

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.02.008

基于肾脑相关理论探讨阿尔茨海默病患者 中枢神经再生

张帅, 韦云, 李浩*

(中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

摘要 提出阿尔茨海默病 (AD) 病位在脑, 与肾关系最为密切; 肾精、肾气为脑髓、脑神的物质与功能基础; 肾中精气虚损、髓海不足、神机失用为 AD 的发病根源。调控中枢神经再生是 AD 的潜在治疗方案, 而中医药在调节中枢神经再生方面具有优势。肾脑相关理论是调节 AD 患者中枢神经再生的重要中医理论基础, 补精益气是促进中枢神经再生的重要方法, 可为研究中医药调控 AD 的中枢神经再生提供理论依据。

关键词 阿尔茨海默病; 肾脑相关理论; 中枢神经再生; 肾精; 肾气; 脑髓; 脑神

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种病因不明的进行性中枢神经系统退行性变性疾病, 是老年期最常见的痴呆类型。随着人口老龄化的不断加速, AD 的患病率逐渐升高, 但目前临床仍缺乏有效治疗措施。AD 以特定神经元进行性丧失为病理特征, 神经元的丢失是神经系统退行性病变的主要致病因素与最终结果^[1]。目前随着神经再生研究的不断深入, 刺激中枢神经再生治疗 AD 已成为极具潜力的手段。中医学肾脑相关理论认为, 肾精、肾气是脑髓、脑神的物质基础和动力源泉^[2]。中枢神经再生与中医“脑髓”功能活动相吻合, 肾中精气亏虚是导致成人脑内神经元缺失的病理基础。在肾脑相关理论指导下, 通过补精益气刺激脑内神经再生可能是治疗 AD 的新途径。

1 肾脑相关理论与 AD

肾脑相关理论是基于历代对于肾、脑在结构联系、物质基础、功能属性、病理生理特点等方面密切关系的认识, 在中医思维方式的影响下, 被逐步发现并加以概括的重要中医理论, 对认识 AD 发病及指导 AD 患者神经再生具有重要意义。

1.1 AD 病位在脑, 与肾关系最为密切

AD 的发生与增龄性衰老有密切的关系, 其发病率随年龄的增长而呈指数上升。中医学认为, 机

体的衰老归因于肾, 以肾虚渐亏为核心和根本, 如虞抟《医学正传》曰“肾气盛则寿延, 肾气衰则寿夭”。

近事记忆障碍是 AD 的典型症状, 与《辨证录》“人有老年而健忘者, 近事不多记忆, 虽人述其前事, 犹若茫然”的描述相一致, 同时《辨证录》指出其根本原因是“肾水之竭”, 可见记忆、智力等活动虽由脑发出, 然其物质基础实由肾供给^[3]。《灵枢·本神》曰“肾藏精, 精舍志”;《素问·灵兰秘典论》曰“肾者, 作强之官, 伎巧出焉”, 均表明肾与记忆、智慧等脑功能关系紧密。肾虚渐亏是 AD 发生的前提, 临床多强调从肾论治。流行病学调查亦证实, 肾虚为 AD 发病的基础^[3-4]。

1.2 肾以精气为关键

肾为水火之脏, 以精、气、阴、阳四者为物质和功能基础, 其中精气是体, 阴阳是用, 肾精、肾气为肾阴、肾阳的物质基础, 肾阴、肾阳为肾精、肾气的功能表现^[5], 肾中精、气在四者中处于核心地位。肾所藏之精包括来自于父母的先天之精和来自于水谷的后天之精, 肾气为先天肾气、后天肾气和肾纳入的自然清气的概称^[6]。《素问·上古天真论》曰“女子七岁, 肾气盛, 齿更发长; 二七而天癸至, 任脉通, ……七七, 任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也”, 反映出肾中精气的盛衰决定着人体的生、长、壮、老、已, 肾中精气具有主司人体生髓充骨、填补脑

基金项目: 国家自然科学基金(81573819); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题(ZZ0808003)

* 通讯作者: xyhplihao1965@126.com

髓,维持机体正常生长发育和生殖,以及调节脏腑功能等作用。

1.3 肾精、肾气为脑髓、脑神的物质与功能基础

肾与脑在结构上通过脊髓、督脉、足太阳膀胱经和足少阴肾经相互沟通,紧密联系,肾功能的正常与否与脑的生理和病理息息相关。脑为髓海,为元神之府,脑髓为体,神机为用。“肾生脑”(《管子·水池》),脑髓、脑神的化生和充养依赖于肾中精气。

