

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.04.006

基于“浊邪害清”理论探讨轻度认知障碍的病机与辨治

李娜娜¹, 张芮铭², 沙中玮¹, 李欧¹, 王育霞¹, 徐建[✉]

1. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海市静安区芷江中路274号, 200071; 2. 山东省临沂市中医医院

[摘要] 认为“浊邪害清”理论契合轻度认知障碍的病理特点。结合基础研究与临床实践观察, 从多层次阐释轻度认知障碍的病机演变过程, 认为“浊邪害清”为其核心病机, 提出清气虚衰、精微不化乃轻度认知障碍的发病基础, 内生浊邪为病理产物, 浊毒内蕴败坏清窍。基于此病机, 将补虚化浊作为基本治疗思路, 补虚培本、祛除浊邪、升清降浊、解毒通络为核心治法。

[关键词] 轻度认知障碍; 浊毒; 清窍; 浊邪害清; 补虚; 化浊

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)主要表现为记忆力下降或其他认知功能受损, 受损程度未达到痴呆标准, 不影响日常生活能力^[1]。我国60岁及以上人群MCI患病率约为19%, 且呈持续增长趋势^[2]。若不及时诊断干预, MCI一旦进展为痴呆, 会给家庭和社会带来沉重的负担。“浊邪害清”是叶桂在外感温热领域的学术成果, 出自《温热论》, 曰:“湿与温合, 蒸郁而蒙蔽于上, 清窍为之壅塞, 浊邪害清也”, 本义是指温热邪气兼夹湿邪蒙蔽清窍的病症。目前“浊邪害清”理论已广泛应用于中枢神经系统疾病的病机探讨与治疗中^[3-4]。故本文从“浊邪害清”角度探讨MCI病理演变的复杂机制及相应的防治策略, 以期为中医指导MCI的早期防治提供思路与方法。

1 “浊邪害清”的理论内涵及与MCI的相关性

1.1 “浊邪”的内涵

《景岳全书》言:“浊则为痰”, 吴瑭在《温病条辨》中提出:“湿久浊凝”, 《血证论》言:“血在上则浊蔽而不明矣”, 提示湿、痰、瘀皆属浊邪。《格致余论·涩脉论》曰:“或因忧郁, 或因厚味,

或因无汗, 或因补剂, 气腾血沸, 清化为浊”, 《景岳全书》言:“凡七情劳倦, 饮食房闱……正气不行, 清浊相混”, 指出环境污染、饮食不节、情志不畅、起居失常、劳逸失度、年老体虚、药物应用不当等多重病因, 皆可致精微物质化生转输异常, 代谢废物或病理产物积聚, 化生浊邪。现代医家所论浊邪泛指多类病理产物或致病因素^[5]。

1.2 “清”之内涵

“清”有三层含义。1) 指具有营养作用的清气、清阳, 如《灵枢·阴阳清浊》言:“其清者, 上走空窍”, 清气、清阳上行于头面诸窍, 发挥濡养作用。2) 指清窍, 包括九窍中的上窍(如眼、耳、鼻、口)、脑窍和心窍^[3], 《本草纲目》言:“脑为元神之府”, 《临证指南医案·眩晕门》曰:“头为诸阳之首, 耳目口鼻皆系清空之窍”, 脑窍为“清窍”, 居人身之高巅, 性属清、属阳, 营养物质藏于脑窍, 为脑所用, 则脑髓输布正常, 脑神清明。3) 指一种清纯状态, 即脉道清纯通利, 脑窍清灵无扰的正常状态。

1.3 “浊邪害清”与MCI密切相关

MCI归属中医学“健忘”“痴呆”范畴, 老年人多发, 病位在脑, 病性本虚标实, 病机分虚实两端, 脏腑虚衰, 精津气血亏虚, 清气、清阳不升, 脑髓失养为虚证; 实则气滞血瘀、痰湿浊毒不降, 上扰神窍, 神机失用, 如《血证论》记载:“又凡

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC2002504); 上海市科学技术委员会科研计划(19401935600); 上海市临床重点专科建设项目(shslczdk04901); 上海市科学技术委员会科技计划项目(20YF1446100); 上海市中医医院未来计划(2021年)传承人才项目(WLJH2021ZY-MZY022)

