

MCI 的情志病机及疏肝法干预的可行性探讨*

高安祺^{1,2,3}, 詹向红^{1,2,3**}, 侯俊林^{1,2,3}, 秦中朋^{1,2,3}, 赵紫薇^{2,3}

(1. 河南中医药大学认知神经科学实验室 郑州 450046; 2. 河南省中西医结合防治脑认知疾病工程技术研究中心 郑州 450046; 3. 郑州市中西医结合防治脑认知疾病重点实验室 郑州 450046)

摘要:轻度认知障碍(Mild cognition impairment, MCI)是尚未达到阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)的诊断标准且可逆转为正常脑老化状态的最佳窗口期。情志异常、肝失疏泄(肝失疏泄日久致肝郁)已被证实为 MCI 的重要情志病机,且“长期负性情绪积累肝失疏泄致衰加速脑老化”的科学假说已在本课题组前期研究中得到初步证实,疏肝法干预肝郁型 MCI 患者疗效显著,但以上作用机制尚未得到完全阐述。因此本研究系统总结了中医学对 MCI 的认识,长期情绪不调肝失疏泄对 MCI 的影响及可能机制,疏肝解郁方药及其成分改善肝郁型 MCI 的可行性,并提出使用无束缚性设计的眼动技术以探索疏肝法改善肝郁型 MCI 的可行性,为 MCI 的中医药干预及其神经机制探讨提供新思路,为中医情志衰老学说增添新内涵。

关键词:肝郁型 MCI 长期负性情绪积累 肝失疏泄 疏肝解郁 眼动技术

doi: 10.11842/wst.20210605004 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

据国家统计局 2021 年人口普查结果显示,我国 65 岁及以上人口达到 19064 万人,已成为人口老龄化速度最快和老龄人口数量最多的国家之一^[1]。随着人口老龄化程度的不断加剧,认知功能障碍性疾病如痴呆等已成为威胁老年人健康的第五大致死原因,痴呆发病率高、危害严重,一旦形成无法逆转。而轻度认知障碍(Mild cognition impairment, MCI)是介于正常脑老化和老年痴呆之间的过渡状态,多项研究^[2]均已证实若对 MCI 进行早期合理干预^[3],可有效预防和延缓其进展为痴呆,甚至有逆转为正常的可能。因此,及早发现 MCI 的危险因素是预防和逆转 MCI 的关键。本课题组前期研究证实,肝失疏泄可加速动物、正常人群、MCI 患者认知功能衰退进程,并基于此提出“长期负性情绪积累肝失疏泄致衰加速脑老化”的科学假说。中医学在未病先防、既病防变方面具有独特优势,肝主疏泄、调畅情志、畅达全身气机,若长期情志

不畅肝失疏泄必然导致全身气机失常,精气血津液等营养物质运行输布有碍,不能上濡于脑,导致认知功能下降致 MCI。当前传统疏肝解郁方药及其相关成分已被逐渐用于临床上肝郁型 MCI 患者的治疗,但其作用机制尚未完全明晰,因此本研究从疏肝解郁的多项代表方药及有效成分改善 MCI 的部分相关机制并提出联合使用多项技术深入探索疏肝法改善肝郁型 MCI 的可能机制进行探讨,为肝郁型 MCI 的中医药干预提供新思路。

1 中医学对肝失疏泄致 MCI 的认识

中医学一般将 MCI 归属于“健忘”“虚劳”“言善误”“痴愚”和“文痴”等范畴。目前多认为认知障碍病位在脑,病性为本虚标实,脾肾亏虚为本,痰瘀浊毒为标^[4]。然肝对认知功能衰退的影响亦不容忽视。肝主疏泄,调畅情志,在志为怒,为中医学的重要命题,肝

收稿日期:2021-06-05

修回日期:2022-05-21

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81873208):肝失疏泄对正常人群和 MCI 患者认知功能衰退进程的影响及机制研究,负责人:詹向红;国家自然科学基金委员会面上项目(81473556):疏肝法对情绪调节不良型 MCI 患者工作记忆影响的机制研究,负责人:詹向红;河南中医药大学 2020 年度研究生科研创新基金项目(河中医政[2020]202 号):长期情志不调肝失疏泄对正常人群脑老化进程中血清 NO、IL-6 和 TNE- α 与认知功能的影响研究,负责人:高安祺。

