾生理病理的相互影响,亦是痴呆发病的重要病机。肝肾母子相生,肾气充盈,则肝气通达。《医宗必读》言“东方之木,无虚不可补,补肾即所以补肝”。《辨证录·健忘门》亦云“不去填肾中之精,则血虽骤生,而精仍长涸。但能救一时之善忘,而不能冀长年不忘也”。是故肾精充实,则肝血充盈,肝主疏泄其职,五脏之气调畅,气血和沛,神清智明,反之则会出现痴呆、善忘等症。同时也反映出调补肝肾、填补肾精等方法为痴呆的常用治法。

概而论之,痴呆的基本病机总属肝肾亏虚,脏腑功能减退所致,补益精血,肝肾同治乃痴呆治则之根本。

2 从“肝肾同源”论治阿尔茨海默病的实验机制探讨

李瀚旻等发现骨髓间质细胞能够诱导分化成干细胞,通过现代实验研究证实了“肾生骨髓,髓生肝”的假说^[5]。肝肾同属下焦,母子相生、精血互化、经络相同,相互滋生,在现代医学的研究基础上,“肝肾同源于精血”又发展为“肝肾同源于脑、下丘脑-垂体-肝轴、神经-内分泌-免疫网络”^[6],为“肝肾同源”理论指导神经疾病的治疗提供了可考证的实验证据。大量动物实验研究纷纷验证“肝肾同源”理论的可行性及以其为基础的阿尔茨海默病疗法之实效。

李光超等发现糖尿病肾病大鼠肝组织中转化生长因子TGF- β 1、Smad-4蛋白、 α -SMA以及血小板衍生生长因子PDGF的表达显著升高^[7],表明肾脏病变引起肝脏生长因子的显著变化,验证了肝肾母子相生,一损俱损,相互滋生的关系。朱仲康等人通过六味地黄丸探讨补肾填精法在肾虚型阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中的治疗作用,发现肾虚型AD小鼠与普通AD小鼠相比血清皮质醇、睾酮水平显著降低,而补肾填精法可提高AD小鼠海马区神经元的自噬水平,保护海马区的神经元^[8]。以补肾强肝活血法为基础研制的脑力苏胶囊可显著增加血管性痴呆小鼠脑源性神经营养因子BDNF的表达^[9],而在动物模型的大脑内选择性过表达BDNF可减缓四氢大麻酚引起的记忆功能障碍^[10]和谷氨酸兴奋性毒性引起的神经元损伤^[11]。以补肾填髓方为基础的复方制剂则显著改善阿尔茨海默病大鼠的学习记忆^[12]。在海马注射A β 25-35致记

忆障碍的模型小鼠中,由蛇床子、枸杞子、人参、首乌、丹皮、冰片等多味中药组成的补肾益智方可显著减缓海马神经元的损伤,并在水迷宫、新物体识别实验中显著改善模型小鼠的学习记忆能力^[13]。

一项网络药理学研究^[14]依据TCMSP、DisGeNET、UniProt等数据库及研究报道文献资料,构建3味经典补肾益精中药(熟地黄、制首乌、黄精)与5种公认的肾精亏虚证疾病(骨质疏松症、阿尔茨海默病、贫血、不孕不育症、少精症)的(补肾益精功能)药物-成分-靶点-疾病(肾精亏虚证候)的关联网络,从该网络中筛选出关键靶点群。在自然衰老肾精亏虚证小鼠模型中验证结果显示,模型小鼠EPO含量及其通路中HIF-1 α 、生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)、丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、信号传导及转录激活蛋白5A(signal transducer and activator of transcription 5A, STAT5A)、转录因子AP-1(transcription factor AP-1, JUN)和原癌基因c-Fos(9protoncogene c-Fos, FOS)表达量均显著降低,熟地黄能显著逆转上述各项蛋白的降低,表明补肾益精中药治疗肾精亏虚证相关疾病的作用靶点及机制,可能与调节细胞核内转录活性及EPO信号通路有关。

综上,益肾填精、滋补肝肾之方皆在动物实验中证明可有效治疗痴呆,其主要作用机制与细胞自噬水平、神经营养因子表达以及细胞核内转录活性等相关,为“肝肾同源”理论指导痴呆的临床治疗提供了实验依据。

3 基于“肝肾同源”理论治疗痴呆的临床研究

边文山等^[15]选取120例肾虚型阿尔茨海默病患者分析其临床证候要素分布以及证候分布,发现肾虚型阿尔茨海默病证候要素以精亏(43.33%)为主,其次是阳虚(33.33%)、阴虚(23.33%)等,证实肾精亏虚为阿尔茨海默病的主要证型。因痴呆以肝肾亏虚、肾虚髓亏为其根本,因此现代医家在“肝肾同源”理论的指导下,多用补肾填精,肝肾同治为主要治则的方剂开展临床治疗。

