

专家论坛

糖尿病脑病与中医补肾法对脑保护作用的思考

梁 晓 春

梁晓春(1956~),女,1978年毕业于北京中医学院,1987年毕业于中国协和医科大学研究生院,获医学硕士学位。先后于1993年和1997年破格晋升为副教授、教授。1999~2000年在美国德州大学健康科学中心汉方研究室作访问学者。曾跟随著名中医专家祝谌予教授临床学习10余年,主要从事中西医结合治疗糖尿病及其慢性并发症的研究。先后承担卫生部、国家中医药管理局、首都发展基金等课题7项。已发表论文70余篇,作为主编、副主编和编委的书著8部。1993年获卫生部科技进步三等奖,1997年获北京市教委教学成果二等奖。是中国中西医结合学会理事、中国中西医结合学会糖尿病专业委员会委员、北京市中西医结合学会糖尿病专业委员会副主任委员。

糖尿病脑病的概念形成于20世纪60年代,主要是指糖尿病引起或合并的认知功能损害。1型糖尿病患者认知功能的障碍主要表现在概念性推理能力、信息处理速度和获取新技术能力等方面;2型糖尿病患者主要表现在学习记忆方面,可能存在记忆提取过程的缺陷。1型糖尿病脑病的发生主要责之于低血糖的反复发作。2型糖尿病脑病的发生则是多因素共同作用的结果,多数研究认为,该病与高血糖引起的血管病变及代谢紊乱继发脑部海马等结构发生突触可塑性及神经递质改变有关。中医学虽然没有糖尿病脑病的病名,但其临床表现散见于历代医学古籍中,属于中医的“健忘”、“呆病”等证的范畴,其成因与脏腑功能失调有关,五脏中关系最为密切的是肾,肾虚精亏脑髓失养可能是其主要病机。目前还没有中医中药治疗糖尿病脑病的临床和实验研究,但大量的文献报道证实,补肾药物能够改善认知功能,具有脑保护的作用。将其用于糖尿病脑病的防治不失为一重要的途径。

1 糖尿病脑病的发生机制及其干预

(1)血管因素:糖尿病时伴有脑部血流改变,急性性高血糖动物脑血流呈区域性下降,其下降速度与病程及高血糖程度呈正相关。糖尿病微血管病变造成的毛细血管基底膜增厚,内皮细胞增生等改变,使管腔狭窄,加上糖尿病患者脂代谢紊乱、血小板聚集功能增

强、红细胞变形能力降低,红细胞聚集能力增强,造成血黏度升高,引起血流缓慢,这些改变最终可导致微血栓形成或微血管闭塞,引起脑血流量降低,阻碍氧及其它营养物质的输送。有研究证实,脑血流量的降低可以导致大脑对信息的认识、加工、整合等过程发生障碍,导致认知反应和处理能力下降^[1]。脑血管扩张剂如尼莫地平,胆碱酯酶抑制剂如他克林,非甾体类抗炎药如阿司匹林等均可以增加脑部血液循环,改善认知功能。(2)代谢因素:糖尿病认知功能的损害与脑代谢障碍密切相关。研究报道高血糖大鼠学习记忆功能损害,随着病程延长而症状加重,并发现糖尿病大鼠颞叶、海马区脑组织形态发生改变。胰岛素的缺乏也参与了糖尿病脑病的发生,通过早期胰岛素的干预可以改善认知功能。还有报道糖尿病大鼠脑内纹状体、海马、下丘脑等部位的肾上腺素浓度显著增加;胆碱乙酰转移酶表达降低;神经营养因子表达减少;具有神经毒性的 β 淀粉样肽表达增加。糖尿病小鼠脑内微管相关蛋白(Tau)过度磷酸化(即在丝氨酸202/苏氨酸205位点被磷酸化),磷酸化的Tau蛋白不能和微管蛋白结合,自身聚合为成对螺旋纤维,破坏了神经元微管传导系统,造成神经元的损伤。脑组织内钙调神经磷酸酶活性的降低可能是Tau蛋白过度磷酸化的重要原因。糖尿病时脑组织神经递质也发生了不同程度的变化^[2~4]。

