

# 论议从后天之本论治阿尔茨海默病<sup>\*</sup>

于蓓蓓<sup>1</sup>,周春祥<sup>1,2,\*</sup>,张静远<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学基础医学院 南京 210046; 2. 南京明基医院 南京 210000)

**摘 要** 阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD), 又称老年性痴呆, 是一种获得性、全面性及进行性中枢神经系统退行性疾病。就其病机, 现代医家多责之于先天之本亏虚, 并以补肾为主要治疗原则。本文以当代老年人病理生理特点为基础, 从历代临床文献及现代实验角度就从后天之本论治 AD 的内涵进行了阐述, 并强调临床中医者应兼顾先、后天之本, 辨证论治, 充分发挥中医药在 AD 治疗中的优势。

**关键字** 阿尔茨海默病 先天之本 后天之本 脾虚饮停

doi:10.11842/wst.2015.02.008 中图分类号: R749.16 文献标识码: A

随着全球人口老龄化进程的加速, 中国已成为世界上拥有过亿老年人且最多阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)(又称老年性痴呆)患者的国家<sup>[1]</sup>。AD 的社会和经济成本巨大, 对患者、家庭、社区及国家卫生系统都能产生破坏性影响<sup>[2]</sup>, 成为当前严重危害人类健康的疾病之一, 因此, 对 AD 的研究迫在眉睫。

目前学术界对 AD 防治尚缺乏全方面治疗措施, 西医多是针对不同发病环节应用胆碱能药物、兴奋性氨基酸受体拮抗剂等, 但遗憾的是, 相关治疗都不能逆转病程<sup>[3]</sup>。中医药近年来在 AD 的防治方面显示出一定优势<sup>[4]</sup>, 这主要归功于对本病病理认识的进步。AD 归属于中医“呆病”、“健忘”、“善忘”、“郁证”等范畴, 对其病理研究已明确主要与先天之本——肾精的亏虚有关<sup>[5,6]</sup>。故而, 临床上应用大量如肉桂、附子、鹿茸、淫羊藿等猛剂以温补肾阳, 熟地黄、枸杞子、黄精、天门冬等厚味来滋补肾阴<sup>[7,8]</sup>。而如此补法独重的应用对 AD 患者而言是否真正意味着病情的好转? 已有研究成果是否已尽窥该病全貌, 特别是在病理认识方面是否仍存在较多的未知, 都有待进一步研究证实。

## 1 后天之本亏虚是老年人病理生理基础

研究表明, AD 发病于老年期(65 岁)<sup>9,10]</sup>, 在一定时间, 随年龄增长而增多。中医学早就认识到人体各脏腑生理功能随年龄增长趋于衰退的现象, 正如《灵枢·天年》所言: “六十岁, 心气始衰……七十岁, 脾气虚……八十岁, 肺气虚……九十岁, 肾气焦……百岁, 五脏皆虚”。综上所述, 不难发现这样的事实, 易发 AD 的 65 岁以上年龄段, 恰好是中医认为脾气转虚的年龄。因此, 脾的生理机能衰退, 在 AD 发病阶段起到了推波助澜作用, 成为 AD 发病的重要生理病理基础。

再者, 现代生活特点是老年人脾虚病理的重要因素<sup>[11,12]</sup>。工业革命之后“文明病”强调对感官刺激的单向度追求, 对营养的片面认识, 使得现代人的饮食习惯与食物构成与《素问·藏气法时论》所描述的配膳原则: “五谷为养, 五果为助, 五畜为益, 五菜为充, 气味合而服之, 以补精益气”, 大相径庭。五味偏盛, 饮食失节, 或嗜食肥甘, 或烟酒成癖, 或恣意生冷, 中阳被遏。加之现代人各种压力并存, 或焦躁恼怒, 肝失调达, 气失疏泄, 横逆乘脾犯胃, 或谋虑不遂, 忧思过度, 久郁伤脾, 正如《辩证录·呆病门》所言: “大约其始也, 起于肝气之郁”。老年后, 与家庭

