

【理论探讨】

肝失疏泄加速认知衰退刍议^{*}赵紫薇^{1,2}, 詹向红^{2△}

(1. 山东中医药大学中医学院, 济南 250014;

2. 河南中医药大学认知神经科学实验室, 郑州 450046)

摘要: 老年认知障碍以记忆减退、失智错语、定向失常等症状为主,严重影响患者的生存质量,给家庭和社会带来巨大压力。在当前老龄化日益加剧且认知障碍治疗药物研发屡遭失败的背景下,探索认知衰退过速的原因和机制以开展早期防治意义重大。结合中医理论及现代研究成果,认为精气血津液是脑功能活动得以正常发挥的物质基础,精气血津液代谢失常致髓海不足、痰瘀阻滞是认知衰退过速的基本病机。肝主疏泄,调畅气机,调节精气血津液代谢和情志活动。综合现代研究结果发现,长期情志不畅是认知衰退过速的重要病因,长期情志不畅伤肝并致其疏泄失职进而扰乱脏腑气机,影响精气血津液的生成、运行和输布,最终导致髓海不足、痰瘀阻滞。因此认为肝失疏泄日久可加速认知衰退进程,应重视调肝气畅情志在延缓脑老化防治老年认知障碍疾病中的关键作用。

关键词: 肝失疏泄; 认知衰退; 中医; 理论探讨

中图分类号: R228 文献标识码: A 文章编号: 1006-3250(2021)10-1536-03

Discussion on Liver Failing to Controlling Dispersion Accelerating The Procession of Cognitive Decline

ZHAO Zi-wei^{1,2}, ZHAN Xiang-hong^{2△}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China;

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Neurocognitive disorder is dominated by symptoms such as memory loss, dementia, miscommunication, and disorientation, which seriously affect the life quality of patients and bring great pressure to their family and whole society. Against the background of increasing aging rate and the repeated failure of clinical trials of drugs that treat neurocognitive disorder in elderly, to carry out early prevention and treatment, it is significant to explore the causes and mechanisms of cognitive decline acceleration. Combined the basic theories of Traditional Chinese Medicine with modern research results, it is found that essence, Qi, blood, and fluid are the material basis for the normal function of brain, and insufficient brain marrow and stasis of phlegm and blood caused by abnormal metabolism of them are the basic pathogenesis of cognitive decline acceleration. Liver governs conveyance and dispersion, and regulates the metabolism of essence, Qi, blood, and fluid, as well as emotional activities. Based on the results of modern research, it is found that long-term emotional stagnation is an important cause of cognitive decline acceleration. Due to long-term emotional stagnation, liver fails to govern conveyance and dispersion, leading to insufficient brain marrow and stasis of phlegm and blood by affecting the metabolism of essence, Qi, blood, and fluid. So, it is proposed that liver failing to govern conveyance and dispersion accelerates cognitive decline. We should pay attention to the key role of regulating liver qi and soothing emotions in delaying brain aging and prevention and treatment of neurocognitive disorder in elderly.

Key words: Liver failing to govern conveyance and dispersion; Cognitive decline; Traditional Chinese medicine; Theoretical discussion

DOI:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2021.10.002

生长壮老是人类正常的生命历程,脑老化所致的认知功能减退是个体衰老的重要标志。然而,随增龄部分中老年人脑老化进程加速,出现超出相应

年龄和受教育水平范围的认知损伤,进而导致如轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)、阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)等老年认知障碍疾病的发生。中医古籍中未见老年认知障碍病名,但因其轻者记忆减退、重者失智错语、定向失常等临床特征,将其属于中医学“健忘”“善忘”“呆病”“痴愚”等范畴,认为其病位在脑,病性为本虚标实,正虚髓海不足为本,痰瘀浊毒为标。由于目前针对AD的临床治疗效果有限,故积极寻找导致认知衰退过速的原因与机制,并在MCI甚至更早期阶段进行有效干预,或可避免中老年认知障碍的发生和进展。

^{*}基金项目:国家自然科学基金资助项目(81473556)-疏肝法对情绪调节不良MCI患者工作记忆影响的机制研究;国家自然科学基金资助项目(81873208)-肝失疏泄对正常人群和MCI患者认知功能衰退进程的影响及机制研究

作者简介:赵紫薇(1992-),女,河南周口人,在读博士研究生,从事认知相关疾病的病因病机研究。

△通讯作者:詹向红(1963-),女,河南许昌人,教授,博士研究生,博士研究生导师,从事认知相关疾病的病因病机研究, Tel: 0371-65680202, E-mail: zzh371@163.com。

