

基于络病理论从改善神经血管单元功能角度 防治阿尔茨海默病

徐鑫梓¹, 王俊力², 邵卫^{1,2}

(1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065; 2. 武汉市第一医院神经内科, 湖北 武汉 430022)

[摘要] 中医络病理论认为, 脑之气络承真气维持正常神志活动, 与人体高级神经中枢功能相似; 脑之血络供应血液, 与血管微循环系统基本吻合。两者相互协调, 共同发挥渗灌气血、津血互换、营养代谢的功能, 与神经血管单元将脑神经-血管微结构视为功能整体, 共同维持精准高效的脑血流量调节和新陈代谢稳态的概念相似。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病机制复杂, 神经血管单元损伤作为其病理标志之一, 直接影响 β 淀粉样蛋白诱导的神经毒性作用, 加速AD的发生发展。从络病理论分析, 络气虚滞、气化受阻可能是AD的中医病机之本, 酿毒损络是病情不可逆转的重要原因。故治疗上当以通络贯穿始终, 根据疾病不同阶段, 分别以荣养通络、化痰逐瘀通络、解毒通络为主。

[关键词] 神经血管单元; 络病理论; 阿尔茨海默病; 血脑屏障

[中图分类号] R277.7 **[DOI]** 10.3969/j.issn.2095-7246.2023.02.002

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知功能减退为主要特征的神经系统退行性疾病, 可归属于中医学“呆病”“健忘”等范畴。其起病隐匿, 呈慢性不可逆性进展, 病机以肾虚一痰瘀一酿毒一病络为核心^[1]。中医学络病理论认为, 络脉空虚、邪气留滞导致机体气血精微输布异常, 痰凝血滞, 搏结成毒, 阻痹络脉, 加重络虚毒蕴是所有慢性复杂性疾病的共性特征, 在一定程度上揭示了AD病机演变的过程。近期研究^[2]指出, 神经血管单元(neurovascular unit, NVU)功能损害导致血流自稳调节失衡和血脑屏障完整性破坏是AD病理生理机制中的关键环节^[3]。由此推测, 络病贯穿AD发生、发展的始终, 络气虚滞、气化受阻可能是AD的中医病机之本, 酿毒损络是AD病情不可逆转的重要原因。笔者试从中医络病理论出发, 探讨AD络病的现代生物学内涵, 以期拓展AD辨治思维, 提高临床疗效。

1 脑络与NVU

1.1 脑络概述 脑络是指弥散于脑的络脉系统。《灵枢·大惑论》:“五脏六腑之精气, ……裹擷筋骨血气之精, 而与脉并为系, 上属于脑”, 说明脑为全身精气所聚之处, 其功能发挥以脑络为基础。脑络是机体渗灌气血、津血互换、濡养代谢的主要场所, 可分为气络与血络。气络是“经气”环流周身所行之处, 脑主神明功能的发挥有赖于气络, 气络能通过温

养内外、抵御外邪、开阖玄府、宣发敷布等作用而调控脑主司精神、意识、情感、认知等高级神经活动的功能。血络则是由血脉支横别出者所构成的一个遍布肌肤皮毛、五官九窍的网络结构, 能够推动、调节血液运行, 对包括脑在内的脏腑组织、四肢百骸起到营养濡润作用。《灵枢·平人绝谷》谓:“血脉和利, 精神乃居”, 血络渗灌津血以充实脑髓, 也构成神志活动和五脏形神协调的物质基础。络病理论认为气络与血络间具有高度相关性, 血络运行血液可为气络功能发挥提供物质基础, 而气络则通过其温煦充养、信息传达等作用对血络具有广泛的调控作用。因此, 脑之血络与气络相互协调, 共同维持大脑生理功能。

