

老年痴呆与血红素的相关性及十全大补汤辨治依据

安文静 指导:何迎春

(浙江中医药大学第三临床医学院,浙江 杭州 310000)

摘要:目的 探讨老年痴呆与血红素的相关性及十全大补汤辨治依据。方法 查阅相关文献,分析血红素与老年痴呆的相关性,以及十全大补汤辨治老年痴呆与现代医学的相关性。结果 临床运用促血红素能改善认知功能,十全大补汤能通过改善脾肾亏虚,补益气血改善老年痴呆症状。结论 十全大补汤通过改善脾肾气血亏虚状态,治疗老年痴呆,促血红素可提高血红素的含量,通过保护神经元的损伤来改善老年痴呆。但老年痴呆与血红素的相关性,及血红素与十全大补汤的相关性仍未明确。

关键词:血红素;十全大补汤;老年痴呆

中图分类号: R 749.1*6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-168X(2015)04-0016-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.04.006

1 老年痴呆的定义

老年人常会因为营养摄入不良、消化功能下降、免疫功能低下、血液系统疾病、继发于全身其他疾病或癌症、肿瘤等慢性失血而造成慢性缺铁性贫血^[1],而贫血又通常会引起脑组织缺血缺氧,从而造成老年人容易罹患老年认知及情感方面的障碍,即老年痴呆。老年痴呆^[2]是老年人脑功能发生了异常的变化,是以智力减退、行为以及人格变化为特征,包括阿尔茨海默氏病(Alzheimers disease, AD)、血管性痴呆(Vascular dementia, VaD)、混合型痴呆以及其它(如外伤性及帕金森痴呆)。AD和VaD是老年痴呆中最主要的两大类型,占据90%以上的痴呆患者。随着全球人口的老齡化,在发达国家的常见死亡原因中老年痴呆已跃升为第四位。因脑血管疾病所致的脑功能障碍^[3],双颈动脉斑块^[4]等都是通过慢性脑缺血缺氧和低灌注造成的脑损伤之一,是AD和VaD等多种以认知功能障碍发展过程中的一个共同病理过程。中

医也有过统计^[5],轻度认知障碍辨证分型中最为常见的是脾肾两虚型,而脾肾亏虚证型是贫血疾病中最基本的中医证型,且表现为从脾辨治外周性贫血为主、从肾辨治骨髓性贫血为主的趋势^[6],也正好侧面印证了现代医学的低血红素所造成的脑缺血缺氧对老年痴呆的影响。

2 老年痴呆与血红素的相关性

血红素(heme)是所有需氧细胞中的一个重要分子。在正常的代谢过程中,heme是许多含血红素蛋白的辅基,承载着氧和电子转载。然而,heme的失调可提升活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)及活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)。蛋白质通过这些活性自由基发生氧化及硝化修饰后可能会进一步改变蛋白质的结构及功能,最终引起疾病的发生、发展^[7]。

老年痴呆症,最常见的是原发性神经退行性疾病。其特征性的病理变化表现为大脑皮层的萎缩、A β 沉积、神经原纤维缠结、大量记忆性神经元

在保留自身特点、发挥自身优势的基础上,利用现代化多学科的思维方法和技术手段来实现的。它是一项艰巨但非常有意义的工作,期待中医界和其他各界的学者共同合作。

参考文献

[1] 许志泉. 中医学术语的多义性及标准化[J]. 山东中医药大学学报, 1994, 18(5): 329.

[2] 刘昭纯. 关于中医基础理论研究的思考[J]. 山东中医药大学学报, 1997, 21(3): 173-177.

[3] 朱建平. 中医术语规范化中医现代化国际化[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(1): 7.

[4] 宋子然. 中医语言现代的战略意义[N]. 中医药信息报, 1987-1-3.

(收稿日期: 2014-11-05 编辑: 邢玉瑞)

数目减少,和老年斑(senile plaque, SP)的形成。 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)是一类主要含有39~43个氨基酸的多肽,是由前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)通过蛋白酶切而来。A β 一般存在于健康人的大脑和脑脊液里(cerebrospinal fluid, CSF)^[8]。所以,A β 的出现并不意味着神经病变。但当出现神经元损伤时,生理分泌的可溶性A β 将会聚集为低聚物或更大的A β 纤维,将会造成AD发病^[9]。现在认为AD与脑中A β 的聚集及其聚集程度密切相关。有文献报道,heme可通过与A β 结合而抑制A β 的聚集^[10],表明heme与A β 的结合可能在阻碍老年痴呆的发生、发展中扮演着重要的角色。

通过阅读国内外相关技术资料与论文,发现关于血红素与老年痴呆的关系的文献尚欠缺,但促血红素治疗痴呆大鼠的文献已有很多^[11-14],是否能侧面反映低血红素影响脑组织供血供氧而造成老年痴呆的相关性仍需进一步研究。

