

从五脏阴虚论治2型糖尿病认知功能障碍*

甘盼盼^{1,2}, 全毅红², 吴东南^{1,3}, 纪可¹, 黄亮亮¹, 刘玲^{1,4**}

(1. 湖北中医药大学中医临床学院 武汉 430065; 2. 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院中医科 武汉 430014; 3. 粤北人民医院中医科 韶关 512400; 4. 湖北中医药大学附属医院 武汉 430061)

摘要:2型糖尿病认知功能障碍的中医病机为:消渴日久,阴虚燥热,首伤肾阴,肾精不足,脑髓空虚,无以养神;肾阴既亏,肝木失养,灼伤肝阴,虚火内盛,上扰脑府以致神病;肝木独亢,克伐脾土,脾阴不足,运化失司,痰邪上蒙,脑络壅塞;脾不升清,痰湿内盛,上逆犯肺,肺失治节,气阴不调,痰浊内蕴,积久化热,痰热蒙蔽心窍;心为五脏之大主,阴虚及心,心火上炎,清阳独亢,耗伤心神,心神不主脑神,以致健忘、痴呆诸症。其治疗以滋阴为根本,辨析五脏,益脑神、通脑络,结合行气、补血、化痰、祛湿诸法,灵活运用。

关键词:五脏阴虚 2型糖尿病 认知功能障碍 中医临床

doi: 10.11842/wst.20190709006 中图分类号: R242 文献标识码: A

随着2型糖尿病发病率的增高,其导致的认知功能障碍逐渐成为临床研究的热点与难点。既往对于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的治疗主要集中于痴呆期,大量的研究表明,对于AD的临床治疗效果收效甚微,而轻度认知功能障碍作为AD前期的可逆性疾病越来越受到重视。

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)属发生在老年人群中常见的神经系统退行性病变,是介于正常衰老和痴呆之间的一种临床状态。2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是MCI和AD重要的独立危险因素,DM患者发生认知功能改变的风险较非糖尿病患者的1.2~1.5倍^[1]。

糖尿病认知功能障碍,需在规范控制血糖的基础上,改善认知功能,目前多参照痴呆进行相关治疗,尚缺乏统一、规范的治疗方案,为中医的论治提供了广阔的空间。

2型糖尿病属中医“消渴”范畴,其基本病机为阴虚燥热,病及上、中、下三焦,病初伤及肺阴,故见口干、多饮之症;病进及脾,故见多食易饥之症;日久伤肾,故见消瘦、神怠之症。认知功能障碍属中医“痴

呆”“健忘”等范畴,其病机无外乎虚实两端:虚者,阴精不足,脑髓空虚;实者气、痰、瘀诸邪内扰,脑络不通,神机失用。

近年来,中医以复方为特点的中药制剂具有多靶点干预的优势,以补虚为主,在治疗糖尿认知障碍方面日益显示出独特的优势。

本研究以为,2型糖尿病认知功能之病机关键在于阴虚,故从阴虚入手,分述五脏,以五脏阴虚立论,探讨本病的临床论治。

1 肾阴虚

《灵枢·本神》曰:“肾藏精,精舍志;肾盛怒而不止则伤志,志伤则喜忘其前言。”消渴之病,阴虚为本,首及肾阴,肾阴亏虚,精髓乏源,脑髓空虚,元神失养。杨承芝等^[2]认为,肾精亏虚是导致轻度认知功能损害患者记忆智能障碍的病理基础。其治之法,应以滋阴补肾,填髓充脑为主。