** 通讯作者:詹向红,博士,教授,博士研究生导师,主要研究方向:情志与衰老相关疾病的理论与应用。

失疏泄可加速认知衰退进程致MCI。如《素问·调经论》指出:“血并于下,气并于上,乱而喜忘”,提示情志失常气血紊乱可致MCI。此外《辨证录·呆病门》亦载:“大约其始也,起于肝气之郁”明确提出肝气郁结是认知衰退的始动因素;另有《景岳全书》曰:“痴呆证……,或以郁结,或以不遂,或以思虑,或以疑贰,或以惊恐,而渐痴呆”,以上均提示情志失调是MCI的发病机制之一。现代学者进一步证实了上述观点,如张允岭^[5]等通过对记忆抱怨主诉人群的认知功能检测及肝郁证候调查,认为肝郁可能是健忘的中医病机之一。白文^[6]等认知障碍门诊中MCI患者以肝气郁结型最为多见,占比高达38.50%,超过了传统中医学重视的脾肾亏虚证型。陈立典团队^[7]对MCI老年人的中医证素特征进行了调查分析,发现病位证素中肝排在了首位,占比高达49.02%,上述充分证实了情志失常肝失疏泄在MCI发生发展中的重要地位。肝主疏泄、调畅情志、畅达全身气机,促进精气血津液等营养物质运行输布于脑使脑主神明的功能得以正常发挥。若长期情志失常久而久之势必影响肝失疏泄,继而引起全身气血逆乱,伤及脏腑,扰乱神志,或气血不升、脑失濡养,或痰瘀停滞、清窍阻塞,或二者并见,终可致脑之生机下降,继而加速认知功能的衰退。综上所述,MCI的发病与心肾脾等脏腑功能失司关系密切,而肝主疏泄在MCI的发生发展中也发挥着重要的作用。情志异常、肝失疏泄为MCI的情志病机,由此导致的MCI等认知功能衰退性疾病亟需我们重视。

2 MCI的情志机及其部分可能机制

2.1 长期情绪失调是MCI的重要危险因素

研究已证实日常生活中患有焦虑症和抑郁症的人群MCI发病率显著高于正常人^[8]。焦虑和抑郁对MCI的预后产生重大影响且与MCI的进展密切相关,对其进行干预和治疗,被认为是延缓和逆转MCI进展为阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)甚至恢复正常的关键^[9]。Jayaweera等研究^[10]显示,患有抑郁症的老年人中符合轻度认知障碍标准的比率高达75%。K Palmer等已证实^[11]MCI中焦虑的共病表现增加了其进展为AD的风险,伴有负性情绪焦虑抑郁等MCI人群进展为AD的风险比率高达83.3%,是无焦虑MCI人群患AD风险的10倍。詹向红课题组研究亦证实^[12]负性情绪积累是认知功能衰退MCI等疾病的危险因素。

综上所述,长期情绪调节不良与MCI的发生发展密不可分。相关机制研究也取得了一定进展。

2.2 长期情绪失调肝失疏泄致MCI的机制

大量研究已证实长期情绪失调致MCI的可能机制主要与下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-pituitary-adren, HPA)轴功能亢进、氧化应激损伤、炎症反应激活、海马萎缩和脑功能区连接下降等相关,课题组前期研究亦证实其与神经电生理指标成分P300、N100、N400等波幅增大和潜伏期延长相关。

2.2.1 长期情绪失调肝失疏泄致MCI的神经生物学机制

海马是学习记忆的关键脑区,是调节HPA轴的高位中枢。若长期情绪失调慢性应激可激活HPA轴,由下丘脑内侧室旁核接收刺激,分泌促肾上腺皮质激素释放因子,从而引起垂体前叶促肾上腺皮质激素的释放,最终伴随着肾上腺皮质分泌的终端产物糖皮质激素(人体内为皮质醇)含量的增加,Bridges P K等研究证明^[13],负性情绪积累人群的神经质水平与皮质醇水平呈正相关关系。长期情绪失调使HPA轴过度激活,HPA轴功能持续亢进能够促进去甲肾上腺素含量升高,而去甲肾上腺素又可增加HPA轴对应激的敏感性,进而引起海马应激损伤,提示长期情绪失调使HPA轴过度激活损伤海马神经元是MCI的发病机制之一。

氧化应激是由于抗氧化剂反应系统不足而产生的过量自由基造成的,皮质醇为慢性应激的生物学标志物,可与儿茶酚胺一起作用,促进葡萄糖的供应,提高代谢率,进而增加自由基的自发产生。氧化损伤的标志物如8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)可反应机体的DNA氧化损伤程度;脂质过氧化物(Lipid peroxidation, LPO)是氧自由基与多聚不饱和脂肪酸反应的产物;超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)是生物体内重要的抗氧化酶,具有抗氧化抗衰老的特殊效果;(Malondialdehyde, MDA)是机体内脂质过氧化反应的重要代谢产物,是评价衰老的重要指标。关徐涛^[14]等研究结果显示,长期情绪失调人群尿8-OHdG和血浆LPO水平高于情绪调节良好人群,而SOD水平长期情绪失调人群低于情绪调节良好人群,长期情绪失调肝失疏泄可加速MCI的进程。王威研究显示^[15],心理应激和氧化应激复合模型大鼠脑内SOD活性降低、MDA水平上升,且空间和非空间认

