

# 从中医脑络功能演变谈轻度认知障碍的病机

徐世军<sup>1,2,3</sup> 赵宜军<sup>4\*</sup> 张文生<sup>3</sup> 指导:王永炎<sup>4</sup>

(1 成都中医药大学药学院,成都市温江区柳台大道 1166 号,610075; 2 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室; 3 北京师范大学资源学院中药资源与资源药物研究所; 4 中国中医科学院中医临床基础医学研究所)

基金项目:四川省杰出青年学术技术带头人资助计划(2011JQ0014);中国博士后科学基金(20080430324);

四川省科技支撑计划(2010SZ0195);国家自然科学基金(81072723);北京市教委新医药学科群资助项目(XK100270569)

\*通讯作者:zhao yijun4421@163.com, (010)64014411 转 3311

[摘要] 从脑络功能演变的角度对轻度认知障碍的发病和病机进行了探讨,提出“脑络痹阻,毒损脑络”是轻度认知障碍的核心病机,并对轻度认知障碍向老年痴呆发展的病机演变规律进行了分析,提出轻度认知障碍向老年痴呆转变是一个渐进的、由量变到质变、由功能性改变向器质性改变的过程。此外,从现代医学的角度分析了轻度认知障碍的病理演变规律,提出年龄相关的脑血管功能障碍是其始动机制,脑能量代谢障碍、微炎症和氧化应激损伤是其加重和演变的重要环节,神经细胞凋亡和突触受损/缺失是其终末病理改变,乙酰胆碱(ACh)的质与量的不足或其受体的下调是其学习记忆障碍的执行机制。并指出了该认识对轻度认知障碍和老年痴呆临床和研究的启发意义。

[关键词] 脑络;轻度认知障碍;老年痴呆;病机

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老认知功能减退与极轻度阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和血管性痴呆(vascular dementia, VD)的过度性、痴呆前期的病理状态,是认知障碍的最早期阶段<sup>[1]</sup>,首次报道见于 1990 年,以获得性认知功能障碍,但不伴有显著的日常生活能力下降为特征。MCI 患病率约为 3%~20%<sup>[2]</sup>,也有学者认为在 20%~30%<sup>[3]</sup>,平均每年有 10%~15%的 MCI 发展为痴呆<sup>[4]</sup>,其诊断主要依赖于临床评估和神经影像学手段。主要分为遗忘型(aMCI)、多认知域遗忘型(md-aMCI)、多认知域非遗忘型(md-naMCI)和单一非记忆障碍型(single non-memory MCI, s-nmMCI)几种<sup>[5]</sup>,其中 aMCI 占绝大多数,且更容易发展成为 AD,其中年龄和《简易精神状态检查量表》(Mini-Mental State Examination, MMSE)是早期关键性的标识,故被认为是 AD 的早期预警<sup>[6]</sup>。2 年约 40% MCI 进展为 AD<sup>[7]</sup>,3 年约 53%<sup>[8]</sup>,4 5 年为 100%<sup>[9]</sup>,而相同年龄的正常个体每年发生 AD 的几率为 1%~2%。虽然中医没有 MCI 的病名,但根据临床表现和特征,可归属于“好忘”、“喜忘”、“健忘”、“呆病”、“善忘”、“神病”、“文痴”等范畴。目前尚未见到 MCI 的脑络演变病机和规律的探讨和分析。