例如:朱某某,女,76岁,丧偶。2017年9月初诊。主诉:记忆力下降、健忘半年余。既往有糖尿病多年。患者近半年来记忆力进行性下降,多次外出走失,由

收稿日期:2019-07-09

修回日期:2019-07-28

* 武汉市卫计委基金项目(WZ16C07):当归六黄汤免疫调节降糖作用及方解研究,负责人:全毅红。

** 通讯作者:刘玲,博士,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中西医结合防治脑病临床与科研。

[Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology]1487

家属送至外院就诊后血糖控制尚可,口服奥拉西坦胶囊症状无明显改善。刻诊:记忆力下降,反映稍迟钝,伴口干,手足心热,耳鸣较甚,少寐早醒,舌红少苔,脉沉细。辨证为:肾精亏虚,脑海不足。方选五子衍宗丸合孔圣枕中丹加减。处方:枸杞子 20 g,五味子 10 g,覆盆子 15 g,车前子 15 g,菟丝子 15 g,龟板 15 g,先煎煅龙骨 15 g(先煎),石菖蒲 10 g,远志 10 g,地黄 15 g,女贞子 15 g,墨旱莲 15 g,酸枣仁 20 g,14 剂,水煎服,200 mL,2 次/日。二诊诉记忆力无明显下降,口干、耳鸣改善,睡眠尚可,上方去煅龙骨,加地龙 10 g,天麻 15 g,继服 1 月余。随访神清,思维敏捷,生活可自理。

按:《医学心悟》云“肾主智,肾虚则智不足,故喜忘其前言”,肾藏精、生髓、通脑,脑为髓海、元神之府、神机之用,肾阴亏虚,无以化精,不能充髓,四海空虚,髓健脑消,乃成痴呆。五子衍宗丸功专补肾填精,实验表明,五子衍宗丸能改善 AD 模型鼠的空间学习、记忆能力^[3]。孔圣枕中丹“久服令人聪明”(《医方集解》),可降低痴呆模型大鼠 TChE 含量、增强 NGF 表达,从而提高学习记忆能力^[4]。

2 肝阴虚

肾精既亏,水不涵木,以致肝阴不足。“肝者,将军之官,谋虑出焉”(《素问·灵兰秘典论》),肝体阴而用阳,其性喜条达恶抑郁,肝阴虚以致肝气不疏,虚火上炎则失眠、头痛、耳鸣;肝气郁滞则胁痛、抑郁之症。治以养阴疏肝,益精调神之法。

例如:龙某,女,48 岁,公务员。2018 年 3 月 16 日初诊。主诉:失眠、健忘 4 月余。患者 4 月前因工作繁忙,反复失眠,表现为入睡困难,易醒、多梦,每晚仅有 2 h 左右深睡眠,伴记忆力明显减退,严重影响工作,既往有糖尿病、高血压、高脂血症,于外院求诊中西医结合治疗后症状缓解不明显。刻诊:失眠、记忆力减退,伴烦躁易怒,口干、口苦,头晕、耳鸣,纳差、腹胀,舌红少苔,脉弦。辨为肝阴不足,肝郁扰神之证。治以养阴疏肝,理气调神,以一贯煎合酸枣仁汤加减,处方:北沙参 15 g,枸杞 20 g,地黄 15 g,山麦冬 10 g,川楝子 10 g,当归 10 g,酸枣仁 20 g,知母 10 g,茯苓茯神各 15 g,知母 10 g,川芎 6 g,甘草 6 g,焦栀子 10 g,丹皮 10 g,郁金 10 g,白芍 10 g,7 服,水煎 400 mL,分早晚服。二诊诉精神明显好转,睡眠改善,记忆力尚可,上方去川楝

子,加百合 20 g,淡豆豉 10 g,天麻 15 g,继服 1 月余,诸症皆瘥。随访 3 月无反复。

按语:一贯煎滋肾阴、养肝木、理肝气,实验表明,本方可通过改善糖代谢,降低 SAS 及 SDS 评分达到显著改善抑郁的效果^[5],且可减轻炎症反应,保护神经元^[6]。“夫肝藏魂,有相火内寄。烦自心生,心火动则相火随之,于是内火扰乱,则魂无所归。故凡有夜卧魂梦不安之证,无不皆以治肝为主”(《成方便读》)。肝体阴用阳,行气藏血,肝阴虚致肝气结,肝气乘脾,脾失健运,聚湿生痰,痰蒙清窍,使神明被扰,神机失用而形成痴呆。或肝阴虚以致火旺,虚火上扰清府,神明错乱而成痴呆。酸枣仁汤泻相火以滋肝阴,调肝血以安脑神。实验表明,酸枣仁汤高剂量组可显著提高抑郁大鼠脑内 NE、5-HT 及 DA 含量^[7]。

