

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.23.007

老年冠心病合并认知障碍时空辨治思路及应用

惠稼祺^{1,2}, 漆仲文^{1,2}, 张月莹^{1,2}, 李彤^{1,2,3}, 徐凤芹^{1,2}✉

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091; 2. 国家中医药管理局病证结合防治血管衰老研究室; 3. 北京中医药大学研究生院

[摘要] 认为“心脑环路”为老年冠心病合并认知障碍共病基础。在心脑同治指导下, 基于老年冠心病合并认知障碍“虚-瘀-毒”病机演变的时间序贯特点, 从病机时相性和心脑同治空间多维性视角构建“病-证-期”的治疗策略。前期以肾虚脑空为本, 发作期以浊瘀脑伤为要, 进展期以毒邪脑损为变, 临床可通过补虚益肾以复络脉畅通, 祛瘀化浊以促血脉充沛, 解毒清心以安神益脑, 初步构建以空间维度辨病位、时间维度定病期的老年冠心病合并认知障碍的时空辨治思路, 以期为中心脑共病的中医时空辨证论治提供理论基础。

[关键词] 冠心病; 认知障碍; 老年人; 心脑同治

随着我国人口老龄化日益加剧, 多病共存成为老年人群中常见的现象, 同时患有两种或两种以上的疾病被称为“疾病群”, 而如何精准识别老年患者疾病群是提高临床疗效的关键问题^[1-2]。老年患者认知障碍呈阶段性发展, 严重者可逐步进展为痴呆^[3], 导致寿命缩短、生活质量降低。心血管疾病与认知障碍的发生发展密切相关。研究表明, 冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD, 简称冠心病) 患者认知能力下降的发生率明显高于一般人群, 文献报道可达 35%^[4] 或 53%^[5], 两者可见共同的危险因素, 如动脉粥样硬化、高血压病、糖尿病等^[6]。一项纳入 772 例患者的多中心研究^[7] 显示, 在 ≥65 岁的急性心肌梗死患者中, 合并中度或重度认知障碍的患者较认知功能正常的患者的一年死亡率更高。老年冠心病合并认知障碍具有起病隐匿、高龄多发、多病共存的特点^[8-9]。针对该疾病群, 本研究结合各医家文献及临床实践经验, 围绕老年冠心病合并认知障碍病机演变的时相性与“心脑环路”的空间多维性进行探讨, 提出老年冠心病合并认知障碍的时空

辨治思路。空间辨治强调从疾病的空间定位及人体生理结构的分布考虑, 强调老年冠心病合并认知障碍在心、脑的定位诊断, 以“心脑环路”为共病核心, 针对脏腑空间定位进行辨证论治; 时间序贯性强调老年冠心病合并认知障碍以“虚-瘀-毒”为核心病机, 主张心脑同治原则下的“病-证-期”治疗策略, 前期以肾虚脑空为本, 发作期以浊瘀脑伤为要, 进展期以毒邪脑损为变; 强调通过补虚益肾、祛瘀化浊、解毒清心的治疗方法, 改善老年冠心病合并认知障碍患者的典型症状, 延缓疾病进展, 为心脑共病疾病群的中医诊疗提供理论参考。

1 基于“心脑环路”从中医角度论老年冠心病合并认知障碍的空间多维特点

心和脑的空间定位早在《黄帝内经》中便有相关论述, 《灵枢·胀论》中记载“夫胸腹, 脏腑之郭也。膻中者, 心主之宫城也”, 表明心位于胸腔之中; 《灵枢·海论》曰: “脑为髓之海, 其输上在于其盖, 下在风府”, 说明脑上至头顶, 下至颈部。在空间辨治老年冠心病合并认知障碍时, 既要重视局部病变的空间定位, 也要考虑整体观在疾病发展中的应用。“心脑环路”学说^[10] 认为, 从空间维度而言, 心脏和大脑虽归属不同系统, 空间定位上亦属不同脏腑, 但从病理生理学角度看, 两者都有高血压、吸烟、血脂异常等共同的危险因素, 疾病的

基金项目: 中国中医科学院西苑医院提升中医药临床循证证据级别研究专项揭榜挂帅项目 (XYZX0204-04); 中国博士后科学基金项目 (2023M733915); 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄工程) 岐黄学者项目 (02045006)

✉ 通讯作者: Dr. xufengqin@outlook.com

发生发展受全身炎症、动脉粥样硬化和神经内分泌系统功能紊乱的影响。同时,心脏和大脑由多个生理和神经体液回路构建的复杂网络紧密相连^[11-12]。因此,在老年冠心病合并认知障碍中,冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变,随着时间进程血管腔内斑块硬化累积出现血管狭窄或闭塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死^[13],继而诱发冠心病,促进炎症介质释放,炎症介质通过血脑屏障进入中枢神经系统,引起神经炎症和血脑屏障渗漏,造成脑灌注不足和认知障碍的发生^[14]。中医理论中虽没有明确提出“心脑环路”这一现代术语,但有一些相关的理论和描述可被认为心与脑之间具有相互联系。《灵枢·本神》曰:“所以任物者谓之心,心有所忆谓之意,意之所存谓之志,因志而存变谓之思,因思而远慕谓之虑,因虑而处物谓之智”,强调了心在认知、思维等精神活动中的重要作用。