脑髓同时受先天肾中精气和后天水谷精气的濡养,而以肾为根本^[1]。《素问·逆调论》曰“肾不生则髓不能满”,肾藏精,精生髓,髓通脑,肾精在肾气的气化推动作用下化生成髓,入督脉、贯脊、上行于脑,汇聚为脑髓,诚如《医学衷中参西录·医论》所言“脑为髓海,乃聚髓处,非生髓之处,究其本源,实由肾中真阴真阳之气,酝酿化合而成,缘督脉上升而贯注于脑”。亦即叶子雨《伏气解》所谓“脑髓即由肾气从督上滋”。肾精得肾气激发,则不断上行润养脑髓,肾气的强健、肾精的充盈与脑髓发育之健旺有密切关系^[8]。

脑主神明,为精神活动的枢纽,脑髓内寓元神,脑神统御五脏神^[9],而脑神的产生植根于肾精、肾气。《素问·阴阳应象大论》曰“精化为气”,《素问病机气宜保命集》谓“气化则精生”,精可化气,气可化精,精气生神,精气养神,因此“肾受精气故神生焉”(《体仁汇编》)。《医学心悟》曰“肾主智,肾虚则智不足,故喜忘其前言”,唐容川《中西医汇通医经精义》亦曰“事物之所以不忘,赖此记性,记在何处,则在肾经”。正因为肾精、肾气化生脑髓,上通于脑,以成脑神之用,故使人聪颖智慧。肾精、肾气化髓充脑养神的过程是气化作用的结果,气化是生理活动之源,气化生于肾,主宰于脑^[10]。肾中精气旺盛,上通于脑则脑髓充盈、神机灵活,若老年人肾气渐衰,精亏于下,通脑不足,则髓海空虚,元神失养、神机失用,而渐致痴呆。

2 中枢神经再生是减缓 AD 的新策略

中枢神经再生的研究与发展为 AD 的治疗开拓了广阔的前景。现代医学认为,AD 主要病理学特征为老年斑、神经原纤维缠结,以及由此触发的神经元进行性变性、坏死。神经元为脑的主要成分,也是大脑产生功能的基本物质基础^[11]。有学者提出,神经退行性病变过程的实质是内源性神经再生

失败的过程^[12]。神经再生无疑是神经损伤或坏死结构重建和功能恢复的基础,促进神经再生或提高新生神经元功能将成为减缓 AD 进展的潜在治疗策略。

目前中枢神经再生研究集中在诱导神经干细胞增殖分化与调控神经再生微环境两方面,主要有外源性和内源性两种途径。外源性途径以干细胞移植为热点。干细胞具有自我复制能力和多向分化潜能,体内外均可增殖并经诱导分化出神经元,从而补充 AD 患者缺损的神经元,为 AD 的治疗提供了新思路。但干细胞移植治疗 AD 的疗效及安全性存在诸多问题,目前大多数研究仅限于动物模型,应用于临床仍面临很大的挑战。内源性途径受多种诱导因子和细胞信号通路的调控,如神经营养因子、神经递质、激素、蛋白激酶等,以及 Wnt、Notch、ERK 等通路。这些因素动态地影响神经再生的不同阶段。中药具有多组分、多靶点、多途径、不良反应较少等特点,在促进神经再生方面具有独特优势。

3 肾脑相关理论是调节中枢神经再生的理论基础

有研究认为,肾精与干细胞来源相同、分布相似。“肾藏精”功能与干细胞特性相近,将传统中医学“肾藏精”理论与现代干细胞理论相结合,可为从肾脑相关理论探讨 AD 的中枢神经再生奠定一定的理论基础^[13]。脑髓是脑的最基本物质,是智能和记忆的物质基础,而中医学范畴的“脑髓”涵盖神经干细胞、神经祖细胞、神经元、神经胶质细胞、基质细胞、胞外基质等脑内基本结构和功能单位^[14]。脑髓的功能活动与神经干细胞增殖、迁移、分化、发育及中枢神经再生等基本机制相吻合^[15]。肾中精气是人体生长发育和生殖能力的主宰,中医学虽无“中枢神经再生”这一称谓,但是中枢神经再生属生长发育和生殖的范畴,这一点与肾中精气的关联极为紧密。《素问·生气通天论》曰“生之本,本于阴阳”;明代张景岳曰:“生化之机,则阳先阴后,阳施阴受”。中医理论认为,神经再生是“阳化气,阴成形”(《素问·阴阳应象大论》)的过程^[16],中枢神经再生即精气生髓养神在细胞层次的反映。肾精是中枢神经再生的物质基础,肾气是中枢神经再生的动力来源。

