

引用:卓晓贵,方兴. 血管性痴呆中西医机制及相关危险因素研究概况[J]. 湖南中医杂志,2020,36(9):184-187.

血管性痴呆中西医机制及 相关危险因素研究概况

卓晓贵¹,方兴²

(1. 广西中医药大学,广西 南宁,530200;

2. 广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁,530011)

[关键词] 血管性痴呆;病因病机;发病机制;相关危险因素;综述;学术性

[中图分类号] R277.791+.3 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.09.070

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指脑血管疾病导致的阶梯式智能损害的疾病^[1],且本病患者均有脑卒中病史。最新调查显示,我国脑卒中发病风险已位居世界之首^[2],而卒中后引起的痴呆发病率是正常人的9倍^[3],占脑血管病患者的26%~30%。相关研究报告称,VD是目前唯一可以预防和控制的痴呆类型^[4],早期干预治疗可降低其发病率。近年来,中西医加大了对VD的研究力度,人们对VD的认识取得了一定的进展。笔者现将该病的中医病因病机、西医发病机制及相关因素综述如下。

1 中医对VD的认识

血管性痴呆为西医命名,常由各种脑血管疾病后继发所引起。中医学将之归属于“痴呆”“呆证”等范畴。从先秦时期至清代均有相关记载。清代《杂病源流犀烛·中风》曰:“中风后,善忘”;《临证指南医案》载:“中风初起,神呆遗尿,老人厥中显然”,明确揭示了VD多伴随于中风,且其所阐述的痴呆类型可归为血管性痴呆。明代李时珍提出生命和精神活动应该受大脑的调控,并称“脑为元神之府”,与现代医学的脑掌控高级神经中枢之说相符。中医学认为VD病位在脑,发病年龄趋向于老年,且多出现在中风之后,已被大多数医家所认可,并与现代西医学对VD的研究^[5]基本一致。

2 中医病因病机

2.1 肾亏髓减 《素问·上古天真论》通过天癸至与天癸竭的变化阐明了肾精在人一生中盛衰的演变过程。《医学衷中参西录》云:“人之脑髓空者……甚或突然昏厥,知觉运动俱废”,指出脑髓的衰减,易导致中风中脏腑。清·王清任曰:“小儿无记性,脑髓未满;高年无记性者,脑髓渐空”,总结了肝肾亏损、脑髓失充为痴呆的主要病机。《医学入门》载:“脑者髓之海,诸髓皆属于脑……髓则肾主之”,认为肾精作为脑进行基本生命与精神活动的主要物质来源,其

盛衰对脑髓是否充盈及脑功能是否正常起着主导作用。田金洲认为,痴呆是神志病,由肾精亏虚、脑髓减少、神机失用所致^[6]。

2.2 肝失疏泄 《辨证录》曰:“大约起始也,起于肝气之郁……肝郁则木克土……使神明不清而成呆病矣”,认为肝主疏泄可能是VD的病因病机。肝调畅气机失常,郁而化火,急躁易怒,难以控制,猝然肝阳上亢导致中风,继而发病。李冰^[7]认为,人至老年,天癸耗竭,肝气虚衰,肝失疏泄,久则阴虚阳亢,产生痰、湿、郁、瘀等病理产物,蒙闭清窍而引起VD。董新刚等^[8]指出肝郁化火,火性上犯,扰乱神明也可能发为VD。

2.3 肺虚肠实 《灵枢·天年》载:“肺气衰,魄离,故言善误”。赵清山等^[9]认为,肺“朝百脉,主治节”,若其功能失常,则无以充养脑髓,肺为贮痰之器,主气司呼吸。中风后患者长期卧床,年老气血不足,肺气虚不能调节全身气机,营卫失调,大肠传导失司,糟粕不能排出,蕴结浊毒,上扰清窍遂演变成VD。