1.1 中医经络系统是“心脑环路”的沟通载体

冠心病归属于中医学“胸痹心痛”范畴,认知障碍归属于中医学“痴呆”“呆病”范畴。心与脑虽属不同脏腑,但在中医整体观念下,心脑共病,异病同治,经络空间定位,形成心脑沟通环路,调节神志活动。有研究认为心脑血管疾病属于脉络-血管系统病^[15],可以从中医整体观念认识心脑血管病变的共性规律。研究表明,神经系统和心血管系统之间存在复杂的相互作用,自主神经系统、边缘网络和肾素-血管紧张素-醛固酮系统都是影响心脑轴的重要因素^[11,16]。经络是人体气血运行、联系脏腑和体表及全身各部的通道,在人体体表和体内都有特定的循行路线,这与现代神经网络分布于全身、连接各个器官和组织,实现信息传递和调节功能有一定的相似性,如《灵枢·海论》所论“夫十二经脉者,内属于脏腑,外络于肢节”,说明经络像网络一样将人体的脏腑与四肢百骸紧密联系,神经网络也是将身体各部分的信息传递到中枢神经系统,并接受中枢的调控,从而维持身体的正常功能。因此,经络系统在“心脑环路”中发挥着重要作用。《灵枢·邪气脏腑病形》云:“十二经脉,三百六十五络,其血气皆上于面而走空窍”,认为人身十二经脉与相通的三百六十五络运行气血上达于头面,提示脑与全身经络相联系。《人镜言》云:“其脊中生髓,上至于脑。下至尾骶,其两旁附肋骨,每节两向皆有细络一道,内连腹中,与心肺系,五脏通”,可见络脉作为心脑联系的载体,是气血运行及脏腑间联系的通路,构成了“心脉-

脑络”的沟通途径,实现心脑之间的信息传递和营养代谢活动^[15]。经脉也是心脑沟通的纽带^[17]。《灵枢·经脉》云:“心手少阴之脉,起于心中,出属心系……从心系上挟咽,系目系”,可见心经连目系通于脑,足太阳膀胱经“属脑、络心”,督脉“入络脑……其少腹直上者,贯脐中央,上贯心”。以上都体现了中医经络系统在心脑互通中的沟通作用,在诊断心脑疾病时,空间辨治可以从中医角度分析心脑与脏腑经络的关系。现代医学认为心脑的直接交流主要通过交感神经系统和副交感神经系统两个途径,大脑皮层和皮层下的区域通过交感神经和副交感神经的流出控制心血管功能,调节心脏收缩、心率和血流量等^[10,18]。有研究^[19]发现,在脑卒中诱导的中枢自主神经网络发生结构和功能改变后,神经系统对心脏的调节失调,出现心肌坏死、微血管功能障碍、冠状动脉缺血和心律失常。还有研究通过功能性磁共振成像技术识别了Takotsubo综合征和高血压等几种心脑疾病下调节交感神经和副交感神经活动的大脑区域,证实了心脑之间具有连通性^[20-21]。因此,“心脑环路”以中医经络系统为沟通载体,通过复杂的神经网络系统,实现心脏与大脑两个不同器官之间生理病理的互扰串联。

1.2 血脉和利是“心脑环路”运行的基础

血脉和利是“心脑环路”运行的基础,《灵枢·平人绝谷》云:“血脉和利,精神乃居”,血循脉上行濡养于脑,是神志活动的重要基础条件,《素问·脉要精微论篇》中记载:“夫脉者,血之府也”,强调了脉是血液汇聚的所在。动脉通过多突触轴突连接直接与大脑关联。研究表明,血管和周围神经系统与免疫细胞之间存在多种相互作用^[22-23],动脉病变段外膜是周围神经系统实现远程信息传递的主要通道,其轴突末梢可以直接进入动脉外膜^[10]。而动脉发生的粥样硬化病变也是导致急性心脑血管事件发生的重要危险因素。因此,血管系统被认为是心脑之间的连接器^[11]。中医学认为,血脉受心的调控以濡养脑,其正常生理功能的发挥有赖于心的维持。《素问·五脏生成篇》云:“诸血者,皆属于心”,“脉为血之府”。《素问·阴阳应象大论篇》云:“心生血……在体为脉,在藏为心,在色为赤。”心主血脉,维持脉道通利,推动血液运行脉中,发挥对各脏腑的营养濡润作用,将营养物质输送至脑,使神志清明^[24],故血脉病变,心无所主,神机失用,影响心脏和大脑的生理功能,导致心脑血管事件的发生。研究^[25]表明,周围神

经系统通过神经免疫心血管界面可形成结构性动脉-脑回路,这是干预动脉粥样硬化病变的重要靶点,也是预防急性心脑血管事件发生的重要环节。《备急千金要方》指出:“头者,人神所注,气血精明三百六十五络上归头,头者,诸阳之会也”,故心脑血管以血脉相通,血的运行受心调控,脑得血养则有主宰神明功能^[26]。因此,血脉和利是实现心脑血管沟通的重要基础条件。

