

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.09.006

思路与方法

阿尔茨海默病证候级联假说探讨

张学凯, 时晶, 倪敬年, 魏明清, 李婷, 岳利峰, 田金洲*

(北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓胡同 5 号, 100700)

摘要 阿尔茨海默病 (AD) 是 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 级联反应在临床上表现的一个连续谱, 即从无症状的临床前期到有症状的轻度认知损害 (极早期) 和痴呆 (早期、中期、晚期), 与中医证候表现的正邪消长特征十分相似。根据临床调查、统计分析等结果进行逻辑推理, 认为 AD 进展期间中医证候演变并非“髓减”“痰盛”“瘀血”“火盛”“胃衰”等无序的单一证候, 而是有时间顺序的证候级联, 即“启动于肾虚, 进展于痰瘀火, 恶化于毒盛虚极”, 反映了 AD 发生、发展、恶化的规律, 为制订 AD 治疗策略提供了理论依据, 也有助于为 AD 证候演变进行个性化预警。

关键词 阿尔茨海默病; 证候级联假说; 痴呆; 肾虚; 毒盛虚极; β 淀粉样蛋白

随着人口老龄化, 全球痴呆患者总数不断增加, 到 2050 年将会有大约 1.3 亿痴呆患者^[1], 由此带来巨大的社会和经济负担。阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是最常见的痴呆亚型, 约占痴呆患病总数的 60% ~ 80%^[2]。 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 级联反应是 AD 发病机制的主流假说^[3], 然而 AD 发病机制依然不清楚, 现有药物仅能改善症状却不能延缓进展或逆转^[4]。 $A\beta$ 级联反应在临床上通常表现为一个连续谱, 即从无症状的临床前期到有症状的轻度认知损害 (极早期) 和痴呆 (早期、中期、晚期), 与中医证候表现的正邪消长特征十分相似。为此, 我们进行了一系列临床调查、统计分析和逻辑推理, 发现 AD 进展期间不仅证候演变具有时间顺序, 而且证候性质亦表现出正邪消长的特点, 据此提出了 AD 证候级联假说。现简述如下。

1 $A\beta$ 级联假说

$A\beta$ 是一种广泛存在于全身组织细胞上的单次跨膜蛋白——淀粉样前体蛋白 (APP) 在酶的作用下水解产生的, 广泛分布于体内各种组织的蛋白。目前的研究发现, $A\beta$ 有很强的自聚性, 能形成多种聚集形式, 如单体、二聚体、寡聚体, 以及初纤

维、多聚体等, 其中寡聚体为可溶性, 而多聚体则会形成极难溶的沉淀^[5]。

$A\beta$ 级联假说最初于 1991 年提出, 认为 $A\beta$ 导致 AD 发生的机制主要包括以下 4 个级联反应过程: 1) $A\beta$ 产生异常增多; 2) $A\beta$ 沉积在细胞外形成老年斑块 (SP); 3) SP 激活炎症细胞反应导致 tau 蛋白异常磷酸化形成神经元纤维缠结 (NFT); 4) 神经元功能障碍直至死亡, 最终导致 AD^[6-8]。该假说首次提出了以 $A\beta$ 为主要成分的老年斑在细胞外的沉积可能是 AD 发病机制的主要启动因素, 它启动了一系列的级联反应。后来的研究证实, APP、早老素 (PSEN) 基因的突变可以通过 APP 过度表达、增强 β 或 γ -分泌酶活性等途径增加 $A\beta_{42}$ 的沉积^[6-8]。

因此, 目前认为 $A\beta$ 的产生和清除失衡是此假说的关键点^[9]。这与中医的正虚邪盛、邪盛正衰的正邪消长理论很相似。从中医角度观察, 多种病因导致脑内各种清除机制下降是机体正气不足, 而 $A\beta$ 产生过多、tau 蛋白异常磷酸化均是正虚产生的内生之邪, 而内生之邪集聚再进一步损伤正气, 也就是神经元功能障碍甚至死亡。

2 AD 证候演变特点

虽然《黄帝内经》中有“善忘”等与痴呆核心症状相关的论述, 但明确提出“痴呆”则始于

基金项目: 国家自然科学基金 (81473518, 81573824, 81503625)

* 通讯作者: jztian@hotmail.com

明代《景岳全书·杂病谟》的癲狂痴呆篇，而后清代《辨证录·呆病门》独立成篇。古人提出痴呆与“肾虚”（《景岳全书》）、“髓减”（《医林改错》）、“痰盛”（《辨证录》）、“瘀血”（《脾胃论》）、“火盛”（《脾胃论》）有关的论断，但均缺乏相应临床证据支持。

