

基于“脑-心-肾”轴探讨阿尔茨海默病发病机理及用药思路

蒋雪凡^{1,2} 赵明^{1,2} 刘南阳² 李浩^{2,3}

(1.北京中医药大学研究生院,北京100029;2.中国中医科学院西苑医院,北京100091;
3.中国中医科学院望京医院,北京100102)

摘要 “脑-心-肾”轴以经脉为纽带、精血髓为基础、神明为统领,将脑、心、肾三者联系起来,构成一个有机整体。阿尔茨海默病(AD)病位在脑,与心、肾关系密切。基于“脑-心-肾”轴理论,AD属脑的器质性病变,痰浊内阻、蒙蔽脑窍为直接病因,心脉不畅、心神受扰为关键病因,肾虚精亏、髓减脑消为根本病因。在“脑-心-肾”轴用药观的指导下,针对AD痰、瘀、虚的不同及病理因素的轻重,可采取祛痰化浊、活血化瘀、补肾生髓的治法,分别以石菖蒲-远志-巴戟天、川芎-丹参-川牛膝、鹿茸-人参-核桃仁角药组合为主,结合辨证,遣方用药对脑、心、肾进行整体调节,以复神机。附验案1则以佐证。

关键词 阿尔茨海默病;老年性痴呆;“脑-心-肾”轴;脑心肾同治;角药

基金项目 中国中医科学院科技创新工程课题(CI2021A01401, CI2021A01405)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是造成痴呆最主要的原因之一,占全部痴呆类型的60%~80%^[1-2]。AD以老年人群居多,故又被称为老年性痴呆,以隐匿起病、症状进行性加重为特点,主要表现为记忆力减退等认知功能障碍和非认知性神经精神症状。截至2020年,我国60岁以上老年人群中约有983万AD患者^[3]。本病可造成患者神经功能严重缺损,显著增加致残率和死亡率,给个人、家庭和社会带来了沉重的经济负担和心理压力^[4]。目前,西医治疗AD在治疗手段、药物、效果等方面有所局限,而中医药对于改善AD患者神经功能缺损、延缓痴呆进展等具有一定优势^[5]。

AD可归属于中医学“痴呆”“呆病”“健忘”“善忘”等范畴,其病位在脑,与心、肾密切相关。脑为元神之府,心主血脉,肾藏精,“脑-心-肾”轴以经脉为纽带、以精血髓为基础、以神明为统领,三者环环相扣。本文基于“脑-心-肾”轴理论,对AD的发病机理、用药思路等进行深入探讨,以期为系统诊治AD提供依据。

1 “脑-心-肾”轴理论阐释

1.1 以经脉为纽带 《素问·骨空论》载:“督脉者……贯脊属肾。……上额交巅,上入络脑……入循膂络肾。……贯脐中央,上贯心”,提出督脉贯通上下,将脑、心、肾联系起来。脑、心、肾还可通过其他经脉直接或间接相连,如肾直接通过足太阳膀胱经和

足少阴肾经分别与脑和心相连,手少阴心经联系“目系”间接与脑相连。而经脉具有运行气血、沟通内外的生理功能,督脉为阳脉之海,总督全身阳气,也是心、肾之精血上注于脑的通路,如此使得脑髓得以充实。因此,脑、心、肾以经脉为联络,其中,督脉起到连接的核心作用,从而构成一个有机整体^[6]。

1.2 以精血髓为基础 精血髓同出而异名,脑为髓之海、心为血之主、肾为精所藏。精、血、髓分别藏于脑、心、肾,共为生命活动的物质基础。《读医随笔》^[7]云:“精者,血之精微所成”,心血可转化为肾精,肾精由血中精微物质凝炼而成。《侣山堂类辩》^[8]云:“肾为水脏,主藏精而化血”,肾精亦可化生心血,肾藏精是化生心血的重要前提。精血同源互化,相辅相成,上输脑府,化髓充脑,涵养神机,则脑府轻灵,智能正常。脑、心、肾通过精血髓互化、血脉相通而发挥正常生理功能^[9]。

1.3 以神明为统领 脑为元神之府,心藏神,肾主志,三者共主神明。神明具有物质性和特异性,是一种能够组织、管理、协调人体生命活动的能量物质^[10]。神明之体藏于脑,神明之用发于心,脑心息息相通,以主导神明功用。只有脑心功能协调,神明才能体用有序,发挥正常生理功能。肾藏精,精舍志,《四圣心源》^[11]曰:“神发于心而交于肾”,神明之志赖于肾精的滋养,肾精对脑心所藏之神也存在一定的调节