2.4 心脾亏虚 《素问·灵兰秘典论》曰:“心者,君主之官也,神明出焉”;《灵枢·本神》载:“所以任物者谓之心”,表明心藏神,主宰人体的生命活动和精神意识活动。《灵枢·平人绝谷》曰:“故神者,水谷之精气也。”脾(胃)是气血化生的来源,将水谷精微吸收并营养至全身,以维持人体精神与生命活动。《灵枢·平人绝谷》亦曰:“血脉和利,精神乃居。”心主血脉,脾主统血,心脾相互协调,血脉自然和利,气血充足能化神、养神,精神内守可安;反之则心脾亏虚,气血不足,遂致脑髓失养,神机失用而成VD。

2.5 痰浊蒙窍 《石室秘录》曰:“痰势最盛,呆气最深”,故痰浊盛衰是导致精神智力损害的重要因素之一。《血证论》载:“有痰沉留于心包,沃塞心窍,以致精神恍惚,凡事多不记忆者。”“百病皆由痰作祟”,即历代医家早已意识到痰是

第一作者:卓晓贵,男,2017级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治脑病

通讯作者:方兴,男,医学硕士,副主任医师,研究方向:脑血管疾病与神经变性疾病中西医结合防治,E-mail:zkzbfz@163.com

引起疾病产生的主要因素。中风后,若脾胃功能失调,痰浊蒙蔽清窍,则会出现思维迟钝、记忆力衰减、遇事善忘等进行性智能减退的临床表现。

2.6 瘀血阻络 许叔微云:“蓄血在上善忘”;《证治准绳》云:“瘀血在上,令人健忘”。脑络中的血受阻停积而形成瘀血,致清窍失养,则易善忘。《医学衷中参西录》言:“血之注于脑者过少,无以养其脑髓神经,其脑髓神经亦恒至失其所司。”当血行不畅,蓄血成瘀,阻碍交通,脏腑无以生化传导,脑髓失其所养,致功能混乱而成 VD。闫立华等^[10]发现,历代医家治疗 VD 均首选活血化瘀之药。

2.7 浊毒入侵 《金匮要略心典》载:“毒,邪气蕴结不解之谓”,《素问·五常政大论》曰:“毒者,皆五行标盛暴烈之所为也”,毒一旦形成则进一步加重脑络受损。王永炎等^[11]提出“浊毒损伤脑络”学说。随着年龄增长,脏腑功能逐渐虚弱,久病邪留,化生浊毒,损伤脑络,脑失清灵而发为 VD。骆殊等^[12]从毒邪致 VD 角度出发,较好地阐述了毒与 AD 的关系。

2.8 玄府郁闭 《素问玄机原病式》对“玄府”有详细记载:“然玄府者,无物不有……乃气出入升降之道路门户也”,指出生命活动离不开玄府。《解溪医论选》云:“郁者,闭结、凝滞、瘀蓄、抑遏之总名”,在多方面对玄府的形成机制进行了总结。杨辰华等^[13]通过分析玄府与 VD 所在结构、生理病理功能的关联性,认为 VD 病位在脑,以玄府病变为始,病机为玄府郁闭、神机失用。

2.9 络脉病变 《灵枢·邪气脏腑病形》曰:“十二经脉,三百五十六络,其血气皆上于面而走孔窍。”指出络脉与经脉上行于面,联络孔窍,是运输全身气血津液的枢纽通道之一。《灵枢·百病始生》曰:“阳络伤则血外溢,血外溢则衄血;阴络伤则血内溢,血内溢则后血。”络脉损害易致血液与血管病变,气血不行脑络,妄行络外,而致中风,久则神机失养。韦云等^[14]将络病理论作为 AD 发病与治疗的理论基础,结合络病中络脉空虚、阻滞和损伤 3 个方面与 VD 的关系作出了探讨。臧凝子等^[15]指出 VD 病位在脑络,神机的运行依靠脑络维系,病机为脑络受损、神机失养。

2.10 三焦气化失司 在整体观念中,三焦是运行一身上下之气及运化全身水液的主要通道,联系脏腑,运化物质。《素问·灵兰秘典论》载:“决渎之官,水道出焉。”三焦气化失职,津液输布异常,易产生多种病理实邪,影响机体正常运作。罗本华等^[16]认为,三焦气化失司致脑髓不充是脑神病变的基础,脑神病变应从三焦气化治疗。马云枝等^[17]认为,VD 发病的基本病机在于三焦气化失司,病变所属脏腑及气血津液功能失调,诸气不通,未能上达脑髓,遂成痴呆。