1.3 心脑血管互通为用,共主神志是“心脑血管环路”实质

心脑血管虽为不同器官,但神志活动由心脑血管共同调控,正如《医学衷中参西录》所云:“心脑血管息息相通,其神明自湛然长醒”。《素问·灵兰秘典论篇》云:“心者,君主之官,神明出焉”,提示心可以主宰五脏六腑、形体官窍等生命活动和意识、思维等精神活动。中医学对脑与神的关系亦有记载,《医林改错》云:“灵机记性在脑者,因饮食生气血,长肌肉,精汁之清者,化而为髓,由脊髓上行入脑,名曰脑髓”,提示人的思维意识、视觉、嗅觉、听觉等都由脑调控^[27]。《医学衷中参西录》言:“脑中为元神,心中为识神。元神者,藏于脑,无思无虑,自然虚灵也;识神者,发于心,有思有虑,灵而不虚也”,体现了中医心脑血管互通,共主神明的内涵,提示大脑可调控心血管系统的功能和代谢。心血管系统病变导致的神经炎症和脑灌注不足可能引起认知功能下降。有研究^[28]认为,心血管系统的神经指令起源于脑干的心血管神经元,通过分析特定的心血管神经元群之间传入和传出多突触轴突连接,发现它们通过各种受体接收外部和内部环境的连续信息,包括视觉、嗅觉、听觉、触觉、运动感觉等。另外,大脑运动皮层、内侧前额叶皮层、延髓以及心室等周围器官的其他区域产生的冲动也会调控心血管神经元,参与控制有意识和潜意识行为、情绪和动机活动。心脑血管互通,神经元活动会引起血流的变化,引发血管反应,同时反过来调节神经活动^[29]。在病理方面,心脑血管互通为用还表现在心脑血管疾病之间存在双向的病理反馈^[27]。冠心病冠状动脉发生狭窄或闭塞时,心肌细胞缺血缺氧,大量心肌细胞坏死后,心脏舒缩功能下降,心输出量减少,继发大脑缺血缺氧,脑灌注不足,影响大脑功能,进而导致学习记忆能力受损、执行功能及运动能力下降,合并认知障碍的发生^[14];而脑血管疾病的发生,又进一步加重心血管疾病的进展^[19]。正如《重订广温病论》所言:“盖以脑为元神之府,心为藏神之脏,心之神明,所得乎脑而

虚灵不昧,开智识而省人事,具众理而应万机”,可见从脑达于心,由心发于外,心脑血管互通为用,共主神志^[30]。

2 基于时空观的老年冠心病合并认知障碍治疗策略

时空辨治主要从空间多维性和时间序贯性两个维度来判定疾病的发展阶段^[31]。研究表明,“虚-瘀-毒”是冠心病和认知障碍心脑血管疾病发生的共同病机基础^[32-33]。对于老年患者而言,随着年龄增加,年迈体虚、久病耗损,肾精亏损。《类经图翼》曰:“肾脏者,主先天真一之气……以为一身生化之原也。”因此,肾虚为老年患者多病的基础病机,前期以肾虚为本,发作期久病多瘀,常夹虚夹瘀,以浊瘀脑伤为主,进展期浊瘀日久,酿生为毒,瘀毒损伤脑络,“虚-瘀-毒”多证共存。基于“心脑血管环路”学说,从空间维度立病位,以时间为轴定病期,制定老年冠心病合并认知障碍“病-证-期”治疗策略,实现对老年心脑血管共病“疾病群”的精准治疗。

2.1 前期——肾虚脑空为本,补虚益肾、益智复元以复络脉畅通

老年冠心病合并认知障碍的发生与年迈体虚、久病耗损相关。老年人群气血阴阳虚衰,脏腑精血亏虚,在前期主要以肾虚脑空为本,本虚标实。对于老年冠心病而言,心肾关系密切,肾阴亏虚,肾水不能上济于心,心阳无以制约,导致心火偏亢,心阴耗伤;心火不降,不能温煦肾水,肾阳虚衰;肾精亏损,心血失荣,心脉失于濡养,正如《医方集解·补养之剂》所云:“人之精与志,皆藏于肾,肾精不足则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也”。《灵枢·海论》曰:“脑为髓之海。”对于老年认知障碍而言,肾与脑紧密相关,肾生髓通脑。肾虚则脑空,《本草备要》云:“人之记性,皆在脑中。小儿善忘,脑未满也;老人健忘者,脑渐空也”,故老年人肾精不足,髓海空虚,脑失所养,常表现为智力减退、记忆力下降、神情呆钝等,同时伴有腰酸骨软、倦怠乏力等肾虚表现。衰老是心脑血管疾病发生的重要风险因素,与脑灌注不足密切相关^[34]。研究^[35]表明,血管源性脑白质病变是老年人认知能力下降和步态障碍的重要原因,其为一种与年龄相关的神经退行性疾病,常见于衰老及心脑血管疾病,通常伴随着少突神经胶质细胞的凋亡。因此,老年冠心病合并认知障碍的发生发展与衰老相关,以肾虚为本,心脑血管同病。

