

浅谈MCI的情志病机及气郁体质致MCI的认知神经心理学研究思路*

秦中朋, 詹向红**

(河南中医药大学中医学院 河南省中西医结合防治脑认知疾病工程技术研究中心
郑州市中西医结合防治脑认知疾病重点实验室 郑州 450046)

摘要:处于正常脑老化和老年痴呆之间的轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)被公认为是延缓认知衰退进展为痴呆甚至逆转为正常脑老化的关键窗口期。益智缓衰、护脑防老和未病养生是中医体质学说的优势领域,其中长期情志不畅的气郁体质与MCI的发生发展和恶化休戚相关,是MCI的好发体质之一。迄今为止尚无公认和高质量证据报道的认知衰退早期特征性成分,近期多项研究表明大脑认知控制核心成分之一的认知灵活性损伤发生在认知衰退的更早期阶段,可能是MCI的早期特异敏感指标。本文初步梳理了MCI的长期情志不畅肝气郁结、肝气亢逆和肝气虚弱病因病机,并基于认知灵活性视角试提出使用神经心理学量表结合现代认知神经科学技术如事件相关电位、功能磁共振成像、眼动和近红外光谱成像等以多角度、全方位、立体化考察长期情志不畅气郁体质致脑老化加速的研究思路,为MCI的情志病因病机研究提供理论参考,为从中医肝藏象和体质学说入手“调体干预”认知功能衰退过速类疾病提供新视角、方法和思路。

关键词:轻度认知功能障碍 认知灵活性 气郁体质 事件相关电位技术 功能磁共振成像技术 眼动技术 近红外光谱成像技术

doi: 10.11842/wst.20230529014 中图分类号: R741.02 文献标识码: A

近年来,我国人口老龄化程度不断加剧,2022年底65岁及以上老龄人口总数已达到20978万人,首次占比高达全国人口总数的14.9%^[1]。生长壮老本是个体生命进程的必然规律,然伴随老龄化程度加剧而导致的脑老化过速类疾病如老年痴呆已跃居我国居民主要死亡原因的第五位^[2]。痴呆起病隐匿^[3]、发病率高、患病率高、死亡率高、致残率高、病程较长、负担较大且国内外均缺乏公认有效的治疗方案^[4-5],而处于正常脑老化和老年痴呆之间的轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)被证实是预防认知衰退过

速甚至逆转为正常脑老化的关键窗口期^[6]。大量流行病学研究发现:除增龄、遗传等不可控因素外,长期情志不畅如抑郁症、焦虑症等是认知衰退的重要可控危险因素,并在不同程度上影响和加速认知障碍进程^[7-10]。益智缓衰、护脑防老和未病养生是中医体质学说的优势领域,其中长期情志不畅的气郁体质是罹患MCI的重要因素和好发体质之一^[11-15],且近期多项研究表明大脑认知控制核心成分之一的认知灵活性损伤可能是MCI的早期特异敏感指标^[16]。因此本文基于导师詹向红教授“长期情志不畅肝失疏泄加速认知衰

收稿日期:2023-05-29

修回日期:2023-12-31

* 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;河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-1-02):负性情绪积累对aMCI患者执行功能的影响及疏肝法干预机制,负责人:詹向红;河南中医药大学2023年度研究生科研创新能力提升计划项目(2023KYCX052):长期情志不畅肝失疏泄对aMCI患者认知灵活性的影响及疏肝法干预机制,负责人:秦中朋。

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

退进程”科学假说^[17]和中医学肝主疏泄、调畅情志理论,提出从认知灵活性视角使用神经心理学量表结合现代认知神经科学技术考察长期情志不畅气郁体质致MCI的认知神经心理学研究思路,以期为认知衰退的情志病因病机研究提供理论参考,为从中医肝藏象和体质论治认知功能衰退过速类疾病提供新视角、方法和思路。