2 糖尿病脑病与肾虚精亏

糖尿病脑病的临床表现在一些中医古籍关于消渴病的兼症中有所认识,如李杲《兰室秘藏》中记载消渴可出现“上下齿皆麻,舌根强硬,肿痛,四肢痿弱,……喜怒善忘”。《圣济总录》中亦有:“消渴日久,健忘怔忡”等认知损害的症状记载。就其发生机理主要是脏腑虚损,肾精不足,髓海空虚,痰瘀阻滞,清窍失养所致。

脑为元神之府,是精神活动的最高统帅。中医学把脑的功能归属于五脏,如心藏神,肺藏魄,脾藏意,肝藏魂,肾藏志。神、魄、意、魂、志实际上是精神思维活动的表现形式。正如《灵枢·本神》所言:“随神往来者谓之魂”、“并精出入者谓之魄”,肝血的充盈、心血的旺盛、脾气的健运、肺气的宣降、肾气的充沛是脑正常思维活动的基础保障。因此,在历代的医籍中,补脑益智的方

* 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院中医科,北京市东城区帅府园1号(100730)

收稿日期:2004-12-24

剂中有健脾强意、养肝安魂、补肾宁志、益肺定魄之不同。肾强髓充则元神精明而记忆不怠,反应敏捷;若髓海不足,脑髓失养,则记忆减退、反应迟钝,甚至神明呆滞。《素问·上古天真论》曰:“肾者主水,受五脏六腑之精而藏之。”又如《医方集解》中所述:“肾精不足,则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也。”由此所见,肾和脑的功能尤为密切。

3 补肾对脑的保护作用

目前还没有检索到中医中药对糖尿病脑病或糖尿病合并认知功能减退治疗的临床及实验研究的文献。但有许多研究证实,以补肾为主的许多中药复方,具有改善学习记忆功能,保护脑内胆碱能系统,增强海马 LTP 效应等作用。如补肾益智方(由蛇床子、枸杞子、女贞子、人参、何首乌、牡丹皮、冰片等组成)能够改善老年性痴呆大鼠的学习记忆能力,增强突触传递 LTP 的效应^[5,6]。补肾健脑 1 号(由熟地黄、石菖蒲、川芎等组成)对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍有保护作用^[7]。补肾活血方(由生黄芪、枸杞子、水蛭、地龙等组成)能够减轻缺血再灌注脑损伤小鼠海马神经细胞的凋亡^[8]。救脑益智胶囊水提液(由生黄芪、党参、白术、肉苁蓉、龟甲等 20 余味中药组成)能够恢复半乳糖老化小鼠海马神经元的存活信号转导通路和凋亡级联反应^[9]。加味五子衍宗颗粒(由枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、车前子、淫羊藿组成)能够减少老年大鼠脑组织 mtDNA 缺失,提高脑线粒体呼吸链复合体酶活力的作用,临床双盲试验证实该方可以改善老年认知障碍,提高 SOD 活性,降低 MDA 含量,减少白细胞线粒体 DNA 缺失和 AchE 水平^[10]。

4 中医治疗糖尿病脑病的思考

不论中医还是西医,传统观念均认为,认知功能损害是随着年龄增长而加重的,也就是说年龄是认知功能损害的主要因素。但目前临床研究已经证实,糖尿病患者和同龄人相比,存在明显的认知功能损害。由于糖尿病脑病属于神经科和内分泌科的交叉地带,常常被临床医生所忽略,且糖尿病认知功能障碍形成是多因素、多环节共同作用的病理过程,发病机理比较复杂,因此,研究相对滞后,门诊医生对其诊断也不够重视,多数患者处于任其发展的状态,严重影响了糖尿病患者的生活质量,已经成为一个社会问题。如何加强诊断意识,提高诊断水平,合理干预,预防或延缓糖尿病患者认知功能损害的发生和发展,是摆在临床医生面前的一项重要任务。