精准识别老年冠心病合并认知障碍的早期表现, 尽早干预, 对于延缓病情进展具有重要意义。老年冠心病合并认知障碍前期以肾虚脑空为本, 该阶段冠心病处于稳定期, 临床表现以记忆力下降为主, 病情程度较轻, 起病隐匿, 早期治疗当补虚益肾、益智复元, 以复络脉畅通。研究^[36]表明, 含有何首乌、益智仁、远志、黄芪等具有补益肾精、安神益智中药的首乌益智方可以提高无痴呆型血管性认知障碍患者的认知功能和日常生活能力, 延缓乃至阻断疾病向痴呆进展。有研究^[37]分析了近 20 年治疗血管性认知障碍的中药, 组方思路以何首乌、熟地黄、人参、黄芪等补肾填精益气为基础治疗, 辅以丹参、川芎、三七、水蛭活血通络, 石菖蒲、远志开窍醒神等。在老年冠心病合并认知障碍的前期, 补虚益肾为心脑血管同治治疗的切入点, 组方结合心脑血管共病的空间性及整体观, 适当应用具有心脑血管同治功效的中药。例如, 枸杞子入肾、肝经, 具有滋补肝肾、凉血止血的功效, 可用于心脑血管共病的前期基础治疗。研究^[38]表明, 枸杞子具有抗氧化、抗炎及神经保护等作用, 其主要活性成分枸杞多酚可以逆转过氧化氢诱导的 PC12 细胞神经毒性, 抑制细胞凋亡, 改善心脏和大脑的功能。人参归脾、肺、心、肾经, 具有大补元气、安神益智的功用, 共奏心脑血管同治的疗效。人参活性成分人参皂苷 Rg₁ 可以显著改善淀粉样蛋白前体蛋白基因/早老素 1 基因双转基因模型小鼠的认知功能, 抑制神经元凋亡, 减轻炎症反应^[39], 并且可以抑制冠心病模型大鼠心肌细胞凋亡, 发挥心肌保护作用^[40]。基于心脑血管同治理论创立的清脑益智方^[41], 方中以人参为君药, 大补元气、安神益智, 并配伍丹参、黄连、麦冬、莲子心、浙贝母、石菖蒲和冰片, 可以激活脑微血管内皮细胞中单磷酸腺苷激活蛋白激酶/内皮型一氧化氮合酶信号通路, 促进一氧化氮合成, 舒张脑微血管; 同时激活心肌细胞中单磷酸腺苷激活蛋白激酶信号通路而增加三磷酸腺苷含量, 改善心功能, 实现心脑血管同治。以上论述可见, 补虚益肾、益智复元有利于恢复心功能, 延缓动脉粥样硬化进展, 对于保护神经及脑组织发挥着重要作用, 是老年冠心病合并认知障碍前期的有效治法。

2.2 发作期——浊瘀脑伤为要, 祛瘀化浊、行血通脉以促血脉充沛

老年冠心病合并认知障碍患者久病多虚, 久病多瘀, 发作期常夹虚夹瘀, 以浊瘀脑伤为要。《血

证论》云: “又凡心有瘀血, 亦令健忘……血在上则浊蔽而不明矣。凡失血家猝得健忘者, 每有瘀血。” 年老久病及七情内伤等因素都会导致痰、瘀等实邪阻滞脑络。年老气虚, 无力推动血行, 血行阻滞; 情志失调, 气机不畅, 气滞血瘀; 久病耗损, 饮食不节, 脾胃运化受损, 痰湿内阻, 清窍不利, 均可致浊瘀阻滞脑络。老年冠心病合并认知障碍所得之“浊瘀”并非单纯血瘀, 而是由多种病理因素胶结而成, 包括气滞、痰凝、湿阻、血瘀等^[42]。老年人体质虚实夹杂, 合并疾病较多, 疾病群的存在导致老年人的机体状态受到多种病理因素的影响。浊瘀阻滞心脑, “心脑环路” 脉络不通, 心神失养, 脑窍不利, 神明受扰。老年冠心病合并认知障碍发作期除了记忆力、思维能力等认知功能下降外, 通常伴随人格和行为的异常改变, 起病较为隐匿^[43]。