1.2 NVU概述 NVU是由神经细胞、胶质细胞(星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞)、血管性细胞(内皮细胞、血管平滑肌细胞、周细胞)和细胞外基质构成的动态结构复合体。NVU中各成分通过相互耦合交互, 建立神经活动与血流动力学间的紧密配合, 共同维持精准高效的脑血流量调节和新陈代谢稳态^[4]。血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)作为NVU的核心组成结构, 通过脑微血管内皮细胞之间形成的紧密连接结构严格控制脑组织中的物质转运, 限制各种内源性、外源性毒素和外周免疫细胞进入脑实质, 并能移除脑组织中的部分有害物质, 对中枢神经系统内环境稳态维持具有重要作用^[5]。大脑作为高耗氧性高级神经中枢, 控制机体觉醒、运动、感觉等基本功能和情绪、信息处理、学习记忆等高级认知活动。然而, 这些严密的功能调节有赖于神经活动变化作用于脑微血管系统后产生的

基金项目: 武汉市科技计划项目(2020020601012302); 武汉市中医药科研项目(WZ22A05)

作者简介: 徐鑫梓(1996-), 女, 博士研究生

通信作者: 邵卫(1974-), 男, 博士, 副主任医师, shaowei74@126.com

氧和葡萄糖的快速适应性变化。大脑局部兴奋性增加可直接引起小动脉和毛细血管扩张,并通过神经内分泌相关通路间接引起血管舒张、收缩功能改变,使脑组织氧耗量能在短时间内迅速增长以满足其功能需要。此外,大脑精密的活动也依赖于不同的血管分支节段之间的差异性脑血流调节,脑实质内小动脉及毛细血管主要受脑实质内皮质或皮质下神经细胞与胶质细胞调节,而颅内大动脉及脑膜动脉主要受外周交感/副交感神经节神经细胞的支配^[6]。

1.3 脑络与 NVU 的关系 脑络与 NVU 在结构和功能上均具有诸多相似性。从结构而言,脑络遍布全脑,逐级细化为大络、系络、缠络、孙络等不同的网络层次。同样,现代医学 NVU 亦可归为小动脉(软脑膜动脉)及穿支动脉、微动脉、毛细血管、微静脉构成的微循环系统和从中枢灰质中传出的各联络、连合、投射纤维构成的神经系统。因此,两者逐级细分、遍及全身的结构特性说明脑络与 NVU 在解剖特征方面具有一定的相似性。此外,从生理功能而言,脑络强调气络与血络之间的相互联系,所谓“气为血之帅,血为气之母”,两者密不可分,共同发挥“行气血而营阴阳”的生理功能。NVU 概念亦将各细胞及基质成分置于一个整合的关联单位,强调各细胞组织间复杂、协调的相互作用,以确保脑支配机体功能活动的正常发挥^[7]。

2 NVU 功能障碍与 AD

AD 的发病机制十分复杂,典型表现为 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)过度沉积形成的老年斑(se-nile plaques, SP)、Tau 蛋白异常磷酸化形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)和进行性的神经细胞丢失等。近年来,研究多集中于 $A\beta$ 产生或清除的单一靶点药物展开,但效果不理想。因此,目前的研究逐渐转向包括 NVU 在内的整体水平的交互作用及多靶点药物探索。研究^[8]证实,80%以上的 AD 患者存在脑血管病变,出现腔隙性脑梗死、微梗死、微出血、脑白质病等脑小血管病和淀粉样血管病相关疾病表现。此外,众多血管危险因素,如糖尿病、高血压病、心房颤动等均会增加 AD 的患病风险,且对于患者认知损伤具有叠加作用^[9]。研究^[10]发现,BBB 是维持 $A\beta$ 动态平衡的关键。BBB 的腔内侧和腔外侧存在不同的 $A\beta$ 转运受体,如低密度脂蛋白受体相关蛋白 1、晚期糖基化终产物、P-糖蛋白。当 BBB 通透性改变时, $A\beta$ 转运受阻而在脑组织大量蓄积,引发脑微血管灌注减少,小胶质细胞向 M1 促炎表型极化等,均能促进 AD 的