3 老年痴呆与脾肾的相关性

据文献记载,张景岳首先提出痴呆的病名并指出:“痴呆症凡平素无痰,而或以郁结,或以不遂,……渐致痴呆”。《寿亲养老新书·卷一》曰:“高年之人,真气耗竭,五脏衰弱,全仰饮食,以资气血。”痴呆症多发病于老年期,主要是脑老化及衰老的表现,即人体脏腑功能的减退,气血精津的耗损,而最突出的就是脾肾亏虚。肾为先天之本,脾为后天之本,老年肾精减退,实为先天不足,但全赖于后天不断充养脑髓的水谷精微物质,只有健运脾胃,才能减缓肾精的衰减的程度和速度,从而减缓脑老化的速度。若脾虚则运化失司,水谷不化,以致气血失运,精血减少,肾失所养,脑髓化源不足,髓海空虚,脑失所养,而发痴呆。

中医认为,人体维持生命的最基本物质是气血,《素问·八正神明论》:“血气者,人之神”。而气血的盛衰主要取决于脾胃的盛衰。王清任《医林改错·脑髓说》:“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髓海”。人的精神活动——“神”是气血为基础的,而气血又是由脾胃所化生的,则脾胃的盛衰直接决定了神明功能的健全与否。随着机体的日渐衰老,气血精津也逐渐衰退。老年人脾胃气

血运行功能的衰退,纳食减少,脾虚则化源不足,髓脑失养,神明失用而发为痴呆。因此,在复杂的老年痴呆病机中,脾胃虚弱为最基本的,在老年性痴呆的发生发展中脾胃功能的健运与否起着主导的作用。

《素问·上古天真论》曰:“八八,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极,则齿发去。”王清任曰:“年高无记性,脑髓渐空。”说明年高体弱、脏腑功能减退、肾精亏损是呆病的主要原因。《灵枢·大惑论》曰:“黄帝曰人之善忘者,何气使然?歧伯曰:上气不足……久以时上,故善忘也。”张景岳注:“阳衰于上之兆也。”由此可见痴呆的主要病机是肾阳虚衰。《灵枢·海论》:“髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧。”肾藏精生髓,脑为髓海,老年人脏腑功能衰退、肾精消耗日久,或情志失调或久病五脏亏损皆可使肾精亏损,从而髓脑失养,髓减脑消,元神失守而导致精神错乱。肾阳,又称元阳,起着温煦、生化各脏腑组织的作用。肾中阴阳的平衡才能保障脏腑阴阳的相对平衡。人之衰老,始于肾阳不足,肾阳虚衰将逐步出现耳目失聪、智力减退、记忆力减退、反应迟钝、倦怠安卧,甚至孤僻、痴呆等。因此现代医家谢海洲认为^[15]痴呆病位在脑,究其根本原因在于肾精不足,髓海失充,脑失所养所致。张学文认为^[16]造成老年期痴呆的根本原因是肾虚不能生髓充养大脑,脏腑功能衰退,气血亏虚,髓脑失养是痴呆形成的先决条件,而肾精亏虚,髓脑失充则是痴呆形成的最终病理途径。由此可见,肾虚精髓不足是老年性痴呆的发病基础。

脾胃为后天之本,肾为先天之本,脾胃是气血生化之源,是老年痴呆的基本病机,肾为精髓之泉,为老年痴呆的发病基础。调养脾胃元气,固护后天之本;调补肾精元阳,固护先天之精,是抗病防衰,延年益寿的重要原则。

4 十全大补汤辨治老年痴呆的中西立论依据

我们在临床实践中体会,老年性痴呆患者大抵以脾肾气血亏虚为主,本虚主要为脾、肾亏虚,标实责于痰瘀阻窍,是导致病情发生发展的主要病因病机。抓住疾病在早、中期,以脾肾气血亏虚为本,痰瘀为标,标实并治,是治疗本病的关键。十全大补汤方中含四君子汤:党参大补元气、健脾益气为君;白术燥湿健脾和中为臣;佐以茯苓健脾

渗湿;炙甘草和中缓急为使。全方四味皆为平和之品,补而不峻,不热不燥,益气健脾,滋生气血。合四物汤;当归补血养血,调经和血为君;熟地黄滋阴补血为臣;白芍疏肝理气、养血柔肝为佐;川芎血中之气药,活血行气为使。八味合用,补而不滞,滋而不腻,养血活血,气血双补。再加黄芪增强补气健脾之功,肉桂补血调血之力,合成补气健脾,养血活血之大方。