3 脾阴虚

肝病传脾,克伤脾中阴阳,“脾胃之病,有伤脾阳,有伤脾阴”(《温病条辨》),脾脏其性喜润恶燥,“脾阴虚者,脾血消耗,虚火上炎”(《脉因证治》)。脾火(阴火)上炎,扰乱心神,心神既乱,脑神不安;或“脾阳不足,水谷固不化,脾阴不足,水谷仍不化也。”(《血证论·男女异同论》),脾阴不足,水谷不化,气血无以生,脑脉不得养,脑髓空虚而致。治以滋脾阴、健脾气、调气血、养脑神。

例如:周某,男,48 岁,银行工作人员,2016 年 11 月 7 日初诊。主诉:反复上腹部不适伴计算能力下降 5 月余。既往糖尿病 6 年余,使用胰岛素+降糖药治疗,血糖控制欠佳。于外院消化科就诊,完善胃镜检查,提示浅表性胃炎(2 级),全腹部 CT 及肠镜检查未发现阳性病变。给予护胃、促进胃动力等常规治疗,经会诊调整降糖方案后血糖控制尚可。治疗半月余,上腹部不适仍无缓解,刻求中医治疗。刻诊,上腹部不适,无压痛、反跳痛,计算能力下降,伴口干、便秘,形体消瘦,舌红,剥落苔,脉细。中医辨证为脾阴亏虚,虚火扰神。治当补益脾阴,滋阴安神,以升阴汤加减,处方:生熟地各 30 g,五味子 10 g,山茱萸 15 g,白术 15 g,山药 30 g,车前子 15 g,肉桂 3 g,茯苓 15 g,升麻 6 g,西洋参 5 g,丹参 15 g,延胡索 10 g,甘草 6 g,14 剂,水煎服,每日 1 剂,200 mL,2 次/日。二诊,患者腹痛明显缓解,自诉思维敏捷如前,可正常工作。上方加黄精 30 g、地龙 10 g,继服 2 月余,随访症状无反复。

按:脾主运化,升清阳、降浊阴,脾阴不足,精血生化乏源,精血不足无以充脑;或脾失健运,水湿痰浊失调,痰湿之邪上蒙神窍。升阴汤出自《石室秘录》,功专滋脾阴、补脾气,滋而不膩、寒热并用、补行皆施。实验研究表明,滋补脾阴方药可改善脾阴虚痴呆大鼠的学习记忆能力^[8],梁丽娜等^[9]的研究表明,滋补脾阴方药调节自噬及内质网应激,从而改善脾阴虚糖尿病认知功能障碍。

4 肺阴虚

《医宗己仁编·咳嗽》曰:“肺虚者,由脾土不能生化,津液不得上布,则肺失所养而阴虚。”脾失运化,津不上承,肺阴久亏,阴津耗竭,炼津为痰,痰火扰神,乃见神志异常诸症。故而治当以清肺润燥、滋阴安神为宜。

