

“肝”与认知功能障碍相关理论探讨*

关徐涛¹, 胡翔燕², 徐立然¹, 孙士玲¹, 徐江雁^{1,2**}

(1. 河南中医药大学 郑州 450000; 2. 山东体育学院济南 250000)

摘要:古代医籍以及现代中医均对轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)有较多的记载和研究,但是总的来说MCI属于本虚标实之证,其中本虚多以脾肾虚为主。标实多指痰浊、瘀血、邪毒阻滞清窍所致。而现代中医对于MCI的治疗也多从益气健脾化痰、补肾、活血为主要的治疗原则。肝主疏泄,调畅一身之气机,气机通畅则血气和调,脑清神聪,魂化则可主司内在思维。若肝失疏泄会导致气机逆乱,气血功能失调,导致MCI的发生。

关键词:轻度认知功能障碍 肝 理论探讨

doi: 10.11842/wst.20190722009

中图分类号: R242

文献标识码: A

人口老龄化进程加快是当今世界各国面临的共同问题,中国形势更加严峻。预计2050年全国老年人口比例将达30.4%^[1]。人口老龄化对个人、家庭和社会已构成巨大压力,所以如何延缓衰老,成为当前医学研究的热点问题。衰老主要是随着增龄而引起的其主要的表现的机体功能减退,常见的有视力、听力下降以及肢体活动能力减退。但是在正常衰老进程中所表现出的机体衰退程度在不同个体之间有较大差异,受各种因素影响,如遗传、吸烟、酗酒、心理健康等^[2]。相关研究显示负性情绪的人更易导致衰老加速^[3],情志致病是中医病因学中内伤疾病的重要命题,同时中医学又认为肝与情志关系密切,肝主疏泄调畅情志。在《黄帝内经》中就有如下论述足以说明情致致病可损伤脏腑的气血阴阳《灵枢·百病始生》曰:“喜怒不节则伤脏”。《素问·阴阳应象大论》曰:“暴怒伤阴,暴喜伤阳”。本研究论文是在本人博士后基金以及河南省中医药管理局课题的支撑下从中医理论角度探讨肝与认知衰老的关系,为后期的基础以及临床研究奠定中医学理论基础。

1 肝的生理特性

肝在五季中与“春”相应,在五行中属于木,在五方中属于东方。而春为一年之始,东为日升之处。此正对正应肝具有生长生(升)发的生理特性。《素问·玉机真藏论》:“春脉者,肝也,东方木也,万物之所始生也。”《素问·四气调神大论》:“春三月,此为发陈,天地俱生,万物以荣……逆之则伤肝。”所以肝具有启迪它脏,促进五脏之气生发的生理功能。明代张景岳解释:“木之平运,是曰敷和,木德周行,则阳气舒而阴气布,故凡生长化收藏之五化,无不由此而宣行其和平之气也。”^[4]同样肝的升发主要体现在肝可以调畅气机。气是构成人体生命活动最基本的物质,而升降出入是其基本形式。《素问·六微旨大论》说:“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危,故非出入无以生长壮老已,非升降无以生长化收藏。”肝的疏泄功能将人体之气通达全身内外,这也是肝主升主动生理特性的具体体现。所以肝之疏泄功能正常则人体之气的升降出入协调,正如《读医随笔》说:“肝者,贯阴阳,统血

收稿日期:2019-07-22

修回日期:2019-12-09

* 国家教育部中国博士后基金面上项目“基于肝疏泄理论探讨情志对乳腺癌患者化疗后认知功能的影响及机制”2017M6(2017M612407)负责人:关徐涛;河南省中医药管理局河南省中医药科学研究专项课题:逍遥丸对三阴性乳腺癌患者认知功能影响的临床研究(2018JDZX023)负责人:孙士玲。

