

大黄改善认知功能研究进展

盛环良¹ 常 诚²

(1 南京中医药大学, 南京, 210029; 2 南京中医药大学附属医院, 南京, 210029)

摘要 认知功能减退作为临床症状, 主要属血管性认知功能障碍(VCI)和阿尔兹海默病(AD)范畴。中医对痴呆的病机认识, 认为“脑消髓减”为疾病基础, “痰瘀阻络”为标, 近年更发展痴呆的“毒损脑络”的病机。大黄具有“以通为补”的作用, 并能通腑降浊、活血祛瘀、清热解毒, 能针对痴呆“脑消髓减、痰瘀阻络、毒损脑络”的病机, 可以很好的运用于认知功能的改善。近年对大黄成分的药理研究表明大黄抗氧化作用较为突出, 具有抗衰老作用, 能改善老年人的认知功能。同时, 对大黄“荡涤肠胃”的作用研究显示, 确有“推陈致新”的作用, 减少体内肠源性内毒素的集聚, 对认知功能有改善作用。

关键词 大黄; 认知功能; 老年性痴呆; 毒损脑络; 通腑降浊

Review of Research Progress on Rhubarb's Efficacy in Improving Cognitive Function

Sheng Huanliang¹, Chang Cheng²

(1 Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2 Neurology Department of Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210029, China)

Abstract As a clinical symptom, cognitive impairment belongs to vascular cognitive impairment (VCI) or Alzheimer's Disease (AD). Traditional Chinese Medicine (TCM) regards that “brain and marrow insufficiency” is the root cause and “collateral obstruction by phlegm” is the manifestation for dementia. Recent studies regard that “brain collateral damage due to toxin” is the mechanism of dementia. TCM believes that Rhubarb can tonify the body by removing stasis, and can relax bowels and reduce turbid, activate blood and remove stasis, and clear heat and expel toxin, and thus to be used in treating dementia. Recent pharmacology studies suggest that Rhubarb excel in antioxidant and anti-aging, which can be used to improve the cognitive function of elder people. Also, studies on Rhubarb's function to clear turbid in intestine showed that it can remove stasis and promote regeneration, especially eliminate enterogenous endotoxin. Consequently, it can contribute to the improvement of cognitive function.

Key Words Rhubarb; Cognitive function; Senile dementia; brain collateral damage due to toxin; Relaxing bowels and reduce turbid

中图分类号: R285 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2015.06.039

大黄为蓼科植物掌叶大黄、唐古特大黄或药用大黄的干燥根及根茎。性味苦、寒。归脾、胃、大肠、肝、心经。具有泻下攻积、清热泻火、解毒、活血祛瘀之功。临床上大黄能很好的运用于老年认知功能的减退, 现代药理成分研究也证实其有抗氧化、清除内毒素的作用, 对认知功能有很好的改善作用。我们对此作一系统综述。

1 中医认知功能减退的认识

认知功能障碍主要属西医的老年性痴呆范畴, 包括血管性认知功能障碍(VCI)和阿尔兹海默病(AD)。中医痴呆命名始见于《景岳全书·杂证谩·癫狂痴呆》: “痴呆证, 凡平素无痰, 而或以郁结, 或以不遂, 或以思虑, 或以疑惑, 或以惊恐, 而渐至痴

呆”。中医文献多有相关症状及病机的描述, 属中医“痴呆”“呆病”“健忘”“善忘”“郁证”“癫狂”“虚劳”“痿证”等病名范畴。一般认为痴呆的发病病位在脑, 病机以“髓海不足, 脑消髓减”为本, “痰浊瘀血”为标, 病理属本虚标实, 近人更提出“毒损脑络”的病机。

1.1 髓海不足 早在《灵枢·海论》就有论述: “脑为髓海……髓海不足, 则脑转耳鸣, 胫酸眩暈, 目无所见, 懈怠安卧。”提出“脑消髓减”是基本病机。《医学心悟》^[1]曰: “肾主智, 肾虚则智不足”。王清任指出“年高无记忆者, 脑髓渐空”。汪昂在《本草备要·辛夷》^[2]中指出: “人之记性, 皆在脑中。小儿善忘者, 脑未满也, 老人善忘者, 脑渐空也”。说明

基金项目: 江苏省六大高峰人才资助项目(编号: 2013WS-034)

作者简介: 盛环良(1989—), 男, 江西景德镇人, 南京中医药大学2012级硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗认知障碍, 脑血管病等, E-mail: shenghuanliang007@126.com

