

学术探讨

血管性痴呆发病机理的研究

田金洲¹ 王永炎² 刘 恒¹ 朱爱华¹ 时 晶¹ 徐应胤¹

摘要 中医早已认识到智能损害与年龄有关,病位在脑,病机涉及髓海不足、脑气虚、肝郁、胃衰、血瘀于内、肾水不升等,病理变化可见脑缩小。现代研究提示,精虚、痰浊、瘀血、热毒等因素对智能有显著性影响;血管性痴呆(VaD)患者中,肾精亏虚、痰浊阻窍与认知、记忆、颜色形状分类等功能受损显著相关,瘀血阻络与速度、视空间能力和情景记忆损害显著相关,热毒内盛与速度和情景记忆损害显著相关,其出现频率和平均积分均显著高于阿尔茨海默病(AD),肝阳上亢与 VaD 智力积分的关系相对较弱,而腑滞浊留仅在中度 VaD 出现频率增高,气血不足与 VaD 智能损害的关系存在较大争议。目前对这些病机的科学性下结论还为时尚早,进一步的临床流行病学调查显得非常必要。

关键词 痴呆,血管性/中医病机

西方医学对血管性痴呆(VaD)病理机制的研究可追溯到 1894 年,德国 Otto Binswanger^[1]最早描述了由白质缺血引起的一种罕见型血管性痴呆——皮质下动脉硬化性脑病(后称 Binswanger 病)^[2]。20 世纪 60 年代末,Tomlinson 等^[3]发现痴呆患者存在脑软化灶或梗塞区,定名为动脉硬化性痴呆。1974 年,Hachinski 等^[4]用多发梗塞性痴呆(MID)的概念来描述的 VaD,强调脑梗塞或卒中史在 VaD 诊断中的价值。由于科学技术发展水平的限制,直到 20 世纪 80 年代中期前,中医学文献在论及痴呆的病因病机时仍然统指“呆病”、“老年呆病”或“老年期痴呆”等。80 年代末和 90 年代初期,始将 VaD 作为独立病种进行研究^[5~7];90 年代后期,中医学对 VaD 病因病机的认识进一步深入,提出了“毒损脑络”的病机假说^[8],引发了我国中医和中西医结合工作者研究 VaD 病理机制和治疗的新热点。2000 年,《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准》发表^[9],对 VaD 的研究治疗具有重要指导意义。

1 智能的脏腑归属

中医学对 VaD 病因病机的认识途径主要是审证求因。理解 VaD 的发病机理离不开“神志病”等基本概念。中医学的“神志”应包括意识、智能和精神行为,而

神志寄寓脏腑,脏腑是完成智能等生命活动的场所。

然而,智能的脏腑归属从古至今仍存有争议。概有三说,即心主神明、脑主神明和心脑共主神明。《素问·灵兰秘典论》云:“心者,君主之官也,神明出焉。”明确了心与神的关系。中医学的心神论由此产生。《内经》称“心”为“五脏六腑之大主,精神之所舍也”,将精神、意识、思维统归于心,曰“心藏神”。同时,又将神分属心肝脾肺肾,在心的统领下发挥作用,曰“五神脏”,即《素问·宣明五气》所谓“心藏神,肺藏魄,肝藏魂,脾藏意,肾藏志”。由此,“心主神明说”最终在《内经》中成为主流思想,脑被定为奇恒之腑,与五神脏区分开来。脑主神明说最早可能是受道家思想的影响,如《道藏·谷神不死论》云“头有九宫,上应九天,中间一宫,谓之泥丸,……乃元神所住之宫。”《存守九宫太乙紫房诀》认为“脑者,一身之灵宗,百神之命。”说明元神一经生成,则藏居于脑,统领、主宰生命的一切活动。《素问·脉要精微论》所说的“头者,精明之府”是“脑主神明说”的主要论据之一。李时珍在《本草纲目》明确提出“脑为元神之府”。王宏翰在《医学原始》中指出:“……耳目口鼻之所导入于脑,必以脑先受其象,而觉之,而寄之,而存之也。”说明人体得到感觉器官采集的信息后,经大脑做总处理,完成储存、记忆、重现的活动。王清任则在《医林改错》中更加明确指出:“灵机记性在脑不在心”,将记忆功能的解剖定位在脑。随着现代解剖学和心理学知识的传播,认同此说的学者逐渐增多,脑主神明的理论不断完善。心脑共主神明说本于《内经》,参以西学,兼容两说。其代表人物张锡纯认为“人之神明,原在心与脑两处。神明之功用,原心与脑相辅而成。”神明又有体用之分,“神明之体藏于脑,神明之用发于心”。神志活动的产生,是由脑而达于心,由心而发露于外;心脑虽共主神明,而各有侧重,脑重在记忆、想象,心重在研究、思虑。这些发现与描述,奠定了当今研究痴呆等神经精神疾病的理论基础。