作用。可见,脑、心、肾都具有统摄神明的作用,只有三者之间协调有序,才能使神明功用正常。

2 AD发生发展责之脑、心、肾功能失调

AD是由髓减脑消、神机失用所致的一种神志异常疾病,病性为本虚标实,本虚常见肾虚精亏、气血虚弱、阳气不足等^[12-13],标实多为痰浊、瘀血、毒邪内阻等^[14]。心、肾等脏腑功能失调导致痰、瘀、毒等标实之邪痹阻脑窍是AD发生发展的共性机制。“脑-心-肾”轴将脑、心、肾作为一个有机整体共同发挥生理病理作用,试分析其与AD的病理关系如下。

2.1 痰浊内阻,蒙蔽脑窍 人的感觉、思维、记忆等功能受脑调控^[15],故脑对认知功能有直接影响。《类证治裁》^[16]云:“脑为元神之府,精髓之海,实记性所凭也。”脑主司记忆认知,脑髓汇聚为物质基础,神明之用为功能表现,只有脑髓充盈、神明得用,才能发挥正常的认知功能。而健忘、痴呆等认知障碍的表现常责之于痰,如《丹溪心法》云:“健忘,精神短少者多,亦有痰者”,《推求师意·健忘》^[17]载:“设使因痰健忘,乃一时之病”,均指出了健忘因痰而致。痰邪为患,易扰乱气机,病邪随气周流,上干脑府,蒙蔽脑神,渐生呆病。《辨证录·呆病门》^[18]云:“痰积于脑中,盘踞于心外,使神明不清而成呆病。”AD患者久病,痰浊之邪易致气机紊乱,瘀血丛生,与内生之痰胶着而难化,进一步滞涩脑络,上蒙清窍,导致血、髓等物质难以上承脑府,脑神失养,记忆、认知皆失,加重痴呆的表现。综上,痰浊内阻、蒙蔽脑窍是AD发生的直接病因。

2.2 心脉不畅,心神受扰 人的精神意识、思维认知等由“识神”所掌控,藏于心^[19]。《素问·灵兰秘典论》云:“心者,君主之官也,神明出焉。”神明之用发于心,神明为心所主则可发挥正常的认知功能。《灵枢·邪客》云:“心者,五脏六腑之大主也,精神之所舍也”,说明人的精神情志、思维意识等都统归于心,即“心藏神”。若心之气血亏虚,鼓动乏源,无力上营脑府、涵养神明,则易导致健忘、智力减退、精神淡漠、思维迟缓等痴呆症状,如《普济方》^[20]所言:“夫健忘之病,本于心虚,血气衰少,精神昏愦,故志动乱而多忘也。”老年人患病多虚多瘀,而AD发病与心脉不畅、心虚气弱有关,心气虚而致神失所养,脉道瘀而致脑络失和,进而导致心藏神寓神、统摄神明的功用异常。因此,心脉不畅、心神受扰是AD发生的关键病因。

2.3 肾虚精亏,髓减脑消 肾藏精而生髓,为志所藏,AD病位虽在脑,却与肾的关系极为密切。《灵枢·经脉》云:“人始生,先成精,精成而脑髓生。”肾

为先天之本,肾藏精,精生髓,髓聚于脑以蕴神明,肾中精气充沛是产生神明的物质基础。肾精充沛,髓海充盈,则脑聪目明、思维敏捷。《医学心悟》^[21]云:“肾主智,肾虚则智不足。”若肾虚精亏、生化乏源、脑髓消减、脑神失养,则可导致认知、记忆、思维等智能的全面低下。AD患者常伴见头晕耳鸣、倦怠乏力、视力下降等症,亦由肾精无力通过督脉上达脑府、化髓充脑所致,如《灵枢·海论》云:“髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧。”可见,肾虚精亏、髓减脑消是AD发生的根本病因。

3 辨证运用角药,调理脑、心、肾以治AD

AD具有脑心肾共患的病机特点,疾病在发生发展的过程中亦涉及多个脏腑,使得不同患者的症状和病情各异。“脑-心-肾”轴的用药观,结合AD患者年龄偏高、病程绵长的特点,强调以平为期,重在顾护正气。针对本病痰、瘀、虚的不同及病理因素的轻重,采用角药组合,分别对应脑、心、肾,以求整体施治,协调有度。

