

从肝探讨绝经前后遗忘型轻度认知障碍论治思路

陈思儒, 丛超, 徐莲薇

上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

[摘要] 从中医理论溯源、现代中医学研究、中医经典方以方测证3个方面探讨肝与绝经前后遗忘型轻度认知障碍(aMCI)的关系, 提出肝藏血、主疏泄是维持女性正常认知功能的基础; 肝与心、脾、肾功能协调是维持女性正常认知功能的保障。并从中医体质学、中医证候要素研究及中医情志研究进一步分析肝与认知功能的关系, 提倡疏肝气以调畅全身气机、补肝血以滋肾阴养心神, 以期为绝经前后aMCI辨证论治提供参考。

[关键词] 绝经前后诸症; 遗忘型轻度认知障碍; 肝; 论治思路

[中图分类号] R271.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 24-0179-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.24.036

Exploring Therapeutic Approach for Perimenopausal Amnestic Mild Cognitive Impairment from Perspective of the Liver

CHEN Siru, CONG Chao, XU Lianwei

Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Abstract: This article explores the relationship between the liver and perimenopausal amnestic mild cognitive impairment (aMCI) from three aspects: Chinese medicine theories, modern research in Chinese medicine, and verification of Chinese medicine formulas. It proposes that the liver's abilities to store the blood and govern the free flow of qi are the foundation for maintaining normal cognitive function in women, and the functional coordination of the liver with the heart, spleen, and kidney is the guarantee. The relationship between the liver and cognitive function is further analyzed from the perspectives of Chinese medicine constitution, traditional Chinese medicine syndrome elements, and Chinese medicine emotions. It is advocated to soothe the liver qi to regulate the whole body's qi movement, supplement liver blood to nourish kidney yin and heart spirit, in order to provide reference for the traditional Chinese medicine syndrome differentiation and treatment of perimenopausal aMCI.

Keywords: Various perimenopausal symptoms; Amnestic mild cognitive impairment; Liver; Therapeutic approach

轻度认知障碍(MCI)是介于认知功能正常和阿尔茨海默病(AD)的中间阶段, 遗忘型轻度认知障碍(aMCI)是MCI的亚型之一, 主要表现为记忆功能损伤^[1]。临床研究发现40.6%~56.0%的绝经前后女性

存在记忆力下降等认知功能减退表现^[2], 约18.2%可进行性发展为AD^[3]。随着我国人口老龄化加剧, 如何更好地干预绝经前后认知功能减退, 延缓AD的发生, 已成为社会焦点和临床难点。

[收稿日期] 2024-04-03

[修回日期] 2024-08-16

[基金项目] 上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划-疑难疾病精准诊治攻关项目 (SHDC2020CR2050B); 上海市老龄化和妇儿健康研究专项 (2020YJZX0217); 国家自然科学基金项目 (8217151753)

[作者简介] 陈思儒 (1995-), 女, 博士研究生, E-mail: chensiruc@126.com。

[通信作者] 徐莲薇 (1969-), 女, 主任医师, 教授, E-mail: doctorsherryxlw@163.com。

现代医学从绝经前后女性促卵泡生成素(FSH)水平升高、雌二醇(E₂)水平降低等角度着手,采用绝经激素治疗(MHT)改善认知功能的效果存在争议^[4-5]。绝经前后aMCI归属于中医学健忘、绝经前后诸症、呆病等病范畴,治疗多从老年患者肾精亏虚、脾肾两虚无法充养脑髓,以及痰瘀阻窍,蒙蔽心神等角度入手^[6],少有关注肝者。临证观察发现肝在绝经前后aMCI的发生、发展中至关重要,本文从中医理论溯源、现代中医学研究和中医经典方以方测证3个角度,探讨从肝论治绝经前后aMCI的思路,以期为临床辨证治疗本病提供参考。

1 中医理论溯源

1.1 肝藏血、主疏泄是维持女性正常认知功能的基础

《临证指南医案》云“女子以肝为先天”,女性具有经、带、胎、产生理功能,绝经前后女性天癸渐竭,任、冲脉虚衰,肾水无力滋养肝木,肝血不足、肝气失调均可导致女性认知功能失常。

