

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.02.014

• 学术探讨 •

从痰瘀互结论治血管性认知功能障碍*

吴俊睿¹ 明淑萍^{1,2△} 柯珂¹ 曹煜¹

¹湖北中医药大学第一临床学院,武汉 430065

²湖北省中医院脑病科,武汉 430061

关键词 血管性认知功能障碍;痰浊;瘀血;痰瘀互结

中图分类号 R256.21;R249

文献标志码 A

血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指由血管性危险因素或者脑血管病变导致的从轻度认知障碍到痴呆的一组综合征。按照病情程度不同, VCI 可分为非痴呆型血管性认知功能障碍(VCI not dementia, VCIND)和血管性痴呆(vascular dementia, VD)^[1]。随着老龄化社会的到来, VCI 患病率逐渐增高^[2], VCI 患者认知功能、日常生活能力的下降以及精神行为的改变,可严重影响患者及家属生活,给家庭和社会带来沉重负担。中医学对此病有独到见解,在中医古籍中虽无本病病名,但依据其症候特点, VCIND 可归于中医学“善忘”等范畴, VD 可归属于“痴呆”“呆病”等范畴。中医学认为,人体的记忆、思维、情志皆为脑所主,故本病病位在脑;脑为元神之府,五脏藏神,故本病与五脏皆相关。气血津液的顺利化生输布有赖于五脏的协调运转,五脏功能不协调会导致痰浊瘀血的生成,从而影响脑神功能,导致 VCI 的发生。“痰浊”“瘀血”为本病发病的重要一环,痰浊、瘀血相互搏结,阻滞脑络,共同影响神明发挥作用。本文将分别从“痰浊”“瘀血”“痰瘀互结”角度分析 VCI 的病因病机,同时剖析“痰浊”“瘀血”“痰瘀互结”的现代生物学基础,探讨“涤痰祛瘀”治法对 VCI 的作用机制及效果,为临床辨证论治提供更多的依据。

1 痰浊

痰浊为机体津液运行输布障碍而在体内异常聚集形成的较为稠厚的代谢产物,同时也是各种疾病的致病因素。痰浊与 VCI 的发生发展息息相关,古代众多医家认识到痰浊是痴呆的致病因素,例如陈士铎有

言“痰气最盛,呆气最深”。明代方隅指出:“有问事不知首尾,作事忽略而不记者,此因痰迷心窍也”。痰浊的异常生成主要与肺、脾、肾三脏有关,肺的通调水道、脾的运化水液、肾的气化功能失常,则津液郁滞并失于蒸化而成痰浊。痰为阴邪,易于阻遏阳气,清阳不展,影响神明发挥作用。痰浊上扰,蒙蔽脑窍,则可见善忘痴呆,同时可兼见头重如裹、舌苔白腻、脉滑等症候。痰性黏滞,使得病情缠绵,病程较长,且难以转复。对于 VCI 的中医治法,可以治痰为切入点,此所谓“治呆之奇法,治痰即治呆也”。陈士铎创立洗心汤、转呆汤等方以开郁逐痰而治呆,方隅给出牛黄清心丸和芩连二陈汤以导痰开窍而治呆。罗玮等^[3]临床研究表明,具有涤痰开窍作用的加味涤痰汤对 VCI 疗效显著,可显著提高 VCI 患者学习、记忆、生活能力,从而进一步证实了痰浊是 VCI 发病的重要因素之一以及涤痰法对于 VCI 的有效性。

从现代分子生物学角度而言,中医学中的“痰浊”与血脂、炎症因子等关系密切。中医称血脂为膏浊,膏浊可由痰浊而化,两者皆因脾失健运、水谷精微运化输布障碍而异常聚集所致^[4]。甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)是临床中最为关注的血脂指标。程哲等^[5]研究证实, VCI 患者 LDL-C、TG、TC 水平有不同程度的升高,提示其存在明显的脂质代谢紊乱,且紊乱程度与认知水平受损相关。祛痰法是治疗高脂血症的重要法则^[6],高脂血症为 VCI 的独立危险因素,故我们可以通过祛痰泄浊来促进脂质代谢、干预高脂血症,从而预防 VCI 的发生或减缓 VCI 病情的发展。炎症因子可激活免疫细胞,引发机体免疫应答,参与各种炎症反应,但过度的炎症反应可破坏组织结构,造成