3.1 祛痰化浊以“石菖蒲-远志-巴戟天”为主 《石室秘录》^[22]云:“治呆无奇法,治痰即治呆也。然而痰势最盛,呆气最深”,强调治疗痴呆应先治痰。痰浊为患,易阻碍气机、蒙蔽脑窍,出现神情呆钝、记忆衰退或哭笑无常、喃喃自语,或终日不语、头重如裹、倦怠痞满、口中黏腻等症状。基于“脑-心-肾”轴的用药观,可选用角药组合石菖蒲-远志-巴戟天。

石菖蒲芳香走窜,《神农本草经》谓之“通九窍,明耳目,出音声”,又擅“开心孔,补五脏”,可同调心脑,以达“久服轻身,不忘,不迷惑,延年”之效,其豁痰开窍、通利上焦、益智醒神的作用特点,再加上一定的补益之性,利于AD患者长期服用。远志祛痰开窍、宁心安神、交通心肾,《药性论》云其“治心神健忘,安魂魄,令人不迷”^[23]。石菖蒲、远志相须为用,则祛痰化浊、开窍醒神效果更佳。巴戟天走肾经,助运元阳,以化下焦湿浊,湿祛则痰易消,其微温不燥之性又可防止痰浊化热。

由于湿浊之邪久羁,易阻碍气机,且有化热、夹瘀之弊,致本病迁延难愈,加速病情进展,因此在本病初始或迁延阶段应以祛痰化浊为主,石菖蒲、远志、巴戟天用量均以10~15g为宜。痰湿明显者,酌加法半夏、陈皮、天南星等燥湿化痰之品;痰热明显者,酌加胆南星、竹茹、天竺黄等清热化痰之品;夹瘀者,酌加当归、三七、桃仁、红花、赤芍、乳香、没药等活血散瘀之品。

3.2 活血化痰以“川芎-丹参-川牛膝”为要 《血证论》云:“血在上,则浊蔽而不明矣”,《伤寒说意》云:

“凡有久瘀之血，则令人善忘”^[24]，皆说明瘀血在上、阻滞脑窍是导致痴呆的重要原因。AD病程长，病久多瘀，涩滞脉道，痹阻脑窍，使得神机失用，临床表现为神情迟钝、善忘易惊、言语不利、思维异常、行为古怪、面色晦暗、肌肤甲错等症。基于“脑-心-肾”轴的用药观，可选用角药组合川芎-丹参-川牛膝。

川芎秉升散之性，能上达头目，《药性赋》言其“补血清头”，故取其行气理滞、活血通窍之功，以入脑窍，消散上焦瘀浊。川芎为古今医案中治疗痴呆的核心药物之一，《临证指南医案》有“初病在经，久痛入络，以经主气，络主血”的论述，可见瘀血阻窍是本病发展的必然结果。川芎行气活血，乃血中气药，功擅行散脑窍之瘀。丹参通行血脉，《本草纲目》言其“破宿血，补新血”。《血证论》云：“旧血不去，则新血断然不生。……瘀血之去，乃新血日生”，丹参活血祛瘀，除旧血而生新血，可改善AD患者脑部缺血症状，且能清心除烦、安定心神。川牛膝既能活血祛瘀，又能补肾强骨，还可引血下行。

临床使用川芎、丹参取其活血通窍之功时往往用量较大，川芎10~15 g，丹参10~30 g，心脉瘀阻明显者往往可用至30 g；川牛膝6~10 g用以佐制，可防升散太过。瘀久化热者，酌加牡丹皮、赤芍、茜草等凉血散瘀之品；气滞血瘀者，酌加柴胡、青皮、枳实、香附等行气通滞之品；气虚血瘀者，酌加人参、黄芪、当归等益气活血之品。

3.3 补肾生髓以“鹿茸-人参-核桃仁”为佳

肾主骨生髓，上通于脑，以孕髓海，《中西汇通医经精义》^[25]云：“事物所以不忘，赖此记性，记在何处，则在肾经益肾生精，化为髓而藏于脑中。”AD髓海不足表现为记忆力、注意力、判断力等认知功能明显下降，神情呆钝，思维迟缓，还可见头晕耳鸣、腰膝酸软、倦怠思卧、发焦齿枯等症，以补肾填精、生髓益智为治本之法。基于“脑-心-肾”轴的用药观，可选用角药组合鹿茸-人参-核桃仁。

鹿茸为血肉有情之品，补肾益精生髓之力强，《本草纲目》载其“生精补髓，养血益阳，强健筋骨”。人参大补元气，《神农本草经》言其“补五脏，安精神，定魂魄，止惊悸，除邪气，明目，开心益智”，借其补益之效。陈可冀院士擅用人参治疗老年痴呆，取其培土健脾、生津养血之功，以求“补后天实先天”“精血互化”^[26]。人参炮制为红参后补气血之力更强，补肾抗衰老名方“龟龄集”则以红参、鹿茸为君药，并佐以温肾助阳、益精填髓、滋阴润燥、补气通络之品，可阴阳双补、气血同调，使全方补而不滞、滋而不腻、温而不燥，从而改善认知功能，治疗AD疗效