肝藏血,血舍魂,肝血不足会导致女性认知功能减退。血是女性经、带、胎、产的物质基础,肝司血海,《素问·阴阳应象大论》云“年四十,而阴气自半也,起居衰矣”,绝经前后女性任脉亏虚,阴血不足,加之经年劳累耗损阴血,阴血亏虚不能上注于脑,脑失濡养,导致记忆力减退。另外,肝阴、肝血不足,无力涵阳,肝阳偏亢,上扰心神,心神不宁,导致健忘。《素问·玉机真藏论》载“帝曰:春脉太过与不及,其病皆何如?岐伯曰:太过则令人善忘”。肝属木,主升发,与春季相应,春脉太过即指肝气升发太过,肝体阴而用阳,肝中阴血不足则肝阳上亢,气亦随之上逆,上扰心神,导致记忆力减退。

肝主疏泄,通调全身气机,气机逆乱或气机郁滞均会导致女性认知功能减退。《素问·调经论》曰:“血并于下,气并于上,乱而喜忘。”提出气机逆乱是健忘的主要病机。肝气条达,则三焦气机如常,气血津液运化输布正常。若肝气上逆,则气血逆乱,惊扰心神,心神不宁,导致健忘。此外,肝气郁滞,无力推动血液运行,则气血运行不畅,无力濡养心神,心神失养也会导致记忆力减退等发生,正如《诸病源候论》所载“多忘者,心虚也”。

1.2 肝与心、脾、肾功能协调是维持女性正常认知功能的保障

肝藏血,心主血脉,心肝血虚则心神

失养,导致认知功能减退。心为君主之官,主神明,《医学衷中参西录》记载“神明之用发于心也”,提示心与思维、记忆等认知功能密切相关。《灵枢·本神》言“心藏脉,脉舍神”,心神受血脉滋养;《诸病源候论·多忘候》言:“多忘者,心虚也。心主血脉而藏于神……血气相乱,致心神虚损而多忘。”绝经前后女性因经、带、胎、产,数伤于血,肝血不足,心血亏虚,无力滋养心神,心神失养,导致认知功能减退。

肝主疏泄,脾主运化,若肝气郁滞或肝木克脾,均可导致脾运化失常,不能升清濡养脑髓,导致认知功能减退。《灵枢·五癯津液别》记载:“五谷之津液和合而为膏者……补益脑髓。”脾胃运化如常,气血充盈脑髓是维持正常认知功能的基础,若肝气郁滞,气机失常,导致脾失升清功能,物质精华不能正常输布濡养全身,则脑髓失养;肝失疏泄,肝气升发太过,肝木乘土,脾气虚衰,运化不健,无力将水谷精微转化为气血,气血不足,亦可致脑髓失养。

肝血与肾精密切相关,乙癸同源,肝肾亏虚可导致认知功能减退。《素问·上古天真论》记载“肾者主水,受五脏六腑之精而藏之”,肾藏精,主志,肾中精气生髓,上通脑髓,绝经前后女性肾精渐亏,髓海不足,《本草通玄·卷上》有言“精不足则肾衰,不能上交于心,故善忘”,指出肾精不足不能上交于心,心肾不交可导致健忘;肝藏血,肾藏精,《素问·阴阳应象大论》云“肾生骨髓,髓生肝”,肾水亏虚,则不能濡养肝木;肝血不足,子病及母,也会影响肾精的充盈。绝经前后女性肾精渐衰,气血渐亏,肝肾不足无力充养脑髓,不能滋养心神,导致健忘等认知功能减退症状发生。

2 现代中医学研究

随现代医学科技的发展,中医学研究进一步细化,中医体质学、中医证候要素研究及中医情志研究与认知功能减退发生、发展的关系受到关注。通过分析患者的体质和焦虑、抑郁等不良情绪,可获得认知功能减退发病相关危险因素,提早预防,达到未病先防的目的;证候要素是辨证的基本要素,通过分析患者的证候要素可明确中医诊断。