吴超等人使用补肝壮肾方加减联合盐酸多奈哌齐治疗肝肾不足型阿尔茨海默病,与对照组单独使用盐酸多奈哌齐相比,联合治疗可明显提高肝肾不足型阿尔茨海默病患者的MMSE评分,降低血浆C反应蛋白、同型半胱氨酸水平^[16],表明“肝肾同治”在临床应用可增强盐酸多奈哌齐对痴呆病症的疗效。

韩素静^[17]、林宇栋等^[18]使用补肾益髓方联合盐酸多奈哌齐治疗AD病人,相较于盐酸多奈哌齐单独使用,补肾益髓方联合治疗显著降低ADAS-cog总积分及部分分项积分,AD患者分类因子“注意力和计算力”评分及中医证候评分均显著改善,治疗阿尔茨海默病疗效显著;补肾益髓方还可显著减缓盐酸多奈哌齐引起的睾酮水平的降低,提示中医证候补肾益髓方可提高盐酸多奈哌齐治疗AD患者的临床疗效,可能通过调控内分泌水平发挥作用。

章颖等选取100例阿尔茨海默病患者随机分为两组,金匮肾气丸合复方丹参片治疗为观察组,较单独使用复方丹参片治疗的对照组,观察组日常生活活动能力评分及认知功能显著升高($P < 0.05$),不良反应发生率显著降低($P < 0.05$)^[19]。韩文文等^[20]使用益肾化浊法治疗轻度阿尔茨海默病,采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药平行对照方法,于治疗0、4、12、24周通过中医证候量表积分评价临床疗效,治疗48周通过长期随访量表评价远期疗效,发现中药组在改善善忘、善误、反应迟钝、腰膝酸软、倦怠思

卧、头晕等症状方面显著优于盐酸氨奈哌齐组($P < 0.05$),起效时间更早日远期疗效明显更优($P < 0.05$)。以上研究表明补肾法可改善轻度阿尔茨海默病患者的认知功能。

补肾益精法治疗血管性痴呆也具有较为满意的临床疗效。杨万胜等在常规治疗联合吡拉西坦的基础上,使用益肾化浊解毒汤治疗血管性痴呆患者^[21],发现益肾化浊解毒汤治疗组临床疗效有效率为87.5%,显著高于对照组的65.0%;治疗组MMSE评分显著高于对照组;ADL评分显著低于对照组。覃辉等使用地黄饮子方结合胞磷胆碱钠胶囊治疗血管性痴呆肾精亏虚兼痰瘀阻络证患者^[22],相对于胞磷胆碱钠胶囊单独治疗的对照组,地黄饮子方观察组总有效率显著升高,患者MMSE总分及生活自理能力(ADL评分)等指标的改善程度更为显著($P < 0.05$),表明地黄饮子方能有效改善血管性痴呆患者的认知功能、生活自理能力、精神病理状态以及血清 β -AP、E2和Livin表达水平,疗效确切,提示以地黄为君药的补肾填精治则可应用于肾精亏虚型阿尔茨海默病发挥疗效。在针对肾精亏虚型血管性痴呆患者的一项研究^[23]中,对照组口服尼莫地平片及奥拉西坦片,观察组加服中药补肾通窍汤,统计MMSE评分发现,补肾通窍汤联合西药治疗肾精亏虚型血管性痴呆疗效优于单纯西药组($P < 0.05$)。

补肾益精法也可以治疗卒中后的认知障碍,黄小容等人^[24]将80例符合纳入标准的卒中后认知障碍患者随机分为治疗组和对照组,对照组给予盐酸多奈哌齐片,治疗组加服五子衍宗丸加味(以补肾填精为治则),治疗4个月后,与对照组相比,治疗组MMSE评分显著增加,ADL评分降低,临床疗效更显著。

综上所述,在“肝肾同源”理论的指导下,补肝益肾方法在临床治疗阿尔茨海默病、血管性痴呆甚至卒中后的认知障碍均取得了满意疗效,其主要改善认知功能(MMSE总分)、生活自理能力(ADL评分)和精神病理症状(NPI评分),主要改善善忘、反应迟钝、倦怠思卧等精神病理症状,其机制可能在于调节内分泌激素水平和减缓氧化应激损伤。

4 结语

随着我国人口老龄化步伐的加快,60岁以上老人的痴呆发病率逐年攀升,而现代医家对该病的治疗尚未有痊愈的方法,阿尔茨海默病的中药新药研究开发迫在眉睫。中医药学治疗痴呆的历史源远流长,大量研究表明中医药治疗阿尔茨海默病可达花费低、疗效佳的效果。