经济社会的飞速发展在提高人们物质生活水平的同时,也给当代中老年人的社会适应能力提出了挑战,身心衰老、社会角色转变以及家庭养老功能的弱化等因素,使适应不良者在日常生活中容易体验到郁闷、烦躁、敌意、孤独、无助等不良情绪,长此以往则会导致焦虑、抑郁等情志疾病的发生^[1]。研究表明,焦虑、抑郁是MCI发病的高危因素,而且增加患者从MCI向AD进展的风险^[2,3]。肝主疏泄,畅达气机,调节精气血津液代谢和情志活动。中医学认为,精气血津液是脑主神明功能得以正常发挥的重要物质基础。若长期情志不畅、肝失疏泄,会影响全身气机的调畅,致精气血津液生成不足、布散不利,日久则脑失濡养,神机失用,出现认知障碍在所不免,因此认知衰退过速与肝失疏泄密切相关。结合中医理论及现代研究成果,本文对此进行初步探讨。

1 髓海不足、痰瘀阻滞是认知衰退过速的基本病机

脑为髓海,主司意识、思维、记忆等精神活动。《素问·脉要精微论篇》云“头者,精明之府。”《重庆堂随笔·论虚劳》云“盖脑为髓之海,又名元神之府。水足髓充,则元神清湛而强记不忘矣。”^[4]髓海有余则元神清明,思维敏捷,记忆力强。髓海不足则脑神失养,认知功能减退。

脑髓的盈亏与精气血津液的盛衰密切相关。中医学认为,肾中精气为脑髓生成的根本。如《灵枢·经脉》说“人始生,先成精,精成而脑髓生。”同时,髓海的充盈亦需依赖后天水谷所化气血津液的不间断充养。如《灵枢·五癯津液别》说“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓。”《医林改错·脑髓说》亦言“灵机记性在脑者,因饮食生气血,长肌肉,精汁之清者,化而为髓,由脊髓上行入脑,名曰髓海。”^[5]可见,精气血津液为脑神正常发挥的物质基础。若精气血津液亏虚,则可致髓减脑消,神机失运,出现认知功能衰退。如《灵枢·决气》言“液脱者,骨属屈伸不利,色夭,脑髓消。”《灵枢·大惑论》载“虚则营卫留于下,久之不以时上,故善忘也。”《医学从众录》云“精虚则脑海空虚而头重。”^[6]

精气血津液在体内正常周流,才能充盈髓海濡养脑窍。若其布散失常,致水液停聚则为痰,血行不畅则为瘀。脑为元神之府,性喜清宁,而痰为浊物,留着脑窍则致髓海浑浊,清阳蒙蔽,神机不运。《丹溪心法·健忘》有言“健忘由精神短少者多,亦有痰者。”^[7]而《石室秘录》载“痰势最盛,呆气最深”^[8],更是进一步说明痰浊轻重与痴呆程度的关系。书中提出“治呆无奇法,治痰即治呆也”,强调痴呆治疗的关键在于祛痰。中医学认为,瘀血亦是导致认知障碍的重要病理因素,瘀血阻滞,脑神失

养,认知减退。《伤寒论》曰“其人善忘者,必有蓄血。”此外,痰浊和瘀血作为病理产物,又可反过来作用于人体。痰瘀留着脏腑,阻滞气机,可致脏腑机能减退,精气血津液的生成不足、输布受阻,清阳之气不能正常上输充养脑髓,使脑失濡养衰退加速。若痰瘀蕴结日久,又可酿浊化毒、损伤脑络,致脑窍壅遏、神明不清,从而加重认知障碍病情。

针对MCI中医证型分布人群调查结果显示,MCI患者以脾肾亏虚型最为多见^[9]。而对不同认知程度AD患者中医证候分布规律研究发现,AD轻度患者以肾虚脾虚为主要证候,中度患者以痰浊、火热、血瘀为主要证候,重度患者以毒盛、虚极为主要证候^[10],可见正虚髓海不足是认知障碍基础,痰瘀浊毒为加速认知损伤的病理因素。现代医学研究结果也证实了这一观点。如Wirth等^[11]发现,MCI患者存在局部脑区的灌注不足和灰质萎缩;Buratti等^[12]追踪调查显示,颈动脉粥样硬化改变和脑血流动力学的损伤,可以作为从MCI转变为AD的风险预测指标,而动脉粥样硬化的关键病机为痰瘀互结^[13]。总之,精气血津液亏虚髓海不足贯穿认知障碍的始终,精气血津液输布失常痰瘀阻滞加速认知损伤进程,二者为认知过速衰退的基本病机。