2.1 气郁质与认知功能减退关系密切

现代医学研究表明,中医体质中的气郁质与绝经后认知功能减

退关系密切。邹敏燕等^[7]采用多因素校正的二元 Logistic 回归方程统计 327 例老年人的体质信息发现气郁质人群发生 MCI 的可能性是平和质人群的 1.24 倍。赵凰宏^[8]分别纳入平和质、气郁质各 120 例进行研究,以蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估发现,气郁质人群的认知能力差于平和质人群,推测气郁质是损伤认知功能的危险因素之一。气郁质患者的根本病机为肝气郁结。陈士铎《辨证录》提到:“人有气郁不舒,忽忽如有所失,目前之事,竟不记忆……此乃肝气之滞。”气郁质患者敏感多疑,情绪多内敛,不良情绪长期积压,导致肝气不疏,气血运行不畅,脏腑机能失调,不能化生水谷精微濡养心神、脑髓,导致认知功能障碍。

2.2 肝与认知功能减退的发生、发展密切相关 中医证候能明确疾病整体特点,证候要素作为中医证候的基本单位,能够明确疾病的关键病机,多项认知功能减退相关中医证候研究表明肝郁在认知障碍发生、发展中的重要性。余忠海等^[11]收集 516 例 MCI 患者的中医四诊信息,发现 MCI 中医证候要素为肝、肾、心、气虚、阴虚、血虚,中医证型为肝郁证、肾精亏虚证。戴中等^[12]分析 95 例以记忆抱怨为主诉患者的症状发现,肝郁症状与主观认知损害自评和客观认知表现关系密切,推断肝郁可能是记忆抱怨的中医病机之一。肝主疏泄,肝气虚或肝气郁均可导致机体气血运行不畅,心、肾等脏腑机能失常,阴血亏虚不能濡养心神、脑髓,损害认知功能。

2.3 焦虑、抑郁等肝郁表现可加重认知功能损害 围绝经期是认知能力下降和抑郁风险增加的时期^[11],而焦虑、抑郁等异常表现与认知功能减退密切相关。杨存美等^[12]调查 242 例老年人 MoCA、广泛性焦虑量表、病人健康问卷抑郁量表,发现主观认知下降老年患者常伴发焦虑、抑郁,且焦虑、抑郁程度与患者的主观认知下降评分呈正相关。杜泳荟等^[13]通过静息态功能磁共振成像评估焦虑对老年人 MCI 的影响,发现伴发焦虑症的老年 MCI 患者认知功能损害更明显,且在焦虑相关脑区的自发神经活动及功能连接均已出现影像学异常表现。肝主疏泄,调畅情志,长期抑郁或焦虑,机体气机阻滞,脏腑机能失调,影响认知功能,认知功能减退又加重负面情绪,形成恶性循环。

3 从中医经典方推知肝在认知改善中的重要性

以方测证是从方药性味、功效出发,观察方药临床应用后的药效反应,以推知病变本质,更准确地进行辨证论治^[14]。目前关于绝经前后 aMCI 的中医药研究较少,六味地黄丸、逍遥丸、当归芍药散等常作为基础方加减治疗各类认知障碍,疗效颇佳,根据上述中医经典方的临床及基础研究,可佐证调肝对改善绝经前后 aMCI 患者的认知功能有正向作用。

3.1 六味地黄丸——补益肝肾 六味地黄丸出自《小儿药证直诀》,由熟地黄、酒萸肉、山药、牡丹皮、茯苓、泽泻组成,熟地黄、酒萸肉、山药肝、脾、肾三阴并补,具有补养阴精、健脾助运的功效,牡丹皮入肝、肾经,能清肝火;茯苓、泽泻淡渗湿浊。诸药合用能使肝肾阴精得补、脾气健运,后天生化有源。近年来多项研究发现六味地黄丸能一定程度上改善认知功能。张力等^[15]研究显示,六味地黄丸联合盐酸多奈哌齐片、盐酸美金刚等能更好地提高 AD 患者的认知能力和生活能力,提高用药安全性。由六味地黄丸补益肝肾、滋阴填精的功效可推知 AD 的病变与肝肾不足密切相关。

3.2 逍遥丸——疏肝健脾 逍遥丸出自《太平惠民和剂局方》,具有疏肝健脾、理气养血的功效,方中柴胡、当归、白芍归肝经,能舒肝郁、养肝血,配以白术、茯苓、甘草补气健脾,可防肝木升发太过,下克脾土,佐以薄荷、生姜增强气机调节能力,助柴胡疏肝解郁,恢复体内正常气血运行。从逍遥丸药物组成和功效可推知肝在认知功能改善中的重要性,aMCI 患者用药后肝郁得舒、脾虚得养,气血充实,则认知改善。刘紫阳等^[16]使用逍遥丸辨证治疗肝郁型 aMCI,发现连续用药 12 周后,患者注意、抽象与延迟回忆能力等认知能力得到整体提升,且影像学检查显示干预后左海马与大脑右梭状回、右距状裂周围皮层、右舌状回的功能连接较空白对照组显著增强,推测逍遥丸能通过改善海马功能连接,提高肝郁型 aMCI 患者的认知功能。