3 西医发病机制

3.1 胆碱能通路 胆碱能通路是大脑记忆与存储信息的重要途径。机体神经递质的改变,脑出血、脑缺氧的变化都会对胆碱能结构产生重大影响。研究表明,胆碱能通路受

损可导致胆碱能缺陷和学习记忆障碍,进而导致 VD^[18]。尸检脑组织及动物模型研究发现,脑血管疾病后,海马中的胆碱能标记物明显减少^[19],海马和基底神经节的损伤导致胆碱能通路异常,从而造成人体智能学习障碍。

3.2 兴奋性氨基酸的毒性作用 兴奋性氨基酸(EAA)是中枢神经系统的兴奋性神经递质,其毒性作用是由 EAA 受体的激活引起的神经元细胞死亡。EAA 中谷氨酸含量最多、分布及作用最广泛^[20]。脑缺血后,谷氨酸释放增多,刺激谷氨酸受体过度兴奋,使大量钙离子内流,而细胞内钙离子增多,催生大量的氧自由基,引起一系列病理生理变化,如体内线粒体损伤、DNA 的破坏、神经元的死亡等,从而导致认知功能的缺失^[21]。

3.3 氧化应激 氧化应激反应是指脑缺血期间过量氧自由基的产生。氧自由基的过氧化可以导致生物膜系统的损害以及细胞内氧化磷酸化的失调,加剧疾病进展并导致 VD。目前氧化应激标志物的定量仍存在疑问且缺乏特异性,但不可否认在许多研究检测循环中氧化应激的标记具有代表性作用,8-羟-2-脱氧鸟苷和 8-羟鸟苷水平的改变可能是 VD 氧化应激的标记。如研究报道,VD 患者中维生素 C、维生素 E 减少^[22]。

3.4 细胞凋亡 研究报道在大脑缺血时,脑细胞携带的氧大量减少,细胞发出生理病理性刺激信号并进行有序的死亡,导致中枢神经的损害,神经功能的丧失,进一步引发 VD^[23-24]。

3.5 炎症机制 脑梗死常伴有的炎症反应,可以消除损害因子,促进组织修复,保护神经,但是在某种程度上,它可能会继发加重脑损伤。炎症因子水平升高,VD 的发生率增高^[25]。WADA ISOE 等^[26]研究表明,VD 患者脑脊液中白介素-6(IL-6)较 AD 和脑血管病患者水平升高,并指出炎症机制与脑血管病患者的认知功能衰退有关,脑脊液中的 IL-6 可能是 VD 的生物标志物。

3.6 遗传机制 VD 的发生和遗传机制仍在探索中,NOTCH3 基因和载脂蛋白 E(apoE)是 VD 较明确的致病基因。因半胱氨酸效应变异使 NOTCH3 基因错误折叠与聚合,影响其编码的血管平滑肌细胞上的 NOTCH3 受体,引起常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病,促使 VD 发生^[27]。apoE 中 apoEε2、ε3、ε4 是被认为可能导致 VD 的基因,但近期报道,apoE 中 apoEε4 携带者患病风险是其他基因型的 3 倍,而 apoEε2、ε3 基因与 VD 的发病无明显关系^[28]。

4 VD 相关危险因素

4.1 高血压 高血压是 VD 的高危因素,可以造成动脉炎症、诱发动脉瘤、微栓塞、内质网应激、小血管病变等引起脑血管疾病,提高 VD 患病风险^[29]。而长期高血压病和血压控制不稳定的患者,会导致并加重脑白质病变,进而引起 VD。有研究者对 3000 例病例样本进行 6 年随访治疗,