因此, 老年冠心病合并认知障碍发作期临证应重视长病程、共病群的复杂情况, 警惕病情的进展和变化。随着疾病进展, 老年冠心病合并认知障碍发作期以浊瘀脑伤为要, 常见虚实夹杂证, 肾虚与浊瘀胶结重叠, 以浊瘀为主, 脑络受损, 认知功能障碍较前加重, 心功能较前降低, 尚具备一般日常生活能力。此阶段当以祛瘀化浊、行血通脉为法, 以促血脉充沛。中药复方补阳还五汤具有补气活血通络的功效, 方中气药与血药并用, 重用黄芪, 佐以当归尾、川芎、赤芍、桃仁、红花等化瘀药, 针对老年冠心病合并认知障碍发作期“因虚致瘀, 夹虚夹瘀”之病机, 具有心脑血管同治之效。研究^[44]表明, 补阳还五汤联合常规治疗可以改善气虚血瘀型脑梗死患者的神经功能, 降低 N 末端 B 型钠尿肽前体及炎症反应, 促进脑血流循环。常用的活血祛瘀化浊药如丹参、当归尾、川芎、赤芍、红花、远志、王不留行、地龙等, 开瘀滞之脉, 行浊郁之血, 有助于改善脑组织缺血缺氧, 恢复脑灌注, 修复神经细胞, 保护脑组织, 使神机运转得以恢复。丹参具有祛瘀通经、清心除烦之效, 有心脑血管同治之功。研究表明, 丹参酮 II A 磺酸钠可以改善卒中后认知障碍患者的认知、记忆功能, 提高生活能力, 降低血清炎症因子水平, 具有抗氧化应激的作用^[45], 还可以调节冠心病患者人趋化因子 C-X3-C-基元配体 1、内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制因子表达水平, 改善其血管内皮功能^[46]。因此, 老年冠心病合并认知障碍发作期应重视浊瘀, 兼顾肾

虚，非独用活血化瘀或益气补虚之所宜，重用祛瘀化浊，佐以补气，气旺血行，瘀消络通。

2.3 进展期——毒邪脑损为变，解毒清心、通心益脑以安神明

陈可冀院士提出的“瘀毒致病”的急性心血管事件病机观^[42]以及王永炎院士提出的“毒损脑络”的脑病病机观^[47]，均与毒邪密切相关。老年冠心病合并认知障碍进展期以毒邪脑损为变，瘀毒是动脉硬化性疾病及急性心脑血管事件进展的主要病机^[42]。老年冠心病合并认知障碍浊瘀日久，酿生为毒，瘀毒互结阻于脉络，心脉痹阻，胸痹再发；瘀毒损窍，清窍失养，神志异常，痴呆加重。老年冠心病合并认知障碍在进展期通常正虚毒盛，机体处于正气虚和邪气盛的状态，智能缺损较前加重，或起病突然，病情阶梯样加重，临床可表现为无欲无语、不识人物、神呆遗尿、躁扰不宁甚则狂越或谵语妄言。心脑血管共病的各种病理机制最终产生的细胞毒性、神经毒性与中医学毒邪致病具有共通性^[48]。研究表明，老年人的衰老通常伴随不断进展的全身性炎症，老年人脑中的神经母细胞衰老增强了自然杀伤细胞的细胞毒性，导致神经功能受损和认知障碍^[49]。神经毒性的产生与 β -淀粉样蛋白、过度磷酸化Tau蛋白均相关，两者共同损害线粒体膜电位，进一步增加细胞内活性氧的积累，最终导致神经退行性病变^[50]。

因此，在老年冠心病合并认知障碍的进展期阶段要兼顾老年人极盛极虚的两端状态，在强调毒邪致损的同时，也不可忽视肾虚、浊瘀等多个病理因素的共同影响。老年冠心病合并认知障碍进展期以毒邪脑损为变，正虚邪极，营卫失和，卫气壅滞，浊瘀日久，毒邪致变，侵袭脑络，神机失用，患者智能丧失，行为失控，日常生活能力不能自理，易并发急性心脑血管事件，如急性心肌梗死、脑出血等，治疗当解毒清心、通心益脑以安神明。临证可用黄连解毒汤治疗，其具有泻火解毒之效，方中黄连为君，可入上焦清泻心火，并佐以黄芩、黄柏、栀子苦寒直折，共解三焦之毒。有研究^[51-53]证实，黄连解毒汤可改善阿尔茨海默病模型小鼠的学习记忆能力，延缓海马神经细胞的退变，降低 β -淀粉样前体蛋白基因的表达。另有研究^[54]发现，黄连解毒汤通过抑制磷脂酰肌醇3激酶和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路增加自噬改善动脉粥样硬化，有利于防止心脑血管急性事件的发生。此外，临床还常

用分心木、莲子心等解毒清心。老年冠心病合并认知障碍共病病机复杂，临床表现多样，因此临证治疗须结合老年人特点，在选用解毒清心、通心益脑等峻烈药时，要兼顾老年人“虚、衰、弱”的特质，谨慎用药，斟酌用量，标本兼顾。

3 结语

综上所述，冠心病合并认知障碍是老年人常见的共病群，在“心脑血管环路”学说的认识下，老年冠心病合并认知障碍疾病的演变实质是时空特征的内在体现，基于“虚-瘀-毒”病机进展的时间序贯特点^[55]，以时间思维的视角构建了老年冠心病合并认知障碍“病-证-期”的治疗策略，前期以肾虚脑空为本，发作期以浊瘀脑伤为要，进展期以毒邪脑损为变。同时将空间多维性作为治疗的切入点，从疾病的空间定位、人体生理结构的分布和药物作用的空间靶向性进行考虑，治疗以肾虚为本，心脑血管同治，补虚益肾以复络脉畅通，祛瘀化浊以促血脉充沛，解毒清心以安神益脑，初步构建从空间维度辨病位，时间维度定病期的老年冠心病合并认知障碍的时空辨治思路。未来可依托空间多组学技术明确心脑血管组织微环境的时空异质性变化，构建心脑血管共病疾病群的空间可视化辨治模型，借助临床和基础研究，进一步解读心脑血管同治的中医时空观内涵，以期进行有效地以“病-证-期”为核心的时间序贯性精准治疗。