4.1 加强诊断意识,提高中医辨证水平:糖尿病脑病目前还没有公认的诊断标准。临床医生对于糖尿病具

有记忆力减退等为主诉的患者应该给予足够的重视,询问一些相关症状,采用比较简单的量表,如简易智能精神状态量表(MMSE)、韦氏成人智力量表和记忆量表等,对患者的认知功能进行评价,及时发现轻度认知功能障碍并及早进行干预。目前国内尚无对糖尿病脑病的大规模、多中心的临床研究,且该领域研究中还存在认知功能测量缺乏金标准,研究对象来源不同,对混杂因素处理不全面等问题,有待今后研究中不断完善。从中医来讲,目前亦无相应的病名及诊断标准,现阶段可参照卫生部 1993 年发布的《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》,结合 1990 年中华全国中医学会老年医学会提出的《老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准》,不断总结经验,采取多中心、大样本临床研究提出糖尿病脑病的中医辨证标准及分型,便于指导临床实践,提高治疗水平。

4.2 重视审证求因,补肾填精养脑益智:神经细胞的存活需要多种神经营养因子的支持,神经营养因子缺乏时,神经细胞易出现凋亡,糖尿病脑病神经营养因子的缺乏是重要的病理机制之一,用神经生长因子(NGF)、小分子营养肽段 APP17 肽等营养神经治疗可以改善糖尿病动物的学习记忆功能^[11,12]。中医认为,消渴病本在肾,《医学心悟》载:“肾主智,肾虚则智不足。”肾精不足,髓海空虚,不能养脑而促使本病的发生和发展。而许多补肾的复方能够提高学习记忆能力,可能和改善脑代谢,减轻海马神经细胞的凋亡等机制有关,是否与增加神经生长因子有关,神经营养因子是否为补肾填精的物质基础,目前还未见到这方面的报道,但至少可以说已有的研究为补肾填精治疗糖尿病脑病提供了一些客观依据,为今后用补肾药物治疗糖尿病脑病打下了一定的基础。

4.3 立足标本兼治,活血通脉,健脑益智:随着糖尿病病程的延长,大小血管及神经并发症相继出现。高血糖、高血脂、高血压等因素均参与了糖尿病脑病的发生和发展,研究证实,糖尿病时伴有脑部血流的变化,微血管结构紊乱,糖蛋白沉积,基底膜增厚等均可导致脑组织血流量下降而引起智能障碍。肾精不足,精不化气,气虚不能帅血而行,血行不畅,久致血瘀,阻滞脑络,加重脑部缺血,因此,肾虚血瘀可能是糖尿病认知功能障碍的主要病机,临床应补肾填精营养脑髓以治本,活血化瘀改善血供以治标,标本兼治,改善糖尿病认知功能障碍。许多实验研究也证实,补肾药对神经生长因子的减少有保护作用,活血药对增加脑部血液循环有积极作用。

4.4 重视整体调节,提高患者生存质量:糖尿病是一

种全身性的疾病,可以通过不同环节影响中枢神经的结构和功能,而且这些作用可能相互重叠、放大,最终导致糖尿病脑病,严重影响了患者的生存质量,美国糖尿病控制与并发症的临床试验证明,良好的糖尿病控制可以减少和延缓认知障碍的发生和发展。瑞士 Assal 教授在第 16 届国际糖尿病大会报告中提出:“高质量的糖尿病及其并发症的治疗取决于对糖尿病人的心理教育。”教育的目的在于帮助患者获得和保持满意治疗的能力,包括学习自我保健,提高生活质量。因此,临床要发挥中医的优势,重视整体调节,以人为本,既要教育患者要有糖尿病“治之愈否,属在病者,若能如方节慎,旬月而瘳,不自爱惜,死不旋踵。”自我保健意识,努力做到怡情悦志,胸襟开阔,保持情志调畅,气血流通,以利病情的控制和康复,又要积极降糖、降脂、降血压、保持理想体重,以降低发生糖尿病脑病的危险,提高患者的生存质量。

参考文献

- 1 McCall AL. The impact of diabetes on the CNS. Diabetes, 1992, 41 (5):557~570.