** 通讯作者:徐江雁,汉族,博士,博士后,教授,博士后合作导师,主要研究方向:从事中医文献与各家学说研究。

气,居贞元之间,握升降之枢者也……世谓脾为升降之本,非也,脾者,升降所由之径;肝者,升降发始之根也。”^[5]肝体阴而用阳是对肝生理功能的高度概括。《临证指南医案·肝风》云:“肝为风木之脏,因有相火内寄,体阴而用阳,其性刚,主动、主升,主赖肾水以涵之,血液以濡之。”^[5]上文所提及肝气主生(升)而主疏泄是用阳功能的具体体现。而肝又为藏血之脏以血为本,所以肝体又具有阴柔之性。而体阴与用阳之间是相互为用,刚柔相济的。生理情况下刚柔相济气血冲合,肝藏血,血养肝,体阴则用能阳刚,而肝又用阳,主疏泄,用阳则体得阴柔。正因为此肝的生(升)发不至于太过;肝体之阴血也不至于瘀滞不行。

2 肝为衰老的启动因子

人体以五脏为中心,且五脏与五行相配伍。中医空间中概念有东、南、中、西、北五个方位,其中日出为东,日落为西,五方与五行相配称为五方五行说,即肝为东方木,心为南方火,肺为西方金,肾为北方水,脾为中央土。所以才有了肝升肺降这一对气机枢纽,也正是《素问·刺禁论》所说“肝生于左,肺藏于右。”所以人体五脏的空间结构使得五脏之气有着肝、心、脾、肺、肾、肝的顺序周而复始,也就是肝是人体的气之始也就是气运行的起点。同样春、夏、长夏、秋、冬分别代表了自然界的时间,同时也反映着自然界生物的生、长、化、收、藏的生命过程,根据中医取类比象的原则,人体的五脏也与自然界的五时相应,也就构成了五行学说的另外一种起源也就是五时五行说,正如《素问·宝命全形论》中所说:“人以天地之气生,四时之法成。”也就是我们现代常说四时五脏阴阳学说。朱丹溪在《格致余论》中说:“天地以五行更迭衰旺而成四时,人之五脏六腑亦应之而衰旺。”^[6]其中《素问·藏气法时论》曰:“肝主春,足厥阴少阳主治,心主夏,手少阴太阳主治,脾主长夏,足太阴阳明主治,肺主秋,手太阴阳明主治,肾主冬,足少阴太阳主治。”所以随着春、夏、秋、冬、长夏各季的不同,自然界的生物也有生、长、化、收、藏的变化,推之于人体也应有生、长、壮、老、已的生命规律。而此规律也应当是始于肝而终于肾。正如我们平时所谓“一年之计在于春,一日之计在于晨”也都反映着中医的道理。通过以上论述我们在看《灵枢·天年》曰“五十岁,肝气始衰,肝叶始薄,胆汁始灭减,目始不明。六十岁,心气始衰,苦忧

悲,血气懈堕,故好卧。七十岁,脾气虚,皮肤枯。八十岁,肺气衰,魄离,故言善误。九十岁,肾气焦,四藏经脉空虚。百岁,五脏皆虚,神气皆去,形骸独居而终矣。”这段经文中也印证着以上我们的分析,正是人体衰老也是以肝为先导的,一旦出现目不明的情况就标志着人体衰老期的开始。人体进入老年之后也往往出现视物不清,听力下降,爪甲无光泽同时体力不支,四肢活动不利等情况这也与上文中肝为衰老的始动因子表现一致。在中医描述衰老的经典论述《素问·上古天真论》中:“丈夫……七八,筋不能动”,《素问·阴阳应象大论》:“年五十……耳目不聪明矣。”也都强调了在人体衰老过程中视力和运动功能表现较为突出。肝开窍于目,在体合筋,此二者都与肝关系密切,正是由于肝对筋目的滋润濡养功能下降所致。