参考文献

- [1] WHITTY CJM, MACEWEN C, GODDARD A, et al. Rising to the challenge of multimorbidity [J]. BMJ, 2020, 368:l6964. doi: 10.1136/bmj.l6964.
- [2] FANG EF, SCHEIBYE-KNUDSEN M, JAHN HJ, et al. A research agenda for aging in China in the 21st century [J]. Ageing Res Rev, 2015, 24(Pt B):197-205.
- [3] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12):e661-e671.
- [4] HOGUE CW JR, HERSHEY T, DIXON D, et al. Preexisting cognitive impairment in women before cardiac surgery and its relationship with C-reactive protein concentrations [J]. Anesth Analg, 2006, 102(6):1602-1608.
- [5] NEWMAN MF, KIRCHNER JL, PHILLIPS-BUTE B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery [J]. N Engl J Med,

- 2001, 344(6):395-402.
- [6] ABETE P, DELLA-MORTE D, GARGIULO G, et al. Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis [J]. Ageing Res Rev, 2014, 18: 41-52. doi: 10.1016/j.arr.2014.07.003.
- [7] GHARACHOLOUR SM, REID KJ, ARNOLD SV, et al. Cognitive impairment and outcomes in older adult survivors of acute myocardial infarction: findings from the translational research investigating underlying disparities in acute myocardial infarction patients' health status registry [J]. Am Heart J, 2011, 162(5):860-869, e1.
- [8] CHU X, WU P, YAN H, et al. Comparison of brain microstructure alterations on diffusion kurtosis imaging among Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and cognitively normal individuals [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:919143. doi: 10.3389/fnagi.2022.919143.
- [9] DECKERS K, SCHIEVINK SHJ, RODRIQUEZ MMF, et al. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(9):e0184244.
- [10] MOHANTA SK, YIN C, WEBER C, et al. Cardiovascular brain circuits [J]. Circ Res, 2023, 132(11):1546-1565.
- [11] ROSSI A, MIKAIL N, BENGS S, et al. Heart-brain interactions in cardiac and brain diseases: why sex matters [J]. Eur Heart J, 2022, 43(39):3971-3980.
- [12] 张健. 基于“血脉理论”指导心脑合病的病因病机及辨证论治[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2011.
- [13] 徐凤芹, 刘玥. 实用中西医结合老年病学[M]. 北京:科学出版社, 2023: 207, 294.
- [14] CHANG H, CHEN E, ZHU T, et al. Communication regarding the myocardial ischemia/reperfusion and cognitive impairment: a narrative literature review [J]. J Alzheimers Dis, 2024, 97(4):1545-1570.
- [15] 韩宁. “心脑同治”学说及益气心脑宁治疗脑梗塞合并冠心病心绞痛的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2006.
- [16] TAHSILI-FAHADAN P, GEOCADIN RG. Heart-brain axis: effects of neurologic injury on cardiovascular function [J]. Circ Res, 2017, 120(3):559-572.
- [17] 王诗怡, 夏云, 娄必丹. 娄必丹基于“心脑同治”治疗 ASD 认知障碍的选穴思路[J]. 河南中医, 2024, 44(5): 710-713.
- [18] DART AM, DU XJ, KINGWELL BA. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system [J]. Cardiovasc Res, 2002, 53(3):678-687.
- [19] SCHEITZ JF, NOLTE CH, DOEHNER W, et al. Stroke-heart syndrome: clinical presentation and underlying mechanisms [J]. Lancet Neurol, 2018, 17(12):1109-1120.
- [20] MACEFIELD VG, HENDERSON LA. Identification of the human sympathetic connectome involved in blood pressure regulation [J]. Neuroimage, 2019, 202:116119. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116119.
- [21] HIESTAND T, HÄNGGI J, KLEIN C, et al. Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(7): 809-811.
- [22] CARMELIETP, TESSIER-LAVIGNE M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring [J]. Nature, 2005, 436(7048):193-200.
- [23] WÄLCHLI T, WACKER A, FREI K, et al. Wiring the vascular network with neural cues: a CNS perspective [J]. Neuron, 2015, 87(2):271-296.
- [24] 姚谦, 敖明章. 中医藏象“心”与心-脑关系的现代解析和改革探求[J]. 科技视界, 2016(13):5-7.
- [25] MOHANTA SK, WEBER C, YIN C, et al. The dawn has come for new therapeutics to treat atherosclerosis: targeting neuroimmune cardiovascular interfaces in artery brain circuits [J]. Clin Transl Med, 2022, 12(9):e1040.
- [26] 孙寒梅, 李肖亮, 陈东英, 等. “脑心同治”理论之中西医结合考辨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(22):3383-3386.
- [27] 万海同. 论缺血性心脑血管病的心脑互损病变与脑心同治的中医整体辨治观[J]. 中医杂志, 2022, 63(23): 2223-2226.
- [28] SZCZEPANSKA-SADOWSKA E, CUDNOCH-JEDRZEJEWSKA A, UFNAL M, et al. Brain and cardiovascular diseases: common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases [J]. J Physiol Pharmacol, 2010, 61(5):509-521.
- [29] JAMMAL SL, BITZENHOFER SH, HANGANU-OPATZ IL, et al. Blood pressure pulsations modulate central neuronal activity via mechanosensitive ion channels [J]. Science, 2024, 383(6682):eadk8511.
- [30] 季帅, 张军平, 吕仕超, 等. 基于心脑同治学说探讨冰片的临床运用[J]. 中医杂志, 2013, 54(2):114-116.
- [31] 张龙飞, 赖恒周, 付西, 等. 气血津液视域下肺结节立体化辨证体系的构建[J]. 中医杂志, 2024, 65(2): 144-148.
- [32] 郭刚. 基于“虚-瘀-毒”病机基础中药复方治疗冠心病不稳定性心绞痛的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2011.