4 补益精气是促进中枢神经再生的重要方法

肾以精气为核心,肾中精气为中枢神经再生的物质基础和动力源泉,故补益精气是促进中枢神经

再生的重要方法。肾为封藏之本,脾胃为后天之本,在人体出生后肾中精气有赖于脾胃所运化的水谷精微的充养化生方可保持充盛,进而化髓生神。如李东垣《脾胃论·省言箴》所云“气乃神之祖,精乃气之子,气者,精神之根蒂也”;“积气以成精,积精以全神”。在治法上,根据“治病必求于本”“缓则治其本”及《景岳全书》“善治精者,能使精中生气;善治气者,能使气中生精”的原则,除了立足先天的补肾填精益髓之外,亦应着眼后天,补气生精以养髓^[1]。补益精气可激活内源性神经干细胞增殖、分化,改善神经生长微环境,如调控神经营养因子类物质的表达,以及抑制损伤神经元的凋亡等,以达到补益脑髓、促进神经再生的作用。黄芪、人参等补气药^[8]及益精填髓治法^[9]在治疗 AD 中药复方中的高频使用,从临床实践方面证明了补益精气治法的重要意义。

AD 病机离不开本虚标实,标实表现为痰凝、血瘀、毒损^[1]的互为因果,与神明受损有关,故在治本的基础上亦应兼顾化痰开窍、活血化瘀、解毒通络等治法,减轻标实对神经元的抑制、损害等不良影响,保护神经元。

5 补肾益气中药可调控中枢神经再生

研究显示,补肾中药何首乌单体二苯乙烯苷可抑制 Aβ₂₅₋₃₅ 对神经干细胞的损伤,具有促进神经干细胞向神经元分化的作用^[2]。龟甲含药血清能够上调骨髓间充质干细胞,促进其增殖^[1];成年大鼠骨髓间充质干细胞受龟甲含药血清诱导后可定向分化为神经元^[2]。淫羊藿的主要有效成分之一淫羊藿苷能增加内源性脑源性神经营养因子的表达,刺激 Tg2576 模式小鼠海马齿状回神经再生,改善该模式小鼠空间学习记忆能力^[2]。另有研究发现,益气中药人参的有效成分人参皂苷 Rg1 可显著促进神经细胞的增殖,上调表达和分泌胶质细胞源性神经营养因子、脑源性神经营养因子、神经生长因子^[2]。黄芪皂苷能促进体外培养的神经干细胞形成突起、生长,使其定向分化为神经元^[2];黄芪甲苷能促进海马区神经干细胞增殖、分化,上调神经生长因子 mRNA 表达^[2]。基于肾虚为本、痰瘀为标病机特点拟定的益肾化浊方(女贞子、淫羊藿、补骨脂、炙黄芪、石菖蒲、川芎)可能通过增加 AD 模型大鼠海马区 ngn1 基因表达,促进神经元再生,进而改善其学习记忆功能,其组分也具有促进神经干细胞增殖并诱导其向神经元分化

的作用^[2]。补肾益智方(蛇床子、女贞子、枸杞子、人参、制首乌等)可呈剂量依赖性改善认知功能障碍小鼠的脑源性神经营养因子、神经胶质纤维酸性蛋白、尼氏体和生长相关蛋白 43,促进其海马区神经再生^[2]。以上研究结果从实验研究角度验证了肾脑理论与中枢神经再生的密切关系,证实了补肾益气中药及其复方在中医药治疗 AD 中所处的重要地位。

综上,肾之精气与脑之髓神是肾脑相关的基本环节,中枢神经元及其再生与中医学脑髓、脑神息息相关。肾之精气亏虚导致脑髓消减、神机失用是 AD 的发病基础,特定神经元进行性丧失为 AD 的主要病理特征,肾之精气是 AD 中枢神经再生的物质基础与动力源泉,补精益气是促进 AD 中枢神经再生的重要方法。临床和实验研究证实了补精益气中药及其复方调控中枢神经再生治疗 AD 的重要作用,但不同补肾益气中药的作用存在较大差别,有待进一步研究。

参考文献

- [1] WANG JM, SUN C. Calcium and neurogenesis in Alzheimer's disease [J]. Front Neurosci, 2010(4): 194. doi: 10.3389/fnins.2010.00194. eCollection 2010.
- [2] 武峻艳,王杰,张俊龙. 肾脑相关理论探讨 [J]. 中医杂志, 2016, 57(20): 1711-1714.
- [3] 田金洲,杨承芝,盛彤,等. 可疑痴呆人群中阿尔茨海默氏病临床前的认识损害特征及其与中医证候的关系 [J]. 湖北中医药大学学报, 1999, 1(4): 49-54.
- [4] 张玉莲,张连城,李强,等. 660 例老年性痴呆患者中医证候学研究 [J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 235-239.
- [5] 张伯讷,童瑶. 肾的精气阴阳初析 [J]. 上海中医药杂志, 1985, 19(1): 38-39.
- [6] 张磊,刘迎迎,郭伟星. 肾气与元气、原气、生气、肾间动气、真气关系辨析 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(10): 1878-1879.
- [7] 苏芮,韩振蕴,范吉平. 阿尔茨海默病中医病因病机探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 743-744.
- [8] 胡怀强,周永红,王新陆. 试论滋补肝肾是促进中枢神经再生的重要方法 [J]. 天津中医药, 2009, 26(4): 296-298.
- [9] 任继学. 脑髓述要 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 9(3): 1-4.
- [10] 任继学. 试论气化学说 [J]. 吉林中医药, 1979(4): 5-7.
- [11] BETTENS K, SLEEGERS K, VAN BROECKHOVEN C. Current status on Alzheimer's disease molecular genetics: from past, to present, to future [J]. Hum Mol Genet,