2.1 肝主疏泄与 MCI

其中在《黄帝内经》中首提“木郁”这一说法。《素问·六元正纪大论》曰:“木郁之发……上支两胁,鬲咽不通,饮食不下。”但以上论述并未提及肝气郁结。但是《黄帝内经》中对肝气郁结的临床表现以及肝气郁结日久乘脾之证候也做了具体的描述,《素问·玉机真藏论》云:“不及则令人胸痛引背,下则两胁胀满。”《素问·气交变大论》曰:“岁木不及……民病中清,胁肋痛,少腹痛,肠鸣溏泄。”然后后代医家对肝气郁结这一证候均少做描述,直到金元时期著名的朱丹溪在其《格致余论》中将的肝的疏泄功能才明确提出,而后其又综合《黄帝内经》中的相关论述创立了著名的“六郁学说”其中以情志不调所导致的“气郁”为六郁之首这也有了《丹溪心法》中的名方越鞠丸。明清著名医家孙一奎在其代表作《赤水玄珠·郁证门》中才明确提出首先提出“肝郁”一词,与此同时提出五脏本气自郁这一证候。张景岳在其《景岳全书》中单立郁证这一章节对肝气郁证的病因及病机做了具体描述,在此基础上又提出肝郁脾虚的证候:“郁怒者,或为倦怠,或为食少,此以木郁克土,损在脾矣。”林佩琴在其《类证治裁》中将“肝气郁”证单一以一个篇章进行讨论:“木性升散,不受遏郁,郁则经气逆。”^[7]程杏轩的《医述》中也指出“肝气郁”与其所导致疾病之间有密切关系,可因病致郁,亦可因郁致病。李冠仙的著作《知医必辨》中从药物逍遥丸的分析阐述了肝气郁结证的治法:“病者肝气郁结,或为人所制,有气不能发泄,投以逍遥自然获效。其人并无所制,而善于动怒,岂有病

不加甚耶?”^[8]当代著名医家秦伯未也指出肝失疏泄表现在太过和不及两个方面,并在《谦斋医学讲稿》中指出:“肝气逆与肝郁相反,肝气逆证是作用太强,疏泄太过,故其性横逆;肝气郁结是作用不及,疏泄无能,故其性消沉。”^[9]山东中医药大学全国名老中医张珍玉教授指出肝失疏泄分为太过和不及两点,其中疏泄太过是以气病表现为主并名为肝气逆,进而又因气属阳,易升易动临床上多以逆乱为患,表现为以“胀”为主,相反肝的疏泄不及,则名为肝气郁结,因郁病位在血份,且由病在阴血分故临床表现主静,故表现多以“闷”为特征,于妇女为多见。张教授还指出肝气逆证与肝气郁证在临床上由于有阴阳之不同,表现不同故切勿混淆。其进一步指出两证可相互转化,肝郁日久化火化热在临床可变为肝逆之证。在其治疗上张教授也主张采用疏通之法,更犹如大禹治水^[10]。故综上所述对于肝气郁证,古代医家早就对其有了具体的论述,到了近现代才将肝气逆证与肝气郁证进一步区分而来,这也使得肝气郁证的理论得到进一步的发展。其中在内经《素问·生气通天论》“阳气者,大怒则形气绝,而血菀于上,使人薄厥。肝为刚脏,为将军之官,急躁易怒,病则易伤气机,郁而化火,伤及五脏。全国统编教材《中医基础理论》中认为:“肝主疏泄,在志为怒,怒伤肝,然而长期剧烈刺激会导致肝的疏泄功能失常,而气机逆乱。然头为诸阳之会,五脏之精华气血,六腑清阳诸气皆需汇聚于脑,才有神明之用,倘若气机逆乱,然气血不能正常输布于脑,则脑失濡养使得生机下降。肝气郁结阻碍清阳之气不升浊阴之气不降,气滞血瘀,阻塞经络,气滞血瘀导致津液运心、脾、肾、肺的功能异常,使得营养物质的生成与代谢障碍,进一步加速呆病进展。”

2.2 肝藏血与 MCI

肝主藏血其所藏之血是一身血液的重要组成部分。然后脾胃为气血生化之源为后天之本,生成之营气在心肺的气化作用下化赤为血生成,血液对人体的濡养作用非常重要。故张介宾在其《景岳全书》中就指出“人之始生。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。”这就充分说明血液对于人体的重要,《素问·五脏生成篇》说:“足受血而能步,掌受血而能握,指受血而能摄。”也就是说,脑、面、目、耳、舌、肤等器官都需要得到血的滋润和濡养才能发挥其生理功能。前