基于认知损害患者证候分布的文献研究和临床研究发现，AD 最常见的相关证候频率依次为肾虚证、痰浊证、血瘀证，其中肾虚证与整体认知损害呈负相关，与年龄呈正相关；痰浊证与情景记忆损害呈负相关，且对肾虚、血瘀、气血不足证具有叠加作用^[9-11]。这些研究的纳入病例主要限于早期和中期（轻中度）AD 患者，故未提及晚期或重度 AD。

另有纵向研究发现，AD 进展期间不同认知水平下发生频率较高的证候是：AD 早期（含极早期和早期，发病后大约 5~6 年），以肾虚证为主（76.9%）或兼脾气虚（39.4%）或兼肝阴虚（9.8%），相当于 A β 过度沉积阶段^[11]；AD 中期（发病后大约 7~10 年），除肾虚证继续存在外（早期 70.4%、中期 81.4%、晚期 70.2%），痰浊证（57.8%）、血瘀证（46.8%）、火热证（61.8%）递进或合并出现^[12]，相当于 A β 引发炎症反应和氧化应激以及 tau 蛋白过度磷酸化阶段^[13]；AD 晚期（发病后大约 11~13 年），毒盛（56.5%）和虚极（58.5%）几乎同时出现，相当于广泛神经元丢失和全身机能衰竭阶段^[14]。由此可见，AD 进展期间主要证候的时间顺序是肾

虚、痰浊、血瘀、火热、毒盛和虚极。

3 AD 证候级联假说

上述 AD 主要证候的时间顺序提示，AD 进展期间存在着证候级联。这个级联中肾虚是启动因子，肾虚及脾，脾虚生痰，痰阻气机，气滞血瘀；肾虚及肝，肝血不足，阴虚阳亢，化热生火；或痰瘀久蕴，化热生火；火盛生毒，元气、胃气衰败。据此，我们提出了 AD 证候级联假说，即“启动于肾虚，进展于痰、瘀、火，恶化于虚极毒盛”（图 1）。

2.1 启动于肾虚

肾藏精，精生髓，髓养脑。正如《灵枢·经脉》所云“脑为髓之海”，“人始生，先成精，精成而脑髓生”。明代《本草纲目·辛夷篇》谓：“脑为元神之府”，主管人的意识、精神、思维活动。因此，肾与脑的关系是以脑髓为物质基础，以元神为功能表现，肾精充足则髓充脑健，智慧出焉。

随着年龄老化，肾气日衰，肾虚则精少，不能化生脑髓，髓海渐空，元神失养，故记忆减退，正如清代《医林改错·脑髓篇》所云“高年无记性者，脑髓渐空”。清代《医方集解·补养之剂》曰“人之精神与志皆藏于肾，肾精不足则志气衰，不能上通于心，故迷惑善忘。”肾虚精少髓减，不能滋养筋骨，则腰膝酸软，夜尿频多；或畏寒肢冷，多虑易惊；还可见脑转耳鸣，胫酸眩冒；或动作缓慢，懈怠安卧；或两目昏花，发脱齿摇。若兼脾虚，则见食少纳呆、腹胀便溏等。