## 1 “脑络痹阻,毒损脑络”是 MCI 的病机核心

已知年龄是 MCI 发病的基础,高脂血症、动脉粥样硬化、高血压病、冠心病、糖尿病和心脑血管病

等老年疾病是导致 MCI 高发的基础疾病,获得性认知功能障碍为其临床核心表征。早在 20 世纪 80 年代,王永炎院士就指出:“毒邪”和“络病”可以作为痴呆等老年神经退行性疾病深入研究的切入点,并于 2005 年明确提出了 AD“毒损脑络”病机新认识,认为“毒损脑络”是 AD 发生发展的核心,贯穿病理演变的全过程,为 AD 的研究和治疗提供了全新的思路。由于 MCI 和 AD 的紧密联系性,该认识也为 MCI 的研究和临床提供了全新的借鉴。从痴呆和 MCI 发病来看,年龄因素是二者发病一个十分关键的因素,MCI 介于正常老化和痴呆之间,既然获得性认知功能障碍是 MCI 临床的核心表现,从疾病的演变规律来看,随着年龄的增长和机体的自然衰老,“髓消脑减”的一个渐进的、三维空间的缓慢演变过程。自然衰老加之老年性的基础疾病,首先导致脑络硬化或粥样斑块生成,顺应性下降,脑络气滞血瘀,使脑的供养下降或不足,失养或不养导致功能的减退和下降,出现记忆力的减退;脑络失养,气血逆乱,成瘀生痰,痰瘀胶阻,导致脑络功能痹阻,“神机受伤”而记忆力障碍;日久酿生毒邪,损伤脑络,导致络病,络病则神机失用,出现认知障碍和生活自理能力的下降,是谓 AD。从自然衰老出现脑络瘀阻、脑络失养直到脑络痹阻,主要影响的是脑络的功能,属于功能性渐变的层次,此时脑络的实质并未受伤;当毒邪内生,损伤脑络到络病,则损伤脑络的实质,属于器质性病变层次。而脑络痹阻到毒损脑络之间没

有明显的界限,多是隐匿的、渐进的发展过程。可见“脑络痹阻,毒损脑络”是MCI的病机核心。MCI向AD演变过程中脑络功能、学习记忆功能和生活能力随年龄演变的关系,见图1。

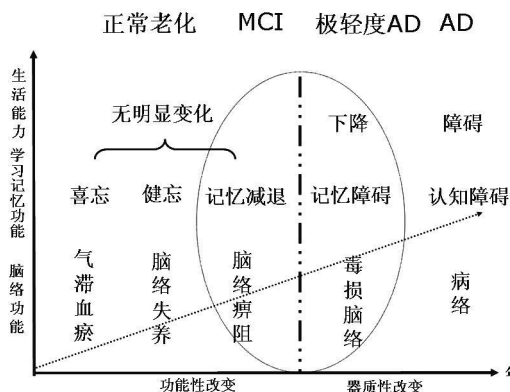


图1 MCI向AD演变过程中脑络功能、学习记忆功能和生活能力随年龄演变的关系

## 2 MCI的病机演变规律

AD已经成为所有年龄段人群的第7位致死原因和65岁及以上人群的第5位致死原因<sup>[10-12]</sup>。通常情况下,AD患者从正常脑功能到痴呆形成可分为症状前阶段、临床前阶段、轻度痴呆、中度痴呆和重度痴呆5个阶段。由于目前对于AD的治疗策略还只是改善症状,如能在AD的临床前阶段即能进行早期干预,则有助于减缓或逆转痴呆的脑功能损害。在此背景下,MCI成为近年来研究AD的热点之一。现代医学研究认为,MCI的发病与中枢胆碱能缺陷密切相关,MCI患者左丘脑的血流灌注显著低于健康老年人,且神经纤维缠结密度显著高于非认知障碍对象<sup>[13-14]</sup>。乙酰胆碱(Ach)是胆碱能神经的化学递质,是目前公认的与学习和记忆有关的最重要的信使物质,也是临床MCI和AD采用胆碱酯酶抑制剂治疗的认识基础。从MCI和AD发病来看,年龄因素是二者发病一个十分关键的因素,随着年龄增长,脑血管硬化和粥样斑块形成,运载功能受损,脑微血管通透性降低,营养物质输送功能减弱,导致脑的缺血缺氧,缺血不仅可致自由基形成增加,亦可引起细胞内钙超载。自由基形成增加又可致细胞内钙超载,钙超载又进一步加重自由基的形成,如此形成恶性循环,加重神经元的损伤;脑细胞缺血缺氧,产生大量的自由基和代谢物质,一则损伤血管内皮细胞,导致相关脑区微血管灌流障碍,加重微循环淤滞,造成神经元等功能单位的生理机能损伤,一则作用神经胶质细胞,导致胶质细胞水肿变性和微炎症改变,一则导致神经胶质细胞和神经元的