收稿日期 2014-06-26

修回日期 2014-09-05

\* 国家自然科学基金面上项目(81273639) 基于三物白散逆转荷瘤机体 Th1/Th2 漂移探讨“祛邪以扶正”治则应用规律, 负责人 周春祥。

\*\* 通讯作者 周春祥 教授, 南京中医药大学伤寒金匱教研室主任, 主要研究方向: 中医复方抗炎抗肿瘤。

和社会等逐渐疏远,脾虚证越发重要<sup>[13,14]</sup>。综上,后天之本亏虚是老年人重要的生理病理特点。

## 2 脾胃亏虚、积生痰饮、神机失用是 AD 重要病理

脾胃乃气血生化之源,后天之本,为人体气机上下升降的枢纽,脾胃健运,升清降浊,方可使“清阳出上窍,浊阴出下窍;清阳发腠理,浊阴走五脏;清阳实四肢,浊阴归六腑。”

脾运不足,一方面生化乏源,精血亏虚,则上无以奉心化赤,下无以充精益髓,脑髓空虚,脑络失养,神机失用,以致神志恍惚,谈前忘后,神情呆滞,神思不敏;另一方面脾运功能失调,致升降失常,清阳不升浊阴不降,出现头晕,神疲等,或出现运化失司,水湿内停,导致津液不得输布,水湿凝聚,则为痰为饮。痰饮善动不居,随气机升降,内而脏腑经络,外而皮肉筋骨,周身上下无所不至。正如张景岳在《景岳全书·杂证谟》中所言:“盖痰涎之化,本因水谷,使脾强胃健如少壮者流,则随食随化,皆成血气,焉得留而为痰……由其故,正以无气,不能运化,愈虚则痰盛也”。上蒙清窍,则神情呆钝,智力衰退,词不达意,或哭笑无常,喃喃自语,或终日无语,呆若木鸡;阻滞中焦,则食少纳呆,气短懒言,口涎外溢,痞满不适,身困疲乏,舌苔白腻,痰湿趋下,阻滞经络,则疲惫乏力,四肢困重,动作迟缓,懈惰思卧。

这些病理改变,即因脾运不足、痰饮内停导致的病症,与现代医学对 AD 的临床表现:记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆之间存在一定的相似性。在 AD 发生、发展过程中,脾虚失运、痰饮内生、神机失用应该是其形成的重要病理生理基础之一,且贯穿在 AD 病理进程中。

## 3 临床用药与实验研究

其实,不论是历代医家的临床立方用药还是当代中医现代化科研的基础研究,均指出了关注后天之本在 AD 防治与治疗中的重要作用。

在方药治疗上,张仲景在《金匮要略》中重视脾胃,以 3 味药治疗“脏躁”,小麦养心安神,甘草大枣甘润调中而缓急,补益心脾,宁心安神,并在方后加注:亦补脾气。南宋严用和首创名方归脾汤治疗健忘、少寐、怔忡。全方未用安神药而神自安之,原因

就在于调神贵在治本,补气养血健脾而达到治疗作用<sup>[15]</sup>。医家黄元御在《四圣心源·神精》中指出治疗神志类疾病的根本方法在于调和脾胃之气。清代陈士铎特立“呆病门”,指出“治呆无奇法,治痰即治呆”,痰浊中阻,蒙蔽清阳,治宜化痰开窍醒神<sup>[16]</sup>。在临床中由半夏、石菖蒲、远志、郁金、贝母等组成的祛湿化痰剂为基础方加减,创洗心汤、转呆丹、指迷汤、温胆汤等<sup>[17]</sup>。现代张锡纯认为“老年人精气虚衰,气血不足,以致阳化风动,气血上逆,挟痰挟瘀,直冲犯脑,蒙蔽清窍,元神失聪,而灵机记忆皆失,”故遣方用药同样注重补气健脾养血<sup>[18]</sup>。