文就血液的运行输布也需要依靠肝的疏泄功能,故一旦肝主藏血调节血量的功能异常可导致脏腑气血以及脑的滋润濡养作用下降,致使呆病的发生。此外肝肾同源精血互化,一旦肝藏之血不足久而久之必可导致肾精的不足,而肾又与脑通过督脉相联其两者关系密切,肾精不足日久可导致髓海不足发为呆病。

2.3 肝主疏泄与藏血关系失常致 MCI

肝主疏泄与肝主藏血关系失常简称肝之体用关系失常。由于肝体阴而用阳,肝以血为体,以肝气为用。所以体用关系协调则可共同维持人体的生命活动。在生理情况下肝藏血,血养肝体,肝体得血之濡养则用阳冲和;反过来肝主疏泄,血归于肝,气的冲和则血体充盈。所以肝内所存之阴血总能制约肝之阳气,防止肝的阳气太过而维持其条达之性;而肝的疏泄功能正常也可以保证血行有力,防止瘀血产生,又能调节血量。病理情况下肝血不足称为肝血虚或肝体不足;肝之用亢奋无度上文称为肝气逆,又称为肝用有余。所以肝之体用和调一身气血冲合。脑的清明需要五脏六腑之气的滋润和濡养,上文讨论过肝气主升主动所以肝气可通过疏泄功能影响全身的气血,导致机体衰老更可影响脑部的血供和气机。所以肝藏血调节血量,脑的血供营养源于肝体所藏之阴血,肝主疏泄调畅一身之气机,脑的气机通畅,血脉流通依赖于肝的疏泄功能。所以肝体用关系和调可促进脑的功能,延缓脑老化的发生;相反则可导致健忘、痴呆等证的发生。

2.4 肝与五脏失常致 MCI

中医学认为人是以五脏为中心,五脏功能协调统一是保持健康,延缓脑老化的前提,总的来说五脏的生理功能正常均表现在气机的升降出入协调。肝之疏泄功能调畅气机,使其通而不滞,散而不郁,然五脏之气血阴阳随气机升降有序,五脏之气升生协调,化育有度则气血冲和,五脏安定而生机不息。《杂病源流犀烛·肝病源流》中说:“一阳发生之气,起于厥阴,而一身上下,其气无所不乘。肝和则生气,发育万物,为诸脏之生化。”所以又有“肝能生养五脏”、“肝为十二经脉之养”之说,也从侧面反映出肝在协调五脏生理功能方面起着十分重要的作用。一旦肝失疏泄,气机障碍五脏之气皆受其所害,从《内经》中就有“百病生于气”的说法,《知医必辨》中指出“人之五脏,惟肝易动难静,其他脏有病,不过自病,惟肝一病即延及他

脏。”又有“肝为五脏之贼”之说,叶天士在《临证指南医案》中又说“肝为传病之源。”所以肝与五脏关系失调亦可导致呆病的发生。

衰老过程中所表现的衰退程度在个体之间有很大差异,经常遭受负性情绪应激的个体更易导致衰老。情绪心理学上将情绪分为正负两端,位于正端的也就是积极情绪这种情绪可使人体产生愉悦之情,反之负性情绪可使人体产生不愉悦的体验。著名心理学家孟昭兰教授认为,负性情绪是指具有负性效价的情绪。这种情绪可使个体体验包括愤怒、恐惧等等令人厌恶的情绪^[1]。既往临床上大量研究表明,负性情绪严重威胁人类的身心健康,并可导致多种疾病的发生如学习记忆障碍、健忘、焦虑以及免疫力低下等多系统疾患^[2]。这些疾患均与下丘脑-垂体-肾上腺皮质(hypothalamus pituitary adrenal, HPA)轴持续亢进有关。且长期持久的情绪应激可进一步导致血中促肾上腺皮质激素(ACTH)、糖皮质激素浓度上升,从而加