严重损害,最终使脑神经细胞凋亡和突触功能减退或缺失,胆碱能神经受损,Ach合成/释放障碍,各种因素互为因果,形成恶性循环,最终导致MCI甚至AD。由此可见,年龄相关的脑血管功能障碍是MCI的始动机制,脑能量代谢障碍、微炎症和氧化应激损伤是MCI加重和演变的重要环节,而神经细胞凋亡和突触受损/缺失是MCI的终末病理改变,Ach不足合成、释放和乙酰胆碱受体的下调是MCI学习记忆障碍的执行机制。MCI的发病及病理演变见图2。

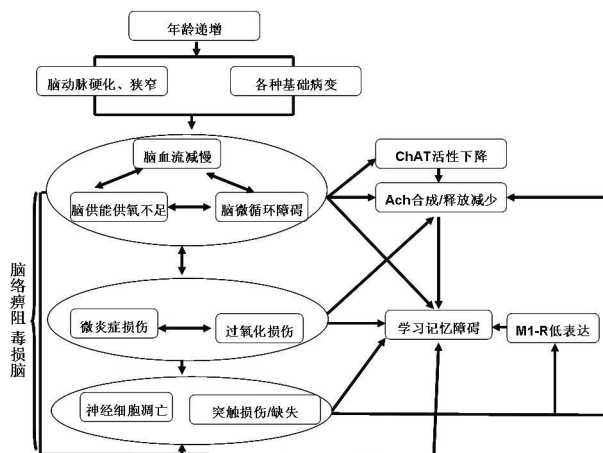


图2 MCI的发病及病理演变

## 3 脑络功能演变认识对临床和研究启示

MCI到AD是一个渐变的过程,二者之间很难有明确的分界,因此,治疗和研究应动态思考。从上述的分析可以看出,MCI和AD之间既紧密相连,又不完全不同,从临床看,MCI主要表现为获得性的记忆障碍,而AD除记忆障碍之外,自身生活能力受到明显的影响。从中医认知论的角度看,MCI和AD治疗的核心应该保护脑络,防止脑络功能受损或病络,尤其应防止脑络损伤由量变达到质变,由功能性改变进入器质性损害,应根据病机演变的不通阶段,或采用畅络、养络、通络、解毒或复络等,截断病机的进一步发展和演变,当然各个阶段没有明确的分界,因以某一种治法为主,兼顾其他。从现代医学的认识来看,二者的终极目标应是保护神经细胞和保护突触结构或促进突触的重塑,提高学习记忆关键分子Ach的合成、释放或促进其受体的表达,治疗中早期应重点着眼于脑血管功能的保护和改善,中期尤要重视导致神经细胞凋亡和突触损害的诱发和加重因素,如氧化应激、钙超载损伤和微炎症损伤等。

## 参考文献

[1] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive

- impairment: Clinical characterization and outcome [ J ]. Arch Neurol, 1999, 56(3): 303—308.
- [ 2 ] Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [ J ]. Neurology, 2001, 56(9): 1133—1142.
- [ 3 ] Chertkow H. Mild cognitive impairment [ J ]. Curr Opin Neurol, 2002, 15(4): 401—407.
- [ 4 ] Petersen R. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [ J ]. J Intern Med, 2004, 256(3): 183—194.
- [ 5 ] Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, et al. Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death [ J ]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006, 22(4): 312—319.
- [ 6 ] Devanand DP, Liu X, Tabert MH, et al. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [ J ]. Biol Psychiatry, 2008, 64(10): 871—879.
- [ 7 ] Johnson KA, Jones K, Holman BL, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT [ J ]. Neurology, 1998, 50(6): 1563—1571.
- [ 8 ] McKelvey R, Bergman H, Stern J, et al. Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in nondemented elderly subjects with mild memory loss [ J ]. Can J Neurol Sci, 1999, 26(1): 23—28.
- [ 9 ] Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, et al. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls) [ J ]. Biol Psychiatry, 1998, 43(1): 60—68.
- [ 10 ] Alzheimer's Association. 2008 Alzheimer's disease facts and figures [ J ]. Alzheimers Dement, 2008, 4(2): 110—133.
- [ 11 ] Wimo A, Jonsson L, Winblad B. An estimate of the world-wide prevalence and direct costs of dementia in 2003 [ J ]. Dementia Geriatr Cogn Disord, 2006, 21(3): 175—181.
- [ 12 ] 田金洲. 阿尔茨海默病的诊断与治疗 [ M ]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 16—18.
- [ 13 ] Dekosky ST, Ikonomovic MD, Styren SD, et al. Upregulation of choline acetyl transferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment [ J ]. Ann Neurol, 2002, 51(2): 145—155.
- [ 14 ] 昂秋青, 肖世富, 姚培芬, 等. 轻度认知障碍的神经心理学和脑血流灌注研究 [ J ]. 中国神经精神疾病杂志, 2000, 26(6): 330—333.
- (收稿日期: 2011—02—21; 修回日期: 2011—03—08)
- [ 编辑: 黄 健 ]

