

IDE)或组织蛋白酶 D(cathepsin D)。其它的清除机制包括通过血脑屏障转运,参与的转运蛋白如载脂蛋白 E和血管表面受体蛋白如脂蛋白受体蛋白(lipoprotein receptor protein)。然而,A β 清除的主要途径似乎是通过血管周边的清除通常进入脑脊液。当局部酶降解减少而血脑屏障正常时,细胞外液的 A β 40和 A β 42浓度升高,当它们的浓度达到临界水平时,A β 40和 A β 42能聚合形成纤维,随后聚集成团(淀粉样物),由于 A β 40较 A β 42不易溶,所以它先聚集,产生含 A β 42丰富的 SP,而可溶性好一些的 A β 40继续随细胞外液排出,最后在血管壁形成沉积物而引起 CAA,细胞外液沿血管周边清除过道从脑组织进入蛛网膜下腔(和进入脑脊液)这一通路依赖血压的推动作用。由高血压引起的小血管病导致动脉的这种推动作用消失,并且这可以部分解释为什么如此多的老年 AD病人也患有这种脑血管病变。事实上,这种小血管病可能是引起 CAA所必需的。通过观察,与额叶和颞叶动脉硬化发生较少相比较,动脉硬化则多发生于大脑的后顶叶和枕叶,并且有时极严重,这种分布发生的差异与 CAA的血管病变分布非常相似,这更说明了 CAA和小血管病之间的相关性。

伴有早发性家族性 AD和 Down's 综合症的病人脑中 A β 40和 A β 42,或单一 A β 42过量生成,最终超过了脑清除这些过量 A β 40和 A β 42的能力,随后出现 A β 沉积如 SP和 CAA(但程度较散发性 AD轻)。对这种早发性家族性 AD,小血管病将不是 CAA形成前所必需的(如迟发性 AD),而事实上这些早发性病例中没有见到小血管病变。

3 基因因素

带有编码 A β 蛋白的基因突变与 AD危险性升高密切相关,如 APOE ϵ 4等位基因,它可减少 A β 通过血脑屏障清除而加速其沉积,形成 SP。组织蛋白酶(或 neprilysin 和 IDE)基因改变可以减少 A β 的降解,并且很可能促进它的沉积而形成 SP。事实上,在导致 A β 沉积过程,许多其它的涉及其转运或降解的蛋白的突变都很可能发挥重要作用,已经知道血管紧张素转化酶 1 变异与 AD 相关,最新的报道认为此基因的 D 等位基因可加重 AD 和血管性痴呆中小血管病的严重程度,通过尸检发现,伴随缺血时髓鞘丢失增加了,影像学上脑室周围透明度增加,特别是深部白质更明显。因此,伴有 ACE-D 等位基因可能对 AD 病人大脑形成额外的病理损伤。反过来,同时通过伴有高血压相关性病理性改变的血管推动作用消失又加重 A β 沉积。

4 结论

血管病变,不论是由于年龄和高血压相关的小血管病或还是 CAA,在 AD 发病机制和病程进展中均发挥了重要的作用。通过引起脑供血进行性衰退和其它不同病理机制,它们不但会加重病人主要功能损伤,而且将导致所有的临床功能缺陷。CAA,与同 AD 的其它病理变化一样,如 SP 和神经纤维缠结,也会影响脑皮质的神经功能,诱发 AD 的一些经典症状(记忆缺失,视空间障碍,语言能力丢失)。而小血管病可影响皮质下白质和基底节,使病人反应速度、想象力和决断力方面会受到抑制。

• 专题笔谈 •

祖国医学对老年性痴呆的认识和治疗策略

张伯礼 王晓辉

老年性痴呆又称阿尔茨海默病(Alzheimer's

disease, AD),是发生在老年阶段的中枢神经系统原发性退行性病变,以记忆障碍、智力减退和行为人格退化为主要临床表现,是严重危害老年人身心健康的重大疾病之一。其病理特征为相对特异性的老年斑、神经纤维缠结并伴有神经元的丧失。

收稿日期:2006-10-30

作者单位:300193 天津市,天津中医药大学

作者简介:张伯礼,男,1948年2月生,天津市人,教授,中国工程院院士,天津中医药大学校长。Tel:022-27493265

祖国医学文献中并没有老年性痴呆这一病名,后世有关痴呆症状表现的大量论述散见于痴呆、呆病、善忘、文痴、神呆、郁证等疾病的论述中。

1 祖国医学对 AD 的认识

早在《左传》中就有对 AD 症状的记载:“不慧,盖世所谓白痴”。皇甫谧在《针灸甲乙经》中以“呆痴”命名。虞抟《医学正传》谓之“愚痴”,《资生经》名曰“痴证”。

痴呆病名首见于汉代《华佗神医外传》。杨继洲的《针灸大成》则分别以“呆痴”和“痴呆”命名。明代《景岳全书》第一次提出痴呆是独立性疾病:“凡平素无痰而成以郁结,或以不遂,或以思虑,其证则千奇万怪,无所不至”。清代陈士铎《辨证录》首立呆病门,指出:“人有年老而健忘者,近事多不记忆,虽人述其前事,犹若茫然,此真健忘之极也。”