1 中医学对认知功能衰退的情志病因病机认识

传统中医学中并没有认知衰退这一病名,根据其记忆下降等主要症状表现,现代中医学者一般将其归入中医古籍“善忘”“好忘”和“健忘”等范畴。如《黄帝内经》云:“心热烦,嗑于善渴,飧飧,喜悲数欠,热气妄行,……,善忘”(《素问·五常政大论》);“……,冬刺肌肉,阳气竭绝,令人善忘”(《素问·四时刺逆从论》)。医圣张仲景也言“阳明证,其人喜忘者,必有蓄血”(《伤寒论》)。唐代医家孙思邈进一步指出“开心散,治好忘方”(《备急千金要方·卷十四》);“……,心风健忘,无所记忆……,人年五十以上,……,忘前失后”(《千金翼方·卷第十二·养性》),较早将记忆力下降与健忘联系起来。脑为“元神之府”“诸神之会”“精髓之海”,主宰精神、感觉、思维和记忆等高级认知活动。现代中医学者亦认为MCI病位主要在脑,病机多为本虚标实,病因与年迈体衰、久病耗损、劳倦思虑和情志内伤等导致的精气血津液等营养物质不能上濡于脑和五脏六腑功能失常有关,并与肝失疏泄关系密切^[18]。肝主疏泄、调畅精神情志、畅达全身气机,近年来由越趋常见且频繁的慢性心理应激导致的“情志失常-肝失疏泄”对认知功能衰退的影响日益明显且亟需重视^[19]。

1.1 长期情志不畅肝气郁结致认知衰退过速

中医学认为,人体是以五脏为中心的统一整体,脑藏精髓、主神明、司记忆等生理功能归属于脑而分属于五脏,并以五脏精华之血、六腑清阳之气的化生濡润和输布充盈为前提。如清代医家王清任指出“灵机记性在脑者,因饮食生气血,……,化而为髓”(《医林改错·脑髓说》)。精气血津液等营养物质的生成、运行和输布依靠于五脏六腑功能的协调有序,而五脏六腑机能的平衡正常又皆依靠于全身气机的通调畅达。肝主疏泄、畅达全身气机、调畅精神情志、以藏血行气为本,为气血调节之枢^[20],是促进和维持人体气机

升降出入协调有序和精气血津液等营养物质化生有源、输布无碍的重要脏腑。若长期情志不畅则易伤肝,经年累月必然导致肝疏泄不及、气机郁结,引起全身精气血津液输布有碍和上行不足,脑失濡养日久而致MCI。如《黄帝内经》载“怒则气上,……,恐则气下,惊则气乱,思则气结”(《素问·举痛论》);元代医家朱震亨云“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉”(《丹溪心法·卷三·六郁五十二篇》);《医林改错·气血合脉说》提及“治病之要诀……,无论外感内伤……,所伤者无非气血”,提示情志活动异常可导致脏腑气机升降失常,且疾病的发生发展与气机失常和气血所伤密切相关。明代医家张介宾亦论述“痴呆证,……,或以郁结,……,而渐至痴呆”(《景岳全书·杂证谟》),明确提及情志失常肝郁日久可逐渐发展为痴呆;清代医家陈士铎也言及:“人有气郁不舒,……,目前之事竟不记忆,……,致有遗忘也”,并进一步指出“此乃肝气之滞,非心肾之虚耗也”(《辨证录·健忘门》),直接将肝气郁结肝失疏泄列为“遗忘”的病因病机之一。现代中医学者对肝气郁结肝失疏泄致认知衰退亦有报道,如戴中等^[21]通过对临床招募的95名记忆抱怨主诉被试进行肝郁证候评分和总体认知功能评估,证实肝郁与主观记忆下降和客观认知损伤均关系密切;周文姬^[22]通过调查分析福州市306名老年MCI患者的中医病位证素特征,发现肝病位证素高达49.02%;龚华强^[23]通过评估分析北京市某医院就诊的136名轻度认知功能障碍患者的中医证候分布,发现肝气郁结证MCI患者占比高达38.50%;王金侠等^[24]通过对300名老年遗忘型MCI患者进行中医证候分型和潜在类别分析,发现肝郁证为老年遗忘型MCI患者的常见中医证候之一。相关中医临床干预和动物实验研究也有同样发现,如周红霞等^[25]通过对肝郁脾虚型痴呆患者给予中成药逍遥丸联合常规西药干预治疗8周后发现,联合用药组患者的记忆力和认知水平相较于常规西药治疗对照组改善更加明显;刘雁等^[26]研究证实逍遥丸可提高产前应激子代大鼠海马体GluA1蛋白的表达,有效改善其学习记忆和认知功能;单楠等^[27]报道逍遥散可促进血管性痴呆焦虑抑郁小鼠mPFC-BLA神经环路髓鞘再生,激活PI3K/AKT/mTOR信号通路并增加髓鞘结构完整性。导师课题组前期通过病例对照研究证实:长期情志不畅肝气郁结是罹患MCI的重要原因之一^[28];进一步对肝郁型MCI患者给予疏