现代医家中,朱振铎教授用归脾汤或金匱肾气丸合真武汤化裁,药用当归、枸杞、熟附子、干姜、茯苓、党参、白术、山药、黄芪、川断、杜仲、山茱萸等治疗脾肾阳虚型老年性痴呆症,效果显著<sup>[19]</sup>。高德义采用建立智力状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)和日常生活力量量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)探讨当归芍药散干预半年对老年性痴呆患者智力与生活能力的影响,结果患者 MMSE 与 ADL 评分治疗前后有显著性差异,表明该方可改善老年性痴呆患者的智力和生活能力<sup>[20]</sup>。战丽彬教授以清代吴澄《不居集》中资成汤为基础,结合多年临床经验化裁滋补脾阴方,发现其能有效改善老年性痴呆患者的记忆能力和智能状况<sup>[21]</sup>。利永聪<sup>[22]</sup>自拟中药醒脑汤(熟地黄 20 g, 山茱萸 15 g, 益智仁 12 g, 菟丝子 15 g, 胆南星 10 g, 远志 10 g, 石菖蒲 10 g, 法半夏 15 g, 白术 10 g, 茯苓 15 g, 陈皮 10 g, 丹参 15 g, 川芎 10 g, 赤芍 10 g, 郁金 15 g),从补肾、健脾、化痰入手,治疗 45 例老年性痴呆,每天一剂,用药 1-3 疗程,显效 29 例,好转 13 例,无效 3 例,总有效率为 93.3%。项平教授以补益心脾法为主,治疗 60 位早期的老年性痴呆患者,给予 9 个月的药物治疗,结果表明,该法对早期老年性痴呆患者在改善症状方面(如神志、睡眠、胃纳等)的总有效率为 83%,在智力改善方面作用(如认知、情绪、反应能力等)的总有效率为 97%,对日常生活的改善作用(如生活起居、个人卫生)的总有效率为 85%。经统计学处理,治疗前后有统计学意义,疗效显著<sup>[23]</sup>。庞声航等<sup>[24]</sup>探讨益气聪明汤加减治疗老年性痴呆(脾肾两虚型)的临床效应,将 60 例患者随机分为对照组和治疗组,对照组给予盐酸多奈哌齐,治疗组予益气聪明汤,结果表明益气聪

明汤加减可以改善脾肾两虚型老年性痴呆症患者的认知和日常生活能力,提高患者生活质量。桑锋等<sup>[25]</sup>自拟通窍化痰汤(石菖蒲 15 g,郁金 30 g,胆南星 12 g,法半夏 12 g,炒白术 15 g,茯苓 15 g,天麻 12 g,酸枣仁 30 g,益智仁 10 g,丹参 20 g,陈皮 10 g,甘草 6 g),治疗脾虚痰盛型老年性痴呆,疗程为 3 个月,治疗后 MMSE、ADL 评分较治疗比较,总有效率为 83.33%,有显著性差异。

在实验研究中,刘梅等<sup>[26]</sup>以 D-半乳糖腹腔注射致亚急性衰老动物模型,并以四君子汤和右归饮进行干预,结果表明四君子汤可改善 D-半乳糖致衰老模型大鼠空间学习记忆能力,具有增强记忆的功能;右归饮能减轻模型大鼠脑组织自由基对机体的损伤,具有良好的抗自由基作用。战丽彬等<sup>[27,28]</sup>应用滋补脾阴方药对脾阴虚痴呆模型大鼠进行研究,发现滋补脾阴方对脾阴虚痴呆模型大鼠的学习与记忆能力均有一定的改善作用;体外研究发现滋补脾阴方药含药血清对  $\beta$  淀粉样蛋白损伤原代培养大鼠海马神经元具有保护作用,其机制可能与调节 NMDAR 表达,阻断 SNK-SPAR 途径有关。奚飞飞等<sup>[29]</sup>以《伤寒论》健脾化饮经典方-苓桂术甘汤为研究对象,从分子生物学角度对该方防治 AD 的作用机制做了初步研究。通过体外培养 BV-2 小胶质细胞株,对苓桂术甘汤干预  $A\beta$  诱导的炎症病理过程进行研究发现,该方对活化后的小胶质细胞分泌 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子有显著抑制作用,对 NF- $\kappa$ B、MAPK 炎症信号通路亦有明确的调控作用,显示该方能通过对 AD 炎症抑制,实现对脑神经元的保护作用。同时,周春祥等<sup>[30,31]</sup>以  $A\beta$  诱导活化后的小胶质细胞分泌的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子刺激人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)建立的 AD 细胞模型,观察苓桂术甘汤对其炎症所致神经元细胞损伤的保护作用,观察发现无论是神经元细胞存活率还是细胞活力,苓桂术甘汤各组都要显著优于模型组,且细胞的存活率存在较好的浓度依赖,提示苓桂术甘汤对  $A\beta$  致小胶质细胞活化所致炎症因子所造成的神经元细胞损伤有较好保护作用。