结果表明通过对血压控制可在一定程度上防止VD的进展^[30]。

4.2 高血脂 血脂的异常会加速动脉粥样硬化,使血管狭窄,血流速度减慢。高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇在一定程度上是促进VD发病的危险因素。研究发现VD患者其氧化的低密度脂蛋白会显著增加,与患者的认知功能呈负相关发现^[31]。而有研究发现通过降低患者血脂可有效降低VD的发生概率^[32]。

4.3 糖尿病 长期血糖控制不稳定,有增加血管疾病的风险。尤其以糖尿病导致的神经系统神经变性,如可致缺血性脑卒中、加速脑老化及痴呆的进程等。近期发现,糖尿病患者发生VD的可能性比非糖尿病患者高1.27倍^[33]。有相关尸检和影像学研究证实:糖尿病患者存在神经纤维缠结、脑淀粉样血管病的改变和海马萎缩更加明显^[34]。

4.4 高同型半胱氨酸 大量临床研究与流行病学调查显示,同型半胱氨酸(Hcy)的水平升高是心脑血管的危险因素,与VD发病关系十分密切。RODIONOV等^[35]表明,高Hcy可以改变脑血管的结构和功能。高Hcy通过Hcy自氧化、代谢物产物的堆积和细胞抗氧化能力的降低,从而导致细胞毒性,最终可引起神经系统疾病病变。

4.5 高尿酸血症 尿酸是人体嘌呤碱和核酸代谢的最终产物,其参与过氧化氢的代谢,是天然的抗氧化剂和金属离子清除剂。外源性尿酸不仅可以改善脑部缺血再灌注损伤的炎性反应,还能产生短期保护血管的功能。然而,过量产生尿酸或排泄较少可能使尿酸升高,造成系统代谢紊乱、神经元的变性、细胞凋亡等,导致各种脑血管疾病^[36]。VD患者尿酸水平较正常人高,且与颈动脉粥样硬化的程度呈正相关^[37]。

4.6 心脏疾病 心脏疾病如心肌梗死、心力衰竭、心房颤动等可导致脑血流灌注减少,引起脑组织缺血、缺氧和细胞损伤、坏死,是导致VD的重要危险因素^[38]。MEYER等^[39]发现有56.1%的VD患者中有心脏病史,远远高于正常组的24.5%。早期进行心血管疾病的防治,可延缓VD的发生。

4.7 抑郁症 抑郁症是一种常见的精神疾病,多数疾病的产生都与抑郁症相关。抑郁症可能是VD的危险因素,但其作用机制尚不明确。KOHLEH等^[40]调查发现,65岁以上的人群中,抑郁症患者进一步发展为VD的危险系数显著增加。

4.8 吸烟和饮酒 长期抽烟与饮酒会增加VD的发病风险。长期吸烟会减少脑血流灌注,破坏血脑屏障,促进自由基释放、动脉粥样硬化、脑白质病变等。ZHONG G等^[41]研究发现,长期大量吸烟(每天超过20支)者与不吸烟者相比,其患痴呆的危险性显著提高。而长期酗酒可导致多系统多器官的损害^[42],其表现为大脑皮质和海马神经细胞丧失和神经细胞凋亡,大脑皮质和海马树突棘数量减少,从而

增加VD发病的风险。

4.9 年龄和受教育程度 年龄是VD不可控的危险因素。年龄的增长会使脑体积逐渐萎缩和脑白质疏松变性,导致认知功能退化,进而可能发展为VD。有研究发现,年龄在34岁以上的人群,每增加5岁,VD的发病率提高约1倍,65岁以上人群VD发病率更是显著提高^[43]。受教育程度的高低是影响VD进展的因素,LANE等^[44]表示该因素可能是由于受教育程度越高,脑血流量越高,所耗能量和所需氧分越多,防止自由基损伤神经细胞,延缓脑功能的退化,从而降低了VD的发病率。

5 小 结

目前对于VD在中西医方面均有大量的研究,但对其中医病因病机、西医发病机制、相关危险因素尚不清楚。本文就近年针对血管性痴呆在中医病因病机、西医发病机制及相关危险因素进行以上综述。针对VD是可预防的痴呆类型,如果脑血管性痴呆能够明确病因病机、发病机制及相关危险因素,提高临床工作对VD的认识,更好地运用中西医结合进行治疗,则对VD早期预防具有重要的意义。