肝方药干预治疗后发现:用药组患者不仅肝郁症状程度得到明显改善,而且其总体认知功能和记忆认知域水平也随之显著提升^[29]。可见,长期情志不畅肝气郁结疏泄不及是罹患或加速认知功能衰退的重要因素之一。

1.2 长期情志不畅肝气亢逆致认知衰退过快

中医学认为怒、喜、思、悲忧、惊恐等七情分属五脏,其中怒为肝之志、属五行之木,然“喜怒伤气”“大怒伤肝”“盛怒而不止,则伤志”,若突然、强烈或长期性急躁易怒则可引发肝气亢逆、升发无制和疏泄太过等一系列病理变化。如《黄帝内经》载“肝气虚则恐,实则怒”(《灵枢·本神篇》);“太过则令人善怒”(《素问·玉机真藏论》);“怒者肝之情,故怒伤肝”(《素问·阴阳应象大论》);“忿怒伤肝”(《灵枢·百病始生》);“怒则气逆,甚则呕血及衄泄”(《素问·举痛论》);“大怒则形气绝,而血菀于上,使人薄厥”(《素问·生气通天论》),明确指出过度的愤怒情绪可引起肝气逆乱,气血失常,使人突然昏厥。怒是个体最常见、较普遍、本能性的情绪应激反应之一,然过怒则气上伤肝,强烈、持续或频繁的愤怒应激必然导致肝之疏泄功能异常,致使肝气升发太过和全身气机逆乱,或引起气血失常,脑失濡养;或化生痰瘀毒邪,阻塞清窍;或虚实夹杂并见,均可致脑之记忆等认知功能加速衰退。如《素问·玉机真藏论》记载:“春脉者肝也,东方木也,……,其气来实而强,此谓太过,病在外,……,太过则令人善忘,忽忽眩冒而巅疾”,明确指出肝气过盛、实或强时,可引发头部不适等疾患;隋代名医巢元方在《诸病源候论·卷之十五·五脏六腑病诸候》中指出“气逆则头眩,耳聋不聪,……,是肝气之实也,则宜泻之”,即肝气过实和逆乱可致“不聪”。此外,《临证指南医案》也言及“要知肝气一逆,则诸气皆逆,气逆则痰生”;明代医家张景岳在《类经十三卷·疾病类五》中强调:“若大怒伤肝,则气血皆逆,甚至形气俱绝,则经脉不通,故血逆妄行,菀积于上焦也”,而现代中医学者已充分证实“痰浊、血瘀等实邪是罹患认知功能障碍的关键病因病机”^[30-32]。导师课题组前期通过动物实验研究亦发现:慢性愤怒应激可显著加速大鼠衰老及脑老化进程^[33];流行病学调查和病例对照研究同样证实:高特质怒是阿尔茨海默病的重要危险因素^[34-35];对正常人群的研究进一步表明:相较于低特质怒个体,高特质怒个体的抑制控制能力明显较低^[36],而国内

外研究均已证实:抑制控制能力降低是认知衰退的早期特异观察因子^[37-38]。因此,长期情志不畅肝气亢逆疏泄太过亦是引起或加速认知功能衰退的重要原因之一。

1.3 长期情志不畅肝气虚弱致认知衰退过快

取象比类、取类比象是传统中医学的独特思维模式和重要规律认识,根据五脏与五季和五化的相对应关系,可推及肝、心、脾、肺、肾五脏之气分别对应自然界之春、夏、长夏、秋、冬五季以及生、长、化、收、藏五种变化,即人之气的上升和衰老起点均为肝。正如《黄帝内经》记载“五十岁,肝气始衰……;六十岁,心气始衰……;七十岁,脾气虚……;八十岁,肺气衰……;九十岁,肾气焦……”(《灵枢·天年》);同时与叶天士之“女子以肝为先天”(《临证指南医案·调经》)的观点相契合。现代中医学者聚焦衰老的起始阶段,亦提出“人之衰老,肝为先导”之说^[39],认为肝气虚弱是人体衰老的始动因子,肝为“五脏六腑之贼、百病传病之源”,可乘脾、犯胃、冲心、侮肺、及肾等是衰老的加速因素,不断加快的生活节奏和日趋激烈的社会竞争等导致的慢性心理应激频发等是“肝”过早衰老的重要原因^[39]。而肝以藏血行气为本,为“气血调节之枢”^[120],伴随肝早衰而产生的肝气虚弱、升气不足、疏泄失职,久而久之必然致使全身气血生成、输布和运行有碍,或引起血行不畅、气血亏虚而脑失濡养,或可致血行无度、瘀血内阻而清窍阻塞,均可致脑之老化和认知衰退加速。综上,长期情志不畅肝失疏泄或肝气郁结、或肝气亢逆、或肝气虚弱等均可导致或加速认知功能衰退,倍加重视并及早干预MCI患者的长期情志不畅肝失疏泄病因病机尤为必要和迫切。