✉ 通讯作者: xujian0296@163.com

心有瘀血，亦令健忘”。“浊邪害清”与MCI密切相关，浊邪蓄积脉道、脑窍，清气不升，浊邪不降，破坏血脉清纯、脑神清灵状态，损害脑窍，导致MCI发生。

由此可见，MCI病机复杂，常规的中医辨证理论与单一的病理因素难以概括其病机，而“浊邪害清”理论内涵丰富，契合MCI核心病机，与疾病发生发展关系密切，能为其病机演变、治则治法提供新视角。故我们认为“浊邪害清”是MCI的核心病机。清气虚衰，精微不化，脑窍失养；浊邪内生，清升浊降失衡，上扰脑神；浊邪日久蕴毒，脑络闭阻，损伤脑窍，均可致脑失清纯灵动，认知功能下降。

2 “浊邪害清”是MCI的核心病机

MCI是一个连续的病理过程，在认知下降症状显现前，机体首先出现功能性损伤，随疾病进展逐渐发展成器质性损伤，这与“浊邪害清”层层递进之病变机理相类似。

2.1 发病基础：清气虚衰，精微不化

《医经原旨·忘》曰：“善忘，阳衰于上之兆。”年老者阳虚内寒，易致痰湿瘀血等浊邪生成，沉积于脑，日久神机失用，记忆力下降^[6]。祝谌予教授提出“气虚浊留”的概念，认为脾气虚衰，脾不散精，糖、脂、蛋白质、微量元素等饮食精微转输失常，化为浊邪，蓄积海马会引起认知功能下降^[7]。机体各项功能随衰老呈进行性减退，会引起多种病理改变，使神经元倾向于聚集功能失调的蛋白质和线粒体，损伤脑功能，导致MCI的发生^[8]。

综上，MCI初期，清气虚衰，精微不化，清窍失养，过量精微无力祛除，化为浊邪干扰脑神。此阶段多为无形之浊，故起病隐匿，仅有记忆力轻度下降症状，影像学检查无异常，实验室检查可表现为血压、血脂、血糖等指标异常或肠道菌群失衡，炎症因子、凋亡因子等水平增高，神经营养因子水平降低等。故MCI初起的始发因素为早期脏腑功能衰退、清气虚衰，精微化生转输无力蓄积为浊邪成为早期病理基础。

2.2 中心环节：浊邪内生，脑失清灵

《脉因证治·痼疽》云：“津液稠黏，为痰为饮，积久渗入脉中，血为之浊。”精微不化状态长存，内生湿、痰、瘀、脂、热等浊邪，留滞脉道、沉积脉壁则损伤脉络，脉道狭窄不利，进一步影响精微输布，浊邪更易留伏。《四圣心源·五官开窍》言：“清虚之极，神明出焉”，脑性清灵、清静，各类浊邪上蒙清窍，则脑失清灵，神识呆钝。

综上，MCI中后期有形浊邪胶结为患，病位渐

深，病情渐重。患者认知功能下降较前明显，可兼见睡眠障碍、情绪异常等症。现代研究表明，免疫激活、炎症、氧化应激、 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积、肠道菌群失衡会破坏血管内皮与血脑屏障，导致累积性脑损伤，引起认知障碍^[9-11]。磁共振成像(MRI)检查可显示脑沟脑回增宽、轻度脑萎缩、脑白质病变。浊邪参与MCI全过程，脑失清灵则是浊邪致MCI的具体表现。故认为浊邪内生，脑失清灵是MCI的中心环节。

2.3 病进之由：浊毒内蕴，清窍受损

正如《诸病源候论》言：“正谷不化反浊秽为毒”，《金匱要略心典》言：“毒，邪气蕴结不解之谓”，浊为毒之源，毒为浊之渐，浊邪性胶结黏滞，积聚日久易裹结为浊毒。王永炎院士^[12]提出“浊毒损伤脑络”理论，认为年老体虚髓减，浊毒痹阻脑络，则神机失用，记忆力下降。现代研究证明，不稳定的动脉粥样硬化斑块破裂，进入脑血管循环，会引发脑萎缩和多发梗死灶^[13]。