- [33]李浩,姚明江. 浅谈中医“虚”、“瘀”、“浊”、“毒”与轻度认知障碍发病的关系[J]. 中国中医药信息杂志, 2006,13(11):4-5.
- [34]RUNDEK T, TOLEA M, ARIKO T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI) [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(1):68-88.
- [35]TOMIMOTO H, IHARA M, WAKITA H, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces white matter lesions and loss of oligodendroglia with DNA fragmentation in the rat [J]. *Acta Neuropathol*, 2003, 106(6):527-534.
- [36]邵聪. 首乌益智方治疗无痴呆型血管性认知障碍肾虚血瘀证的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2015.
- [37]李翔宇,黄幸,常静玲. 基于国家专利的中药复方干预血管性认知障碍的数据挖掘研究[J]. 世界中西医结合杂志,2023,18(8):1547-1552,1574.
- [38]GAO H, YUAN X, WANG Z, et al. Profiles and neuroprotective effects of *Lycium ruthenicum* polyphenols against oxidative stress-induced cytotoxicity in PC12 cells [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(1):e13112.
- [39]刘琳,张凯,何勖,等. 人参皂苷 Rg1 对阿尔茨海默病转基因小鼠的神经保护作用[J]. 中草药,2020,51(5):1264-1272.
- [40]郭施勉,楚英杰. 人参皂苷 Rg1 对冠心病大鼠心肌细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(23):4054-4059.
- [41]魏宝钰. 基于 AMPK 信号通路探讨清脑益智方“心脑血管同治”改善脑血流量治疗血管性痴呆的作用机制[D]. 天津:天津中医药大学,2022.
- [42]李敏,张萍,李思铭,等. 陈可冀院士治疗老年痴呆的临床经验[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(2):254-256.
- [43]解恒革,解子怡. 痴呆患者护理过程中的抗拒行为及应对策略[J]. 中国护理管理,2023,23(9):1281-1286.
- [44]陈海兰,张湛,王强,等. 补阳还五汤对气虚血瘀型脑梗死患者炎症反应、神经细胞损伤及脑血流循环的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2023,25(4):15-18.
- [45]杨恒,张晶,罗明建,等. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合奥拉西坦对卒中后认知障碍患者认知功能、血清炎症因子和氧化应激指标的影响[J]. 药物评价研究,2021,44(7):1478-1482.
- [46]罗晓利,蒯丽媛,孙敏. 丹参酮 II A 磺酸钠联合曲美他嗪治疗冠心病心绞痛的效果及对患者血管内皮功能、CX3CL1、Vaspin 表达水平的影响[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(17):66-69.
- [47]张锦,张允岭,郭蓉娟,等. 从“毒损脑络”到“毒损络脉”的理论探讨[J]. 北京中医药,2013,32(7):483-486.
- [48]田雨沐,潘菊华. 基于“热毒理论”探讨“血热”“热毒”病机在中风急性期的演变规律[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(8):108-112.
- [49]JIN WN, SHI K, HE W, et al. Neuroblast senescence in the aged brain augments natural killer cell cytotoxicity leading to impaired neurogenesis and cognition [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(1):61-73.
- [50]KORNELIUS E, LIN CL, CHANG HH, et al. DPP-4 inhibitor linagliptin attenuates A β -induced cytotoxicity through activation of AMPK in neuronal cells [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(7):549-557.
- [51]邱昕,陈国华,汪毅,等. 黄连解毒汤对 APP/PS1 双转基因阿尔茨海默病小鼠自由基代谢及海马区病理形态学影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(10):1379-1382.
- [52]陈国华,梅瑰,邱昕,等. 黄连解毒汤对 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠脑组织 IL-6、IL-1 β 水平及 SP、NFTs 数量的干预作用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2011,18(5):352-356.
- [53]邱昕,吴磊彬,陈国华,等. 黄连解毒汤对慢性束缚应激刺激联合 D-半乳糖致拟阿尔茨海默病小鼠行为学和神经递质的影响[J]. 内科急危重症杂志,2014,20(1):48-50.
- [54]李俊龙. 热毒型冠心病患者用药规律研究与基于自噬的黄连解毒汤干预 AS 机制[D]. 广州:广州中医药大学,2020.
- [55]漆仲文,严志鹏,施琦,等. 慢病防治中的中医药序贯理念[J]. 中医杂志,2022,63(8):730-733.