#### 4 后天之本与先天之本

明代张景岳在《景岳全书·论脾胃》中云:“人始生,本乎精血之源,人之既生,由乎水谷之养。非精血无以立形体之基,非水谷无以成形体之壮,精血之司在命门,水谷之司在脾胃,本赖先天为之主,而精血之海又必赖后天为之资。”故脾主运化水谷精微,须靠肾中阳气温煦,并肾精气为后天形体之基础,而肾之所藏精气,亦有赖于水谷精微的不断化生与补充。因此,先天之本与后天之本是相互资助,相互促进<sup>[32]</sup>。

在病理上两者亦常相互影响,互为因果,互相传变,共同致病<sup>[33]</sup>。其中一脏发生病理变化势必影响到另一脏正常生理功能的发挥而导致疾病的发生、发展。老年性痴呆症发病于老年期,老年人脏腑功能减退,其中以脾肾功能减退最为突出<sup>[34]</sup>。肾为先天之本,脾为后天之本,进入老年期,先天肾精自然衰退,只有脾运化的水谷精微不断地充养,才能减缓肾精的衰减程度,减慢脑老化的进程<sup>[35]</sup>。如脾虚则运化无力,不能化生精微以充肾,或水湿内停,影响肾阳蒸化水液的功能,最终而成脾肾两虚证;而肾阳先虚,则脾失于温煦,或肾不主水,肾水泛滥,损伤脾土,日久则可以形成脾肾两虚证,进而痰蒙心窍,髓海空虚,神机失用,加重 AD 病情的进展。

#### 5 结语

当代疾病的发生发展,日新月异,这就要求我们在研究疾病时,须以发展的眼光在继承中寻求创新。鉴于时代的变迁,古代社会的疾病谱、寿命谱、生活水平等与现代社会明显差异,故笔者对从后天之本治疗 AD 的依据进行粗略阐述,认为除先天之本亏虚外,后天脾虚饮停,神机失用无论是从中医理论,历代临床还是现代实验角度都与 AD 的发生、发展与预后紧密相关。因此,临床上,各医家应把握先天之本与后天之本治疗相结合的原则,“审证求因”,“审因论治”,充分发挥中医药在治疗 AD 防治与治疗中的优势。

#### 参考文献

- 1 Yan S S, Chen D, Yan S, *et al.* RAGE is a key cellular target for  $A\beta$ -induced perturbation in Alzheimer's. *Front Biosci*, 2012, 4:240-250.
- 2 Yaw K C, Rusliza B, Herni T, *et al.* Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int J*