- 2010, 19(R1): R4-R11.
- [2] GENDREAU KL, HALL GF. Tangles, toxicity, and tau secretion in AD – new approaches to a vexing problems [J]. Front Neurol, 2013, 21(4): 160. doi: 10. 3389/fneur. 2013. 00160.
 - [3] 张玉莲, 周震, 宋宛珊, 等. “肾-痴呆-干细胞”理论研究探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 60-63.
 - [4] 熊露, 田少霞, 范吉平, 等. 中医药治疗缺血性中风研究探讨 [J]. 中医杂志, 2004, 45(1): 5-7.
 - [5] 招远祺, 乔利军, 袁龙健, 等. 从神经干细胞角度探索中医药介入中枢神经再生的研究策略 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(7): 915-916.
 - [6] 周德生. 关于神经再生的中医认识 [J]. 贵阳中医学院学报, 2016, 38(3): 1-5.
 - [7] 第五永长. 老年性痴呆“髓空痰浊”病机及治法再识 [J]. 中医杂志, 2016, 57(12): 1075-1077.
 - [8] 胡增峭, 黄晏, 刘港, 等. 中药复方治疗老年痴呆的用药规律分析 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 252-256.
 - [9] 魏山寅, 王哲, 胡随瑜. 中医治疗阿尔茨海默病组方配伍规律探讨 [J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(8): 67-69.
 - [10] 张玉莲, 周震, 韩文文, 等. 何首乌有效成分二苯乙炔苷对 A β ₂₅₋₃₁ 诱导神经干细胞定向分化的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 323-327.
 - [11] 黄小兵, 李靖, 梁平, 等. 龟板含药血清对骨髓间充质干细胞 c-met 表达及迁移的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(11): 569-571, 575.
 - [12] 陈东风, 杜少辉, 李伊为, 等. 龟板含药血清体外诱导成年大鼠骨髓间充质干细胞分化为神经元 [J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(3): 224-226.
 - [13] 蔡锐, 李菲, 董红心, 等. 淫羊藿苷对 Tg2576 小鼠学习记忆功能及海马神经细胞再生的影响 [J]. 遵义医学院学报, 2015, 38(4): 350-354.
 - [14] LU ZF, SHEN YX, ZHANG P, et al. Ginsenoside Rg1 promotes proliferation and neurotrophin expression of olfactory ensheathing cells [J]. J Asian Nat Products Res, 2010, 12(4): 265-272.
 - [15] 刘静, 罗雪, 钟善传, 等. 黄芪皂苷诱导小鼠神经干细胞向神经元分化 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(7): 580-583.
 - [16] 王畅, 张艳军, 冯英, 等. 黄芪甲苷对短暂性前脑缺血模型大鼠海马神经再生的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 754-758.
 - [17] 张琳琳, 王凯, 孙伟明, 等. 从 NSCs 关键调控基因 Neurogenin1 初探益肾化浊方改善阿尔茨海默病模型大鼠海马区学习记忆能力的作用机制研究 [J]. 天津中医药, 2016, 33(4): 238-240.
 - [18] 刘俊. 补肾益智方对认知功能障碍小鼠海马神经元再生的影响 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2412-2413.

Central Nervous System Regeneration of Patients with Alzheimer's Disease: Based on the Kidney-brain Related Theory

ZHANG Shuai, WEI Yun, LI Hao

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091)

ABSTRACT The authors put forward that the disease location of Alzheimer's disease (AD) is at the brain, which closely related to the kidney. The kidney essence and kidney-qi are the material and functional basis of brain marrow and brain spirit. Essence and Qi in kidney deficiency, deficiency of marrow-reservoir and spiritual mechanism dysfunction are the root cause of AD. Regulating regeneration of central nervous system is the potential therapeutic regimen of AD, while Chinese medicine has advantages in regulating regeneration of central nervous. Kidney-brain related theory is the important Chinese medicine theoretical basis for regulating regeneration of central nervous of AD patients; and tonifying essence and benefiting Qi is important methods for promoting central nervous regeneration, which may provide theoretical base for research of Chinese medicine regulating the regeneration of central nervous of AD.

Keywords Alzheimer's disease; kidney-brain related theory; regeneration of central nervous; kidney essence; kidney-qi; brain marrow; brain spirit

(收稿日期: 2017-08-16; 修回日期: 2017-09-30)

编辑: 黄 健