AD 是脏腑功能衰退而导致的疾病,是因老而衰,人体衰老的过程无不与肾气的盛衰有关。本病多因肾脏亏损而致,但亦有痰湿内阻、气虚血瘀、虚实相兼之证。以肾精虚损为本,痰瘀闭窍是其发病关键。目前较为一致认为:其病位在脑,病性属本虚标实。发病特点多为肾虚为本,涉及心、肝、脾、肺四脏,是以痰瘀为标,虚实夹杂的一类病证。

1.1 肾虚髓亏为本,涉及五脏 肾为先天之本,一身水火之宅,内舍元阴元阳,藏先天之精及五脏六腑之精华。人始生,先成精,精成而脑髓生。肾之精气的盛衰直接关系到脑髓的充盈及大脑功能的正常与否。肾精充足则生髓机能旺盛,髓旺则脑髓充实,思维、认知和统御五脏六腑等功能才能正常发挥,神机才能聪灵。肾衰则精气化生不足,髓海空虚,大脑得不到充足的滋养,人的智力就会减退。《医方集解·补养之剂》言:“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”。

AD 患者随着年龄的增长,天癸由减少而逐至耗竭,各脏腑的功能活动均渐减弱,其中以肾的精气亏虚为最早且最为显著。肾中精气逐渐衰减,五脏气衰终至髓亏,而髓亏又进一步耗及肾精而终至肾虚髓亏发病。此时若有七情内伤,饮食不节,劳逸失当则更加重脏腑气血亏损,而铸成本病。

正因为肾虚精亏、髓海不足在 AD 中占有重要地位,所以早在《神农本草经》所记载的健脑益智药物中,补肾药就占第一位,其后如《千金方》的孔圣枕中丹,《太平圣惠方》的圣惠益智丸,《普济方》的育神丸等。而现代临床以补肾健脑为主治疗 AD 获效的报道甚多,也证实了在 AD 的病理演化过程中肾虚

是一个重要因素。

肾虚首先病及于脾,肾脾乃先后天之本,肾虚火不暖土,致脾失健运。

脾为后天之本,气血生化之源,五脏六腑均赖此不断运化精微营养。若年老体弱,或饮食失调,或思虑过度,或劳倦伤脾等均可损伤脾胃,致气血无源、津液亏乏。上气不足则清阳之气无以养脑。

脾阳虚衰,中气不足,运化失司,则痰浊内停;或肾阳虚衰,蒸化无权,聚液为痰;或肾阴不足,虚火内炽,灼伤津液,炼液为痰;或情志不畅,恼怒伤肝,气郁化火,灼液成痰。痰浊或痰火上扰,蒙闭清窍而发为痴呆。

心藏神,主血脉。具有主宰人体五脏六腑、形体官窍,一切生理活动和精神意识思维活动的功能。《类证治裁》云:“人之神宅于心,心之精依于肾。脑为元神之府,精髓之海,实记忆之所凭也。”气血生化乏源,心神失于心血的濡养,则神明失主而呆证遂生。气虚无力推动血液运行,脑居至高之上,气血不足难以到达,遂留滞成瘀,痰浊瘀血互结,致神明失养矣。

此外,心肾不交也是 AD 的一个重要发病因素。清代陈士铎提出了“心肾相交而智慧生”的观点,并据此创制了以交通心肾为主的生慧汤、扶老丸等。

病及于肝,肝肾同属下焦,肝肾乙癸同源,精血互生,肝虚必与肾亏同在,精亏血少则肝虚气郁,引起神志的改变。

肺主气,司呼吸,主一身之气,为相傅之官。气能生精,气能御神。故老年肺气虚衰。或邪阻肺窍则神失所持。肺在志为魄,《灵枢·天年》云:“八十岁,肺气衰,魄离,故言善误”。

肺为水之上源,主水液的输布、运行和排泄,若肺主通调水道的功能异常,则水湿停聚,聚生痰饮。痰既是病变过程的病理产物,又是致病的因素,痰浊或痰火上扰,蒙闭清窍可引起痴呆。

1.2 痰瘀阻滞为标 肾虚髓亏,脑失充养是 AD 形成的基本病理基础,而瘀血和痰浊阻脑也是其发病的重要病理环节。

血行脉中,有濡养之功,循行周身,如环无端,以通为用,以和为贵。以心气充沛,血液充盈和脉道通利为其最基本的前提条件。

老人多瘀。若年高气血运行迟缓,血脉凝涩为瘀;或年老体弱,正气不足,脾肾亏虚,脾虚则气血无源,气虚血少,脉道枯涩亦可致瘀。脾气亏虚,失却统血裹血之职,血溢脉外,离经而居,亦为瘀血。肾