综上，MCI晚期浊毒沉积大脑，戕害脑窍，闭阻脑络，引起MCI急性发病或病情加重。临床表现为认知功能全域下降，严重时还可出现肢体偏瘫、失语等中风症状。MRI或单光子发射计算机断层成像(SPECT)检查可显示中度脑萎缩、脑白质病变、脑梗死灶或出血灶形成。正电子发射计算机断层显像(PET-CT)显示大脑顶、颞、额叶葡萄糖与氧化代谢下降明显、淀粉样蛋白沉积。浊毒氤氲，易诱发变证，若病位较深，变证丛生，进展为痴呆，则棘手难治。故认为浊毒内蕴是MCI进展的关键，清窍受损程度决定MCI进展为痴呆的概率。

3 基于“浊邪害清”论治MCI

“浊邪害清”理论可反映MCI循序渐进之病变机理，临证需基于“浊邪害清”这一核心病机，整体把握病证发展，动态辨析标本虚实之轻重缓急，分期论治，施以补虚培本、祛除浊邪、解毒化浊、升清降浊等治法。

3.1 补虚培本，攻补兼施

虚能生浊，本虚既是MCI的始动因素，也是化生浊邪的内因。单纯补益易闭门留寇，只重祛浊又有伤正之弊，临证当补虚祛浊兼施，长程管理，用药需补泻结合，常用补虚药、祛湿化痰药与活血化瘀药^[14]。

MCI初期清气虚衰，浊邪尚未成形，应予补虚为要，酌配化浊之品，增强脏腑气化，平衡精微输布，截断浊邪生成之源，临床常选用归脾汤、八珍

汤、十补丸、生慧汤、生气汤等方剂加减治疗。随 MCI 病程进展,有形浊邪内生胶结,本虚浊邪并重者,可采用健脾化浊、补肾化浊、温阳化浊、益气化浊等法攻补兼施,标本共治,使补虚绝其源,化浊祛其标,可选用地黄饮子、孔圣枕中丹、状元丸、薯蓣丸等补泻兼顾。

3.2 祛除浊邪,因势利导

MCI 中期,浊邪不祛,正气难复,浊邪混杂、脑窍清纯状态受损阶段,应以祛浊治标为要,及时阻断浊邪复合物的形成,减少浊邪对脑的损害,控制病情演变。各类型浊邪兼夹,治疗既要相互兼顾,又要有所侧重,可根据浊邪种类,因势利导,针对性采用芳香化浊、通腑泄浊、行瘀化浊、调气化浊、淡渗利湿泄浊、清热化痰祛浊等法,通过调节浊的生成、运化、输布来避免浊邪聚集,促进浊邪代谢排出。

吴塘在《温病条辨》中提出“芳香化秽浊而利诸窍”。石菖蒲、安息香、麝香等芳香开窍化浊类中药含挥发油成分,可用于全因性 MCI 的治疗,药理研究证实这类中药能够改善记忆障碍^[15]。血中浊邪清化,脉管方得通利,通窍逐瘀汤、血府逐瘀汤、桂枝茯苓丸尤善治疗血管性认知障碍,可化浊行瘀,恢复血液濡养之功。痰浊、痰热上蒙脑窍者,常用洗心汤、黄连温胆汤、涤痰汤等,取其理气化浊、清热化痰之功,适用于神经退行性 MCI 或 MCI 合并代谢障碍的治疗。肾虚髓减,气化不利,肾中浊气上犯脑窍致健忘者,常用淡渗利湿泄浊法治疗,如茯苓、泽泻可淡渗利湿,泄清窍浊邪自小便而出,与熟地黄、山萸肉合用,可解其滋腻之性,使滋肾养髓与通利浊邪并举,恢复神识清灵。六腑以通为用,腑闭浊阻者,可用大黄、枳实、厚朴等通腑泄浊,调畅气机,腑气通顺则脑窍开,神志清明,常用于治疗中风急性期认知障碍。《医经溯洄集·五郁论》云:“凡病之起也,多由乎郁,郁者,滞而不通之意。”气郁不行,浊邪始生,气郁质人群肝失疏泄,易影响认知功能,调气化浊法适用于气机郁滞明显的 MCI 患者,临床常用川芎、郁金、香附、通郁汤、逍遥丸等疏肝解郁方药改善气郁体质,纠正和延缓 MCI 进展^[16]。