参考文献

- [1] DU J, MA M, ZHAO Q, et al. Mitochondrial bioenergetic deficits in the Hippocampi of rats with chronic ischemia-induced vascular dementia[J]. Neuroscience, 2013(231):345-352.
- [2] MEKONNEN SISAY. Global, Regional, and country-specific life-time risks of stroke, 1990 and 2016[J]. New England Journal of Medicine, 2018, 379(25):2429-2437.
- [3] BARBA R, SUSANA ME, ELENA RG. Post stroke dementia: clinical feature and risk factors[J]. Stroke, 2000, 31:1494-1501.
- [4] DIEMAR RT, LEA TG, JOHANNES A. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain[J]. Exp Gerontol, 2012, 47(11):816-824.
- [5] IADECOLA C. The pathobiology of vascular dementia[J]. Neuron, 2013, 80(4):844-866.
- [6] 陈德生, 田金洲. 名医田金洲教授谈血管性痴呆的防治[J]. 长寿, 2015, 6(1):4-5.
- [7] 李冰. 血管性痴呆从肝论治[J]. 河北中医, 2005, 12(27):950.
- [8] 董新刚, 武继涛. 浅析从肝辨治血管性痴呆[J]. 中医学报, 2015, 30(12):1774-1776.
- [9] 赵清山, 李天威, 王清碧, 等. 应用一气周流理论探讨血管性痴呆从肺论治的机理[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(6):51-53.
- [10] 闫立华, 李妍怡, 东红. 李妍怡教授应用活血化瘀法治疗血管性痴呆经验[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(7):90-91.
- [11] 王永炎, 张伯礼. 血管性痴呆现代中医临床与研究[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:49.
- [12] 骆殊, 邵佳, 吴颖昕, 等. 试论“毒邪”与血管性痴呆发病的关系[J]. 江西中医药, 2015, 46(11):10-11, 41.
- [13] 杨辰华, 王永炎, 王新志. 血管性痴呆的证候要素与玄府病