2 肝失疏泄加速认知衰退

2.1 肝主疏泄,调节精气血津液代谢和情志活动

主疏泄是肝的重要生理机能之一,其本质是通过肝气的升发和宣散以疏通、畅达全身气机,从而维持各脏腑机能活动的稳定有序。脾气以升为健,胃气以降为顺,二者阴阳相济、升降相因,共同纳运水谷而为后天之本。肝主疏泄,调畅气机,可协调脾胃的气机升降,从而促进饮食物的运化。胆汁由肝血所化,藏于胆腑,在需要时排入肠中以促进饮食水谷的消化和吸收,而这一过程离不开肝气的疏泄作用。三焦为水液和诸气运行的通路,三焦的通利保证了肺脾肾等脏腑输布津液的通畅;同时血液循环于脉道之中,脉道的畅通无阻是保证血液正常运行的重要因素。肝主疏泄,疏通畅达全身气机,因而可以促进血液和津液的运行输布。正常情志活动的产生依赖五脏精气的充盛和气血运行的畅达,而肝主疏泄促进和调节气血运行,因而可以调节情志活动,保持心情舒畅。肝肾同源,二者藏泄互用,从而调节男子排精与女子排卵行经。综上所述,肝主疏泄调畅气机,调节精气血津液代谢和情志活动。

2.2 长期情志不畅是认知衰退过速的重要病因

情志是中医学对情绪的特有称谓,指个体对内外环境刺激所产生的复杂反应,包括内心体验、表情及相应的生理、行为变化。情志活动由脏腑精气的应答而产生。《素问·阴阳应象大论篇》曰“人有

五脏化五气,以生喜怒悲忧恐。”情志发而有度,无所偏倚,是为正常。若情志过极,则可致气血逆乱,形神俱损。如《灵枢·口问》载“大惊卒恐,则血气分离,阴阳破败,经络厥绝,脉道不通。”《素问·生气通天论篇》言“阳气者,大怒则形气绝,而血菀于上,使人薄厥。”然而负性情志若反复出现或持续时间较长,产生积累效应,日久亦可有害致病^[14]。如《素问·血气形志篇》曰“形数惊恐,经络不通,病生于不仁。”《素问·奇病论篇》有“数谋虑不决,故胆虚。”《脉决阐微》亦载“妇人之病最难治者,以其性情多郁耳。郁则气血即不流通。”^[15]本课题组在前期动物实验研究中发现,慢性愤怒应激能够抑制机体抗氧化能力,并过度激活交感神经-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴使其功能亢进,导致大脑皮质和海马神经元受损,致脑老化进程加速^[16,17];病例对照研究显示,负性情绪积累与MCI密切相关,高愤怒特质是AD发生的危险因素^[18]。另有学者发现,非乐群性和焦虑人格增加MCI患者向AD转归的风险^[19]。情志刺激持续存在或具有较高的负性情绪感知倾向,易使个体长期处于慢性应激状态。然而,对伴随增龄而至的身体机能衰弱的不适应,亦会增加老年人的负性情绪体验。研究发现,疲劳、耐力减退、自由活动下降、体质量减轻等衰弱指标均是抑郁症状的危险因素^[20]。此外,人群调查结果显示,焦虑水平高、经历生活事件多、社会支持程度差的老年人更易抑郁^[21]。而老年抑郁患者存在广泛的认知功能损害,且抑郁程度越重认知功能损害越明显^[22]。以上研究结果表明,长期情志不畅是引起认知衰退过速的重要病因。

2.3 肝失疏泄致髓海不足、痰瘀阻滞,加速认知衰退

髓海的充盈需赖精气血津液的不断充养。脾胃为精气血津液生成之源,如《素问·六节藏象论篇》曰“五味入口,藏于肠胃,味有所藏,以养五气,气和而生,津液相成,神乃自生。”中医学认为,肝主疏泄,调畅气机,有助于脾胃之气的升降,从而促进脾胃的运化机能,故《素问·宝命全形论篇》曰“土得木而达。”此外,胆汁为“肝之余气”,在肝气的疏泄作用下,正常分泌与排泄以辅助脾胃运化。肝失疏泄,则可致脾失健运、胃失和降以及胆汁分泌和排泄失常,从而影响机体对饮食水谷的运化和吸收,致精气血津液生成不足,髓海失充,脑神失养,认知功能加速衰退。

精气血津液的运行和输布亦与肝的疏泄功能密切相关。肝主疏泄疏通,畅达全身气机,使脏腑经络之气运行无阻,机能活动协调平衡,精气血津液的输布稳定有序,情志平和舒畅。若长期情志抑郁或郁怒,可致肝气郁结,影响脾气的升清、肺气的宣降以及三焦水道的通利,使水液输布受阻,运行障碍,停