2 智能病状的病机

智能病状以记忆、语言、定向、概括、计算、判断、视空间能力等障碍为特征。早在《内经》中就已认识到人的精神、智能、视听感觉、肢体运动等都与“脑”和“髓”有着直接关系。《灵枢·海论》云“脑为髓海,……髓海

1 北京中医药大学东直门医院老年病科,北京市东城区海运仓 5 号(100700)

2 中国中医研究院

收稿日期:2002-11-04;修回日期:2003-01-13

不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧”。智能损害与年龄有关,《灵枢·天年》云:“六十岁,心气始衰,苦忧悲,血气懈惰,故好卧;……八十岁,肺气衰,魄离,故言善误。”这些精神、行为方面的异常,病机主要为髓海不足,与心、肺等脏气虚亦有关。

此后医家对智能障碍的病因病机多有发挥。孙思邈《千金翼方》指出:“下焦虚寒损,腹中瘀血,令人善忘。”张锡纯《医学衷中参西录》云:“人之脑髓空者,……甚或突然昏厥,知觉运动俱废。”张景岳《景岳全书·杂证谟》首先较详细地论述了“痴呆证”的表现及其病机,“言辞颠倒、举动不经”、“善愁”等是痴呆患者在语言、行为和情绪方面的表现,其表现多样,病因与情志有关,病机与肝郁有关。陈士铎《辨证录》列“呆病门”专篇,认为本病“起于肝气之郁,其终也,由于胃气之衰。肝郁则木克土而痰不能化,胃衰则土不制水而痰不能消,于是痰积于胸中,盘踞于心外,使神明不清而成呆病矣”。指出病机与痰有关,明确提出“治呆无奇法,治痰即治呆”。王清任《医林改错》云:“小儿无记性者,髓海未满;高年无记性者,髓海渐空。”首次明确地将记忆减退归结于脑病,其病机是年高髓海渐空,“脑气虚”,病理变化可见“脑缩小”。对老年痴呆的认识有突破性贡献,对当今临床仍有重要指导作用。

3 VaD 的发病机理

VaD 发病机理的当代研究成果多源于临床经验总结和中医证候的临床流行病学调查分析。本文对认识比较一致的肾精亏虚、痰浊阻窍、瘀血阻络、肝阳上亢、毒损脑络、腑滞浊留病机进行简要论述。

3.1 肾精亏虚:一般认为,肾精亏虚强调物质的减少,髓海不足表现结构的变化,即肾精亏虚,不能生髓,导致髓海不足,脑髓缩小。中风早期,肝肾阴(精)虚,风阳内动,痰热为虐,使血液逆行,瘀阻脑脉;痰热生毒,进一步下劫肾阴(精),致使肾精亏虚益重,不能上滋髓海,元神失养,神机失用,而发为痴呆。所以,王永炎^[8]曾指出 VaD 的发病以精气亏虚为本,风火痰瘀为标。本课题组的流行病学研究结果支持这一观点^[10,11],肾精亏虚证在 VaD 出现频率(95%)显著高于 AD;而 AD 的髓海不足证(91%)显著高于 VaD (P 均 < 0.05)。肾精亏虚证与 MMSE、记忆积分、总智力分、颜色形态分类积分均呈显著相关性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),即肾精亏虚证越重,认知损害程度也越重。然而,众多其他持此观点者,常把肾精亏虚与髓海不足相提并论^[3]。认为 VaD 以髓海不足、肝肾亏虚、气血衰少为本。此论实际上统指老年期痴呆而非特指 VaD。VaD 之髓海失养乃因肾精亏虚所致,与 AD 始见髓海不足

而进一步耗及肾精在病机上不尽相同^[12]。

3.2 痰浊阻窍:多发梗塞性痴呆(MID)基本病机为痰瘀内结,气血逆乱于脑^[13]。在痰浊阻窍过程中,“中风病久入络”是重要的影响因素^[2]。因卒中伊始,除中脏腑之不醒人事外,仅为言謇口歪,半身不遂,并非马上出现痴呆,只有中风日久,病久入络,风痰瘀阻于清窍,脑络失和,阻痹神明,才表现神情痴呆,语无伦次,遇事多忘等症。不少病例表现为黄腻苔或白腻苔,也说明痰浊阻滞是本病的病机特点之一^[14]。42 篇 VaD 文献^[10]中 44% 认为痰浊阻窍是 VaD 的病机,表明痰浊阻窍作为 VaD 的主要病机已获认同。痰浊阻窍证与 MMSE、速度积分、总智力、总记忆和颜色形状分类积分均具有显著相关性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)^[11],这种相关在有中风史的患者中表现更为突出。这些发现支持了这一假说,即痰浊阻窍与卒中后认知损害有关。