例如:周某,女,62岁,退休。2017年10月13日就诊。主诉:反复咳嗽、咳痰伴记忆力减退4月余。既往糖尿病6年余,血糖控制尚可。患者4月前受凉后出现咳嗽、咳痰不适,自感记忆力减退,自服止咳药后无好转,遂于外院住院部诊治,头肺部CT未提示明显异常,给予输液治疗(氨溴索针+奥拉西坦针)15天后,诸症无明显好转,遂求诊中医。刻诊:咳嗽,干咳为主,咽痒、咽干、口干,手足心热,健忘,头晕、耳鸣,舌红少苔,脉细濡。中医辨为肺阴不足,虚火扰神证,治以补肺养阴、清热安神,以生脉散合加味地黄丸,处方:太子参30g,山麦冬15g,五味子10g,地黄15g,山茱萸20g,山药30g,茯苓15g,丹皮10g,泽泻15g,桔梗10g,川芎10g,藁本10g,甘草6g,10付,水煎服,200mL,2次/日。二诊,患者诉咳嗽、咳痰明显好转,仍感口干,自诉记忆力较前稍改善,上方去藁本、川芎,加知母10g,天冬10g,益智仁30g,继服10付。三诊,咳嗽已愈,头晕、耳鸣诸症消失,记忆力明显好转,上方去知母、天冬,加地龙10g、天麻30g,继服15付,随访无复发。

按:肺中虚火上炎,灼伤肺络,肺气宣肃失调,则咳痰、咽干,治以润肺滋阴之法,使肺叶得润,肺气得顺,则咳嗽自除;肺中虚火乱神,滋养肺阴,肺魄得安,则心神宁、脑神定。生脉散“补天真元气”(《内外伤辨惑论》),吴莹等^[10]通过动物实验表明:生脉散可降低降低大鼠海马组织中的NOS阳性细胞数和抑制神经元凋亡,改善血管性痴呆(VD)大鼠学习记忆能力。六味地黄汤泻肾火、填肾精,赵丽艳等^[11]通过临床研究发

现,六味地黄汤能有效改善VD患者认知功能和日常生活能力。

5 心阴虚

心为君主之官,主血脉、统诸神。心主血脉、主神志的功能,依赖于心血之充、心阴之养。五脏之病,终伤及心;神志之变,首及心神。“心生血者也,真阴亏而不能制火,则所生之血不随心阴下降,反随炎火上升之性”(清·芬余氏·《医源》),心阴不足,则阳无所附,乃成健忘、头晕、失眠、心悸、汗出诸症,治宜滋养心阴,养心安神之法。

例如:周某,男,68岁,2017年4月20日初诊。既往有糖尿病10余年,血糖控制尚可。主诉:汗出增多2月余。患者近2月来无明显诱因反复出汗,动则汗出,未至夏日却汗出连连,浸湿衣袖,伴头晕、心慌,记忆力减退,口干、手足心热,小便黄,舌苔黄,脉细数。既往有糖尿病10余年,血糖尚可。中医辨证为心阴不足,虚阳外越。治以牡蛎散合天王补心丹加减,处方:煅牡蛎30g(先煎),黄芪30g,浮小麦15g,麻黄根10g,酸枣仁15g,柏子仁10g,天冬10g,山麦冬10g,当归15g,西洋参5g,丹参15g,桔梗10g,远志10g,茯苓、茯神各15g,白芍15g,生甘草6g,10付,水煎服,200mL,2次/日。二诊,患者汗出明显好转,记忆力一般,仍感口干、乏力,舌淡黄,脉弦。上方去煅牡蛎、麻黄根,加太子参15g、知母10g,盖阴虚日久,气津两伤,益气以养阴。三诊,汗症全无,思虑清稀,头晕、心慌诸症皆除,上方加地龙10g、益智仁10g以调理善后。

按:“不眠恍惚者,血不养心,神不能藏也。时多烦躁者,阳中无阴,柔不济刚也。”(《景岳全书》)心阴不足,虚火内灼,煎熬阴津,动风扰肾,遂致神志之病。天王补心丹滋肾水,养心血,清虚热,安心神,《医方考》谓其“解心热”。李东腾等^[12]通过实验研究发现,天王补心丹能提高学习、记忆能力,改善记忆获得障碍、巩固障碍、再现障碍。

6 小结

现代医学认为,2型糖尿病认知功能障碍是一个多因素、多环节的致病过程,其中糖代谢异常及其继发反应、血管结构功能异常、糖尿病并发症、老化等众多因素均可能参与发病,而且各致病因素之间存在相互叠加的现象^[13],目前,对于2型糖尿病导致认知功能障