聚而发为痰饮。肝藏血,肾藏精,肝肾同源。若反复发怒或肝气郁而化火,又可耗损肝阴肝血。肝血不足不能滋养肾精,致肾虚蒸化无权,津液代谢失常,水湿停积而生痰。血液循脉周流全身,发挥其营养濡润的作用。气为血之帅,血液的循行离不开气的推动。肝主疏泄、调畅气机是保证血液正常运行的关键。若肝失疏泄、气机郁结则可致血液运行不畅而瘀滞,气郁化火又可煎灼血中津液使血液黏稠运行缓慢。可见,长期情志不畅,肝失疏泄影响精气血津液的正常输布,导致痰饮、瘀血的形成。痰瘀留滞体内又会加重肝疏泄气机的负担,使其对精气血津液代谢的调节能力更加不足,从而形成恶性循环,加速认知衰退进程。

3 结语

随着社会的飞速发展,人们经历的竞争日趋激烈,人际关系愈趋复杂,遭受的心理应激程度也在不断增强。现代研究表明,遭遇生活事件多、社会支持程度差或具有负性情绪特质等因素,可以使个体处于慢性情绪应激状态。长期情志不畅肝失疏泄是引起认知衰退过速的重要病因病机。中医学认为,精气血津液是脑主神明功能得以正常发挥的重要物质基础。精气血津液代谢失常致髓海不足、痰瘀阻滞是认知衰退过速的基本病机。肝主疏泄,畅达气机,调节精气血津液代谢和情志活动。若长期情志不畅伤肝,致肝失疏泄则可影响精气血津液的生成和输布,使髓海不足、痰瘀阻滞。因此,肝失疏泄可加速认知功能衰退进程。中医学素来强调“未病先防,既病防变”的“治未病”思想,在当前老龄化形势严峻以及认知障碍药物研发进展缓慢的双重挑战下,关注中老年人心理健康,提倡情志养生,应成为推进健康老龄化工作的关键环节。在对中老年认知障碍疾病的诊疗中,须重视疏肝畅情志的必要性。

参考文献:

- [1] 许佃兵.当代老年人心理发展的主要矛盾及特点[J].江苏社会科学,2011,32(1):43-46.
- [2] JACOB L, BOHLKEN J, KOSTEV K, et al. Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in German Primary Care Practices [J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2017, 56(1): 379-384.
- [3] BIDZAN M, BIDZAN L, BIDZANBLUMA I, et al. Neuropsychiatric symptoms and faster progression of cognitive impairments as predictors of risk of conversion of mild cognitive impairment to dementia[J]. Archives of Medical Science, 2017, 13(5): 1168-1177.
- [4] 王学权.重庆堂随笔[M].南京:江苏科学技术出版社,1986:17.
- [5] 王清任.医林改错[M].天津:天津科学技术出版社,2000:15.
- [6] 陈修园.陈修园医学全书[M].林慧光,主编.北京:中国中医药出版社,1999:679.
- [7] 朱震亨.丹溪心法[M].北京:人民卫生出版社,2005:208.
- [8] 陈世铎.石室秘录[M].北京:人民卫生出版社,2006:319.

(下转第1542页)

邪矣”。如果意志不和,不但不能发挥正常的生理作用,而且还会导致多种身心疾病。如《灵枢·本脏》曰:“意伤则惋乱,四肢不举,毛悴色夭”“脾藏意,意舍荣,端正则神志和利,偏倾则善满善胀也”;《素问·调经论篇》曰:“志有余则腹胀飧泄。”《素问·上古天真论篇》“是以志闲而少欲,心安而不惧……各从其欲,皆得所愿”“独立守神”“淳德全道”。因此,临床实践过程中,将调神和调形结合起来调治意志,使意志达到“和”态,充分发挥其在防治疾病方面的调控作用。

3 小结与展望

综上,意志的内涵十分丰富,其本为“神”,居于脾肾,具有调控生命活动的重要作用,而“和”态是其发挥生理作用的前提。将意志对精神心理活动、行为活动的调控作用用于临床预防、治疗、管理精神心理疾病和生活方式相关疾病,有助于降低这些疾病的发病率,促进人类健康事业的发展。临床实践过程中,从治“神”、调形、形神同治着手,使意志达到“和”态,充分发挥其主观能动性和调控生命活动的重要作用。