知均有损伤。大脑耗氧量高,脂质含量高,极易受到氧化应激的影响,因此长期情绪不调慢性应激致氧化应激损伤是MCI的发病机制之一。

免疫系统是生物体中最重要的系统之一,包括先天和适应性两个主要成分,其可保护宿主免受病原微生物的侵袭,并清除有毒或致敏物质,长期情绪不调慢性应激会调动先天免疫系统,损伤免疫功能,造成细胞因子模式发生变化,包括白介素6(Interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)的反应增强。IL-6是与人类抑郁症和执行功能障碍相关性最强的炎症细胞因子^[16], TNF- α 作为重要介导物质,参与慢性应激所引起的与神经-内分泌-免疫系统密切相关的疾病。McGeer等^[17]最先提出AD患者的神经退行性变可能是由脑内免疫炎症的不适当激活所致,负性情绪积累可导致免疫激活,从而激活小胶质细胞合成并释放细胞因子IL-6和TNF- α 。李龙宣等研究发现^[18]血清中炎性介质IL-6、TNF- α 水平与AD程度呈正相关关系。综上,长期情绪不调激活免疫炎症反应是MCI的发病机制之一。

2.2.2 长期情绪不调肝失疏泄致MCI的神经电生理机制

事件相关电位(Event Related Potential, ERP)技术已成为研究大脑认知功能的重要手段,被誉为“观察脑功能的高级窗口”,其是一种特殊的脑诱发电位,患者受到心理活动等刺激后产生的相关脑电位变化,具有毫秒级的高时间分辨率。电位波幅大小可反映认知资源消耗的程度,而潜伏期可代表认知加工过程的速度。沈玮研究表明^[19],MCI患者可出现言语和空间工作记忆水平下降,工作记忆是脑高级认知活动的核心,其主要包括言语和空间工作记忆两种,P300是工作记忆衰退的早期敏感性指标,肝郁型MCI患者P300波幅降低,提示其工作记忆加工过程减退,认知功能衰退。Isintas M等研究表明^[20],长期情绪不调老年抑郁患者P300的潜伏期较正常人明显延长,且潜伏期越长患者额叶的认知功能障碍程度越重,前瞻记忆能力是个体基本的认知能力之一。潘玉颖研究^[21]显示,长期情绪不调人群较情绪调节良好人群的前瞻记忆成分N100波幅增大且潜伏期明显延长,N300成分潜伏期延长,提示长期情绪不调人群反应速度较慢,认知资源消耗增加。P300、N100和N300等成分损伤。因此,长期情绪不调损伤患者认知功能致神经电生理相

关成分波幅、潜伏期改变是MCI发病的机制之一。

2.2.3 长期情绪不调肝失疏泄致MCI的神经影像学机制

功能性磁共振(fMRI)具有毫米级的高空间分辨率,可准确定位脑功能区,其检测结果可表现思维、情绪与脑区的相关性。詹向红等fMRI研究结果显示^[22],肝郁型遗忘型轻度认知障碍(aMCI)患者大脑右舌回与左侧海马、右距状裂周围皮层之间的功能连接(FC)显著降低,舌回参与记忆加工环节与抑制功能呈负相关关系,距状裂参与记忆起始环节及注意动机,因此FC降低表明肝郁型aMCI患者与记忆相关的认知能力显著下降。刘紫阳等同样基于fMRI的研究显示^[23],aMCI患者后扣带回、双侧海马N-乙酰天冬氨酸比肌酸(NAA/Cr)下降,右后扣带回胆碱比肌酸(Ch/Cr)增高。NAA是神经元健全的标志物,Ch是神经递质乙酰胆碱的前体物质,Cr浓度在生理病理状态下均较稳定一般作为共振峰幅度比值的分母,扣带回与注意力缺陷相关,海马是学习记忆的关键脑区。以上结果均提示长期情绪不调肝失疏泄所致脑区功能连接降低、海马损伤和扣带回胆碱化合物水平降低是MCI的发病机制之一。