碍的机制主要与胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)、血清 β 淀粉样蛋白(A β)增多、Tau蛋白过度磷酸化、Hcy增高、血晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)升高等有关。T2DM患者至少存在某些方面的认知障碍,主要表现在近记忆力减退、思维能力低下、运动协调性下降和情绪障碍^[14],其发病机制尚不明确、治疗存在诸多局限性,为中医对本病的认知、研究提供了空间。研究发现,中药治疗糖尿病认知障碍的可能作用机理为抑制神经元细胞凋亡,增强海马长时程增强效应,改善突触可塑性,防治神经元退变和影响神经营养因子^[15]。

本研究认为,2型糖尿病认知功能障碍的关键在于阴虚,消渴日久,首伤肾阴;肾阴不充,则及肝阴;肝阴亏虚,则损脾阴;脾津不布,肺阴亦竭;阴津不足,血不养心,则心火独亢,既致心阴虚之证。其治之之法,首重滋阴,分属五脏则有填肾精、滋肝阴、益脾津、清肺热、泻心火之分。

在临床治疗过程中,有诸多心得,介绍如下:①病程日久,且阴虚难复,恣意猛投滋阴之品,恐背道而驰。伤其阴者,益其气;损其津者,补其血。寒凉养阴之品,需伍以行气、养血之品。②《灵枢》中记载“两精相搏谓之神”,神志之病,尤重益精。滋肾阴以填先天

之精,补脾阴以养后天之精,精满则神健。③《医学衷中参西录》曰:“脑中为元神,心中为识神。元神者,藏于脑,无思无虑,自然虚灵也;识神者,发于心,有思无虑,灵而不虚也。”脑神亦由心神所主,清心火、宁心神,血脉调和,则可安五脏、定诸神。对于认知功能障碍,以脑辨治的同时,也要注重心神的主宰作用。④地龙入肝肾经,能息肝风、清肾火,现代研究发现,具有镇静催眠的作用,对于神志病的治疗,具有独特的作用。知母具有滋阴降火、润燥滑肠的功效,是临床治疗糖尿病的一味传统中药。研究表明,知母具有改善记忆力、抑制血小板聚集、抗超氧化作用、抗炎、抗病原微生物、降血糖、降低转氨酶等多种药理活性^[16]。⑤兼顾健脾益肾之法。本病多见于老年性患者,以滋阴为主,兼顾健脾益肾。诚因年老体虚,脾虚肾亏,先后天之本皆不足。⑥益脑通络。糖尿病所致认知功能障碍病程较长,多挟痰、瘀、湿、毒之邪,损伤脑络。可适当选用浙贝、川芎、益智、菖蒲、远志、橘络等益脑通络之品。