Exploring the Spatiotemporal Discrimination Thinking and Application for Cognitive Impairment in Elderly Coronary Heart Disease

HUI Jiaqi^{1,2}, QI Zhongwen^{1,2}, ZHANG Yueying^{1,2}, LI Tong^{1,2,3}, XU Fengqin^{1,2}

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. Laboratory of Combining Diseases and Evidence to Prevent Vascular Aging, National Administration of Traditional Chinese Medicine; 3. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT With increasing aging, cognitive impairment in elderly coronary heart disease is a "disease group" with high morbidity and mortality in the senior population, which seriously affects the health and quality of life of the elderly. This paper takes the "cardio-cerebral circuit" as the basis of co-morbidity, and under the guidance of the

cardio-cerebral homoeopathy, based on the temporal sequential characteristics of the evolution of the disease mechanism of cognitive impairment in elderly coronary heart disease, we construct a "disease-syndrome-phase" prevention and treatment strategy based on the time-sequential characteristics of the pathogenesis of the disease mechanism of "deficiency-blood stasis-toxicity", from the perspective of pathogenicity of the disease mechanism in time-phase and the spatial multidimensionality of cardio-cerebral homoeopathy. The prevention and treatment strategy of the "disease-syndrome-phase" is constructed from the perspective of the temporal phase of the disease mechanism and the multidimensionality of the space of cardio-cerebral homoeopathy. In the earlier stage, "kidney deficiency and brain emptiness are the foundation", in the attack stage, "turbid stasis and brain injury are the key", and in the progression stage, "toxicity and brain damage are the changes". It is emphasized that replenishing the deficiency and benefiting the kidneys to restore the smooth flow of collaterals, eliminating blood stasis and removing turbidity to promote the enrichment of blood, and detoxifying and clearing the heart to tranquilize the spirit and benefit the brain, the spatio-temporal thinking of cognitive impairment of coronary heart disease in the elderly is initially constructed with the spatial dimension to identify the location of the disease, and the temporal dimension to determine the stage of the disease, which will provide a theoretical basis for the spatiotemporal diagnostic and treatments for the heart and brain comorbidities of TCM.

Keywords coronary heart disease; cognitive impairment; elderly; cardio-cerebral homoeopathy

(收稿日期: 2024-04-20; 修回日期: 2024-08-14)

[编辑: 焦 爽]

(上接第 2407 页)

- [10] 龙如章, 胡怀忠, 唐孝达, 等. 六味地黄丸治疗变态反应性鼻炎疗效观察[J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(11): 691-692.
- [11] 刘叙仪, 庞玉滨, 赵玉亮, 等. 六味地黄丸或金匱肾气丸辅助治疗小细胞肺癌的疗效观察—附六味地黄汤及金匱肾气汤对小鼠免疫功能的影响[J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(2): 720-722, 708.
- [12] 方鉴, 张永祥, 茹祥斌, 等. 六味地黄汤对佐剂性关节

炎大鼠脾脏细胞表达细胞因子的影响[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(2): 128-131.

- [13] 曾静, 吕品, 黄梦文, 等. 基于伏邪理论探讨过敏性鼻炎的临床辨治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(11): 1872-1874.
- [14] 张华敏, 曹洪欣, 蔡秋杰. 曹洪欣运用经方清空汤治疗慢性鼻炎案举隅[J]. 国际中医中药杂志, 2020, 42(8): 793-795.

Professor CAO Hongxin's Experience in Syndrome Differentiation and Treatment of Allergic Rhinitis

FAN Yipin, QU Songlin, Zhang Huamin

China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700

ABSTRACT To summarize the experience of Professor CAO Hongxin in syndrome differentiation and treatment of allergic rhinitis. Based on the clinical and pathological characteristics of allergic rhinitis, it is believed that its main pathogenesis is *zang-fu* organs deficiency or retention of latent pathogens, and affected by external pathogens, resulting in a decrease in the body's adaptability to the external environment, so the body showed as healthy *qi* deficiency and pathogenic *qi* excess, accumulation of pathogens in the nasal cavity, and unfavorable clearing of the cavity, leading to allergic rhinitis. In clinic, it is often divided into three syndromes for treatment: deficiency of lung and spleen *qi*, and disharmony between *ying* and *wei qi*; kidney deficiency and lung heat, and wind pathogen invading the lungs; liver and gallbladder stagnation and heat, and wind pathogen attacking the exterior. The prescriptions were recommended to apply *Yupingfeng Powder* (玉屏风散) plus *Guizhi Decoction* (桂枝汤), self-prescribed *Jingfang Guishao Dihuang Decoction* (荆防桂芍地黄汤), and modified *Qingkong Decoction* (清空汤), respectively.

Keywords allergic rhinitis; experience of famous doctors; CAO Hongxin

(收稿日期: 2024-03-14; 修回日期: 2024-07-30)

[编辑: 果 彤, 贾维娜]