3.3 瘀血阻络:王永炎^[8]指出 VaD 与中风病有共同体质因素,二者发病机理密切相关。中风后脑络瘀阻直接损伤脑髓,并使气血精津难以以上输,导致脑乏清阳之助,津液之濡;痰瘀浊气杂于脑髓,使清窍不清,元神失养,而灵机记性皆失,出现神思迟钝,遇事善忘等症状。而瘀血在 MID 发病中的作用,是因血瘀气滞,使脏腑化生的气血不能正常充养于脑,或因血瘀阻滞脉络,气血不能上荣脑髓,久而成痴呆^[15]。其中瘀血阻络导致脑气不能与脏气相接,是 VaD 的病机关键^[1]。孙景波^[16]等从血瘀于脑络,血中津液外渗化为水浊,致水瘀互阻于颅内解释了卒中后颅脑水瘀的形成过程。研究证明^[11],瘀血阻络证与速度、视空间功能、故事回忆积分之间具有非常显著的相关性 ($P < 0.01$)。此外, VaD 患者的红细胞压积增高,血小板聚集率增高,红细胞变形能力减小,血粘度增高^[17];双侧颈总动脉结扎合并双侧椎动脉烧灼所致的完全性脑缺血,以及一过性脑缺血动物,均可发生学习记忆障碍^[18];血管内皮素、降钙素基因相关肽、一氧化氮之间平衡制约机制的破坏都佐证了 VaD 患者有血瘀的存在^[19]。

3.4 肝阳上亢:张志真^[20]认为探讨 VaD 的发病机制,不可脱离“年老体衰”、“发于中风”、“病变在脑”这 3 个特点。“水不涵木,内风时起”可视为卒中发生发展及演变为痴呆的病因病理基础。但肝阳上亢与总智力和故事回忆积分的相关性相对较弱 ($P < 0.05$)^[11],它是卒中的临床表现,还是导致卒中后认知损害的病理机制目前尚无有力的证据来说明,仅凭出现的临床表现辨证而认定肝阳上亢与 VaD 有关还为时尚早。^[1]

3.5 毒损脑络:1997 年王永炎在谈到提高脑血管病疗效的途径时,率先将两个“毒邪”和“络病”理论概念

联系起来认识卒中后痴呆的病机为“毒损脑络”^[8]。认为“毒”是脏腑功能和气血运行失常使体内的生理或病理产物不能及时排出,蕴积过多而成,属内生之毒。其核心是邪气亢盛,败坏形体。中风后瘀毒、热毒、痰毒等可破坏形体,损伤脑络。中风急性期产生的病理产物,参与了细胞损伤链的过程,中医治疗可清除或抑制这些有毒物质产生。研究表明^[5],VaD 病情恶化时,常出现表情呆滞、面色晦暗、如蒙污垢或兼面红微赤,口气臭秽、口中粘涎秽浊、溲赤便干或二便失禁、肢麻、颤动、舌强语謇,烦躁不安甚则狂躁,举动不经,言辞颠倒,苔厚腻、积腐、秽浊等瘀毒、热毒、痰毒壅盛,腐化秽浊,损伤脑络的症状和体征。因此认为“毒损脑络”是 VaD 病情加重的关键环节。研究显示^[21],VaD 患者的热毒内盛证积分均值显著高于 AD($P<0.05$),且与速度、部分记忆功能损害具有非常显著的相关性($P<0.01$)。一项关于“毒”的物质基础研究发现^[21],脑缺血所致的拟 VaD 大鼠脑内兴奋性氨基酸毒(EAA)、脂质过氧化代谢产物丙酰二醛(MDA)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量均较正常对照组有显著性的增高;形态学观察可见海马 CA₁ 区呈现神经元损伤和脱失,同步行为学测试也发现模型组大鼠出现明显的学习、记忆行为障碍,提示反复性脑缺血后体内有毒或有害物质增多,脑血管舒缩功能失调,存在着严重的内环境紊乱,推测这些有害物质参与了 VaD 的病变过程。