发生发展。此外,血管周围病理性 Tau 蛋白沉积也是导致 BBB 完整性破坏的重要因素之一^[11]。Albrecht 等^[12]研究证实,Tau 蛋白正电子发射断层显像中 Tau 蛋白负荷的脑区脑血流量明显下降,与 $A\beta$ 比较,Tau 蛋白与血管功能障碍的相关性更强。Tau 基因突变的小鼠可通过 Tau 蛋白诱导神经型一氧化氮合酶从突触后致密区 95 上解离,导致一氧化氮产生减少,从而影响谷氨酸能突触活动,表现为脑血流量自调节功能减弱^[13]。AD 中关键毒性蛋白是造成 NVU 结构及功能破坏,导致脑血流量自动调节及 BBB 完整性受损的关键原因之一。另一方面,NVU 异常又会导致毒性蛋白转运及清除异常,进一步加重毒性蛋白沉积,造成神经细胞损伤,从而形成恶性循环,使 AD 呈不可逆性病程进展^[14]。

3 从络病理论解析 AD 病理过程

从络病理论分析,络气虚滞、气化受阻可能是 AD 的中医病机之本,AD 患者多年老体衰、元气虚损,加之络脉易郁易滞的病机特点,致使其络气输布运行不畅,升降出入失常,出现络脉气血濡养及津液代谢异常,导致 BBB 通透性改变,脑血流调节功能障碍等 NVU 结构及功能异常,引起 SP、NFTs 沉积,进一步诱导氧化应激损伤等 AD 早期病理学改变,与络病理论中“络脉自身结构损伤及功能异常”相符合^[15]。随着疾病进展,由络脉功能性病变发展为器质性病理损害,“久病入络”“久瘀入络”,造成络脉狭窄,血行受阻的病理改变,出现血管内淀粉样蛋白沉积、粥样硬化等结构异常,气血温煦濡养失职,导致脑神失用,出现神经细胞凋亡及坏死、脑萎缩等不可逆损伤。此外,病络日久,气机逆乱,各种代谢产物内蕴成毒,可加重脉络损伤,形成热毒滞络的病机演变,导致疾病迁延难愈,危象迭出,临床表现为神昏谵语、躁狂不宁、打人毁物等严重精神行为异常,与络病“致病因素和络脉病变引起的继发性脏腑组织病理变化”的病机相符。故据此提出,络病贯穿 AD 发生、发展的始终,络气虚滞、气化受阻可能是 AD 的中医病机之本,酿毒损络是 AD 病情不可逆转的重要原因。

4 从络病理论治疗 AD

络病学说强调络病治疗的根本目的在于保持络脉通畅以恢复其正常功能,并提出营卫“承、制、调、平”理论。“承”指营卫交会生化的自稳态内在调节机制,“制”指病理状态下机体的自我调节能力,“调”是中医治疗学的最高要求,“平”是指重新恢复机体自稳态^[16]。此外,络病理论以“络为通为用”为指导

思想,提出调和营卫气血治疗络病的具体治法,将治疗络病常用药物分为流气畅络药、化痰通络药、荣养脉络药、解毒通络药等^[17]。络虚不畅、浊蕴痹阻为AD发生的关键病机,痰瘀搏结、酿毒损络是AD不可逆的主要病机,其病理本质均在于络脉不通,故AD治疗当以通络贯穿始终,根据疾病不同阶段,分别以荣养通络、化痰逐瘀通络、解毒通络为主。