3.3 解毒化浊,搜剔通路

MCI 晚期,浊邪久羁化毒,浊毒入络,脑络闭阻,脑窍受损。临床可根据浊毒损络的轻重用药,若毒邪尚轻,可用黄连、黄芩、栀子、豨莶草、玄参等清热解毒或凉血解毒,脑络闭阻不甚者可用桃

仁、红花、赤芍、川芎、鸡血藤等活血化瘀通络。久病浊毒重者,脑络闭阻严重,毒陷邪深,涩滞难除,非攻不克,可配合使用地龙、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣等虫类药。《本草经疏》记载虫类药“性走窜,善行而无处不到”,可搜剔入络,攻毒化浊,其功效符合浊毒的治疗原则^[17]。实验研究提示,虫类药可降血脂、抗血管内皮炎症、抗凝血、扩血管,具有预防动脉粥样硬化的作用^[18]。虫类药性峻力猛,或有小毒,临证要考虑患者体质与耐受能力,把握用量、用法及时间,适可而止,衰其大半而已。

3.4 升清降浊,把握中焦

《读医随笔·升降出入论》言:“则内伤之病,多病于升降,以升降主里也。”升降失衡,清浊相干,清窍濡养乏源,受浊邪扰动,神机失调,发为健忘。脾主升清,胃主降浊,为气机升降之枢纽,清升浊降周流正常,可抑制湿、脂、痰、瘀等浊邪蓄积。《本草通玄》曰:“土旺则清气善升,而精微上奉,浊气善降,而糟粕下输。”脾胃作为后天之本与转输枢纽,影响全身脏腑功能与精微输布,故把握中焦、升清降浊也是治疗 MCI 的关键。

升清降浊,三焦通利,气机畅通,既能补虚升清,升清阳之气,又能降浊阻之邪,脑窍清灵得养,神识灵动,则健忘自止^[19]。临床常选用健脾益胃、升清降浊类中药,如黄芪、党参、人参、白术、葛根善健脾益气升清,半夏、茯苓、泽泻、黄连善和胃降浊,柴胡、香附、郁金、川芎等疏肝理气之品可助中焦气机转枢,石菖蒲、远志两药味辛、苦,辛能宣窍升清,苦能燥湿降浊,是治疗健忘最常用的药对^[20]。此外,中焦健运,精微生化转输正常,脂浊、糖浊、瘀浊无法留滞血脉,可减少代谢性疾病、中风的发生。综上,把握中焦、升清降浊对于 MCI 的预防及各期治疗有积极意义。

4 结语

本文将“浊邪害清”作为 MCI 病因病机的高度概括,探讨性提出治则治法,能够指导 MCI 的防治,降低痴呆转化率,值得在 MCI 理论与临床研究中借鉴与推广。临床诊治可基于此构建新型辨证体系,如通过区分浊邪类型或辨别浊邪害清程度,对 MCI 进行更详细的辨证,以达到更佳的辨证论治效果。未来可以“浊邪害清”病理生理机制作为切入点,将证候要素与现代生物学指标、影像学结果结合起来,通过前瞻性、多中心临床研究评价药物治疗效。