- Inflamm*, 2013;403460.
- 3 丛伟红,陈可冀.防治老年性痴呆,让我们行动.中国中医药报,2013-11-18(003).
  - 4 梅应兵,姚雪婷,甘爱萍.中医整合疗法治疗老年性痴呆临床观察.光明中医,2012,27(2):299-301.
  - 5 张连城,张玉莲,张权.从肾藏精论治老年痴呆.中医杂志,2011,52(17):1456-1458.
  - 6 王豪,陈民,于开锋.从肾虚论老年性痴呆之病机.辽宁中医药大学学报,2012,14(3):106-107.
  - 7 游曦.论补药在老年人的运用.福建中医学院学报,1995(1):19-20.
  - 8 王梦禅,田秀蓉.对老年人合理服用滋补中药的探讨.科学咨询,2013,22(6):86-87.
  - 9 Tiia N, Francesca M, Miia K. The epidemiology and prevention of alzheimer's disease and projected burden of disease. *Global Clinical Trials for Alzheimer's Disease*, 2014:3-20.
  - 10 Chan K Y, Wang W, Wu J J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 2013, 381(9882):2016-2023.
  - 11 邓娟.吸烟、饮酒与老年性痴呆关系的研究.重庆:第三军医大学博士学位论文,2006:95-96.
  - 12 徐瑞英,李勇.老年人的科学饮食与健康长寿.中国现代药物应用,2013,7(18):248-249.
  - 13 翟德华,陶立群.高龄老人性格心理特征、饮食习惯与健康长寿关系研究.中国人口科学,2004(S1):83-87,177.
  - 14 陈可冀.老年性痴呆发病机理与诊治.北京:北京医科大学中国协和医科大学,1998:57-59.
  - 15 于福生,王中琳.浅议从脾胃论治老年性痴呆.中国中医药现代远程教育,2011,9(18):96-97.
  - 16 卢阳佳,陈俊琦,黄泳,等.从脾胃论治阿尔茨海默病概述.时珍国医国药,2010,21(5):1217-1219.
  - 17 李志强,赵国平.对陈士铎论治呆病健忘的思考.浙江中医药大学学报,2007,31(3):284-285.
  - 18 王均宁.张锡纯论治脾胃病用药特色浅释.中医医学刊,2004,22(3):458-459.
  - 19 张恭新.朱振铎治疗老年性痴呆的经验.山东中医杂志,2009,28(5):349-350.
  - 20 高德义,黄贾生,何宏文.当归芍药散治疗老年性痴呆36例临床研究.中国全科医学,2004,7(11):782-783.
  - 21 朱丽颖.滋补脾阴方药抗老年性痴呆作用有效部位筛选.大连:大连医科大学硕士学位论文,2012:27-28.
  - 22 利永聪.自拟中药醒脑汤治疗老年性痴呆45例.中国保健营养,2013,23(8):2135-2136.
  - 23 许杏莲.补益心脾法治疗老年性痴呆症的研究.南京:南京中医药大学硕士学位论文,2006:32-33.
  - 24 庞声航,康宝仁.益气聪明汤加减治疗老年性痴呆(脾肾两虚型)临床研究.辽宁中医杂志,2014,41(5):967-969.
  - 25 桑锋,谢中尧,刘成全,等.通窍化痰汤治疗阿尔茨海默病30例.辽宁中医杂志,2011,38(1):95-96.
  - 26 刘梅,郝小梅,孟辉,等.四君子汤和右归饮对衰老大鼠学习记忆能力及自由基水平的影响.中药新药与临床药理,2006,17(3):164-167.
  - 27 曲明阳,战丽彬.滋补脾阴方药对衰老大鼠学习记忆能力的影响及脑内机制.中药药理与临床,2002,18(6):32-35.
  - 28 战丽彬,牛新萍,隋华,等.滋补脾阴方药含药血清对 $\beta$ 淀粉样蛋白损伤原代培养大鼠海马神经元的保护作用及机制研究(英文).中西医结合学报,2009,7(3):242-248.
  - 29 Xi F F, Sang F, Zhou C, et al. Protective effects of *Lingguzhugan* decoction on amyloid-beta peptide(25-35)-induced injury: anti-inflammatory effects. *Neural Regen Res*, 2012, 7(36):2867-2873.
  - 30 桑锋,周春祥.苓桂术甘汤对阿尔茨海默病(AD)发病机制的实验研究.中医学报,2011,26(6):686-688.
  - 31 Yu B B, Zhou C X, Zhang J Y, et al. Latest study on the relationship between pathological process of inflammatory injury and the syndrome of spleen deficiency and fluid retention in Alzheimer's diseases. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014:743541.
  - 32 刘成丽,邱仕君,刘小斌.中医脾肾相关理论的内涵探讨.广州中医药大学学报,2009,26(5):491-494.
  - 33 马媛媛,赵慧,王立峰,等.中医脾肾相关理论的研究概况.中医学报,2009,24(5):123-125.
  - 34 聂秋华.健脾活血化痰法治疗血管性痴呆的临床研究.济南:山东中医药大学硕士学位论文,2013:56-58.
  - 35 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.中华中医药杂志,2008,23(8):732-734.

## Discussion on Treatment of Alzheimer's Disease from Source of Acquired Constitution

Yu Beibei<sup>1</sup>, Zhou Chunxiang<sup>1,2</sup>, Zhang Jingyuan<sup>1</sup>

(1. College of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;

2. BenQ Medical Center, Nanjing 210000, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD), also known as senile dementia, was an acquired, comprehensive and progressive degenerative disease that occurs in the central nervous system (CNS). According to its pathogenesis, many TCM experts considered it as the deficiency of the origin of congenital constitution. And nourishing the kidney was taken as the main treatment principle. This paper analyzed pathological and physical features of the

senile patients, sorted supporting literature from both ancient clinical experts and modern scientific experiments, and concluded that the deficiency in the source of acquired constitution can also be an important reason for the pathogenesis of AD and stressed that one should consider both parts in the clinical treatment so as to bring the strength of TCM in the clinical treatment of AD.

**Keywords:** Alzheimer 's disease, origin of congenital constitution, source of acquired constitution, spleen deficiency and fluid retention

(责任编辑 :李沙沙 张志华 ,责任译审 :王 晶)