4.1 荣养通络 叶天士《临证指南医案》云:“大凡络虚,通补最宜。”络脉作为气血运行的通路,由于其结构细窄、气血行缓的特点,易致虚留邪而形成络气虚滞的病理变化。AD患者年老体弱,气血不足,常伴有焦虑、抑郁等,故早期治疗当以荣养通络为主,但补益络气应结合络脉易滞易瘀的病机特点,补中寓通。常用药如益气通络(人参、桑寄生)、养血通络(当归、鹿角胶),补气通络,恢复脑之气血周流。现代药理学研究^[18]证实,人参能增强AD模型小鼠的学习记忆能力,改善海马区胆碱能神经细胞功能,促进乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)合成和释放,增强脑血流量,改善脑能量代谢。当归具有养血通络之效,研究^[19-20]显示,当归挥发油能有效增加血清Ach、胆碱乙酰转移酶活性,降低海马A β 前体、A β_{1-42} 含量,通过调节胆碱能神经递质,减少A β 产生改善AD模型大鼠学习记忆能力,并具有镇痛镇静、抗惊厥、神经保护等多方面作用。

4.2 化痰逐瘀通络 机体有害代谢产物可化浊、生痰成瘀,影响络脉营卫交互及气血运行,是AD中期病情发展的关键。常以陈皮、白豆蔻、藿香等芳香化湿之品,通畅气血、健脾升清。兼以鸡血藤、赤芍、三七等和血活血及水蛭、虻虫等虫类搜剔之品,以助祛瘀生新,使气血行则邪无处留。现代药理学研究^[21]证实,鸡血藤提取物可通过热休克蛋白70抑制人脑微血管内皮细胞凋亡,减轻氧化应激损伤。三七具有止血补血、活血化瘀、抗心肌缺血、保护脑组织、提高记忆力、增强抵抗力、改善睡眠等多种作用^[22]。研究^[23]表明,三七有效成分人参皂苷Rb1能增强脑组织葡萄糖转运蛋白GLUT3基因和蛋白表达,改善能量代谢,促进脑缺血组织能量物质的利用。

4.3 解毒通络 《医碥》言:“气本清,滞而痰凝,血瘀则浊矣。”AD后期,浊蕴日久则成毒,更伤脏腑。王永炎提出毒邪损伤脑络,气血渗灌失常,是脑神失养、神机失用的关键。常用的解毒通络方药为黄连解毒汤。黄连解毒汤作为清热解毒的代表方,已有多项药效学研究支持其对AD的多环节、多靶点的治疗作用,包括改善神经炎症反应、抗氧化及清除自

由基、抑制A β 和Tau蛋白毒性等。此外,现代药理学研究^[24-25]亦证实,黄连解毒汤能调控miR-133a/Caveolin-1/eNOS通路发挥血管内皮细胞保护作用,并通过干预巨噬细胞极化表型,维持动脉内粥样斑块的稳定性。

5 结语

就解剖形态而言,脑络从经脉支横别出,形成逐层细化、面性弥散的网络结构特点,与NVU中供应脑部血液的血管系统和实现生理功能调节的神经系统基本相似;从生理功能而言,络脉理论强调气络与血络的协调统一,共同维持脉络结构和功能完整,NVU亦依赖于各细胞成分间的密切配合,共同实现功能耦合。因此,AD治疗应以络病理论为基础,根据疾病不同阶段,恢复脑络运行气血之功,改善NVU结构及功能,调整该阶段络病的病理损害。

参考文献:

- [1] 张占军,王永炎.肾虚-痰瘀-酿毒-病络:中医对老年性痴呆早期发病病机认识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015,21(3):244-246.
- [2] 刘勇明,吕晓东,庞立健,等.基于“络虚邪瘀”病机观的慢性复杂性疾病治疗辨识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016,22(8):1034-1036.
- [3] APÁTIGA-PÉREZ R, SOTO-ROJAS L O, CAMPA-CÓRDOBA B B, et al. Neurovascular dysfunction and vascular amyloid accumulation as early events in Alzheimer's disease[J]. Metab Brain Dis, 2022,37(1): 39-50.
- [4] SCHAEFFER S, IADECOLA C. Revisiting the neurovascular unit[J]. Nat Neurosci, 2021,24(9):1198-1209.
- [5] ABBOTT N J, PATABENDIGE A A, DOLMAN D E, et al. Structure and function of the blood-brain barrier[J]. Neurobiol Dis, 2010,37(1):13-25.
- [6] GHALI M G Z, MARCHENKO V, YASARGIL M G, et al. Structure and function of the perivascular fluid compartment and vertebral venous plexus: illuminating a novel theory on mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's, cerebral small vessel, and neurodegenerative diseases [J/OL]. Neurobiol Dis, 2020, 144: 105022[2022-04-29]. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105022>
- [7] LADECOLA C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. Neuron, 2017,96(1):17-42.
- [8] TOLEDO J B, ARNOLD S E, RAIBLE K, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre[J]. Brain, 2013, 136