老年痴呆的病因学中,氧化应激学说是其理论之一。近年研究发现^[17],A β 的毒性作用与自由基密切相关。A β 致神经毒性的调节通过氧化应激表达。间接通过胞内活性氧,如增加氢氧化物等的产生而引起的神经毒性可能是其主要机制。现代药理学证明了十全大补汤中的白术多糖可提高神经细胞超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性以及降低人脑皮质神经细胞丙二醛(MDA)的含量^[18];茯苓多糖分子通过还原性的半缩醛羧基^[19];土党参多糖可通过营养神经、抗氧化、调节代谢、降低乙酰胆碱酯酶的活性^[20];甘草酸通过保护神经损伤^[21];当归注射液通过上调Nrf2 RNA与蛋白水平^[22];熟地水提取液通过增加乙酰胆碱递质的合成或持续释放和增加肌肉能量的供应^[23];川芎通过提高脑组织中SOD活力和抑制羟自由基能力及降低丙二醛含量^[24];白芍总苷能提高脑缺血再灌大鼠大脑中降低的SOD活性,并且能降低升高的MDA含量^[25];肉桂精油通过清除羟自由基和超氧阴离子自由基^[26];黄芪提取物通过增强线粒体清除氧自由基的能力从而减少脂质过氧化物的生成及保护线粒体^[27]等各方面机制来抗氧化,改善慢性脑低灌注氧化性损伤,从而起到一定的抗衰老,改善认知功能障碍的作用。综上所述,十全大补汤中几乎每味中药都有抗氧化的作用。纵观总体,也可发现有文献论述^[28]十全大补汤能通过D-半乳糖改善衰老小鼠的学习记忆功能,提高体内的SOD活性,使自由基的清除能力增强,从而抑制脂质过氧化反应。

中药十全大补汤能通过健脾益肾,补气养血改善老年痴呆的症状,现代医学也证实十全大补汤能通过清除氧自由基,提高体内SOD活性,抗氧

化机制改善记忆力;促血红素也能通过保护神经元的损伤来改善老年痴呆。但老年痴呆与血红素的相关性,及血红素与十全大补汤的相关性仍未明确,尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 梁勇,井丽萍,宋文秀,等.老年人贫血110例的病因及临床特点分析[J].中华全科医师杂志,2005,4(5):296-297.
- [2] 魏翠柏,田金洲,贾建平.老年痴呆中医病因病机理论的认识与思考[J].中华中医药杂志,2005,20(8):496-498.
- [3] Devan BD, Goad EH, Petri HL. Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze [J]. Neurobiol Learn. Mem, 1996, 66(12):305-323.
- [4] 何松彬,唐维国,郑笑娟,等.颈动脉粥样硬化状态对脑梗死后认知功能障碍的影响[C].浙江省神经病学学术年会论文汇编,2011:27-28.
- [5] 何迎春,张如富.轻度认知障碍的中医辨证分型[J].辽宁中医杂志,2006,33(11):1464.
- [6] 李达,李慧,李晔,等.573例贫血性疾病脾肾类证辨证属性及其相关分析[J].中华中医药杂志,2012,27(2):495-497.
- [7] 袁灿,高中洪. β -淀粉样蛋白-血红素复合物和蛋白质酪氨酸硝化及其与阿尔茨海默症的关系[J].生物物理学报,2012,28(5):402-410.
- [8] Walsh DM, Tseng BP, Rydel RE, Podlisny MB, Selkoe DJ. The oligomerization of amyloid beta-protein begins intracellularly in cells derived from human brain [J]. Biochemistry, 2000, 39(35):10831-10839.
- [9] Geula C, Wu CK, Sarott D, Lorenzo A, Yuan M, Yankner BA. Aging renders the brain vulnerable to amyloid beta-protein neurotoxicity [J]. Nat Med. 1998, 4(7):827-831.
- [10] Atamna H, Boyle K. Amyloid-beta peptide binds with heme to form a peroxidase: Relationship to the cytopathologies of Alzheimer's disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA. 2006, 103(9):3381-3386.
- [11] 陈涛,周少华,刘南暖,等.促红细胞生成素对慢性脑缺血大鼠认知障碍及海马星形胶质细胞的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(6):1588-1590.
- [12] 黄树其,牛富生,邵福源.促红细胞生成素对血管性痴呆大鼠海马CA1区胆碱乙酰转移酶的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(6):3259-3261.