2.2 进展于痰、瘀、火

痰瘀阻窍和/或火扰清窍，使脑气与脏气不相

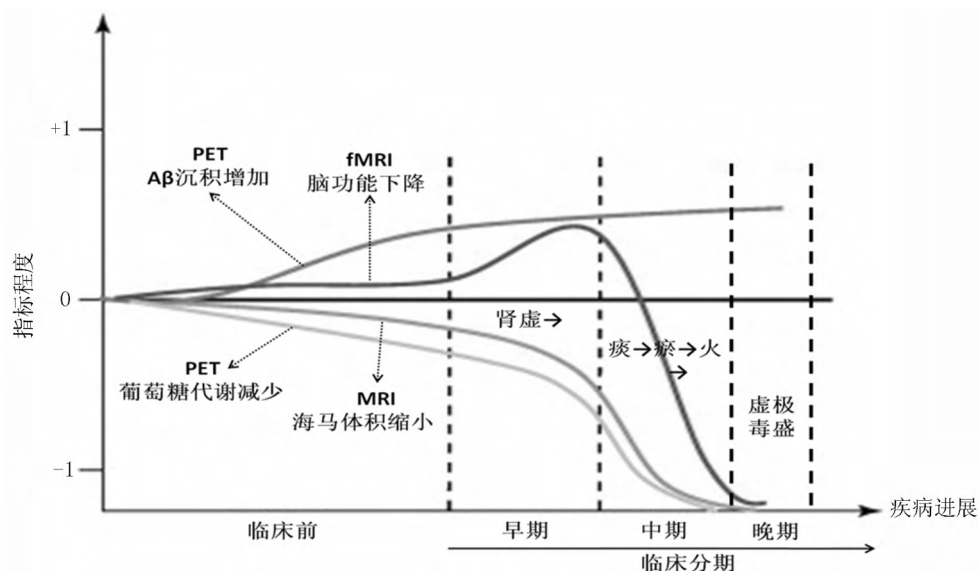


图 1 阿尔茨海默病进展期间证候演变假设模型（改自^[13]）

连接,不仅痴呆日重,而且继发妄见、妄闻、妄想、妄行等精神行为症状。

痰浊与痴呆的关系始见于清代《辨证录·呆病门》,云“呆病之成,必有其因。大约其始也,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”。痰浊蒙窍,神明不清,故常见痰多体胖,淡漠少语;或多梦早醒,行为异常;或亲疏不辨,洁秽不分。故《辨证录·呆病门》认为“呆病成于痰”,“痰气独盛,呆气最深”,因而提出:“治呆无奇法,治痰即治呆也”。

瘀血与记忆和精神行为症状有关,早在《素问·调经论篇》就有论述,所谓“血并于下,气并于上,乱而善忘”。东汉《伤寒论》指出“其人发狂者,以热在下焦少腹硬满,小便自利者,必有蓄血,令人善忘,所以然者,以太阳随经瘀热在里故也。”清代王清任《医林改错》云“凡有瘀血,也令人善忘。”瘀血凝滞,使脑气与脏气不接,故健忘,反应迟钝,行走缓慢;或妄思离奇,梦幻游离;或偏瘫麻木,言謇足软。

火热常与精神行为症状有关,《素问·至真要大论篇》云“诸躁狂越,皆属于火”;《素问·玄机原病式篇》亦云“心火暴甚而肾水衰弱,不能制之,热气怫郁,心神昏冒”。此类患者多见急躁易怒,欣快多语;或躁扰不宁,妄行不羁;或妄见妄闻,谵语妄言;或难寐噩梦,异动喊叫。

2.3 恶化于毒盛虚极

毒的概念较复杂,一方面指体内“邪气亢盛”且“蕴蓄不解”的病理产物,另一方面指体外“痈疮疔疖”等临床表现,即所谓“败坏形体为之毒”。前者为因,后者为果,如《素问·五常政大论篇》云“夫毒者,皆五行标盛暴烈之气所为也”。清代《金匱心典》曰“毒者,邪气蕴蓄不解之谓。”王永炎认为,“邪气亢盛,形体败坏,转化为毒”^[14],可以说从因和果上定义了“毒”。AD 进展期间“毒盛”之象,常表现为精神行为意识异常上,如激越攻击,谵语妄言;或反复发热,肢颤痲痲。毒盛势必耗伤正气,使元气胃气衰败,如便溺失禁,无欲无语;或不饮不食,迷蒙昏睡等症^[14]。

3 AD 中医证候级联假说的临床应用

根据以上 AD 中医证候级联假说,提出了详细的 AD 中医治疗原则。早期(初期)补肾为主;

髓海渐空者治以滋补肝肾,生精养髓,方用《景岳全书》七福饮加《医便》龟鹿二仙胶;脾肾两虚者治以温补脾肾,养元安神,方用《洪氏集验方》还少丹;气血不足者治以补气健脾,养血安神,方用《重订严氏济生方》归脾汤加减,或清宫寿桃丸补肾益智,预防 AD。中期(进展期)化痰、祛瘀、泻火交替或并行:痰浊蒙窍者治以化痰开窍,通阳扶正,方用《辨证录》洗心汤;瘀阻脑络者治以活血化痰,通窍醒神,方用《医林改错》通窍活血汤加味;心肝火旺者治以清肝泻火,安神定志,方用《杂病证治新义》天麻钩藤饮加味。此期也可应用复方苡蓉益智胶囊化痰醒智、复方丹参片活血益智、银杏叶提取物通络除烦以及天智颗粒平肝镇静。晚期(恶化期)清热解毒为主同时补肾固元:毒盛虚极者治以解毒通络,补肾固元,方用《肘后备急方》黄连解毒汤加《石室秘录》遗忘双痊丹。在清热泻火解毒的同时滋补肝肾,强调攻补兼施,正邪兼顾^[14]。

4 小结

AD 证候级联假说使中医对 AD 病机的认识从古代“髓减”“痰盛”“瘀血”“火盛”“胃衰”等发展为“启动于肾虚,进展于痰瘀火,恶化于毒盛虚极”,在一定程度上反映了 AD 发生发展恶化规律,为制订 AD 治疗策略提供了理论依据,也有助于为 AD 证候演变进行个性化预警。