通信作者: 常诚(1967—), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中西医结合脑血管病, E-mail: chch1967@163.com, Tel: (025) 86617141 转 71200

肾精亏虚,脑髓消减,神机失用是痴呆认知减退的基本病机。心为君主之官,主神明,是人精神意识思维活动的主宰。肾藏精生髓充脑,“灵机记性在脑”。《医方集解·补养之剂》曰:“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”。陈士铎《辨证录》曰:“人有老年而健忘者,近事多不记忆,虽人述其前事。犹若茫然,此真健忘之极也,人以为心血之涸,谁知肾水之竭乎”。说明心与肾在痴呆发病中密切相关,特别指出肾精不足在发病过程中的基础作用。张春燕等^[3]临床观察补肾益智汤对 VCI 患者的疗效,结果补肾益智汤组 Berg 评分、MMSE 评分优于对照组,总有效率高于对照组。安红梅等^[4]对补肾填精方的实验研究,发现细胞周期受到影响,减缓了细胞衰老,并可改善 D 半乳糖衰老模型大鼠的学习记忆能力,提高脑组织的抗氧化能力,减缓脑细胞衰老的进程;显著改善 $\text{A}\beta_{1-40}$ 老年痴呆大鼠模型海马 CA1 区神经元结构,减少突触丧失。说明肾精亏虚、髓海不足是老年痴呆症的基本病机。

1.2 痰浊瘀血 《素问·调经论》:“血并于下,气并于上,乱而善忘。”指出气血逆乱,神机失用也可致病。《伤寒论·辨阳明病脉证并治法》^[5]云:“阳明证,其人喜忘者,必有蓄血。所以然者,本久有瘀血,故令喜忘”说明瘀血可致发病。清·王清任《医林改错》也提出瘀血为病理因素可引发认知减退:“凡有瘀血也,令人善忘”。清·陈士铎其《辨证录》^[6]曰:“大约其始也,起于肝之郁;其终也,由于胃之气衰。肝郁则木克土,而痰不能化;胃衰则土不制水,而痰不能消。于是痰积于胸中,盘踞于心外,使神明不清而成呆病矣”,指出肝郁痰阻在发病过程中的作用,提出“开郁逐痰,健胃通气”的治法。罗佳琪等^[7]发现活血化痰方组治疗后的 MMSE 积分明显提高,其血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白水平较对照组相比明显下降,凝血酶时间水平明显延长,对非痴呆型血管性认知功能障碍有效。侯仙明等^[8]用活血、补肾、化痰三种方法对血管性痴呆大鼠的影响,发现三种方法均能提高血管性痴呆鼠脑组织的超氧化物歧化酶活性、降低一氧化氮含量的作用,而且活血法优于补肾法,补肾法优于化痰法。说明痰浊瘀血为老年性痴呆发病的重要因素。

1.3 近代研究 王永炎^[9]院士经长期实践,对中风病提出“毒损脑络”理论,认为内生浊毒系脏腑功能和气血运行失常使体内的生理或病理产物不能及时排出,蕴积体内过多而生成。李澎涛课题组^[10]对

“毒损脑络”理论进行深入研究,并有所发挥。传统认为络脉是气血运行的通道,气血通过络脉渗灌营养全身,营卫之气在络脉交汇协调。基于这种络脉微循环的认识,“毒损脑络”理论最初是对中风病机提出的理论,在血管性痴呆的中医研究中得到发展,二者在病理上一脉相承。王永炎院士^[11]认为,“络脉应包括气络和血络,气络与血络相伴而行,络脉之血络大致相当于西医微循环系统,而气络的定位并非微循环系统,其内涵是否与神经网络和细胞因子网络有关还有待探讨”。据此,苏芮等^[12]认为“毒损脑络”的“络”所涵括的病位不仅仅是微循环系统,“络”有“网络”“联络”之意,络脉分布广泛,不仅是血液运行的通道,而且还是气机上下内外运行的通路,神经细胞膜有信息传递功能,当属“气络”范畴,由此将“毒损脑络”理论指导阿尔兹海默病的研究中。正常生理条件下大脑神经元会产生少量 $\text{A}\beta$ 蛋白, $\text{A}\beta$ 异常沉积被认为是阿尔兹海默病的重要原因,并且产生慢性炎症、氧自由基等病理过程,可以归属到“毒”的范畴。针对“毒损脑络”的病机,现代医家提出“解毒通络”的治法,通腑化痰法在中风病急性期的应用是这一治法最早的体现。王昀等^[13]观察不同剂量的解毒通络方对脑缺血损伤后大鼠学习记忆能力的影响,提示解毒通络方能够明显改善血管性痴呆大鼠的空间探索与定向能力,提高其学习与再学习能力。刘洋^[14]在基于“毒损脑络”病机理论在阿尔兹海默病的机制研究中,运通 $\text{A}\beta_{1-40}$ 蛋白片段造模,在解毒通络药物对拟 AD 损伤大鼠脑组织的保护作用研究,发现以通络救脑注射液为代表的解毒通络方药能够减轻 AD 大鼠认知功能障碍,缓解脑部组织结构及功能的损伤。