参考文献

- [1] CHEN YX, LIANG N, LI XL, et al. Diagnosis and treatment for mild cognitive impairment; a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 719849. doi: 10.3389/fneur.2021.719849.
- [2] 史路平, 姚水洪, 王薇. 中国老年人群轻度认知障碍患病率及发展趋势的 Meta 分析 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(1): 109-114.
- [3] 温雅, 许永楷, 孙美灵, 等. 从“浊邪害清”论“湿热致中” [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(11): 987-991.
- [4] 宫润珍. 浊邪害清浅释 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2006, 8(5): 102.
- [5] 何伟. 构建中医浊邪理论体系框架的初步探讨 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(21): 1801-1803.
- [6] 王晋平, 吴林, 唐农, 等. 从阴阳本体结构探讨温阳化浊法对养生及抗衰老相关疾病的现实意义 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(2): 210-212.
- [7] 季春林, 郭蕾, 佟志, 等. 气虚浊留与浊病 [J]. *中国医药指南*, 2009, 7(18): 38-39.
- [8] MATTSON MP, ARUMUGAM TV. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1176-1199.
- [9] BAI T, YU S, FENG J. Advances in the role of endothelial cells in cerebral small vessel disease [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 861714. doi:10.3389/fneur.2022.861714.
- [10] LI J, LI M, GE Y, et al. β -amyloid protein induces mitophagy-dependent ferroptosis through the CD36/PINK/PARKIN pathway leading to blood-brain barrier destruction in Alzheimer's disease [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 69.
- [11] WANG H, ZHANG M, LI J, et al. Gut microbiota is causally associated with poststroke cognitive impairment through lipopolysaccharide and butyrate [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 76.
- [12] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(4): 176.
- [13] DEMPSEY RJ, VEMUGANTI R, VARGHESE T, et al. A review of carotid atherosclerosis and vascular cognitive decline: a new understanding of the keys to symptomatology [J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(2): 484-494.
- [14] 杨春, 李强, 李金波. 中医药治疗轻度认知障碍临床用药规律分析 [J]. *内蒙古中医药*, 2018, 37(2): 87-88.
- [15] 侯锡鸿, 张佩林, 王斯娴, 等. 芳香开窍中药对中枢神经系统疾病的治疗作用研究进展 [J]. *药学进展*, 2021, 45(5): 372-381.
- [16] 秦中朋, 詹向红. “气郁体质致轻度认知功能障碍”和“疏肝解郁法调体干预气郁质轻度认知功能障碍”的认知心理学研究可行性 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(5): 133-136.
- [17] 刘宇, 李斯, 刘时乔, 等. 王彦刚教授运用虫类药治疗脾胃病经验采菁 [J]. *福建中医药*, 2020, 51(6): 61-63, 75.
- [18] 李雯斌. 虫类中药抗动脉粥样硬化的作用机制概述 [J]. *浙江中医杂志*, 2017, 52(2): 154-155.
- [19] 刘红喜, 梁晓, 申伟, 等. 升清降浊理论在脑病中的临床运用 [J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(1): 54-57, 66.
- [20] 徐奚如, 张彪, 张静, 等. 基于数据挖掘的名老中医治疗健忘的用药规律探析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(20): 2217-2221.

Pathogenesis, Differentiation and Treatment of Mild Cognitive Impairment based on the Theory of “Turbid Pathogen Affecting Clearness”

LI Nana¹, ZHANG Ruiming², SHA Zhongwei¹, LI Ou¹, WANG Yuxia¹, XU Jian¹

1. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200071; 2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Linyi City, Shandong Province

ABSTRACT It is believed that the theory of “turbid pathogen affecting clearness” fits the pathological characteristics of mild cognitive impairment (MCI). Based on laboratory research and clinical practice, this paper explains the pathogenic evolution of MCI from multiple levels, and takes “turbid pathogen affecting clearness” as the core pathogenesis. It is proposed that the depletion of clear *qi* and the failure to transform into essence is the pathogenic basis of MCI, while internal generated turbid pathogen is the pathological product. When the disease is progressed, turbidity toxin is accumulated in the internal, thereby damaging the clearing orifices. According to this pathogenesis, the basic principle of treatment is supplementing deficiency and removing turbidity, and the core methods of supplementing deficiency and banking up the root, dispelling turbid pathogen, raising the clear and directing the turbid downward, resolving toxins and unblocking collaterals are recommended.

Keywords mild cognitive impairment; turbidity toxin; clearing orifices; turbid pathogen affecting clearness; tonifying deficiency; removing turbidity

(收稿日期: 2022-07-11; 修回日期: 2022-08-04)

[编辑: 贾维娜]