3 疏肝解郁法干预MCI的可行性

中药具有多靶点、功效成分多样、作用效果良好、副作用小等优点^[24],疏肝解郁方药治疗MCI的疗效和机制也逐渐被临床所证实。

3.1 疏肝经典方干预MCI的可行性

3.1.1 逍遥丸干预MCI的可行性

《金匱要略》有云:“……见肝之病,知肝传脾,当先实脾……”,逍遥丸既有疏肝解郁之效,又有防肝传变之功。逍遥丸是由逍遥散演变而成,出自《太平惠民和剂局方》,此为从肝论治认知功能障碍的代表方。现代药理对逍遥散的组成研究发现,柴胡提取物^[25]具有调节免疫系统、抗氧化等作用,可减少乙酰胆碱水解、提高脑内单胺类神经递质的表达水平抗抑郁,降低海马细胞的受损程度以提高小鼠认知功能水平。当归提取物^[26]可提高D半乳糖诱导小鼠脑中的SOD水平,缓解氧化损伤。具有明显的抗炎作用,可减少脑细胞凋亡,促进损伤后的神经生长来缓解小鼠记忆缺失。白芍药^[27]提取物具有免疫调节、抗抑郁、抗炎、抗胆碱能等作用,可减少Caspase-3死亡基因表达,促进

海马神经元的生长以抗衰老。白术内酯可增加脑内乙酰胆碱含量,白术多糖具有抗氧化损伤的作用,可提高小鼠的学习记忆能力^[28]。茯苓多糖^[29]可降低血清中MDA含量,增加SOD活性,其所含的卵磷脂和胆碱能可增强小鼠大脑机能,提高记忆力预防痴呆。生姜中的姜辣素^[30]具有抗氧化的作用。甘草具有抗氧化抗炎的双重作用^[31]。左旋薄荷酮^[32]能够抑制HPA轴过度激活抗抑郁,也可增加海马BDNF的表达。以上结果提示,逍遥散及其成分均可以抗氧化,其还可通过抑制HPA轴的过度激活、抗胆碱能、提高海马BDNF水平和保护海马神经元等机制可在改善大鼠抑郁症状的同时改善其认知功能。

3.1.2 黑逍遥散干预MCI的可行性

黑逍遥散由逍遥散加熟地黄组成,熟地可补肝血虚、滋肾阴。邓健男等^[33]动物实验研究发现黑逍遥散

具有抗炎作用,可减少AD大鼠寻台时间提高大鼠的学习记忆能力,可调节钙离子浓度减少细胞凋亡,促进Aβ的清除机制提高大鼠认知水平。现代药理研究熟地黄^[34]可提高小鼠海马BDNF水平和增强记忆力,还可提高小鼠SOD的表达水平、降低LPO、MDA的表达水平抗氧化,延缓衰老。以上结果提示黑逍遥散不同于逍遥散的主要作用机制为调节钙离子浓度从而减少细胞凋亡,减少Aβ沉积以改善大鼠认知功能障碍。

3.1.3 丹栀逍遥散干预MCI的可行性

丹栀逍遥散也有改善认知功能障碍之功效,蔡大勇研究结果表明^[35],丹栀逍遥散可抗胆碱能、减轻氧化应激损伤、维持神经递质平衡、减少神经细胞凋亡变性和调节免疫紊乱控制炎症因子表达从而保护海马神经元改善认知功能障碍。以上可提示丹栀逍遥散

表1 疏肝解郁法改善肝气郁结型MCI的方药和有效成分及其相关作用机制

分类	方剂	方药和有效成分	作用机制	参考文献
改善认知功能障碍的疏肝解郁代表方药	逍遥散(丸)	全方	抗氧化、抗胆碱能、抑制HPA轴过度激活抗抑郁、保护海马区神经细胞、升高海马BDNF水平	
		柴胡	减少乙酰胆碱水解、提高单胺类神经递质的表达水平、保护海马神经元	[23]
		当归	减少脑细胞凋亡、抗炎、抗氧化	[24]
		白芍药	减少Caspase-3死亡基因表达、促进海马神经元的生长、抗抑郁、抗胆碱能	[25]
		白术内酯/白术多糖	增加脑内乙酰胆碱含量/抗氧化	[26]
		茯苓多糖	抗氧化、抗胆碱能	[27]
		姜辣素	抗氧化	[28]
		甘草	抗氧化抗炎的双重作用	[29]
		左旋薄荷酮	抑制HPA轴过度激活抗抑郁、增加海马BDNF水平的表达	[30]
		全方	抗炎、减少Aβ沉积、调节钙离子浓度、保护受损的神经细胞	[31]
	黑逍遥散	熟地黄 (其他与逍遥散同)	抗氧化,提高海马BDNF水平	[32]
	丹栀逍遥散	全方	抗胆碱能、抗氧化、维持神经递质平衡、调节免疫紊乱、保护海马神经元	[33]
	柴胡疏肝散	全方	升高血清锌水平抗抑郁、调节中枢神经和免疫系统、抑制GSK-3β和CDK-5蛋白激酶、改善线粒体损伤、纠正海马CA3区神经元的早期凋亡	[34]
改善认知功能障碍的其他疏肝方药	四逆散	全方	抵抗慢性应激损伤、调节免疫抑制和免疫激活	[37]
	疏肝解郁胶囊	全方	提升脑内BDNF和单胺类神经递质水平	[38]
		金丝桃素	抗抑郁	
		刺五加	调节内分泌和中枢神经系统、抗氧化、抗炎	
	半夏厚朴汤	全方	抗氧化、改善海马突触可塑性	[39]
		厚朴酚	抑制HPA轴过度激活	
	孔圣枕中丹	全方	改善血液循环、降低Aβ淀粉样蛋白沉积和tau蛋白过度磷酸化、改善海马神经元受损、抗抑郁	[40-41]
		石菖蒲	可抗抑郁、抗氧化	[42]
		远志	可抗氧化、抗炎、调节cAMP信号通路	