2 大黄在改善认知的研究

2.1 大黄的中医临床研究 田金洲等^[14]研究复方大黄制剂对老年人记忆影响的研究,结果显示治疗组改善记忆,缩短排便时间,降低血过氧化脂质(LPO)含量,提高红细胞中超氧化物歧化酶(SODS)活性。说明复方大黄制剂能够改善老年人排便,排毒降浊,能抗氧化衰老、改善老年人记忆。田金洲^[15]认为大黄有以通为补的功效,促进胃肠系统降浊受纳,并认为“浊”是肠道内毒素,可能损伤机体,促进氧化衰老。大黄“以通为补”之说,不仅说明在大黄复方制剂中大黄能够促进补益药物的补益作用,更好的发挥“补肾填精”的作用,而且大黄具有活血化痰的功效,能消痰浊瘀血通络,能通腑降浊,解火热毒邪,对应中医“脑消髓减、痰瘀阻络、毒损脑

络”的痴呆病机,为大黄运用于痴呆等认知功能减退的复方中提供了理论依据。符为明教授^[16]创制的“脑络通”冲剂以大黄为君药,佐以化痰祛瘀、补益肝肾药物治疗老年性血管性痴呆,临床研究验证病例 168 例,其中脑络通冲剂组 106 例,愈显率为 66.04%,对照组 62 例,愈显率为 41.94%,经 Ridit 检验,2 组疗效有统计学意义($R1 = 0.4621, R2 = 0.5648, U = 2.23, P < 0.05$)。

2.2 大黄的实验研究

2.2.1 抗氧化与认知改善

氧自由基损伤是人衰老的重要学说之一。脑神经元细胞膜含丰富的脂质,容易受自由基氧化损伤,是抗衰老研究的重点,也是神经保护研究的热点。自由基主要通过以下几个环节引神经细胞损伤:1) 自由基引起膜脂质过氧化反应,攻击细胞膜中不饱和脂肪酸分子的丙烯双键,造成细胞间成分的交联,破坏膜的正常结构,促进自由基及前列腺素、血栓素、白三烯等的生成,减少 ATP 生成,细胞能量代谢障碍加重;2) 自由基不仅使蛋白质丧失原有的结构与功能,还可干扰和抑制蛋白质的合成,进而导致许多重要酶系的失活;3) 破坏核酸与染色体;4) 自由基攻击核酸碱基,造成碱基的化学修饰,还可以导致蛋白质与 DNA 或 DNA 链之间产生交联,使细胞正常功能受损。人体内存在抗氧化的系统,维持人体自由基氧化的平衡,主要包括超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)、谷胱甘肽巯基转移酶(Glutathione S-transferase, GST)等,这些酶类促进氧自由基的转化,清除自由基,对机体的氧化、抗氧化平衡起着至关重要的作用,保护机体免受损伤,其活性间接反应了机体抗氧化能力。丙二醛(Malondialdehyde, MDA)是细胞膜脂质过氧化裂解产物之一,测试丙二醛的量不仅可反映出组织内脂质氧化的程度,还能间接反映出细胞损伤的程度,因此,SOD、GSH-PX 与 MDA 常同时被用来评价抗氧化自由基的价值。罗志毅等^[17]采用电子自旋共振技术(ESR)分别检测大黄相关成分对 $O_2^{\cdot -}$ 的清除作用,清除能力大黄酸 > 大黄酚 > 大黄素 > 大黄素甲醚 > 芦荟大黄素。说明大黄相关成分具有抗氧化作用。

张艳超等^[18]探讨大黄素对缺氧脑损伤及大鼠学习记忆能力的影响,实验发现缺氧环境下大鼠脑 SOD 活性降低、MDA 水平及脑组织含水量上升,提示缺氧性脑水肿及自由基损伤。大黄素组脑 MDA 水平及鼠脑组织含水量低于对照组,能提高脑 SOD