2 认知灵活性下降是MCI的早期敏感指标

MCI患者认知功能下降多以执行功能损伤为主^[40-41],其中执行功能核心成分之一的认知灵活性被认为是个体高效应对日常生活需求和环境变化的基础和前提^[42],主要指个体根据情境需要或内部需求在不同思维活动或行为之间准确、快速、灵活地调整思维和行为以适应环境变化和规则的能力^[43]。近期多项研究发现:认知灵活性损伤是MCI的早期敏感指标,在MCI的最早期阶段就存在认知灵活性下降^[16,44-45]。如Uddin^[46]研究发现:认知灵活性在整个生命周期呈倒U型发展,在20-30岁基本成熟并达到顶

峰,之后随增龄逐渐下降;Guarino 等^[45]和 Traykov 等^[47]研究均证实老年 MCI 患者的认知灵活性相较于正常被试者明显减退,是其认知功能缺陷的重要表现;Rattanaichit 等^[16]进一步研究表明:年老化可引起认知灵活性下降,而 MCI 则引发认知灵活性的进一步下降,在 MCI 的最早期阶段就存在认知灵活性缺陷,认知灵活性可能是唯一对 MCI 敏感的认知成分。因此实现对 MCI 患者认知灵活性水平的实证研究,或可找到 MCI 诊断的早期客观敏感指标。

3 气郁体质是罹患 MCI 的好发体质和重要因素之一

中医体质学说在未病先防、既病防变、愈后防复和却病延年、益智缓衰等方面优势明显且临床应用广泛,先前多项研究已证实痰湿质、瘀血质、阳虚质和气郁质等偏颇体质是 MCI 的好发体质^[12,15]。随着经济社会的快速发展、社会竞争的日趋激烈以及后疫情时代的来临,由慢性心理应激引发的长期情志不畅气郁体质居民愈发常见,并且气郁体质罹患 MCI 的风险明显增加^[12],已被证实是 MCI 发病和转归的重要因素之一^[13-15]。如王丽丹等^[12]通过对 3833 名 60 岁及以上老年人进行中医体质类型和认知功能障碍相关分析后发现,气郁体质人群罹患 MCI 的风险是非气郁体质人群的 1.432 倍;杨红清^[13]通过对福州市马尾区 65 岁以上老年人群进行认知障碍和中医体质调查后发现:气郁体质与记忆力呈负相关,气郁质可能是罹患认知障碍的重要危险因素;吴桐^[48]通过分析统计门诊就诊的 75 名 MCI 患者中医体质情况,发现气郁质是 MCI 患者的体质类型之一。此外以性格内向不稳定、性情忧郁脆弱和情绪敏感多疑等为日常表现的气郁体质人群易处于长期情志不畅肝气郁结状态,而肝气郁结已被证实是 MCI 的重要中医证候^[21,49]。因此,从认知灵活性视角探讨气郁体质致 MCI 的神经机制或可为 MCI 患者的情志病因病机早期干预和临床研究提供实证依据。

4 从认知灵活性视角考察气郁体质致 MCI 实证机制的研究方案

肝主疏泄的调控中枢在脑^[50]。近年来认知神经科学技术如可精确到毫秒级的事件相关电位技术(Event-related potentials, ERPs)、可全脑成像且空间分辨率高的功能磁共振成像技术(Functional magnetic

resonance imaging, fMRI)、非侵入性设计且可敏感标记认知活动变化的眼动技术(Eye tracking)、操作便携且可长时间监测大脑活动的近红外光谱成像技术(Functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)等被国内外学者广泛应用于 MCI 患者的神经机制研究和探索,被誉为是观察脑高级功能的窗口。下文试探讨从认知灵活性视角综合使用神经心理学量表和以上多种技术考察长期情志不畅气郁体质致 MCI 实证机制的研究方案可行性。