- 机[J]. 北京中医药大学学报,2006,29(10):665-667.
- [14] 韦云,周文泉,郭明冬. 络病理论与血管性痴呆相关性探讨[J]. 中医杂志,2010,51(7):584-586.
- [15] 臧凝子,庞立健,朱凌云,等. 络脉学说之源流考究[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(10):66-69.
- [16] 罗本华,于建春. 论三焦气化是脑神的基础[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(6):1004-1007.
- [17] 马云枝,史继鑫,沈晓明. 血管性痴呆的中医研究概况[J]. 山西中医,2009,25(10):57-59.
- [18] TUCEK S. Problems in the organization and control of acetylcholine synthesis in brain neurons[J]. Prog Biophys Mol Biol,1984,44(1):1-46.
- [19] SHARP SL,FRANCIS PT,SUMPER PQ,et al. Choline acetyltransferase activity in vascular dementia and stroke[J]. Dement Geriatr Cogn Disord,2009,28(3):233-238.
- [20] 方琦. 脑内组胺及 H1 受体对星形胶质细胞谷氨酸代谢通路的调控作用[D]. 杭州:浙江大学,2013.
- [21] FILOMENI G,PICCIRILLOS,ROTILIO G,et al. p38 MAPK and ERK1/2 dictate cell death/survival response to different pro-oxidant stimuli via p53 and Nr2f2 in neuroblastoma cells SH-SY5Y[J]. Biochem Pharmacol,2012,83(10):1349-1357.
- [22] CERVELLATI C,ROMANI A,SERIPA D,et al. Oxidative balance, homocysteine, and uric acid levels in older patients with late onset Alzheimer's disease or Vascular dementia[J]. J Neurol Sci,2014,337(12):156-161.
- [23] 孟楠,吕佩源. 缺血致血管性痴呆与细胞凋亡的研究[C]//中华医学会、中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会第七届全国中青年神经病学学术大会暨第十届全国神经系统感染性疾病与脑脊液细胞学学术大会论文汇编. 北京:中华医学会、中华医学会神经病学分会,2014:300.
- [24] 罗永坚,蔺心敬,李吕力,等. 血管性痴呆模型大鼠海马神经元凋亡和病理改变的实验研究[J]. 中国老年学杂志,2008,28(18):1788-1790.
- [25] 刘凤芹. 代谢综合征和炎症因子与血管性痴呆的关系[J]. 中国老年学杂志,2016,36(17):4218-4220.
- [26] WADALSOE K,WAKUTANI Y,URAKAMI K,et al. Elevated interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid of vascular dementia patients[J]. Acta Neurol Scand,2004,110(2):124-127.
- [27] WOLLENWEBER FA,HANECKER P,BAYER-KARPINSKA A,et al. Cysteine-sparing CADASIL mutations in NOTCH3 show proaggregatory properties in vitro[J]. Stroke,2015,46(3):786792.
- [28] SUN JH,TAN L,WANG HF,et al. Genetics of vascular dementia: systematic review and meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis,2015,46(3):611-629.
- [29] 宋宛珊,李霖,岳少乾,等. 高血压在血管性痴呆病理过程的作用研究进展[J]. 中国老年学杂志,2017,37(22):5707-5709.
- [30] MOLLVAN CHARANTE EP,RICHARD E,EURELINGS LS,et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial[J]. Lancet,2016,388(10046):797-805.
- [31] LI L,WILLETS RS,POLIDORI MC,et al. Oxidative LDL modification is increased in vascular dementia and is inversely associated with cognitive performance[J]. Free Radic Res,2010,44(3):241-248.
- [32] SOLOMON A,SIPPOLA R,SOININEN H,et al. Lipid-lowering treatment is related to decreased risk of dementia: a population-based study (FINRISK)[J]. Neurodegener Dis,2010,7(1-3):180-182.
- [33] GUDALA K,BANSAL D,SCHIFAN F,et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies[J]. Journal of Diabetes Investigation,2013,4(6):640-650.
- [34] KORF ES,WHITE LR,SCHELTENS P,et al. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu aging study[J]. Diabetes Care,2006,29(10):2268-2274.
- [35] RODIONOV RN,DAYOUB H,LYNCH M,et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase protects against cerebral vascular effects of hyperhomocysteinemia[J]. Circ Res,2010,106(3):551-558.
- [36] 吕锦. 尿酸与神经系统疾病关系的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2013,30(7):666-667.
- [37] 吴平,全亚萍,王念. 血尿酸在血管性痴呆患者中的临床诊疗价值[J]. 中国实用神经疾病杂志,2018,21(9):1000-1002.
- [38] DELATORRE JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia[J]. Cardiovasc Psychiatry Neurol,2012,2012(8001):367516.
- [39] MEYER JS,RAUCH G,RAUCH RA,et al. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia[J]. Neurobiol Aging,2000,21(2):16169.
- [40] KOHLER S,VAN BOXTEL M,JOLLES J,et al. Depressive symptoms and risk for dementia: a 9-year follow-up of the maastricht aging study[J]. Am J Geriatr Psychiatry,2011,19(10):902-905.
- [41] ZHONG G,WANG Y,ZHANG Y,et al. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers[J]. PLoS One,2015,10(3):e118333.
- [42] 张海红,刘永飞. 酒精相关性痴呆和认知障碍研究进展[J]. 中国药物滥用防治杂志,2017,23(6):369-372.
- [43] FORTI P,MAIOLI F,PISACANE N,et al. Atrial fibrillation and risk of dementia in non-demented elderly subjects with and without mild cognitive impairment (MCI)[J]. Arch Gerontol Geriatr,2006,28(6):625-629.
- [44] LANE EM,PAUL RH,MOSER DJ,et al. Influence of education on subcortical hyperintensities and global cognitive status in vascular dementia[J]. J Int Neuropsychol Soc,2011,17(3):531-536.