基于以上对“意志”的认识,鉴于“意志”的调控作用具有重要的临床意义。笔者认为今后有待从以下3个方面进行深入研究。一是梳理中医古籍与文献,开展“意志”理论研究,归纳总结“意志”的内涵、生理功能、病理表现以及与“意志”的方法与方药;二是在理论研究的基础上,进而筛选并凝炼出与“意志”的具体方法与方药,开展和“意志”法的临床研究。《素问·上古天真论篇》曰“是以志闲而少欲,心安而不惧……各从其欲,皆得所愿”,可以看

出和“意志”的主要原则即心安、少欲、志闲。心安神凝,欲(意)少,则志闲(纯正)而坚。根据“意志”的理论研究,凝炼出“安神静意定志”之法调和“意志”,并开展临床研究,为和“意志”法防治精神心理疾病和生活方式相关疾病(如肥胖、糖尿病)提供依据;三是在中医“意志”的理论研究及和“意志”法防治精神心理疾病和生活方式相关疾病的基础之上,构建中医“意志”预防、治疗与管理相关疾病的理论体系,促进中医理论创新与发展,开拓精神心理疾病和生活方式相关疾病的诊疗思路。

参考文献:

- [1] 滕晶. 试析中医五神之“志意”要素[J]. 吉林中医药, 2012, 32(1): 4-5.
- [2] 张登本. 论《黄帝内经》“神”的内涵及其意义(续)[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(9): 1866-1870.
- [3] 张介宾. 类经[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2016: 46.
- [4] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 880.
- [5] 王肯堂. 证治准绳[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 279.
- [6] 吕波, 赵铭宇, 王克勤. 中医心理学对“意志”概念的剖析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(8): 856-858.
- [7] 张振华, 王克勤, 王昊, 等. 中医心理学对“意志”的认识[J]. 中医杂志, 2013, 54(4): 295-298.
- [8] 杨志敏. 论《黄帝内经》“和态健康观”[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(10): 1285-1287.
- [9] 蒋璐, 杜武勋, 王智先, 等. 基于中医形、气、神理论探讨中医药愈病机理[J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 451-454.
- [10] 潘桂娟, 陈曦. 《黄帝内经》之“神”的考察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(1): 3-5.
- [11] 王文炎, 梁凤霞, 陈瑞. 基于“君火以明, 相火以位”理论探析相火离位之因[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4494-4496.

收稿日期: 2020-08-21

(上接第1538页)

- [9] 石义容, 胡慧, 王凌, 等. 轻度认知损害患者中医证型的相关研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 999-1001.
- [10] 时晶, 滕羽鸥, 魏明清, 等. 基于认知分级的阿尔茨海默病证候演变规律[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(12): 1038-1042.
- [11] WIRTH M, BINETTE A P, BRUNECKER P, et al. Divergent regional patterns of cerebral hypoperfusion and gray matter atrophy in mild cognitive impairment patients[J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2017, 37(3): 814-824.
- [12] BURATTI L, BALESTRINI S, ALTAMURA C, et al. Markers for the Risk of Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2015, 45(3): 883-890.
- [13] 侯仙明, 司秋菊, 贾云芳, 等. 动脉粥样硬化中医病因病机浅论[J]. 河北中医药学报, 2018, 33(6): 9-11.
- [14] 边心会, 徐朝霞. 情志致衰机制初探[J]. 江西中医学院学报, 2007, 19(1): 30-32.
- [15] 陈士铎. 陈士铎医学全书[M]. 柳长华, 主编. 北京: 中国中医

药出版社, 1999: 74.

- [16] 詹向红, 李伟, 赵君玫, 等. 慢性愤怒应激对大鼠衰老进程及其神经内分泌免疫机制的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 111-113.
- [17] 赵君玫, 詹向红, 张娜, 等. 愤怒应激对衰老大鼠认知功能的影响及机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 137-140.
- [18] 闫国立, 詹向红, 李伟, 等. 愤怒情志与阿尔茨海默病关系的病例对照研究[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(7): 1453-1454.
- [19] 王艳平. 社区老年人阿尔兹海默病发病及患病相关因素研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2011.
- [20] 张夏梦, 张先庚, 刘林峰, 等. 养老机构老年人衰弱、抑郁现状及相关性分析[J]. 护理研究, 2020, 34(2): 322-324.
- [21] 马静怡. 老年抑郁、焦虑与认知功能的现状、影响因素及其关系研究[D]. 太原: 山西师范大学, 2014.
- [22] 张闻宇, 许秀峰, 曾勇, 等. 不同抑郁程度的老年抑郁患者认知功能损害比较[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30(1): 12-14.

收稿日期: 2020-09-09