4.1 神经心理学量表

神经心理学量表被誉为是筛查 MCI 和 AD 的主要工具^[51],其中简易精神状态量表(Mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)被广泛认可和使用^[52]:MMSE 量表是目前临床上使用频次最高的认知功能评定量表^[53],其最初由 Folstein 等^[54]应用于快速筛查老年轻度认知功能障碍患者,具有题目简单、易于理解、便于操作、评分明确和快速便捷等优点,测试时易获得被检测者的配合,尤其适用于文化程度较低或认知功能损害较重的老年人,但其对不同受教育程度患者认知功能评估的特异度、信效度不如 MoCA 量表^[55];MoCA 量表最早由 Nasreddine 等^[56]参考 MMSE 量表设置并根据临床经验改进设计而成,一般得分越高提示认知功能越好,该量表具有较高的特异性和信效度,其包含的认知域更多并且更加细化,突出强调了对延迟回忆、注意、记忆和执行功能等认知域水平的评估,更为适合对于各类人群的认知功能检测和筛查^[57]。此外,中文版认知灵活性量表(Cognitive flexibility scale, CFS)以其良好的项目区分度、重测信度、Cronbach α 系数、效标效度和结构效度等被广泛应用于社交情境下的认知灵活性考察^[58-59];在此基础上由 Dennis 等^[60]进一步编制完善、我国学者王阳等^[61]进行中文版修订的认知灵活性问卷(Cognitive flexibility inventory, CFI)补充并丰富了 CFS 的适用性和局限性,且信效度更好,被认为是认知灵活性人群研究和被试自评更加可靠和有效的测量工具。因此联合使用 MoCA 和 CFI 中文版等神经心理学量表初评 MCI 患者的总体认知功能和认知灵活性水平可行性高,可作为气郁体质 MCI 患者总体认知功能和认知灵活性水平的简易测量工具。

4.2 ERPs

ERPs 是评估大脑认知功能最常用的技术之一,其

主要通过外加特定的刺激作用于大脑感觉系统或某一部分,当撤销刺激或者给予刺激时,实时记录和叠加平均被试头皮表面脑诱发电位信号进而可动态评估大脑高级认知加工过程^[11],具有低成本、无创伤、客观性强、时间分辨率高、可精确到毫秒级追踪和反映大脑活动的动态时间特征等优势,被广泛应用于MCI^[62]和认知灵活性^[63]的实证研究。基于ERPs采用任务转换范式对认知灵活性的多项研究表明:位于额叶的早期成分P2和晚期成分N2、位于顶叶的晚期成分P3和PSP等与认知灵活性的转换加工过程关系密切^[64],其中P2主要与转换任务早期注意过程中的线索锁定有关,可反映被试的早期选择性注意加工过程;N2通常由任务干扰或冲突抑制所引起,与冲突监控和抑制控制过程有关;P3一般包含额区P3a和顶区P3b两个子成分,可反映转换过程中对刺激的刷新、评估和决策能力;晚期正波(Posterior switch positivity, PSP)与转换加工过程中后期任务重构过程有关^[65],可反映对后续任务预期的心理准备机制^[66],PSP波幅降低通常提示被试为处理即将到来的分类反应所需的转换能力不足^[67]。如郑凯莉^[68]基于情绪任务转换范式对首发未服药抑郁症患者和正常对照组被试进行ERPs评估后发现:相较于正常对照组被试,抑郁症患者的N2差异波波幅更小,P3差异波和PSP波幅更大,提示抑郁症患者的抑制控制能力受损,需要投入更多的认知资源以完成转换决策和重构过程。因此,任务转换范式的P2、N2、P3和PSP是认知灵活性的特异性ERPs成分,可作为研究气郁体质致MCI神经电生理机制的重要指标。

4.3 fMRI

fMRI被誉为是评测大脑认知功能的金标准^[69],其基于核磁共振原理,主要通过考察分析大脑神经元活动时的血流氧依赖含量水平变化信号等进而实现对大脑功能或神经活动的精准测量,具有安全无创、空间分辨率高、可精准定位和立体评测被试静息状态下的大脑加工过程和脑结构及功能损伤部位等优点,近年来被广泛应用于认知神经科学和脑疾病的各项研究^[70]。基于fMRI的大量研究已经证实:相较于正常对照组被试,MCI患者的大脑默认模式网络内功能连接中断,具体可涉及背内侧前额叶、腹内侧前额叶、楔前叶、后扣带回和侧顶叶皮质等多个脑区^[71-72];在此基础上,韩璠教授课题组进一步发现MCI患者在海马、后