## 全国中医药文化书画大奖赛征稿启事

为进一步弘扬和传承中医药文化, 推广传播中医养生理念, 倡导科学、文明、健康的生活方式, 中华中医药学会决定主办“全国中医药文化书画大奖赛”。具体事项如下:

1 征稿项目: 书法、美术(中国画)。2 征稿对象: 社会各界人士。3 征稿要求: (1) 要求作品为作者未经发表的全新原创, 不得抄袭、代笔。(2) 作品内容积极向上, 以弘扬中医药文化为主, 突出中医养生与健康社会、健康生活、健康环境的关系。(3) 书画最大5尺整张以内, 最小不小于4尺对开, 幅式为竖、方, 谢绝横幅, 画为中国画, 草书、篆书、篆刻作品请另附释文, 篆刻作品请自制印屏, (尺寸4尺3开以上) 要原作拓印。(4) 作品请勿装裱, 并在背面右下角用铅笔正楷注明作者的姓名(禁用笔名)、性别、年龄、邮编、电话(或手机号)、工作单位、职务及详细的通讯地址。(5) 参赛者每人不少于2件作品, 获奖作品统一参展。(6) 参赛作品恕不退件。不收参评费。由组委会特邀的名人名家作品只参展不参评。(7) 主办单位对所有参赛作品有展览、研究、摄影、录像、出版及宣传权。4 奖项: (1) 本次大奖赛的奖项按照书法、美术两大类别的作品设置奖项, 具体如下: 一等奖: 书法、美术各3—5名, 奖现金10000元; 二等奖: 书法、美术各8—10名, 奖现金5000元; 三等奖: 书法、美术各15名, 奖现金3000元; 优秀作品奖: 书法、美术各30名, 奖现金1000元; 另单设特别奖若干名, 纪念奖若干名。(2) 邀请获奖作者出席展览开幕式、颁奖大会、赠作品集、颁发证书; 5 征稿时间: 从即日起至2011年11月10日止。6 特别提示: 凡应征参

送作品的作者, 视为同意启事的各项规定。7 联系方式: 征稿地址: 北京市朝阳区樱花园东街甲4号中华中医药学会学术部, 邮编100029; 联系人及电话: 刘延华(010—64212828), 刘平(010—64210755)。

## 2011 国际中医药临床研究学术会议 ——岐轩医学专题会议

由中华中医药学会主办, 北京岐轩堂中医药技术研究院、北京特色东方中医研究院承办的“2011 国际中医药临床研究学术会议——岐轩医学专题会议”将于2011年12月9日在北京举行。“岐轩医学”植根于中医经典, 广泛吸收各家所长, 形成以脉法为突破口, 融中医临床、靶向用药、针法、推拿法、养生法等于一体的系统中医理论体系。本次大会将汇集各学员之培训和临床经验心得, 以飨广大同道并期共同提高; 邀请优秀岐轩医学传人做专题发言; 岐轩医学理论体系提出者张润杰老师将对交流内容予以点评, 并对相关主题作业务培训。届时, 中医界相关领导将出席大会并予以指导。

会议征文: 面向中医药界及岐轩医学学员征文。会议时间: 2011年12月9日—11日。会务费用: 980元/人。资料费: 220元(食宿由大会统一安排, 费用自理。)

会务咨询: 朱雅卿, 电话: 010—577405621, 5810583378, 传真: 010—67176055, 邮箱: qixuanyxixue@126.com, 孙永章, 闫铮, 贾雪晴, 电话: 010—64206805, 传真: 010—64206805, 邮箱: yzyxhgjb@163.com, 通讯地址: 北京市朝阳区樱花园东街甲4号中华中医药学会国际交流部, 邮编: 100029。