* 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(No. 2019YFC1708502)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: msp812@163.com

器官功能受损。有研究^[7]表明,与其他证型相比,痰浊阻窍型 VCI 患者炎症因子水平最高,说明“痰浊”与炎症因子有较强的相关性。核因子-Kappa-B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一种炎症因子,它的激活可引起血清基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达,MMP-9 的过度表达可引起血脑屏障通透性增加,引发大量的炎症因子进入脑实质,造成神经功能损伤从而影响认知功能。涤痰汤的相关研究^[8]表明其可抑制 NF- κ B/MMP-9 信号通路,减少相关炎症因子的表达,减轻脑组织炎症损伤,从而治疗 VCI,这也进一步反证“痰”与血脂和炎症因子的关系。故可以推测,祛痰法干预 VCI 的生物分子学机制可能是通过改善患者脂质代谢水平、控制炎症反应等发挥有效作用。

2 瘀血

血液停聚不行不散则为瘀血,其意有二,一为脉道不通,血液运行不畅,瘀积于脉管而不行的血液;二为脉道破损或气不摄血,血溢脉外而不散的离经之血。《黄帝内经》中有言:“血者神气也”“血脉和则精神乃居”,说明血液是思维、意识的物质基础,神志活动的正常发挥离不开血脉的通利。血脉不和则可影响脑神的正常功能,导致 VCI 的发生和发展。张仲景有言:“其人善忘者,必有蓄血”,王清任的《医林改错》中记载:“凡有瘀血也令人善忘”,证明历代医家也认识到认知功能障碍与瘀血的关系。瘀血的产生与心肝脾肾皆有关,血液在脉管正常运行需心气的推动、脾气的统摄、肾气的温煦以及肝对血量的调节,心肝脾肾功能失常,则可致血脉不利而产生瘀血。瘀血阻滞脑络,脑脉不通,清窍不得气血濡养,则神机失用,表现为遇事善忘、思维迟缓,还可兼见肌肤甲错、舌暗或舌有瘀斑、脉涩等症候。“化瘀法”是治疗 VCI 的重要法则,王清任的《医林改错》中创通窍活血汤以化瘀、活血、通窍治疗呆病。朱云鹤等^[9]研究也证实通窍活血汤能显著改善 VCI 患者认知能力和日常生活能力。

血瘀而不通,会导致相应组织的血流灌注减少;血脉为一体,脉道不利必然会影响血行,血行不畅则内生瘀血。中医学的“瘀血”在现代医学中的涵盖面很广泛,影响血流灌注和导致血管损伤的因素都可归属于“瘀血”范畴。血流灌注不足导致的缺血缺氧会诱发氧化应激反应,此反应可损害内皮细胞导致脑血管的损伤,这一过程是 VCI 的发病机制之一。同时,脑组织对血流量的变化异常敏感,脑的灌注减少,会

导致灰质和白质的损伤,影响脑的功能;还会破坏神经纤维的完整性,导致髓鞘的损伤或脱失,影响神经元的功能造成认知障碍^[10]。研究^[11]表明,具有活血祛瘀功效的中药能够保护 VCI 模型大鼠血管内皮细胞功能,促进血管新生,改善脑部血流灌注,从而提高模型组大鼠的学习记忆能力。通窍活血汤是为王清任所创立,是活血化瘀开窍的代表性方剂,对此方的药理学研究^[12]发现,其可通过多种机制发挥脑保护作用,如调节钙通道、保护血脑屏障、调节神经递质释放、促进神经元和血管的再生等。这些研究为祛瘀法治疗 VCI 提供了可靠的理论依据。