“肝肾同源”理论为阿尔茨海默病的认识和治疗提供了理论依据,但基于“肝肾同源”理论治疗该病的基础研究尚不够深入,作用机制尚未完全明确,亟待深入挖掘、拓展和验证,以为中医药治疗神经退行性疾病提供坚实有效的证据和方案。

参考文献

- [1] ROBERT P. Understanding and managing behavioural symptoms in Alzheimer's disease and related dementias: Focus on rivastigmine [J]. Current Medical Research and Opinion, 2002, 18 (3): 156-171.
- [2] 傅仁杰. 老年痴呆的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿) [J]. 中医杂志, 1991(2): 56.
- [3] CHAN KY, WANG W, WU JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis [J]. Lancet, 2013, 381 (9882): 2016-2023.
- [4] 李小茜, 何建成. 肝肾同源理论之溯源 [J]. 西部中医药,

2019, 32(9): 45-49.

- [5] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 等. 骨髓形成肝细胞的基因表达谱分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2006(4): 212-214, 217.
- [6] 吴娜, 高翔, 叶之华, 等. 李瀚旻教授对“肝肾同源”理论的继承创新 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 619-622.
- [7] 李光超, 车念聪, 耿建国, 等. 基于“肝肾同源”探讨 DN 大鼠肝中 TGF- β 1、Smad-4、 α -SMA 和 PDGF 在中药治疗前后的变化 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(4): 459-461.
- [8] CAGNOL S, CHMBARD JC. Chambard, ERK and cell death: mechanisms of ERK-induced cell death - apoptosis, autophagy and senescence [J]. FEBS J, 2010, 277(1): 2-21.
- [9] 王辞晓, 张英强, 柳振华, 等. 补肾强肝活血法对血管性痴呆小鼠脑内 BDNF 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(8): 1632-1634.
- [10] SEGAL-GAVISH H, GAZIT N, BARHUM Y, et al. BDNF overexpression prevents cognitive deficit elicited by adolescent cannabis exposure and host susceptibility interaction [J]. Human Molecular Genetics, 2017, 26(13): 2462-2471.
- [11] GAIDIN SG, TUROVSKAYA MV, GAVRISH MS, et al. The selective BDNF overexpression in neurons protects neuroglial networks against OGD and glutamate-induced excitotoxicity [J]. International Journal of Neuroscience, 2020, 130(4): 363-383.
- [12] 陈云, 曲艳津. 从肝肾阴虚论治帕金森病 [J]. 环球中医药, 2019, 12(1): 92-94.
- [13] 詹钦凯. 补肾益智方对海马注射 A β 25-35 致记忆障碍模型小鼠的行为学影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [14] 伍超, 韦佳慧, 陈涵, 等. 补肾益精中药治疗肾精亏虚证相关疾病的生物学物质基础及作用机制的预测与验证 [J]. 药学报, 2020, 55(3): 463-472.
- [15] 边文山. 肾虚型老年性痴呆流行病学调查的中医证候特点研究 [J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2019, 7(7): 148.
- [16] 吴超, 郭学君, 高波, 等. 补肝壮肾方加减联合盐酸多奈哌齐治疗肝肾不足型老年痴呆对 MMSE 评分、血浆 C 反应蛋白和同型半胱氨酸的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(15): 1649-1652.
- [17] 韩素静, 顾耘, 黄凯, 等. 补肾益髓方对老年性痴呆肾虚髓亏证患者 ADAS-cog 积分的影响 [J]. 中医学报, 2016, 31(6): 869-872.
- [18] 林宇栋, 黄凯, 韩素静, 等. 补肾益髓方对肾虚髓亏型阿尔茨海默病患者 MMSE、ADL 量表及内分泌指标的影响 [J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2018, 1(1): 33-37.
- [19] 章颖. 金匮肾气丸合复方丹参片治疗老年痴呆临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(6): 660.
- [20] 韩文文, 张玉莲, 李强, 等. 益肾化浊法治疗轻度阿尔茨海默病的临床中医证候疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(10): 2412-2415.
- [21] 杨万胜, 武宁, 齐世锐, 等. 益肾化浊解毒汤治疗血管性痴呆的疗效和作用机制研究 [J]. 河北中医药学报, 2019, 34(2): 17-19.
- [22] 覃辉, 周城恩, 陆晖, 等. 地黄饮子方结合胞磷胆碱治疗血管性痴呆肾精亏虚兼痰瘀阻络证疗效及对血清 β -AP、E₂、Livin 水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(6): 589-592, 596.
- [23] 顾小生, 方邦江. 补肾通窍汤治疗血管性痴呆 68 例临床疗效 [J]. 上海医药, 2019, 40(5): 45-46, 52.
- [24] 黄小容, 周绍华, 司维. 中西医结合治疗卒中后认知障碍 41 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2019, 51(6): 34-36.