- 2 张松筠. 糖尿病中枢神经系统并发症发病机制. 国外医学内分泌学分册, 1999, 19(1):35~37.
- 3 盛树力. 糖尿病脑病与老年性痴呆. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17 (1):58~59.
- 4 张松筠, 赵占胜, 苏胜偶, 等. 胰岛素对糖尿病大鼠海马病变的预防研究. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(2):121~122.
- 5 赖世隆, 胡镜清, 王奇, 等. 补肾益智方对老年性痴呆大鼠学习记忆能力保护作用的观察. 广州中医药大学学报, 2000, 17(2):106~108.
- 6 饶燕, 赖世隆, 胡镜清, 等. 补肾益智方对老年性痴呆大鼠突触传递 LTP 的影响. 广州中医药大学学报, 2000, 17(2):109~112.
- 7 李斌, 李林, 张丽, 等. 补肾健脑 1 号对小鼠学习记忆及抗疲劳能力的影响. 中国中药杂志, 1999, 24(2):101~106.
- 8 田国庆, 郭赛珊, 卢贺起. 补肾活血方对缺血再灌注损伤小鼠学习记忆功能及海马神经细胞凋亡的影响. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(2):123~127.
- 9 赵志伟, 王蓬文, 宋丽娜, 等. 救脑益智胶囊对半乳糖老化小鼠海马神经元损伤的保护作用. 首都医科大学学报, 2003, 24(1):32~36.
- 10 王学美, 富宏, 刘庚信, 等. 加味五子衍宗丸颗粒治疗轻度认知障碍的临床研究. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(5):392~395.
- 11 李红星, 王蓉, 杜怡峰, 等. APP17 肽对糖尿病大鼠海马线粒体膜电位的影响. 首都医科大学学报, 2003, 24(1):40~43.
- 12 吴承远主编. 脑内移植. 济南:山东科学技术出版社, 1993:79.

• 中医工作动态 •

中华中医药学会 2005 年 9~12 月 学术会议计划

会议名称、日期、地址、主办(承办)单位、联系人及电话如下

- (1) 中医药人才发展战略研讨会, 2005. 9, 新疆, 国家中医药管理局人才交流中心, 中华中医药学会, 北京樱花园东街甲 4 号(100029), 王琳(010)64215283.
- (2) 中华中医药学会百名中医药专家科普论坛, 2005. 9, 哈尔滨, 中华中医药学会继续教育部, 北京樱花园东街甲 4 号(100029), 王奕(010)64215283.
- (3) 中华中医药学会第五届中药炮制学术研讨会, 2005. 9, 沈阳, 中华中医药学会炮制分会, 北京市东直门南小街 16 号中国中医研究院中药研究所(100070), 李丽(010)84040221; 13683341325.
- (4) 中华中医药学会中医体质学术研讨会, 2005. 9, 昆明, 中华中医药学会中医体质分会, 北京中医药大学 79 号信箱(100029), 钱会南(010)64286312.
- (5) 中华中医药学会第二届中药分析学术研讨会, 2005. 9, 威海, 中华中医药学会分析分会, 北京北三环东路北京中医药大学中医药科技发展中心(100029), 卢建秋(010)64286401.
- (6) 中华中医药学会第十七届内科脾胃病学术交流会, 2005. 9, 重庆, 中华中医药学会内科分会, 北京美术馆后街 23 号北京中医医院(100010), 张声生 13801088329.
- (7) 中华中医药学会第十二届内科肺系病学术交流会, 2005. 9, 北京, 中华中医药学会内科分会, 北京和平街口樱花东路口中日友好医院人事处(100029), 张洪春(010)64221122.
- (8) 中华中医药学会抗衰老与老年健康学术研讨会, 2005. 9, 上海, 中华中医药学会老年病分会, 北京中日友好医院(100029), 章少华(010)8184000.
- (9) 中医药现代化及其实施对策学术研讨会, 2005. 9, 沈阳, 中医药学杂志社, 沈阳市皇姑区崇山东路 79 号(110032), 李立(024)81181506.
- (10) 中英中医药管理学术研讨会, 2005. 9, 英国, 中华中医药学会国际交流部, 北京樱花园东街甲 4 号(100029), 李亚军(010)64206805.
- (11) 国际中医儿科学术研讨会暨第 22 届全国中医儿科学术研讨会, 2005. 9, 待定, 中华中医药学会儿科分会, 河南郑州人民路 19 号河南中医学院第一附属医院, 丁樱(0371)6366885.
- (12) 第二届国际中医心病学学术研讨会, 2005. 9, 北京, 中华中医药学会内科分会, 北京市东城区东直门内南小街 16 号(100070), 沈绍功、韩学杰(010)64014411~2540.
- (13) 中华中医药学会第三届外治学术研讨会, 2005. 9, 深圳, 中华中医药学会外治分会, 深圳市桂园北路 70 号(518001), 黄枢(0755)25561548.
- (14) 中医药发展学术大会暨中华中医药学会理事、海外会员高层论坛, 2005. 10, 杭州, 中华中医药学会学术部, 北京樱花园东街甲 4 号(100029), 高扬(010)64212828.
- (15) 中华中医药学会第五届肿瘤