显著^[27]。核桃仁亦具有补肾益脑之功，《本草纲目》言其“补气养血……益命门，利三焦”。

鹿茸1~2 g研末冲服，当从小剂量起用，不可骤用大剂量，以免升阳动风，或伤阴动血。由于鹿茸品种珍稀且价格昂贵，临床多用鹿角胶3~6 g代替，烊化兑服。人参6~10 g，核桃仁10~30 g，核桃仁亦可作为一种食材平素服用。肾虚精亏明显者，酌加熟地黄、紫河车、龟甲胶、阿胶等补肾填精、益髓充脑；肾阳不足者，酌加肉苁蓉、菟丝子、补骨脂、益智仁等温肾助阳；肾阴亏虚者，酌加生地、枸杞子、山萸肉等滋补肾水。

4 验案举隅

王某，男，68岁。2021年3月23日初诊。

主诉：记忆力减退2年，加重伴乏力3月余。患者2年前无明显诱因出现记忆力减退，早期主要表现为健忘，短期记忆力受损，学习能力下降，但生活尚能自理，外出后可自行回家，远期记忆力尚可。曾就诊于某三甲医院，查头颅CT提示脑萎缩，遵医嘱口服盐酸美金刚片治疗，自觉症状缓解后自行停药。3个月前记忆力减退程度明显加重，具体表现为无法辨识家人，生活不能自理，同时伴有倦怠乏力，家属亦反映与患者沟通困难，遂来就诊。简易精神状态检查量表(MMSE)评分为20分(痴呆严重程度分级：轻度，MMSE≥21分；中度，MMSE 10~20分；重度，MMSE≤9分)。刻下：神情呆钝，思维迟缓，反应迟钝，记忆力减退，语不达意，倦怠乏力，腰膝酸软，纳眠尚可，二便调，舌质淡暗、苔白腻，脉沉细。西医诊断：阿尔茨海默病；中医诊断：痴呆(痰浊蒙窍、髓海不足证)。治以祛痰化浊、填精补髓。处方：

石菖蒲10 g，远志10 g，巴戟天10 g，人参10 g，鹿角胶6 g(烊化)，核桃仁30 g，肉苁蓉30 g，熟地黄20 g，山药30 g，茯苓30 g，陈皮10 g。14剂。每日1剂，水煎，早晚分服。嘱家属日常多与患者交流，并适当进行简单的思维训练。

2021年4月6日二诊：患者神情较前自然，记忆力减退程度减轻，能与家人简单对话，但仍觉乏力，舌质淡暗、舌下络脉迂曲、苔白微腻，脉细涩。予初诊方加川芎10 g、丹参30 g、川牛膝10 g，14剂。

2021年4月20日三诊：患者记忆力、言语表达均较前改善，对答基本切题，乏力较前缓解。继予二诊方28剂，巩固治疗。

6个月后电话随访，患者精神可，言语清晰，记忆力、思维力、认知能力均有所改善，生活自理，无其余不适。

按：本案患者为老年男性，肾虚精亏致髓减脑

消,心气虚而神失所养、脑络失和,故见记忆力减退、思维迟缓、反应迟钝等症状;久病耗气、脏腑虚衰、气血亏损不能濡养四肢,故见倦怠乏力、腰膝酸软;舌质淡暗、苔白腻、脉沉细均为痰浊阻窍、髓海不足之象。基于“脑-心-肾”轴的用药思路,以“石菖蒲-远志-巴戟天”上开脑窍、中宁心神、下助肾元,以“鹿角胶-人参-核桃仁”温肾元、益气血、生精髓,加熟地黄、肉苁蓉、山药等增强益气生血、补肾填精之效,并联用茯苓、陈皮燥利湿邪以降化痰浊。二诊时,患者肾虚髓空之象减退,痰浊渐消,瘀象仍显,加“川芎-丹参-川牛膝”增活血化瘀之功,通利脑心肾之瘀。针对疾病不同阶段的病因病机,结合每个阶段不同的病理因素,灵活应用“脑-心-肾”轴的用药观进行整体施治,辨证用药,疗效明确。