3.3 当归芍药散——柔肝理脾 当归芍药散出自《金匮要略》,方中主药白芍入肝经,能养血柔肝,使肝血得充,当归、川芎皆性温,入肝经,补血活血;白术健脾,茯苓宁心,泽泻利湿。诸药合用,有调肝理脾之功。据此可推知肝血与认知功能障碍密切相关,用药后气血渐充,肝中气血调和,

则认知功能得以改善。现代医学研究发现当归芍药散能改善绝经前后认知功能减退。杨从等^[17]研究发现当归芍药散能显著缩短去卵巢小鼠在 Morris 水迷宫定位航行的逃避潜伏时间,上调雌激素受体 α 和雌激素受体 β 的表达,下调去卵巢小鼠海马核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)、磷酸化核因子- κ B(p-NF- κ B)等炎性相关蛋白表达,通过调节海马雌激素受体/核因子- κ B/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(ER/NF- κ B/NLRP3)通路缓解雌激素缺乏引起的认知功能缺陷。

4 病案举例

王某,58岁。主诉:绝经3年余,记忆力减退2年余。患者3年前自然绝经,绝经后无异常阴道流血、流液,近2年自觉记忆力下降,学习新事物的能力较同龄人下降,需大量使用便签和记事本,日常生活中出现多次重复提问等。刻下症:身形偏瘦,面色暗黄,爪甲色淡,潮热盗汗,纳可,寐差,多梦易醒,小便调,大便时干时稀,情绪波动大,易疲乏。舌红、苔薄白,脉细弦。生育史:顺产1次,人流1次。既往史:否认妇科相关手术史及疾病史;无吸烟、饮酒等不良嗜好。辅助检查:简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分28分;MoCA评分24分;汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分15分。中医诊断:呆病,绝经前后诸症(肝郁血虚证)。西医诊断:轻度aMCI;更年期综合征。治法:补气养血,疏肝健脾。予当归芍药散加减。处方:茯苓、白术、炒白芍、酸枣仁各15g,生地黄12g,当归、川芎各9g,柴胡、甘草各6g。7剂,每天1剂,水煎服,每剂煎取药汁400mL,早晚分服。嘱患者适当运动,保持情绪稳定。

上方加减用药2个月后,患者自述记忆力较前改善,生活中重复提问减少,潮热盗汗消失,仍有乏力,情绪较前稳定,纳可,寐安,易便溏,舌红、苔薄白,脉细。MoCA评分25分。予逍遥散加减。处方:茯苓、白术、炒白芍、炒白扁豆、党参、麸炒山药各15g,当归9g,柴胡、甘草各6g。7剂,煎服法同前。后电话随访,患者诸症消失,记忆力明显改善。

按:本案患者已过七七之年,任脉渐虚,阴血渐衰,肝为藏血之脏,肝血不足则头面爪甲失养,故见面色暗黄、爪甲色淡等血虚表现;肝中阴血不

足,不能涵阳,肝阳浮越于上,故出现潮热;内生虚热,迫津外泄则出现盗汗;血藏神,气血不足,心神失养,加之肝阳上扰心神,故出现夜寐梦绕、易惊醒;肝郁气机运行不畅,则情绪波动大;肝气郁结,水谷运化失常,则大便时干时稀;舌红、苔薄白,脉细弦,俱是肝血亏虚、肝气郁结之象。治以滋阴养血、疏肝理脾,选用当归芍药散加减,方中当归、炒白芍养血滋阴柔肝;川芎调肝行气活血;白术、茯苓健脾燥湿;生地黄清热养阴,酸枣仁宁心安神,以改善睡眠质量;柴胡疏肝理气,缓解肝郁导致的情绪问题;甘草调和诸药。全方共奏疏肝理脾、滋阴养血之功。患者加减用药2个月后,记忆力改善,潮热盗汗等症状消失,仍有乏力、便溏等脾虚表现,故改予逍遥散加减进一步调和肝脾。考虑患者潮热盗汗症状消失,故去清热滋阴的生地黄;睡眠明显改善,故去酸枣仁;脉由细弦变为细,已无气滞血瘀之象,故去行气活血的川芎。加用炒白扁豆、麸炒山药、党参等增强健脾之效,脾气健运则气血生化有源,肝血得充,脑髓、四肢百骸得以濡养,可进一步改善患者的记忆力及乏力、便溏等症状。