改善大鼠认知功能的突出表现为疏肝解郁另添清热之功,维持神经递质平衡等来缓解大脑损伤。

3.1.4 柴胡疏肝散干预MCI的可行性

柴胡疏肝散为疏肝解郁补肝之名方。胡乃启等研究显示^[36]柴胡疏肝散可以升高血清锌水平,维持中枢神经和免疫系统的正常运行。另有赵唯贤等研究表明^[37],柴胡疏肝散可抑制GSK-3 β 和CDK-5蛋白激酶活性的增加。还可通过^[38]改善AD大鼠线粒体损伤、减少突触前、后膜变性,有效纠正抑郁症AD大鼠海马CA3区神经元的早期凋亡。提示柴胡疏肝散可通过抗抑郁、维持中枢神经系统和免疫系统、减少tau蛋白过度磷酸化、减少线粒体损伤和保护海马神经元等机制作用于AD大鼠。

3.1.5 四逆散干预MCI的可行性

四逆散可疏肝理脾、透邪解郁,方中柴胡可疏肝解郁、白芍养血柔肝、枳实理气解郁。郑莉明研究表明^[39],四逆散在临床中可有效抵抗慢性应激损伤,可同时调节慢性应激引起青少年机体的免疫抑制和免疫激活,免疫抑制表现在降低海马小胶质细胞CD11、TNF α 水平和抑制NF- κ B信号通路从而减少免疫炎症反应,免疫激活则表现在促进海马IL-6、IFN γ 水平升高,通过激活NF- κ B信号通路升高雌鼠Phospho-NF- κ B p65表达水平。以上提示四逆散对慢性应激大鼠的主要作用机制为双向调节免疫紊乱以改善认知功能。

3.2 非疏肝经典方干预MCI的可行性

除以上疏肝解郁的经典方药外还发现,如疏肝解郁胶囊^[40]可提升海马BDNF水平,通过有效成分金丝桃素提高机体5-HT和多巴胺水平抗抑郁、刺五加可有效调节内分泌和中枢神经系统,调节氧化应激和免疫炎症反应,从而改善患者认知功能障碍。另有半夏厚朴汤^[41]可抗氧化,改善海马突触可塑性,其有效成分厚朴可降低血清皮质醇浓度调节HPA轴从而改善认知水平。孔圣枕中丹^[42]可改善血液循环、降低大鼠脑内A β 淀粉样蛋白沉积和tau蛋白过度磷酸化,改善海马神经元受损,也可^[43]缓解围绝经期女性焦虑、紧张等情绪。方中石菖蒲^[44]可抗抑郁和抗氧化,远志可抗氧化和抗炎,两者相伍可增加海马内突出蛋白、抗细胞凋亡和促进血管新生。以上虽非疏肝解郁之名方,然其全方或有效成分的作用机制在改善患者认知功能的同时兼具调节情志的功效,提示疏肝解郁胶囊、半

夏厚朴汤和孔圣枕中丹可作为治疗肝郁型MCI患者的有效方。

综上所述,疏肝法可在改善肝郁型MCI患者肝郁症状的同时可有效提高其认知功能,反证了其HPA轴过度激活、氧化应激损伤、炎症反应、神经细胞凋亡和脑源性神经营养因子水平下降等对于肝郁型MCI的作用机制。因此疏肝法可用于临床肝郁型MCI患者的治疗,其主要有效成分及相关机制详见下表1。