3 痰瘀互结

痰,源自津液代谢障碍;瘀,源自血液运行紊乱。津血本同源,都由脾胃运化水谷精微所产生,津血两者可相生相化,痰瘀亦可相生相化。一者,痰浊可致瘀血,《内经》中有“脾病,脉道不利”之说,即脾虚而内生痰浊,痰浊阻滞脉道,使脉道不通,血流不畅而生瘀血;痰浊亦可阻滞气机,气机不畅,无法推动血液运行或无法统摄血液,使血流瘀滞或血溢脉外,而产生脉内和脉外瘀血。二者,瘀血也可致痰浊,《血证论》有言:“血积既久,亦能化为痰水”。瘀血阻滞脉络,阻滞脉中气机,气机推动津液输布障碍,津停而成痰^[13]。痰可生瘀,瘀可化痰,故易相互搏结,共同致病。痰瘀互结的理论基础最早可追溯于《内经》,《内经》中“汁沫与血相搏”即痰瘀互结之状态,经过历代医家的发展和阐释,痰瘀互结理论得到了进一步的完善。目前,“痰瘀互结证”已是规范的证候名称,运用于临床的各疑难杂症^[14]。痰瘀的相生相化、相互搏结贯穿着 VCI 发生发展的全过程。刘玲教授^[15]善用涤痰汤加减治疗 VCI,她认为痰浊、瘀血为 VCI 发病的关键因素,痰瘀常相互影响而互结,使得此病顽固难解,VCI 的基本治法当涤痰化瘀开窍,故其运用涤痰汤治疗 VCI 患者时,常加入经典的药对——川芎和丹参,以助活血祛瘀,增强改善认知功能的疗效。虢周科教授^[13]认为 VCI 的病机在于脾肾亏虚,痰瘀阻络,其善用自拟脑髓康方以健脾补肾、活血化瘀治疗 VCI,并取得了显著的临床疗效。刘玲、虢周科教授采取化痰、祛瘀同用的方法治疗 VCI,并取得显著疗效,也进一步说明对于痰瘀互结的治疗,当痰瘀同治,并依据痰、瘀程度不同而有侧重,痰多则以温阳化痰健脾为主,瘀多则以理气祛瘀通络为主。

动脉粥样硬化是心脑血管疾病最主要的原因,动脉粥样硬化的形成过程可看作是“痰瘀互结”的过程。

脂质代谢障碍属于“痰浊”范畴,是动脉粥样硬化的病变基础,脂质代谢失衡容易诱发炎症反应,炎症反应可引发细胞对脂质的摄取和蓄积增多,两者的相互作用促进了动脉粥样硬化的发生和发展^[16]。动脉粥样硬化引起的血管狭窄,粥样斑块的破裂引发栓子形成,使动脉堵塞,都可导致组织的血液灌注减少而属于“瘀血”过程,故动脉粥样硬化的过程是“痰瘀互结”的病理过程。刘卫红等^[17]研究证实,高脂血症向动脉粥样硬化的发展过程,前期是以脂质代谢失衡为特点,随后乙酰糖蛋白含量增高,表明凝血机制发生异常,同时脂代谢失衡进一步加重,属于“由痰致瘀,瘀而致痰,痰瘀互结”的变化。脑供血的主要通道为颈动脉,颈动脉的病变会影响脑血流进而损伤脑功能。颈动脉粥样硬化可为 VCI 发病和进展的驱动因素,颈动脉粥样斑块的形成导致颈动脉管腔严重狭窄,影响大脑供血,脑组织灌注不足从而引发缺血性损害;同时还引发炎症反应导致神经元损伤,引起认知功能的损害^[18]。近年来,关于痰瘀证候与基因型关系研究取得较大进展,以便从更细微的角度来理解痰瘀致病过程。目前研究表明,载脂蛋白 E (apolipoprotein E, Apo E) 基因表达可能为老年性痴呆的发病机制之一,其可影响突触功能、引发神经炎症等从而造成神经功能损伤,影响认知功能,张彦红等^[19]研究发现 VCI 证型中的痰浊证、瘀血证 Apo E $\epsilon 4$ 等位基因检出率较高,说明 Apo E 基因可能在 VCI 痰瘀互结证的形成中发挥重要作用。有研究^[20]证实,EP300 基因表达与缺血性脑卒中的痰瘀互结证的形成相关,EP300 基因是一类抑癌基因,参与炎症因子的表达,也是缺氧诱导因子的激活剂,此基因的表达可使脑卒中神经功能缺损,进而发展成 VCI。