参考文献

- [1] PRINCE M, COMAS-HERRERA A, KNAPP M, et al. World Alzheimer report 2016 [R/OL]. (2016-09-20) [2018-09-21]. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2016>.
- [2] KELLEY AS, MCGARRY K, GORGES R, et al. The burden of health care costs for patients with dementia in the last 5 years of life [J]. Ann Intern Med, 2015, 163(10): 729-736.
- [3] ALLSOP D, LANDON M, KIDD M. The isolation and amino acid composition of senile plaque core protein [J]. Brain Res, 1983, 259(2): 348-352.
- [4] GOLDMAN DP, FILLIT H, NEUMANN P. Accelerating alzheimer's disease drug innovations from the research pipeline to patients [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(6): 833-836.
- [5] HARDY J, ALLSOP D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease [J]. Trends Pharmacol Sci, 1991, 12(10): 383-388.
- [6] KITAGUCHI N, TAKAHASHI Y, TOKUSHIMA Y, et al.

- Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity [J]. Nature, 1988, 331 (6156): 530-532.
- [7] KARCH CM, CRUCHAGA C, GOATE AM. Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic [J]. Neuron, 2014, 83(1): 11-26.
- [8] CAO X, SÜDHOF TC. A transcriptionally [correction of transcriptively] active complex of APP with Fe65 and histone acetyltransferase Tip60 [J]. Science, 2001, 293 (5527): 115-120.
- [9] 苗迎春, 田金洲, 时晶, 等. 遗忘型轻度认知损害患者认知功能与中医证候的相关性 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(3): 205-211.
- [10] 高胤桐, 田金洲, 时晶, 等. 轻度认知损害证候分布特征文献研究 [J]. 中医杂志, 2017, 58(17): 1503-1506.
- [11] 田金洲. 王永炎院士查房实录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 99-100.
- [12] 倪敬年, 时晶, 魏明清, 等. 中药临床试验中的痴呆分期及辨证标准 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 452-454.
- [13] 陈淑慧, 陈耀龙, 杨志敏, 等. 老年人轻度认知功能障碍的中医证候分布情况初步研究 [J]. 世界中医药, 2007, 2(2): 81-83.
- [14] 时晶, 倪敬年, 魏明清, 等. 阿尔茨海默病证候变化与认知结局的关联性 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 44(4): 339-343.
- [15] EWERS M, SPERLING RA, KLUNK WE, et al. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of alzheimer's disease dementia [J]. Trends Neurosci, 2011, 34(8): 430-442.
- [16] 田金洲, 时晶, 阿尔茨海默病中医诊疗联合共识小组. 阿尔茨海默病的中医诊疗共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 523-529.

Discussion on the Pattern Cascade Hypothesis of Alzheimer's Diseases

ZHANG Xuekai, SHI Jing, NI Jingnian, WEI Mingqing, LI Ting, YUE Lifeng, TIAN Jinzhou

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700)

ABSTRACT Alzheimer's disease (AD) is a continuous spectrum of the clinical manifestations that reflect the beta amyloid (A β) cascade in the brain, that is, from the asymptomatic pre-clinical stage to the symptomatic mild cognitive impairment (very early stage) and dementia (early, middle and late stage), which are very similar to the characteristics of the wax and wane of the healthy qi and pathogenic qi manifestations of traditional Chinese medicine (TCM) patterns. According to the results of clinical investigation and statistical analysis, it is concluded that the evolution of TCM patterns during AD progression is not a disordered single pattern such as "brain marrow reduction", "phlegm excess", "blood stasis", "internal fire excess" and "stomach failure", but a cascade of patterns with certain time sequence, i. e. "initiated from kidney deficiency, progressed with phlegm and blood stasis fire and deteriorated with toxic excess and deficiency extreme". It is the pattern cascade hypothesis that reflects the regular patterns of occurrence, development and deterioration of AD, which also provides a theoretical basis for the formulation of AD treatment strategies, and helps to carry out personalized early warning for the evolution of AD patterns.

Keywords Alzheimer's disease (AD); pattern cascade hypothesis; dementia; kidney deficiency; toxic excess and deficiency extreme

(收稿日期: 2018-08-27; 修回日期: 2018-11-24)

编辑: 柴倩云

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951—1986 年(4 张光盘) 480 元; 1987—1994 年(1 张光盘) 260 元; 1995—2004 年(1 张光盘) 280 元; 2005—2013 年(1 张光盘) 300 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社, 邮政编码: 100700, 收款人: 杨秋雷

电话: (010) 64035632

网址: <http://www.jtcm.net.cn>