- 学术研讨会, 2005. 10, 珠海, 中华中医药学会肿瘤分会, 北京樱花园东街甲 4 号(100029), 孙永章(010)64212828.
- (16) 中华中医药学会第二届中医骨伤科中青年学术论坛, 2005. 10, 广州, 中华中医药学会骨伤科分会, 上海曙光医院(200021), 石关树 13301611048.
- (17) 中华中医药学会外科学术年会暨换届改选工作会议, 2005. 10, 南京, 中华中医药学会外科分会, 北京东城区海运仓 5 号北京中医药大学东直门医院(100070), 李门庆(010)84013207.
- (18) 中华中医药学会方剂学分会年会, 2005. 10, 北京, 中华中医药学会方剂学分会, 北京中医药大学(100029), 许文忠(010)64286992.
- (19) 中华中医药学会第十届风湿病学学术会议, 2005. 10, 郑州, 中华中医药学会风湿病分会, 北京朝阳区幸福一村 55 号(100027), 姜泉(010)64160330; 13901081632.
- (20) 中华中医药学会第二届中医心身疾病学术研讨会, 2005. 10, 济南, 中华中医药学会内科分会, 山东中医药大学科研处(250011), 13006588136.
- (21) 中华中医药学会中医临床科研设计及临床评价学术研讨会, 2005. 10, 北京, 中华中医药学会临床药理分会, 北京东直门南小街 16 号中国中医研究院中药研究所(100070), 王谦(010)64032658.
- (22) 全国中医药临床学科经验与研究交流会, 2005. 10, 北京, 中医杂志社, 北京东直门南小街 16 号中医杂志社(100070), 王炳岐(010)64035632.
- (23) 国际中医络病学学术研讨会, 2005. 10, 北京, 中华中医药学会络病分会, 石家庄市大由大街 238 号(050035), 贾振华(0311)5901718.
- (24) 国际中医药养生康复学术研讨会, 2005. 10, 北京, 中华中医药学会中医养生康复分会, 北京北三环东路 11 号北京中医药大学 74 信箱(100029), 刘占义(010)64286987.
- (25) 2005 国际李时珍学术研讨会, 2005. 10, 蕲春县, 中华中医药学会李时珍分会, 湖北省蕲春县人民政府(435300), 王剑(0713)7253958.
- (26) 第五届国际药膳研讨会, 2005. 10, 济南, 中华中医药学会药膳分会, 山东济南经七纬一路 311 号(250001), 张令德(0531)2034500.
- (27) 全国中医药继续教育工作经验交流会, 2005. 11, 北京, 中华中医药学会继续教育部, 北京樱花园东街甲 4 号(100029), 王奕(010)64215283.
- (28) 中华中医药学会编辑出版学术研讨会, 2005. 11, 南昌, 中华中医药学会编辑出版分会, 北京樱花园东街甲 1 号(100029), 朱杜(010)64218416.
- (29) 中华中医药学会第八届制剂学术研讨会, 2005. 11, 长沙, 中华中医药学会制剂分会, 北京市望京中环南路 6 号北京中医药大学中药学院(100102), 王玉蓉(010)64411329.
- (30) 中华中医药学会中医、中西医结合离子导入治疗眼病学术研讨会, 2005. 11, 北京, 中华中医药学会眼科分会, 北京石景山区鲁谷路 9 号(100040), 高健生(010)6865096.
- (31) 中华中医药学会针刀分会学术会议, 2005. 11, 北京, 中华中医药学会针刀医学分会, 山东临沂市人民医院(252600), 任月林.
- (32) 中华中医药学会内科学术年会与换届选举工作会议, 2005. 11, 北京, 中华中医药学会内科分会, 中国中医研究院(100070), 赵宜军(010)64286498.
- (33) 周易与中医国际学术研讨会, 2005. 12, 安阳, 中华中医药学会国际交流部, 北京樱花园东街甲 4 号(100029), 李亚军(010)61206805.