4 结语

“痰浊”“瘀血”为 VCI 的重要致病因素,痰瘀同源,可相生相化,相互搏结,形成“痰瘀互结”之证,使 VCI 缠绵难解。从现代医学角度而言,“痰浊”与脂质代谢、炎症因子等密切相关;影响脑血流灌注的病理改变可属于“瘀血”范畴;动脉粥样硬化的形成过程相当于“痰瘀互结”的过程,Apo E 基因、EP300 基因的表达也可能与“痰瘀互结证”的形成相关。具有涤痰祛瘀功效的中药及方剂对 VCI 防治机制可能与抗氧化应激、抗炎、调节神经递质等作用相关。VCI 的发病和进展过程都离不开痰、瘀的协同作用,故治疗 VCI 可以“痰”“瘀”为切入点,涤痰祛瘀,痰瘀同治。

参 考 文 献

- [1] 罗燕,付剑亮. 血管性痴呆的诊断和治疗进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2017,44(5):550-554.
- [2] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会,脑卒中防治系列指导规范编审委员会. 2016 中国血管性认知障碍诊疗指导规范[J]. 心脑血管病防治,2017,17(1):3-6.
- [3] 罗玮,刘玲. 加味涤痰汤治疗缺血性脑卒中后轻度认知障碍临床观察[J]. 陕西中医,2016,37(2):149-150,154.
- [4] 刘子怡,李金双,侯美琪,等. 基于“脾-痰-血脂”相关理论探讨动脉粥样硬化[J]. 中华中医药杂志,2019,34(10):4702-4704.
- [5] 程哲,王玥,赵丽,等. 不同程度血管性认知功能障碍患者血脂水平变化及意义[J]. 山东医药,2015,55(23):42-43.
- [6] 李维娜,冯玲. 高脂血症从脾论治探幽[J]. 世界中西医结合杂志,2017,12(4):577-580.
- [7] 贺海霞,易健,李丹丹,等. 血管性痴呆患者中医证型与炎症因子相关性分析[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(12):1403-1406.
- [8] 杨怡然. 涤痰汤干预血管性痴呆大鼠炎症反应及兴奋性氨基酸毒性作用的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2019.
- [9] 朱云鹤,吴云虎,方向. 通窍活血汤治疗瘀血内阻型血管性认知障碍的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(2):139-143.
- [10] 李锋,蔡明,娄淑杰. 血管性认知障碍发病机制的研究进展[J]. 生理科学进展,2016,47(5):375-380.
- [11] 王蕾. 补肾活血中药对慢性脑缺血认知障碍大鼠血管新生、神经保护机制的实验研究[D]. 济南:山东中医药大学,2014.
- [12] 鄢海良,赵阳,方兴,等. 基于网络药理学研究通窍活血汤治疗脑梗死后血管性痴呆的作用机制[J]. 中成药,2021,43(1):255-263.
- [13] 刘立瑾,王建军,郑浩涛,等. 魏周科基于“脾肾亏虚,痰瘀阻络”论治血管性轻度认知障碍经验[J]. 广州中医药大学学报,2020,37(6):1159-1163.
- [14] 卢红蓉,杜松,胡镜清. 痰瘀互结证治理论源流考[J]. 中医杂志,2015,56(10):811-815.
- [15] 丁瑞丛,吴东南,李耘,等. 刘玲运用涤痰汤治疗血管性认知障碍的思想探讨[J]. 湖北中医药大学学报,2019,21(6):104-106.
- [16] 龚勇珍,孙少卫,廖端芳. 细胞炎症反应与脂质代谢的相互作用及调节[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(6):623-629.
- [17] 刘卫红,张琪,颜贤忠,等. 高脂血症及动脉粥样硬化痰瘀演变的代谢组学研究[J]. 中医杂志,2008,49(8):738-741.