扣带回和枕叶部分区域的脑功能活动变化也与正常对照组存在频段特异性差异,且以上差异可作为评估认知衰退程度的敏感观察指标^[72]。因此联合采用ERPs和fMRI技术可较为客观和准确地考察气郁体质加速认知功能衰退的神经电生理和影像学机制。

4.4 眼动技术

中医学认为“肝开窍于目”“肝气通于目”“目系通于脑”,且一般认为眼睛是归属于大脑体系的重要组成部分,即察目可通于神,其既是大脑识别和处理外界信息的主要渠道,同时也是大脑思维活动和情绪变化的外在反映。新近兴起的眼动技术(Eye tracking)主要通过记录和追踪被试者的眼球运动轨迹,并提取分析其眼跳反应时、眼跳正确率、注视点、眼跳幅度和注视次数等数据,进而获取其对不同任务的高级认知加工过程^[73],其精准度和时空分辨率高、低成本且客观性强、可检测被试无意识的注意偏向和反应速度,已被探索成为MCI诊断的敏感工具^[74-75]。转换眼跳任务是测量认知灵活性水平的常用眼动任务,如标准转换眼跳任务通过给予被试者随机出现的正(朝)向眼跳和反向眼跳等刺激信号并实时捕捉、记录分析被试者眼球运动的眼跳正确率、眼跳反应时和眼跳幅度等情况进而可实现对认知灵活性水平的有效评估^[76]。Kahana等^[77]通过整理汇总1980—2016年公开发表的眼动研究英文文献并进行荟萃分析后发现:与正常对照组相比,MCI患者的反向眼跳错误率有所升高,而AD患者的反向眼跳错误率明显更高且朝向眼跳潜伏期更长,眼动指标可作为评估认知衰退程度的客观标志物。因此眼动技术也是探索气郁体质加速认知功能衰退实证机制的重要工具。

4.5 fNIRS

近年来fNIRS在认知功能等领域研究中展现出良好的临床价值和广阔的应用前景^[78],其主要基于脑组织中的脱氧血红蛋白和氧合血红蛋白对600-900 nm波长的近红外光吸收率不同原理,利用近红外光穿过大脑皮层组织时的衰减程度从而定量化测量大脑局部脱氧血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度变化,进而实现对大脑认知加工过程的实时动态监测^[79-80]。该技术相较于fMRI等技术时间分辨率更高(最高可达数10 Hz),相较于ERPs等技术空间分辨率更高,具备便携性和兼容性好、安全无创伤、成本效益性和可重复性高、耐受性和抗干扰性强、对被试行为动作要求不高

且可长期实时动态监测等优点,被誉为是认知神经科学和脑疾病临床研究的高效工具^[51]。国内外多项关于MCI患者的fNIRS检测结果发现:与正常对照组相比,MCI患者的双侧前额叶以及记忆检索期间的背外侧前额叶皮质的氧合血红蛋白均处于低激活水平^[51,81],被认为是鉴别MCI和AD的潜在生物标志物^[51,78],因此fNIRS可同时联合以上技术综合考察气郁体质加速认知功能衰退的客观指标和神经机制。

综上所述,本课题组拟从认知灵活性视角提出以下长期情志不畅气郁体质加速脑老化进程的研究思路和技术方案:首先使用MoCA、MMSE等神经心理学量表和中医体质分类与判定量表筛选社区和体检中心的46-65岁气郁体质MCI患者以及平和体质认知功能正常对照组被试,并按照同性别、年龄(± 2 岁)和同受教育程度相匹配的原则分别纳入平和体质正常对照组、气郁体质MCI用药组和非用药组各30例被试,根据中医体质学说“体质可调”和“体病相关”理论,对气郁体质MCI用药组患者给予疏肝方药逍遥丸以进行连续12周的“调体干预”,平和体质正常对照组和气郁体质MCI非用药组不做任何干预。分别于12周前后运用神经心理学量表MoCA和CFI等对3组被试者的总体认知功能、各认知域水平和认知灵活性整体水平进行初评,同时采用基于任务转换范式的ERPs、转换眼跳任务的眼动技术、fMRI和fNIRS等多种现代认知神经科学技术对气郁体质MCI患者用药前后的大脑结构、认知功能和认知灵活性水平等进行多角度全方位立体化考察评估,反证改善气郁体质状态对MCI患者认知灵活性和认知功能的影响及机制,希冀从认知灵活性视角深层次探究气郁体质MCI患者认知功能衰退的神经生理和影像学机制,探索并发现气郁体质损伤MCI患者的敏感生物标记,为MCI患者的情志