精不足,肾之阳气虚衰,阳虚则寒,寒凝则血泣而为瘀;或情志所伤,气机不畅,瘀阻血脉;或外伤瘀阻脑络,或中风后血留经脉。形成瘀血,气血运行受阻,脑髓失养枯萎,神明失常,令人善忘,发为痴呆。《景岳全书》云:“心有瘀血,则令人善忘”,《医林改错》提出:“凡有瘀血也令人善忘”。

痰浊郁阻,清窍闭塞是AD发病过程中的又一重要的病理环节。痰的生成多责之于虚。肾主津液,是气化作用的原动力,因而胃的游溢精气,脾的散精,肺的通调水道,以及小肠的分清别浊,都需依赖肾的蒸腾气化作用而实现。人到老年肾气亏虚,蒸腾气化作用失常,或肾精亏虚,阴虚火动,均可导致痰浊的产生。如上犯头部,痹阻脑络,蒙蔽清窍,则可见头痛、眩晕、呆钝健忘、神昏癫狂等证。

或因肝郁克脾,思虑伤脾,饮食不节等,使脾胃受损,运化失司,痰湿内生,上蒙清窍,使神明失用,神情失常,发生痴呆。《石室秘录》有:“痰势最盛,呆气最深”。

痰饮是水湿津液代谢障碍而成,瘀血是由气血失调、血行不畅所致,津血同源,痰瘀往往相因而生,相兼为病。痰浊与瘀血形成之后,常交结为患,互为因果,继而出现更为复杂的病理变化,导致病情加重,缠绵难愈。

综上,AD是一种全身性疾病,病位在脑,与肾、脾、心、肝等脏腑功能失调均有关,而关键在肾。病理性质为本虚标实,五脏虚衰,气血亏损,髓海空虚,心神失养,清阳不升,脑窍失养为本;瘀血、痰浊内阻,浊阴不降,上蒙清窍为病之标。临床多为虚实交错,病证错杂,虚瘀痰互见。

2 治疗策略

中医药治疗AD已经积累了丰富的经验,具有整体调理、综合施治的优点,且毒副作用少,适宜长期服用,同时在保健预防及调畅情志等方面有许多独到之处,形成了较为系统的理论。

AD为本虚标实之疾,治疗应根据“虚则补之,实则泻之”的治则,分析虚实因果,权衡标本轻重。AD以心脾肾虚或挟痰为特点,以虚或虚中挟实为主,故以补为主,或通补兼施为AD临证治疗之特点,在治疗上应强调固本清源。肾虚脑髓失充是AD的根本原因,故补肾益精填髓是治疗AD的根本原则,在此基础上,益气养血,兼顾化痰祛瘀开窍。

由于AD病情错综复杂,因此治疗时应从整体水平多方面考虑AD的病因病机,既要强调肾虚的病本,又要注重各个脏腑之间的联系,兼顾其他四脏之虚,调整各个脏腑之间的协同作用,多法联合使用。在补肾填精,补益气血的基础上,配合活血祛瘀、化痰开窍、通腑泄浊等诸法共用,辨证施治,随证加减,灵活运用。

治疗大法为解郁散结、补虚益损,具体主要采用养心、补肾、健脾、活血化瘀、化痰开窍等治法。同时在使用药上不可忽视血肉有情之品的应用。诸法合用,使脑髓得充,神机得用。

此病系慢性病变,只宜图久缓治,调补疏理,切不可操之过急,最忌峻补猛攻,图一时之快,反遭病深不解,徒补无效或伤正耗气。病情相对稳定之时,宜将有效之方药制成丸剂,长期服用,以缓缓图之。

对AD的治疗除药物治疗外,需要从心理、社会、家庭等各方面进行综合治疗,建立良好的家庭环境,调动病人的主观能动性,保持乐观的情绪,再配合非药物疗法,如记忆训练、思维训练、运动疗法、作业治疗及传统的针灸、推拿、食疗、药浴等康复治疗,将有助于本病的康复。

中医药在防治AD方面优势明显,其发展前景广阔。目前根据中医传统理论及中药药理研究,使用补益心肾、补益脾胃、清肝化痰等方药治疗AD较为多见。单味药的应用如人参、灵芝、何首乌、当归、地黄、山茱萸、枸杞子、胡桃仁、淫羊藿、肉苁蓉、刺五加、石菖蒲、远志、丹参、山楂、鹿茸、三七、冬虫夏草、麝香等,治疗均取得较好的临床疗效。