活性,缩短避潜伏期及逃避路径。王树、张丹参等^[19]建立缺血再灌注损伤模型,大黄酚组电击次数、电击时间均小于对照组,主动避让时间较对照组缩短,大黄酚组的 SOD 和 GSH-PX 活性高于对照组,说明大黄酚能提高机体抗氧化能力;同时大黄酚组能明显延长 $NaNO_2$ 注射小鼠的缺氧生存时间,说明大黄酚有抗缺氧作用。

2.2.2 通腑降浊与认知改善

田金洲等^[15]的研究,通腑益智的中医理论基础为“以通为补、降浊益智”,认为腑气不通影响气血生化,糟粕浊邪内留,导致清窍失养,浊毒上扰,老年人记忆力减退。相关研究表明,肠道内毒素与老年性痴呆有一定的相关性。肠道菌群中有很多革兰氏阴性菌,能不断于肠内释放内毒素。正常情况下,只有少量内毒素经门静脉入肝,经肝脏枯否细胞的解毒作用而对机体无损害。氨基半乳糖与少量内毒素合用能造成肝脏损害,影响内毒素的清除,使小鼠对二者的敏感性大幅度提高。徐嘉红、邓文龙研究^[20]大黄通腑泻毒作用,体外实验大黄具有很弱的抗内毒素作用,小鼠实验中对内毒素所致的小鼠死亡不能有保护作用,但对氨基半乳糖致敏的小鼠内毒素血症有较好的保护作用,提示可减少内毒素的吸收。同时,在小鼠肠系膜动脉夹闭的缺血肠缺血再灌注损伤,模拟人应激下的肠生理病理变化,结果表明模型中全血及门静脉血中内毒素都明显升高(提示通过除门静脉以外的其他途径入血),大黄组则显著降低,说明内毒素吸收减少。韩德五教授^[21]曾提出肝功能衰竭机制的肠源性内毒素假说,认为内毒素刺激肝枯否细胞反应,使得急慢性肝炎发展成肝功能衰竭。王峰等^[22]发展这一学说,探讨肠源性内毒素血症在阿尔茨海默病发病中作用及相关机制研究,通过腹腔注射 D-半乳糖及 $AlCl_3$ 建立 AD 模型。AD 模型的理论依据有自由基损害假说、炎症机制假说、胆碱能假说等,这在模型动物中都能体现。实验研究表明:1) AD 大鼠伴有肠源性内毒素,其脑组织及血浆中 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-10$ 含量明显高于对照组($P < 0.05$),说明可能肠源性内毒素参与了 AD 的病理反应过程,促成慢性炎症及氧化应激反应;2) AD 模型大鼠血脑屏障下降,通透性增高,使得正常情况下不能通过血脑屏障的内毒素进入脑内,引发局部炎症;3) AD 模型大鼠肠黏膜屏障功能及枯否细胞吞噬功能明显降低,使得入血内毒素增多,枯否细胞的清除功能下降,形成肠源性内毒素血症,内毒素进一步刺激枯否细胞炎症反应,加重肠黏膜功能障碍,形成恶性循环。这个

研究表明肠源性内毒素在 AD 形成中有重要作用。韩柏等^[23]研究丹参大黄合剂,发现其能提高拟老年痴呆大鼠学习记忆能力,降低海马 β 淀粉样前体蛋白(APP)、早老素 1(PS-1) mRNA 表达的影响。

大黄具有泻下、减少肠道内毒素的聚集功能,因而认为对痴呆的形成有间接影响,具有改善作用。肠源性内毒素能否归于“毒损脑络”毒的范畴?在对“毒损脑络”的概念厘清后,发现“毒损脑络”之毒是“内生毒邪”,肠道内毒素起源于肠道,经吸收到达脑部,经络脉输布,引起脑部炎症与氧化应激,不属于“内生毒邪”范畴,故不能归为“毒损脑络”病机。目前研究缺乏证据显示肠源性内毒素血症引发“脑络受损”,进而影响脑的功能异常,引起认知功能减退,在一些病理条件下,或许可以引发“脑络受损”而发病;然而“脑络受损”确实能够使得肠源性内毒素作用于脑引发病理过程,对认知功能产生影响。