病因病机“从肝论治、调体干预”提供参考和借鉴。

5 小结和展望

近年来随着“生物-心理-社会”医学模式的发展转变、社会竞争的日趋激烈以及后疫情时代的来临,长期情志不畅气郁体质已被证实是罹患MCI和痴呆等脑老化疾病的重要因素。当前国内外均缺乏公认有效且实现病程逆转的MCI和痴呆治疗药物^[4-5],而中医体质学说在未病先防、既病防变、愈后防复和却病延年、益智缓衰等方面优势明显,其特有的“体病相关”“体质可调”“调体干预”等诊疗特色可针对性实现对气郁体质的“调体纠正”和“治病求本”,故而提倡对气郁体质MCI患者及早进行调体干预和情志养生,或可为延缓其认知衰退进程甚至逆转为正常脑老化提供可行性方案。

迄今为止尚无高质量证据报道的认知衰退早期特征性成分^[5],而近期多项研究证实认知灵活性下降发生在认知衰退的更早期阶段,认知灵活性损伤可被探索为MCI的早期特异敏感指标^[16]。此外精确到毫秒级时间分辨率的事件相关电位技术,可全脑成像且空间分辨率高的功能磁共振成像技术,非侵入性设计且可敏感标记认知活动变化的眼动技术和操作便携且可长时间监测大脑活动的近红外光谱成像技术等认知神经科学技术可实时、全程、立体和客观敏感地检测大脑认知活动的动态加工过程,因此从认知灵活性视角联合使用神经心理学量表和以上多种认知神经科学技术的研究方案可用于考察长期情志不畅气郁体质致MCI的实证机制和敏感标记,为认知衰退的情志病因病机研究提供参考,为从中医肝藏象和体质学说入手“调体干预”认知功能衰退过速类疾病提供新视角、方法和思路。

参考文献

- 1 国家统计局. 中华人民共和国2022年国民经济和社会发展统计公报——2023年2月28日. 人民日报, 2023-03-01(9).
- 2 Ren R, Qi J, Lin S, et al. The China Alzheimer Report 2022. *Gen Psychiatr*, 2022, 35(1):e100751.
- 3 Gordon B A, Blazey T M, Su Y, et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Lancet Neurol*, 2018, 17(3):241-250.
- 4 张小林, 曾嘉炜, 陈孝, 等. 阿尔茨海默病药物治疗的中英指南对比及解析. *中国全科医学*, 2021, 24(12):1454-1458.
- 5 郑国庆. 阿尔茨海默病源性轻度认知损害中西医结合防治. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(2):143-147.
- 6 Qin Y, Han H, Li Y, et al. Estimating bidirectional transitions and identifying predictors of mild cognitive impairment. *Neurology*, 2023, 100(3):e297-e307.
- 7 Yang L, Deng Y T, Leng Y, et al. Depression, depression treatments, and risk of incident dementia: a prospective cohort study of 354, 313 participants. *Biol Psychiatry*, 2023, 93(9):802-809.