- ated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS)[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40(6): 689-692.
- [11] Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(4): 235-242.
- [12] Huang Y, Meng J, Sun B, et al. Acupuncture for serum uric acid in patients with asymptomatic hyperuricemia; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 232: 227-232.
- [13] 狄媛, 段卫平, 纪胜翔. 电针联合刺络拔罐法治疗高尿酸血症临床观察[J]. *光明中医*, 2019, 34(12): 1875-1878.
- [14] 苗兵. 针刺结合降尿酸方防治高尿酸血症的临床研究[J]. *黑龙江医学*, 2016, 40(9): 853-854.
- [15] 薄海艳, 徐忠敏. 针刺结合药饮防治高尿酸血症研究[J]. *上海医药*, 2015, 36(2): 43-45.
- [16] 李楠. 穴位埋线治疗脾虚痰湿型高尿酸血症的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [17] 嘉士健, 雷行华, 廖建坤. 针灸结合中药治疗高尿酸血症 48 例[J]. *实用中医药杂志*, 2014, 30(10): 935.
- [18] 王文华, 于志峰, 汪卉林, 等. 益气健脾针刺法对高尿酸血症人群血清瘦素的影响研究[J]. *光明中医*, 2016, 31(10): 1448-1450.
- [19] 陆欣玲, 李瑞玲, 沈卫东. 针刺治疗高尿酸血症的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(25): 102-105.
- [20] 钟莉. 穴位埋线治疗超重合并无症状性高尿酸血症疗效观察[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(36): 116-118.
- [21] 金熠婷. 电针结合生活方式干预治疗单纯性肥胖并发高尿酸血症的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [22] 李彤. 针灸化痰通络法对痛风性关节炎及高尿酸血症影响的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [23] 潘佳慧, 张欣怡, 符文彬. 符文彬教授整合思维“一针二灸三巩固”模式治疗急性痛风性关节炎临床经验[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(9): 1658-1659, 1664.
- [24] 徐西林, 杨珺, 张晓峰. 针灸治疗急性痛风性关节炎的临床疗效观察[J]. *针灸临床杂志*, 2011, 27(8): 17-18.
- [25] 李春雨, 张世俊, 韩静. 健脾益肾利湿通络中药汤剂联合针灸治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. *四川中医*, 2019, 37(8): 133-135.
- [26] 王萌嘉, 王丽哲, 张晓星, 等. 针药并用于痰浊阻滞型痛风性关节炎中的临床应用价值分析[J]. *中外医疗*, 2015, 34(34): 161-162.
- [27] 刘湘玲, 韩德军, 杨锡燕. 针灸治疗急性痛风性关节炎的选穴特点探析[J]. *针刺研究*, 2017, 42(6): 557-561.
- [28] Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(6): CD001218.
- [29] Ee C, Xue C, Chondros P, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(3): 146-154.
- [30] Hinman RS, McCrory P, Pirota M, et al. Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(13): 1313-1322.
- [31] 王伟. 针刺得气研究现状及思考[J]. *科技导报*, 2019, 37(15): 43-48.
- [32] Kong J, Gollub R, Huang T, et al. Acupuncture de qi, from qualitative history to quantitative measurement[J]. *J Altern Complement Med*, 2007, 13(10): 1059-1070.
- [33] Spaeth RB, Camhi S, Hashmi JA, et al. A longitudinal study of the reliability of acupuncture deqi sensations in knee osteoarthritis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 204259.
- [34] Kong J, Fufa DT, Gerber AJ, et al. Psychophysical outcomes from a randomized pilot study of manual, electro, and sham acupuncture treatment on experimentally induced thermal pain[J]. *J Pain*, 2005, 6(1): 55-64.

(收稿日期: 2021-09-01)

(上接第 121 页)

- [18] 鲍娟, 闵晓黎, 谈跃, 等. 颈动脉粥样硬化与血管性认知障碍关系的临床研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2009, 16(4): 210-213, 217.
- [19] 张彦红, 朱磊, 郑德俊, 等. 血管性认知障碍载脂蛋白 E 基因多态性与中医辨证的相关性研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2014, 30(5): 871-873.
- [20] 古联, 黎同顺, 李敏华, 等. EP300 基因 rs20551 多态性与缺血性脑卒中痰瘀证和冠心病痰瘀证及其凝血功能的关联研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(7): 720-724.

(收稿日期: 2021-08-31)