速机体的衰老进程。古人早在《吕氏春秋》云:“精神安乎形,而年寿得长焉…大喜、大怒、大忧、大怒、大哀五者损神则生害矣”。足以说明古人很早就认识到情志与衰老之间的关系十分密切,《素问·上古天真论》:“恬淡虚无,真气从之,精神内守,病安从来”,《寿世保元》所云:“悲哀喜乐,勿令过情,可以延年”。也说明古人将调养情志作为防衰之道。

综上,长期情绪调节不良(肝失疏泄)可加速衰老,且在端粒长度以及端粒酶活性的表达均提示:情绪不稳定组正常中老年较情绪稳定组正常中老年衰老程度更甚,故在生活中情绪不稳定的中老年应调节自身情绪。本课题组在临床上突破了以往中医学就脾肾角度延缓衰老的传统理论,首先提出肝可导致衰老,进一步指导临床从肝延缓衰老的新方法,这不仅对于预防衰老和痴呆具有重大意义和价值,而且是对中医基础理论肝主疏泄理调畅情志论赋予了新的认识。

参考文献

- 1 Liu J, Wang L N, Tan J P. Dementia in China: current status. *Neurology*. 2013, 17; 81(12): 1077-1078.
- 2 李宁, 詹向红, 刘永, 等. 长期负性情绪积累肝气郁结对轻度认知功能障碍患者端粒酶活性的影响. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4): 1671-1674.
- 3 Miller D B, O'Callaghan J P. Aging, stress and the hippocampus. *Ageing research reviews*. 2005, 4(2): 123-40.
- 4 明·张景岳. 类经. 中国中医药出版社, 1999: 470.
- 5 李宁, 刘紫阳, 詹向红, 等. 长期负性情绪应激对D-gal大鼠认知功能及海马NR2B基因甲基化表达的影响. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(6): 702-707.
- 6 元·朱丹溪. 格致余论. 江苏: 江苏科学技术出版社, 1985: 3.
- 7 清·林珮琴. 类证治裁. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 284.
- 8 清·李冠仙. 知医必辨. 江苏: 江苏科学技术出版社, 1985: 69.
- 9 关徐涛, 詹向红, 王冰. 情志失常-肝失疏泄致衰说. *时珍国医国药*, 2015, 26(9): 2208-2209.
- 10 魏盛, 乔明琦. 肝气逆、肝气郁证候概念与病因研究概况及设想. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(4): 779-781.
- 11 孟昭兰. 情绪心理学. 北京: 北京大学出版社. 2006: 6.
- 12 Polyakova M, Sonnabend N, Sander C. Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: a systematic review. *J Affect Disord*. 2014 Jan; 152-154: 28-38.

Study on the Theory of “Liver” and Cognitive Dysfunction

Guan Xutao¹, Hu Xiangyan², Xu Liran¹, Sun Shiling¹, Xu Jiangyan^{1,2}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000, China;

2. Shandong Institute of Physical Education, Jinan, 250000, China)

Abstract: Ancient medical books and modern traditional Chinese medicine have more records and studies on Mild Cognitive Impairment(MCI), but in general, this disease belongs to the syndrome of virtual reality, and the deficiency of this kind of disease is based on the angle of the viscera deficiency, especially the three dirty lesions of the heart, spleen

and kidney. It is usually caused by phlegm, blood stasis and toxin. Modern Chinese medicine for the treatment of MCI also mainly from the principle of Supplementing Qi, strengthening the spleen, reducing phlegm, invigorating the kidney and activating blood circulation. The liver is responsible for dispersing and discharging, regulating and smoothing the Qi of a body, and having a smooth flow of Qi and blood. If the liver loses circulation, it will lead to disorder of Qi and blood and dysfunction of Qi and blood, leading to the occurrence of MCI.

Keywords: MCI, liver, theoretical discussion

(责任编辑: 闫 群, 责任译审: 钱灵姝)