3 小结

认知功能减退主要属于西医老年性痴呆病范畴,主要是血管性认知功能障碍(VCI)和阿尔兹海默病(AD)。中医对痴呆的病机认识,认为“脑消髓减”为疾病基础,“痰瘀阻络”为标,近年更发展痴呆的“毒损脑络”的病机。大黄具有“以通为补”的作用,并能通腑降浊、活血祛瘀、清热解毒,能针对痴呆“脑消髓减、痰瘀阻络、毒损脑络”的病机,可以很好的运用于认知功能的改善。近年对大黄成分的药理研究表明大黄抗氧化作用较为突出,具有抗衰老作用,能改善老年人的认知功能。同时,对大黄“荡涤肠胃”的作用研究显示,确有“推陈致新”的作用,减少体内肠源性内毒素的集聚,对认知功能有改善作用。对中医“毒损脑络”的病机的丰富内涵,进一步进行扩展提出“毒损络脉”理论,已有文献报道^[24]其在肺病及肾病中的运用,对于其现代生化基础需进一步的研究。“肠源性内毒素”理论的提出可能对人体多系统疾病都有所影响,大黄的“通腑泄浊”有待于研究内容的不断充实。或许在今后的研究中,“毒损络脉”病机与“肠源性内毒素”理论在某些疾病的研究中有密切的相关性。

参考文献

- [1]程国彰. 医学心悟通解[M]. 西安:三秦出版社,2005:200.
- [2]汪昂. 本草备要[M]. 上海:商务印书馆,1954:158.
- [3]张春燕,李茂绪. 补肾益智汤对老年血管性痴呆患者的效果观察

- [J]. 中医临床研究,2014,6(9):38-39.
- [4]安红梅,张占鹏,史云峰,等. 补肾填精方对 $A\beta_{1-40}$ 所致老年性痴呆模型大鼠行为学及病理学的影响[J]. 中华中医药学刊,2012,30(1):23-26.
- [5]张仲景. 伤寒论[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2006:97.
- [6]陈士铎. 辨证录[M]. 北京:人民卫生出版社,1989:241.
- [7]李秋俐,王磊,解恒革,等. 非痴呆性血管性认知功能障碍患者记忆功能研究[J]. 中国医药,2013,8(3):342-344.
- [8]侯仙明,王亚利,牛冰,等. 活血、补肾、化痰三种方法对血管性痴呆大鼠脑组织中超氧化物歧化酶活性和一氧化氮含量的调整[J]. 中国临床康复,2006,10(43):52-54.
- [9]王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(4):195-196.
- [10]李澎涛,王永炎,黄启福. “毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践意义[J]. 北京中医药大学学报,2001,24(1):1-6.
- [11]王永炎,常富业,杨宝琴. 病络与络病对比研究[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(3):1-6.
- [12]苏芮,韩振蕴,范吉平,等. “毒损脑络”理论在阿尔茨海默病中医研究领域中的意义[J]. 中医杂志,2011,52(16):1370-1371.
- [13]王昀,索琳,刘新民,等. 解毒通络方对脑缺血损伤后大鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国临床康复,2006,10(23):36-39.
- [14]刘洋. 基于“毒损脑络”病机理论的阿尔茨海默病机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [15]田金洲,杜怀棠,杨惠民,等. 复方大黄制剂改善老年人记忆功能的临床研究[J]. 中医杂志,1995,36(9):545-547.
- [16]陈玉静,李林,李宗信,等. 脑康 II 号对糖尿病大鼠认知功能及海马区凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志,2011,36(11):1519.
- [17]罗志毅,黄新,包国荣. 大黄中主要成分清除超氧阴离子自由基的 ESR 研究[J]. 中华中医药学刊,2007,25(3):12-14.
- [18]张艳超,张新颜,程敬民,等. 大黄素对缺血性脑损伤大鼠学习记忆能力的影响[J]. 第三军医大学学报,2014,36(17):1813-1816.
- [19]王树,张丹参,张力,等. 大黄酚对脑缺血再灌注小鼠记忆功能的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2009,29(15):1934-1936.
- [20]徐嘉红,邓文龙. 大黄的通腑泻毒作用研究[J]. 中药药理与临床,1997,13(5):21-25.
- [21]韩德五. 肝功能衰竭发病机制的研究—肠源性内毒素血症假说[J]. 中华肝病杂志,1995,3(3)134-7.
- [22]丁超,孙莉,张燕,等. 老年食管癌患者全身麻醉术后认知功能障碍与术中脑氧饱和度变化的关系[J]. 中国医刊,2012,47(4):42.
- [23]韩柏,唐荣华,王锋,等. 丹参大黄合剂对拟老年痴呆大鼠学习记忆能力及海马 β 淀粉样前体蛋白、早老素 1 mRNA 表达的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2008,2(8):912-917.
- [24]李澎涛,王永炎. 毒损络脉病机的理论内涵及其应用[J]. 中医杂志,2011,52(23):1981-1984.