因此,着眼于阴虚,立足于五脏,从五脏阴虚辨治,结合行气、补血、化痰、清热、祛湿诸法,对于论治2型糖尿病认知功能障碍具有重要意义。

参考文献

- Zemva J, Schubert M. Central insulin and insulin-like growth factor-1 signaling: implications for diabetes associated dementia. *Curr Diabetes Rev*, 2011, 7(5): 356-366.
- 杨承芝, 钟剑, 朱爱华, 等. 老年人轻度认知损害的中医证候研究. *北京中医药大学学报*, 2003, 10(2): 12-16.
- 富宏, 王学美, 刘庚信. 加味五子衍宗方有效部位对 β -2淀粉样肽致大鼠行为学改变的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(6): 44-47.
- 季旭明, 于华芸, 张桂菊. 孔圣枕中丹对痴呆大鼠学习记忆能力的影响及其机制研究. *山东中医药大学学报*, 2007, 31(5): 422-424.
- 梅海云. 加减一贯煎治疗2型糖尿病伴焦虑抑郁情绪30例临床研究. *江苏中医药*, 2014, 46(6): 33-34.
- 刘文兰, 油红捷, 张红月, 等. 一贯煎治疗慢性肝炎药理机制的研究. *中国中西医结合学会诊断专业委员会2009年会论文*, 2009: 198-201.
- 封倩, 冯来会, 杨新年. 加味酸枣仁汤对慢性应激抑郁模型大鼠脑组织单胺类神经递质NE、DA及5-HT影响的实验研究. *中医学报*, 2012, 27(5): 581-582.
- 战丽彬, 林海燕, 官晓洋, 等. 滋补脾阴方药对脾阴虚痴呆大鼠脑组织内质网应激影响的研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2011, 13(6): 993-998.
- 梁丽娜, 战丽彬, 胡守玉, 等. 滋补脾阴方药调节下丘脑中自噬及内质网应激改善脾阴虚糖尿病认知功能障碍机制研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(6): 1189-1193.
- 吴莹, 温优良, 杜丽. 生脉散对VD大鼠行为学及海马组织Nos和神经元细胞凋亡的影响. *南方医科大学学报*, 2010, 30(6): 1327-1329, 1332.
- 赵丽艳, 薄云, 赵青山, 等. 六味地黄汤加减治疗血管性痴呆40例疗效观察. *中国中医药科技*, 2012, 19(6): 550-551.
- 李东腾, 叶明远, 孙晓明, 等. 天王补心丹对记忆能力影响的实验研究. *中成药*, 2001, 23(4): 296-297.
- 冀瑞俊, 贾建平. 糖尿病认知功能障碍. *中华神经科杂志*, 2003, 36(4): 294-296.
- Peila R, Rodrigues B L, Launer L J. Type 2 diabetes, Apo E gene, and the risk for dementia and related pathologies: the honolulu-asia aging study. *Diabetes*, 2002, 51(4): 1256-1262.
- 袁怡, 张跃明. 中医药治疗糖尿病脑病机理研究. *吉林中医药*, 2008, 28(12): 867-868.
- 吉星. 知母提取物的成分分析及对T2DM大鼠干预代谢组学初探. 广州: 广东药学院, 2010.

**Clinical Observation on Cognitive Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus
Based of the Theory of “Yin Deficiency of Five-Organs”**

Gan Panpan^{1,2}, Quan Yihong², Wu Dongnan^{1,3}, Ji Ke¹, Huang Liangliang¹, Liu Ling^{1,4}

(1. Clinical college of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;

2. TCM Department, The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science

and Technology, , Wuhan 430014, China; 3. TCM Department of People's

Hospital of Northern Guangdong, Shaoguan 512400, China; 4. Department of Encephalopathy,

Affiliated Hospital of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

Abstract: The pathogenesis of cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus due to the long-term of Yin deficiency, first injury to the kidney Yin, kidney essence is insufficient, the brain marrow is empty, without the ability to nourish the mind; Kidney Yin is deficient, liver wood loss, burn liver Yin, cause internal exuberance of deficiency-fire, upgoing to the brain, cause mind diseases, cut spleen soil, lack of spleen Yin, dysfunction of digestion, phlegm-fire disturbing mind, brain collateral congestion; Spleen does not rise clear, phlegm and dampness internal exuberanced, the reverse of the lung, lung treatment node, qi Yin is not adjusted, phlegm and turbidity, accumulated heat, phlegm and heat blind the spirit; The heart is the big Lord of the five zang, Yin deficiency of heart, qingyang hyperactive alone, consumed heart-mind, the mind is not the main brain god, so that forgetfulness, dementia all diseases. The treatment is based on nourishing Yin, distinguishing five zang organs, benefiting brain spirit, clearing brain collaterals, combining qi, blood tonic, removing blood stasis and clearing damp.

Keywords: Yin Deficiency of Five Organs, Type 2 diabetes, Cognitive Dysfunction, Clinical Observation

(责任编辑: 闫 群, 责任译审: 钱灵姝)