3.6 腑滞浊留:临床流行病学调查显示^[11],腑滞浊留证出现的频率在认知损害但不符合痴呆诊断的可疑血管性痴呆组(VQD)是 41%,轻度 VaD 组为 42%,中度 VaD 组 63%,但差异无显著性;而腑滞浊留证积分明显高于正常对照组和 VQD 组($P<0.01$ 或 $P<0.05$),提示腑滞浊留是 VaD 发病的不可忽视的因素。老年人卒中后,风阳上逆,使胃气不降,通降迟缓,一方面使胃的“容纳少”,气血生化不足,清窍失养;另一方面使肠的“传化迟”,糟粕不能及时排出,停滞于肠腑而成浊毒,浊毒上扰清窍,皆可使智能、记忆受到不良影响。杨仁旭^[13]等也发现 MID 多本虚标实,包括腑实。

VaD 的形成是精亏、痰浊、瘀血、毒邪、风阳、浊留等多个病理因素协同作用的结果,还是某一因素发挥了关键作用,目前还不清楚。VaD 患者所表现的中医证候之间的辨别参数,对中医辨证具有独立的特异性,但对于鉴别其他原因的痴呆则不一定如此。此外,有些被普遍认可的 VaD 病机如气虚或气血不足^[22,23],尚存在较大争议。由于缺乏有力的临床研究资料加以证实,目前就对这些假说的科学性下结论还为时过早。尤其是我们熟知的病机理论与 VaD 或卒中后认知损害的

相关性,仅从传统的辨证结果是难以判定的。因此,在中医学理论指导下,进行大样本、多中心的 VaD 证候的临床流行的病学调查及其与神经心理学、神经影像学和分子遗传学等的相关性研究,以揭示 VaD 发病机理,显得非常必要。

参考文献

- 1 Blass JP, Hoyer S, Nitsch R. A translation of Otto Binswanger's article: The delineation of the generalized progressive paralyse. Arch Neurol, 1991, 48(9): 961-972.
- 2 Alzheimer A. Die seelenstörungen auf arteriosklerotischer Grundlage. Aug Z Psychiat, 1902, 59: 695-701.
- 3 Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol, 1975, 32(9): 632-637.
- 4 傅仁杰. 脑血管性痴呆的辨证与治疗经验. 北京中医, 1988, 5: 27-29.
- 5 傅仁杰, 王永炎, 葛茂振, 等. 老年期痴呆证治座谈. 中医杂志, 1991, 39(1): 39.
- 6 张觉人. 从痰瘀论治老年脑血管性痴呆. 新中医, 1991, 7: 50-51.
- 7 王永炎. 关于提高脑血管病疗效难点的思考. 中西医结合杂志, 1997, 17: 195-196.
- 8 田金洲, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证与疗效判定标准. 北京中医药大学学报, 2000, 5: 16-24.
- 9 田金洲, 刘岷. 血管性痴呆的中医药研究思路. 中国医药学报, 2000, 15(5): 52-54.
- 10 刘岷, 田金洲. 血管性痴呆认知损害特征与中医证候关系的流行病学研究. 见: 北京中医药大学研究生论文集. 北京: 学苑出版社, 1999: 166-168.
- 11 郭改会, 傅仁杰. 老年期痴呆证候规律探讨. 山西中医, 1996, 12(1): 45-47.
- 12 杨仁旭, 余霞. 涤痰化痰汤治疗多发梗塞性痴呆. 四川中医, 1993, 11(3): 24-25.
- 13 王昌俊, 曾会平. 31 例脑血管性痴呆患者舌象分析. 陕西中医, 1994, 15(3): 100.
- 14 陈俊宁. 多发性脑梗塞的辨证分型和治疗. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 11-12.
- 15 孙景波, 华荣. 从颅脑水瘀证论治血管性痴呆. 陕西中医, 1998, 19(9): 409-410.
- 16 张学文. 中风痴呆症病因病机探讨及实验研究. 陕西中医学院学报, 1997, 20(1): 1-3.
- 17 小岛正三, 金户洋. 实验性脑梗塞对动物学习记忆的影响. 日本药理学杂志, 1989, 93(4): 223-224.
- 18 蔡晶, 杜建. 血瘀型脑血管硬化性痴呆症与内皮降钙素基因相关肽及一氧化碳的相关性研究. 中医杂志, 2000, 41(9): 552-554.
- 19 张志真, 刘慧林. 血管性痴呆发病机制及辨证论治的再认识与思考. 北京中医, 1999, (5): 9-12.
- 20 雷燕, 黄启福, 王永炎. 论瘀毒阻络是络病形成的病理基础. 北京中医药大学学报, 1999, 22: 8-10.
- 21 李跃华. 辨证论治老年血管性痴呆. 天津中医, 1994, 11(3): 23-24, 27.
- 22 黄志雄. 多发性梗塞性痴呆的中医分型与治疗. 上海中医药杂志, 1994, (3): 18-20.