(9):2697-2706.

[9] LYALL D M, CELIS-MORALES C A, ANDERSON J, et al. Associations between single and multiple cardiometabolic diseases and cognitive abilities in 474129 UK Biobank participants[J]. Eur Heart J,2017,38(8):577-583.

[10] YAMAZAKI Y, KANEKIYO T. Blood-brain barrier dysfunction and the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci,2017,18(9):1965.

[11] BLAIR L J, FRAUEN H D, ZHANG B, et al. Tau depletion prevents progressive blood-brain barrier damage in a mouse model of tauopathy[J]. Acta Neuropathol Commun,2015,3:8.

[12] ALBRECHT D, ISENBERG A L, STRADFORD J, et al. Associations between vascular function and tau PET are associated with global cognition and amyloid[J]. J Neurosci,2020,40(44):8573-8586.

[13] PARK L, HOCHRAINER K, HATTORI Y, et al. Tau induces PSD95-neuronal NOS uncoupling and neurovascular dysfunction independent of neurodegeneration[J]. Nat Neurosci,2020,23(9):1079-1089.

[14] ZLOKOVIC B V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders[J]. Nat Rev Neurosci,2011,12(12):723-738.

[15] 吴以岭,魏聪,贾振华,等. 络学概要及其应用[J]. 中医杂志,2014,55(3):181-184.

[16] 吴以岭. 通络治疗血管病变的效应规律:承制调平与系统效应[J]. 疑难病杂志,2007,6(3):129-132.

[17] 吴以岭,赵珊珊,魏聪,等. “络—血管系统病”调和营卫气血用药规律及常用通络药物[J]. 疑难病杂志,2018,17(3):282-285.

[18] CHEN C,ZHANG H,XU H,et al. Ginsenoside Rb1 ameliorates cisplatin-induced learning and memory impairments[J]. J Ginseng Res,2019,43(4):499-507.

[19] 王虎平. 当归挥发油改善阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆机制初探[J]. 天然产物研究与开发,2022,34(5):836-841.

[20] 刘医辉,杨世英,马伟林,等. 当归药理作用的研究进展[J]. 中国当代医药,2014,21(22):192-193.

[21] GUO L,HANG G L,ZHOU K,et al. Caulis spatholobi promotes ischemic tolerance,inhibits apoptosis and oxidative stress by targeting HSP70 in ischemic stroke[J]. Int J Clin Exp Med,2016,9(9):17519-17528.

[22] 武琦,林娟,刘耀晨,等. 基于网络药理学的三七传统功效作用机制研究[J]. 中草药,2020,51(14):3717-3727.

[23] 黄小平,王蓓,邱咏园,等. 黄芪甲苷和三七的主要有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注后脑组织能量代谢的影响[J]. 中草药,2014,45(2):220-226.

[24] 蔡涛,黄婕,马晓聪,等. 黄连解毒汤含药血清对牛主动脉内皮细胞 miR-133a/Caveolin-1/eNOS 通路影响的研究[J]. 时珍国医国药,2020,31(2):283-285.

[25] 李弼仁,李海怡,朱泳,等. 黄连解毒汤通过调控巨噬细胞极化防治动脉粥样硬化的机制[J]. 中国药房,2021,32(8):939-944.

(收稿日期:2022-05-15)