5 小结

绝经前后女性正处七七之年,任脉虚,阴血渐衰,并因长期劳累、房劳多产等因素进一步耗伤气血,导致记忆力等认知功能异常。目前临床辨证多聚焦于绝经前后女性肾精亏虚的生理状况,从肾精亏虚、脾肾两虚论治,或从痰瘀阻窍角度入手,常常忽略绝经前后女性大多存在眼花耳鸣、爪甲舌淡等肝血虚衰表现,以及情志异常、多梦失眠等肝气不舒表现,忽视了肝在绝经前后aMCI发生、发展中的重要性。

因此,对于绝经前后aMCI患者,在关注心、肾、脾的同时需进一步关注肝有无异常,一方面补肝血,以充养脑髓;另一方面疏肝气,以调畅全身气机。治疗灵活采用六味地黄丸、逍遥丸、当归芍药散等疏肝解郁、养血柔肝,以求气血调畅,心神脑髓得养,从而改善认知功能,延缓AD的发生。

[参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2021[J]. 中华神经科学杂志,

- 2022, 55(5): 421-440.
- [2] 许新, 阮祥燕, 鞠蕊, 等. 中国女性轻度认知障碍的影响因素及其与绝经症状的关系[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(3): 369-374.
- [3] 俞智敏, 陈小萍, 章思纯. 老年女性遗忘型轻度认知功能障碍的认知缺损特征及与性激素水平的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(18): 4234-4236.
- [4] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(1): 4-21.
- [5] GLEASON C E, DOWLING N M, WHARTON W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled keeps-cognitive and affective study[J]. PLoS Med, 2015, 12(6): e1001833.
- [6] 肖梦露, 张娟娟, 王莹, 等. 中医药治疗轻度认知障碍的系统评价再评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(10): 3979-3986.
- [7] 邹敏燕, 宋玉磊, 罗丹, 等. 中医体质与轻度认知障碍的相关性研究[J]. 中医药信息, 2022, 39(9): 48-52.
- [8] 赵凰宏. 气郁质对事件性前瞻记忆老化的影响及其神经电生理机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [9] 余忠海, 董振华, 刘吟枫, 等. 轻度认知功能障碍中医证素及证型与蒙特利尔认知评估量表的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(21): 2562-2566, 2571.
- [10] 戴中, 王少杰, 白文, 等. 记忆抱怨主诉人群的认知功能检测及肝郁证候调查[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(11): 748-752.
- [11] WEBER M T, MAKI P M, MCDERMOTT M P. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 142: 90-98.
- [12] 杨存美, 胡亦新, 马虹颖, 等. 老年病人主观认知下降与焦虑、抑郁情绪的关系研究[J]. 循证护理, 2022, 8(16): 2233-2237.
- [13] 杜泳荟, 郭志伟, 王涛, 等. rs-fMRI评估焦虑对老年轻度认知功能障碍的价值[J]. 西部医学, 2022, 34(1): 134-139.
- [14] 张昕洋, 傅延龄, 傅晨. 中医“以方测证”认识方法初探[J]. 北京中医药, 2018, 37(9): 825-827.
- [15] 张力, 李方玲, 马丽. 六味地黄丸联合西药治疗轻、中度阿尔茨海默病的临床观察[J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2659-2661, 2665.
- [16] 刘紫阳, 侯俊林, 刘永, 等. 逍遥丸调控海马功能连接改善肝气郁结型aMCI认知功能的神经影像机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(6): 2210-2216.
- [17] 杨从, 黄燕辉, 莫友胜, 等. 当归芍药散通过调节ER/NF- κ B/NLRP3缓解卵巢切除小鼠认知功能[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 455.

(责任编辑: 刘迪成)