导。服药 2 周后,诸症有减轻,脾气好转,面部抽动频率减少,偶有眨眼,无喉中发声,上课注意力较前改善,仍睡眠不安,脾气急躁,二便正常,舌淡红,苔薄白,脉稍弦,考虑心肝之火渐平,予前方去黄芩、柴胡、牛蒡子,加远志、茯苓、陈皮各 10 g 以健脾宁神,继服 3 周后,症状均明显减轻。效不更方,前后加减治疗 3 月余,诸症消失。随访两年,未见复发。

按:刘老师认为本例患儿素体脾虚,气血生化乏源,气血亏虚,肝血不足,加之受责罚训斥以及学习压力等精神刺激,使情志抑郁,而致肝失疏泄,肝气郁结,郁而化火,引动肝风,以风为主,偏于风盛,故主证见挤眉、眨眼、搐鼻、噤嘴等面部肌肉抽动。主要病机是肝血不足,肝郁化火,肝风内动。肝血不足为其本,肝风内动为其标。其发病与虚、风、痰、火、瘀密切相关。治疗时应标本兼治,以疏肝泻火,养血柔肝,熄风止痉为法。初诊时抽动较重,以疏肝养血熄风汤加减:基本方加黄

芩清肝降火;白菊花、桔梗、牛蒡子疏风利咽;煅龙骨、煅牡蛎重镇安神,平肝熄风。二诊患儿抽动症状明显减轻,但仍睡眠不安,脾气急躁,考虑心肝之火渐平,仍有风痰作祟,故予前方去黄芩、柴胡、牛蒡子,加远志、茯苓、陈皮以健脾宁神,脾健则痰气自消,全方兼顾平肝熄风,养血柔肝,使肝气条达,脾气健运,风火痰瘀皆消,标本兼顾,则疗效显著。

参考文献

- [1] 李宗起. 推拿联合耳穴疗法治疗小儿多发性抽动症 30 例疗效观察[J]. 中医儿科杂志, 2011, 7(5): 43-45.
- [2] 李花. 中医肝脾相关的理论和应用研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2010.
- [3] 康蓓蓓, 王雪峰. 刘焯教授文静汤治疗小儿多发性抽动症经验[J]. 中国中西医结合儿科学, 2011, 3(5): 388.
- [4] 刘智胜. 小儿多发性抽动症[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 18, 65-66.

(收稿日期: 2015-02-04 编辑: 方亚利)

(上接第 18 页)

- [13] 孙玉华, 高林, 贺维亚. 促红细胞生成素对血管性痴呆大鼠行为学及脑组织形态学的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(12): 37-39.
- [14] 陈远寿, 潘贵书, 秦伟, 等. 促红细胞生成素上调海马 pCREB 表达和改善脑缺血小鼠认知功能[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(4): 722-726.
- [15] 赵冰, 张华东, 张晨, 等. 谢海洲治疗老年性痴呆经验[J]. 中医杂志, 2006, 47(4): 258.
- [16] 孙景波, 杨志敏, 符文斌, 等. 张学文教授论老年痴呆的形成机制[J]. 中医脑病杂志, 2006, 2(2): 73.
- [17] Smith MA, Harris PL, Sayre LM, et al. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94: 9866-9868.
- [18] 马庆华, 张鹏霞, 郭红艳, 等. 白术多糖对 D-半乳糖致衰大鼠神经细胞抗氧化作用研究[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(12): 1658-1660.
- [19] 李燕凌, 张志旭, 胡令. 茯苓多糖抗氧化性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(6): 1126-1128.
- [20] 张振东, 杨娟. 土党参多糖对小鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(4): 508-511.
- [21] 张明发, 金玉洁, 沈雅. 甘草酸保护脑损伤及改善记忆

功能的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2013, 36(1): 59-63.

- [22] 杨英, 章军建, 刘晖, 等. 慢性脑低灌注大鼠海马 Nrf2 的表达及当归注射液的抗氧化作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2011, 32(10): 16-19.
- [23] 舒耀, 潘东菁, 张力, 等. 熟地水提取液对小鼠游泳耐力和 SOD 含量的影响[C]. 第九届广西生理科学学会会员代表大会暨学术会议论文摘要汇编, 2013: 36-37.
- [24] 邓彩霞, 蓝贤俊, 农文田, 等. 川芎对衰老小鼠脑组织 SOD 和 MDA 及羟自由基的影响[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(5): 41.
- [25] 刘玮, 吴华璞, 祝晓光, 等. 白芍总苷对全脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(2): 211-214.
- [26] 李荣, 路冠茹, 姜子涛. 肉桂精油抗氧化性能及清除自由基能力的研究[J]. 食品科技, 2010, 35(2): 166-169.
- [27] 闵小芬, 李卫平, 王绍斌, 等. 黄芪提取物对局灶性脑缺血再灌注损伤的抗氧化及线粒体保护作用[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(2): 216-219.
- [28] 王修银, 成文利, 邝少松. 十全大补汤对 D-半乳糖模型小鼠学习记忆及抗氧化的研究[J]. 中国实用医药, 2009, 4(23): 52-54.

(收稿日期: 2014-12-18 编辑: 王益平)