4 眼动技术可能是探讨疏肝法干预MCI的有效途径

中医学认为,目与肝关系密切,肝开窍于目为中医藏象理论的重要命题,有肝主疏泄、调畅气机、肝气通目、可辨五色;肝主泪液、润泽目珠;肝主藏血,若肝血不足,则视物不明等阐述。正如《审视瑶函》记载^[45]:“眼乃五脏六腑之精华,……皆从肝胆发源,内有脉道孔窍,上通于目”。另《灵枢·大惑论》有云:“五脏六腑之精气,皆上注于目而为之精。……裹撷筋骨血气之精,而与脉并为系,上属于脑”,提示“目系通于脑”,目可挟经脉与脑相连。现代学者基于新近兴起的眼动技术对此亦有发现^[46],眼球运动提供了一种高敏感性和非侵入性的认知标记,可作为MCI等认知衰退的敏感指标。眼动技术是提取被试者诸如眼球注视点、注视时间、瞳孔大小、注视次数、眼跳距离等行为学数据,进而获取其眼动轨迹和选择及进行信息提取的过程与规律,其具有无任何束缚性设计、便于操作和低成本等优点可弥补ERPs舒适度不够,MRS和fMRI高成本和人群范围受限等不足,可较为便捷地捕捉个体对不同任务加工程度的证据,继而得到MCI患者认知功能衰退的原因和可能机制。如Nam U等基于眼动研究发现^[47],相较于正常人群,AD患者的眼球在跟踪检测目标时运动量显著增加,集中注意力和额叶功能有所下降,可作为其认知功能下降的敏感表现。G Vargova等^[48]亦研究发现,AD患者与正常人群相比,在完成眼动追踪任务时的错误朝向眼跳次数增加、自发纠正次数减少。另Haworth J等^[49]进一步研究发现,AD和MCI患者眼球运动时的视觉注意力存在显著差异,而视觉注意力处理受损是MCI的一个重要敏感指标。鉴于此,眼动技术可用于探讨长期情绪失调肝失疏泄致MCI的可能机制,有望辅助找到认知功能衰退的典型标记,为长期情绪失调致MCI提供实证依据。

5 总结与展望

随着社会竞争的日趋激烈,情绪相关疾病的发病率日益攀升,医学模式也转变升级为“生物-心理-社会”的综合医学模式,由长期情绪失调肝失疏泄引起的认知功能衰退性疾病愈发常见,所幸传统疏肝解郁方药可应用于改善肝郁型MCI患者的总体认知功能,然其可能神经机制却尚未完全明晰,研究方法也有待进一步完善和优化。新近有学者基于中药药理研究对疏肝法干预MCI的可能机制进行探讨,但研究对象仅在动物实验中获得,难以直接推及到临床并用于肝

郁型MCI患者,且其疗效评价标准也缺乏客观化评测指标,有待进一步完善和优化。

因此,本研究创新性提出眼动技术可应用于探讨疏肝法治疗肝郁型MCI的可能机制,并期望将高分辨率的事件相关电位、高空间分辨率的功能性磁共振、无创观测活体生化改变的磁共振波谱、无束缚性设计的眼动技术联合用于探讨疏肝法改善肝郁型MCI的可能机制,以期找到长期情绪失调肝失疏泄致MCI的客观化评测指标和实证依据。为MCI的中医药防治提供新思路,为情志致衰老学说增添新内涵。