5 结语

AD以隐匿起病和认知功能进行性恶化为特点,故早期识别、诊断和治疗对于延缓痴呆进展尤为重要,中医整体观念和辨证论治的思想展现出明显优势。基于“脑-心-肾”轴理论探讨AD脑心肾同病的病机特点,以血脉同调、精神同治等理论为依据,选用角药组合脑心肾共治,针对本病痰、瘀、虚的不同及病理因素的轻重,分别拟定不同的治法和角药组合对脑、心、肾进行整体调节,以复神机,同时根据患者症状辨证加减用药,为临床诊治AD提供了新思路。今后应积极开展临床和基础研究来明确“脑-心-肾”轴理论指导下用药治疗AD的疗效和机制,以期更好地服务临床。

参考文献

- [1] ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT.2022 Alzheimer's disease facts and figures[J].Alzheimers Dement, 2022, 18 (4): 700.
- [2] 田金洲,解恒革,王鲁宁,等.中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)[J].中华老年医学杂志, 2021, 40 (3): 269.
- [3] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al.Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J].Lancet Public Health, 2020, 5 (12): e661.
- [4] JIA J P, WEI C B, CHEN S Q, et al.The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J].Alzheimers Dement, 2018, 14 (4): 483.
- [5] LI S, WU Z Z, LE W D.Traditional Chinese medicine for dementia[J].Alzheimers Dement, 2021, 17 (6): 1066.
- [6] 李晖,赵晓珍.从督脉论治与心-脑-肾轴的思考[J].陕西中医学院学报, 2003, 26 (3): 47.
- [7] 周学海.读医随笔[M].王新华,点注.南京:江苏科学技术出版社, 1983: 7.
- [8] 张志聪.侣山堂类辨[M].王新华,点校.南京:江苏科学技术出版社, 1982: 47.
- [9] 安成飞,赵琦,杜宇征.基于“心-脑-肾轴”探讨卒中后认知障碍病机及针刺取穴思路[J].中医杂志, 2021, 62 (24): 2135.
- [10] 林一峰,黄平东.中医神明辨析[J].广州中医药大学学报, 2012, 29 (4): 481.
- [11] 黄元御.四圣心源[M].北京:中国医药科技出版社, 2020: 50.
- [12] 张帅,韦云,李浩.基于肾脑相关理论探讨阿尔茨海默病患者中枢神经再生[J].中医杂志, 2018, 59 (2): 120.
- [13] 程越,于漫,王彩霞.阿尔茨海默病之气血津液辨治[J].中国医学报, 2021, 36 (3): 482.
- [14] 赵明,李浩,刘南阳,等.浅析升降清降浊法防治老年性痴呆的理论与应用[J].环球中医药, 2021, 14 (2): 278.
- [15] 王旭,贺娟.《黄帝内经》“脑主神明”与“心主神明”关系探析[J].北京中医药大学学报, 2022, 45 (1): 34.
- [16] 林珮琴.类证治裁[M].刘芑文,主校.北京:人民卫生出版社, 1988: 215.
- [17] 戴思恭.推求师意[M].程志源,校注.北京:中国中医药出版社, 2021: 6.
- [18] 陈士铎.辨证录[M].北京:人民卫生出版社, 1989: 242.
- [19] 庄淑涵,曹姗,沈翠珍,等.基于元神与识神探析中医神理论[J].中华中医药杂志, 2021, 36 (6): 3512.
- [20] 朱橐.普济方:第一册[M].北京:人民卫生出版社, 1982: 425.
- [21] 程国彭.医学心悟[M].北京:中国中医药出版社, 2019: 205.
- [22] 陈士铎.石室秘录[M].北京:中国中医药出版社, 2019: 324.
- [23] 甄权,撰.尚志钧,辑.药性论 药性趋向分类论:合刊本[M].合肥:安徽科学技术出版社, 2006: 18.
- [24] 黄元御.伤寒说意白话解[M].北京:人民军医出版社, 2015: 114.
- [25] 唐宗海.中西汇通医经精义[M].上海:上海古籍出版社, 1996: 18.
- [26] 李敏,张萍,李思铭,等.陈可冀院士治疗老年痴呆的临床经验[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13 (2): 254.
- [27] 裴卉,王慧婵,冯兴中,等.龟龄集胶囊治疗轻-中度老年认知障碍肾虚髓减证多中心随机双盲对照研究[J].中国中西医结合杂志, 2022, 42 (2): 151.

第一作者:蒋雪凡(1997—),女,硕士研究生在读,研究方向为中医药防治老年心脑血管疾病的研究。

通讯作者:李浩,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师。xyhplihao1965@126.com

修回日期:2022-06-17

编辑:吴宁 张硕秋