参考文献

- 1 国家统计局.第七次全国人口普查主要数据情况,2021.06.02.
- 2 Lissek V, Suchan B. Preventing dementia? *Interventional approaches in mild cognitive impairment*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 122:143-164.
- 3 Reynolds G O, Willment K, Gale S A. Mindfulness and cognitive training interventions in mild cognitive impairment: impact on cognition and mood. *Am J Med*, 2021, 134(4):444-455.
- 4 张学凯,时晶,倪敬年,等.阿尔茨海默病证候级联假说探讨. *中医杂志*, 2019, 60(9):741-744.
- 5 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. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(11):748-752.
- 6 龚华强.认知障碍专业门诊患者整体情况及轻度认知功能障碍证候研究.北京:北京中医药大学硕士研究生学位论文,2012.
- 7 周文姬.福州社区轻度认知障碍老年人中医证素分布规律及其影响因素研究.福州:福建中医药大学硕士研究生学位论文,2017.
- 8 Ng T P, Niti M, Zaw M H, *et al*. Depressive symptoms and incident cognitive impairment in cognitively well-functioning older men and women. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(6):1058-1063.
- 9 Ma L. Depression, anxiety, and apathy in mild cognitive impairment: current perspectives. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12:9.
- 10 Jayaweera H K, Hickie I B, Duffy S L, *et al*. Mild cognitive impairment subtypes in older people with depressive symptoms: relationship with clinical variables and hippocampal change. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2015, 28(3):174-183.
- 11 Palmer K, Berger A K, Monastero R, *et al*. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 2007, 68(19):1596-1602.
- 12 Polyakova M, Sonnadend N, Sander C, *et al*. Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: a systematic review. *J Affect Disord*, 2014, 152-154: 28-38.
- 13 Bridges P K, Jones M T. Relationship of personality and physique to plasma cortisol levels in response to anxiety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1968, 31(1):57-60.
- 14 关徐涛,徐立然,孙士玲,等.长期负性情绪积累对化疗后三阴性乳腺癌患者认知功能、尿8-OHdG及血浆SOD、LPO的影响. *中医学报*, 2021, 36(6):1309-1314.
- 15 王威.氧化/心理应激对认知功能及 $A\beta$ 代谢途径的影响.大连:大连理工大学博士研究生学位论文,2009.
- 16 Bickford D, Morin R T, Catalinotto D, *et al*. Screening for executive dysfunction in late-life depression: utility of trail making test and self-report measures. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2018, 26(10):1091-1094.
- 17 McGeer P L, Rogers J, McGeer E G. Neuroimmune mechanisms in Alzheimer disease pathogenesis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1994, 8(3):149-158.
- 18 李龙宣,赵斌,许志恩,等.痴呆患者血清和脑脊液中炎前和抗炎细胞因子的变化. *第四军医大学学报*, 2007(5):453-455.
- 19 沈玮.肝气郁结证MCI患者言语和空间工作记忆的ERP研究.济南:山东中医药大学博士研究生学位论文,2017.
- 20 Işıntaş M, Ak M, Erdem M, *et al*. [Event-related potentials in major depressive disorder: the relationship between P300 and treatment response]. *Türk Psikiyatri Derg*, 2012, 23(1):33-39.
- 21 潘玉颖.情绪调节不良倾向对正常中老年人认知功能的影响及其ERP特征.郑州:河南中医学院硕士研究生学位论文,2015.
- 22 詹向红,刘紫阳,王同明,等.长期肝气郁结遗忘型轻度认知功能障碍的静息态功能磁共振研究. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(8): 928-934.
- 23 刘紫阳,詹向红,刘永,等.逍遥丸对肝气郁结型轻度认知功能障碍患者磁共振波谱的影响. *中医杂志*, 2018, 59(17):1489-1493.
- 24 畅苏瑞.中医药治疗老年期认知功能障碍的系统评价.北京:北京中医药大学硕士研究生学位论文,2020.
- 25 Gronewold J, Klafki H W, Baldelli E, *et al*. Factors responsible for plasma β -amyloid accumulation in chronic kidney disease. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5):3136-3145.
- 26 叶娟,张海燕.当归有效成分及抗老年痴呆药效特点探析. *中国医药导报*, 2013, 10(32):114-115.
- 27 Mayer E A, Savidge T, Shulman R J. Brain-gut microbiome

- interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2014, 146(6):1500–1512.
- 28 杨翠平, 劳业兴, 吴凤薇, 等. 白术的研究进展. *中药材*, 2002(3): 206–208.
 - 29 蒲昭和. 抗衰益智说茯苓. *家庭医药*, 2005(9):16.
 - 30 杨长生, 吴红彦, 李海龙, 等. 黑逍遥散对阿尔茨海默病模型大鼠行为学及血清肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素-6和-1 β 的影响. *西部中医药*, 2015, 28(2):10–12.
 - 31 李海龙, 王虎平, 刘建鸿, 等. 黑逍遥散对A β _(25–35)诱导AD大鼠模型脑组织和血清SOD, GSH-Px及MDA的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(21):186–189.
 - 32 王颖. 柴胡疏肝散对APP/PS1 AD小鼠的治疗作用和靶分子网络探究. 北京: 北京协和医学院博士研究生学位论文, 2017.
 - 33 邓健男. 黑逍遥散对阿尔茨海默病模型大鼠认知记忆及靶部位的蛋白影响. 兰州: 甘肃中医学院硕士研究生学位论文, 2014.
 - 34 Sagare A P, Winkler E A, Bell R D, *et al.* From the liver to the blood–brain barrier: an interconnected system regulating brain amyloid- β levels. *J Neurosci Res*, 2011, 89(7):967–968.
 - 35 蔡大勇. 丹栀逍遥散对D-半乳糖复制拟老年性痴呆模型的影响. 北京: 北京中医药大学博士研究生学位论文, 2002.
 - 36 胡乃启, 张朋, 宋宁, 等. 柴胡疏肝散联合西酞普兰对抑郁症患者血清锌水平、认知功能及临床疗效影响. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(8):199–201.
 - 37 赵唯贤, 李高申, 范新六, 等. 柴胡疏肝散对阿尔茨海默病大鼠记忆功能的相关研究. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(10):207–210.
 - 38 赵唯贤, 李高申, 薛红莉, 等. 柴胡疏肝散对阿尔茨海默病大鼠海马CA1区超微结构的影响. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(6): 621–623.
 - 39 郑莉明. 青少年慢性应激大鼠的免疫炎症改变及四逆散干预机制. 广州: 广州中医药大学博士研究生学位论文, 2017.
 - 40 陈久富, 傅德香, 周攀, 等. 舒肝解郁胶囊对伴抑郁症状精神分裂症患者认知功能和生活质量的影响. *山东医学高等专科学校学报*, 2021, 43(2):105–107.
 - 41 毛梦迪, 尚立芝, 许二平. 半夏厚朴汤治疗抑郁症研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(23):37–43.
 - 42 侯志涛, 韩玉生, 刘翼天, 等. 孔圣枕中丹对2型糖尿病大鼠认知功能的影响. *中国中药杂志*, 2018, 43(22):4506–4512.
 - 43 闵肖岚. 复方孔圣枕中丹治疗围绝经期妇女情绪异常的疗效总结. *内蒙古中医药*, 2010, 29(1):60–62.
 - 44 侯志涛, 宋晓晨, 李瑒, 等. 基于网络药理学研究孔圣枕中丹治疗轻度认知功能障碍的作用机制. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(3): 73–80.
 - 45 朱悦, 曹程, 王颖异, 等. “肝开窍于目”中医理论启示下的“肝–眼生物轴”的提出及其现代医学生物学证据. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(2):161–170.
 - 46 Chehrehnegar N, Nejati V, Shati M, *et al.* Behavioral and cognitive markers of mild cognitive impairment: diagnostic value of saccadic eye movements and Simon task. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31(11):1591–1600.
 - 47 Nam U, Lee K, Ko H, *et al.* Analyzing facial and eye movements to screen for Alzheimer's disease. *Sensors (Basel)*, 2020, 20(18):5349.
 - 48 Vargova G, Vogels T, Kostecka Z, *et al.* Inhibitory interneurons in Alzheimer's disease. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(4):205–209.
 - 49 Haworth J, Phillips M, Newson M, *et al.* Measuring information processing speed in mild cognitive impairment: clinical versus research dichotomy. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(1):263–275.

Discussion on the Emotional Pathogenesis of MCI and the Feasibility of Intervention with Soothing Liver Method

Gao Anqi^{1,2,3}, Zhan Xianghong^{1,2,3}, Hou Junlin^{1,2,3}, Qin Zhongpeng^{1,2,3}, Zhao Ziwei^{2,3}

(1. Cognitive Neuroscience Laboratory, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. Henan province engineering technology research center for Chinese and western integrative prevention and treatment of brain cognitive disease, Zhengzhou 450046, China; 3. Zhengzhou Key Laboratory for Chinese & western integrative prevention and treatment of brain cognitive disease, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Mild cognition impairment (MCI) is the best window period that has not yet reached the diagnostic criteria for Alzheimer's disease (AD) and can be reversed to a normal brain aging state. Emotional abnormalities and liver failure (Liver failure caused by long-term liver depression) have been proved to be the important emotional pathogenesis of MCI, and the scientific hypothesis that "long-term negative emotion accumulation causes liver failure and accelerates brain aging" has been preliminary in the previous research of this group. It has been confirmed that the method of soothing the liver has a significant effect on MCI patients with liver dysfunction, but the above mechanism has not been

fully elucidated. Therefore, this study systematically summarized the understanding of MCI in traditional Chinese medicine, the effect of long-term emotional disturbance and liver dysfunction on MCI and its possible mechanism, and the feasibility of soothing liver and relieving depression prescriptions and their components to improve liver depression-type MCI. It also proposed to use the eye movement technology of non-binding design to deeply explore the feasibility of soothing the liver to improve liver depression type MCI. It provides new ideas for MCI's traditional Chinese medicine intervention and its neural mechanisms, and adds new connotations to the TCM theory of emotional aging.

Keywords: MCI of liver depression type, Long-term accumulation of negative emotions, Liver failure to relieve diarrhea, Soothing liver and relieving depression, Eye movement technique

(责任编辑: 周阿剑、刘玥辰, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)