- 8 马佳, 张韶伟, 刘文斌, 等. 社区老年轻度认知障碍患者抑郁焦虑状况及影响因素研究. 中国全科医学, 2020, 23(33):4246-4251.
- 9 马佳, 张韶伟, 于德华, 等. 轻度认知功能障碍与抑郁、焦虑症状的相关性研究进展. 中国全科医学, 2020, 23(1):120-124.
- 10 Ismail Z, Gatchel J, Bateman D R, *et al.* Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30(2):185-196.
- 11 秦中朋, 詹向红. “气郁体质致轻度认知功能障碍”和“疏肝解郁法调体干预气郁质轻度认知功能障碍”的认知心理学研究可行性. 中华中医药学刊, 2021, 39(5):133-136.
- 12 王丽丹, 丛琳, 刘可可, 等. 中医体质类型与轻度认知障碍关系的研究. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2022, 5(2):109-114, 118.
- 13 杨红清. 福州市马尾区老年人认知障碍患病率、危险因素及其中医体质调查. 福州: 福建中医药大学硕士学位论文, 2018.
- 14 双晓萍, 谭子虎, 肖潇, 等. 痴呆的证素辨证与中医体质的关系探析. 成都中医药大学学报, 2014, 37(4):96-98.
- 15 曾朝坤, 张文璇, 张恩祥, 等. 老年患者轻度认知功能障碍与中医体质的相关性. 广州医科大学学报, 2017, 45(3):31-34.
- 16 Rattanavichit Y, Chaikereee N, Boonsinsukh R, *et al.* The age differences and effect of mild cognitive impairment on perceptual-motor and executive functions. *Front Psychol*, 2022, 13:906898.
- 17 秦中朋, 詹向红. “长期负性情绪积累肝失疏泄加速脑老化进程”假说的思考和探索. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(10):3650-3657.
- 18 霍磊, 邓金钗, 侯俊林, 等. 肝失疏泄影响执行功能抑制控制年老化的神经电生理机制. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(6):966-971.
- 19 关徐涛, 詹向红, 王冰. 情志失常-肝失疏泄致衰说. 时珍国医国药, 2015, 26(9):2208-2209.
- 20 陈家旭. 论肝为气血调节之枢. 中医杂志, 1998, 39(1):9-12.
- 21 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.
- 22 周文姬. 福州社区轻度认知障碍老年人群中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学位论文, 2017.
- 23 龚华强. 认知障碍专业门诊患者整体情况分析 & 轻度认知功能障碍证候研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2012.
- 24 王金侠, 侯燕, 郑慧莉, 等. 基于潜在类别分析方法对遗忘型轻度认知功能障碍证候规律的研究. 中华中医药学刊, 2019, 37(3):661-664.
- 25 周红霞, 詹向红. 逍遥丸联合西药常规治疗血管性痴呆肝郁脾虚型33例. 中医研究, 2016, 29(9):21-23.
- 26 刘雁, 张锦, 赵晨翔, 等. 逍遥丸对产前应激子代大鼠学习认知的影响机制. 中国医学创新, 2020, 17(34):22-26.
- 27 单楠, 谭子虎, 杨冰, 等. 逍遥散通过PI3K/AKT/mTOR通路调节mPFC-BLA髓鞘功能改善VaD小鼠焦虑抑郁行为. 南京中医药大学学报, 2022, 38(3):212-219.
- 28 李宁, 詹向红, 刘永, 等. 长期负性情绪积累肝气郁结对轻度认知功能障碍患者端粒酶活性的影响. 中华中医药杂志, 2019, 34(4):1671-1674.
- 29 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. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(6):2210-2216.
- 30 陈澈, 陈颖, 周莉, 等. 脑病痰浊病机源流探讨. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(8):1168-1172, 1178.
- 31 乔森, 段力, 范冠杰, 等. 从痰论治阿尔兹海默病. 亚太传统医药, 2017, 13(18):37-39.
- 32 张若冰. 从痰、瘀论治健忘的古今证治规律研究. 昆明: 云南中医药大学硕士学位论文, 2023.
- 33 詹向红, 李伟, 赵君玫, 等. 慢性愤怒应激对大鼠衰老进程及其神经内分泌免疫机制的影响. 中华中医药杂志, 2010, 25(1):111-113.
- 34 闫国立, 詹向红, 李伟, 等. 愤怒情志与阿尔兹海默病关系的病例对照研究. 中国老年学杂志, 2012, 32(7):1453-1454.
- 35 詹向红, 王友杰, 闫国立, 等. 阿尔兹海默病相关因素分析. 中国老年学杂志, 2012, 32(21):4613-4615.
- 36 Liu Y, Zhan X, Li W, *et al.* The trait anger affects conflict inhibition: a Go/Nogo ERP study. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8:1076.
- 37 Bélanger S, Belleville S. Semantic inhibition impairment in mild cognitive impairment: a distinctive feature of upcoming cognitive decline?. *Neuropsychology*, 2009, 23(5):592-606.
- 38 詹向红, 赵紫薇, 刘永, 等. 长期情志不畅对正常人群抑制控制的行为学和脑电的影响. 中医杂志, 2022, 63(16):1553-1558.
- 39 秦中朋, 李宁, 詹向红. 肝失疏泄致认知功能衰退前瞻记忆下降中医病机刍议. 时珍国医国药, 2023, 34(5):1174-1177.
- 40 逯庆涛, 孙锦平. 轻度认知功能障碍患者执行功能的研究. 精准医学杂志, 2020, 35(3):267-269.
- 41 Nowrangi M A, Okonkwo O, Lyketsos C, *et al.* Atlas-based diffusion tensor imaging correlates of executive function. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(2):585-598.
- 42 Petruo V A, Mückschel M, Beste C. Numbers in action during cognitive flexibility – A neurophysiological approach on numerical operations underlying task switching. *Cortex*, 2019, 120:101-115.
- 43 Crone E A, Dahl R E. Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(9):636-650.
- 44 Velichkovsky B B, Tatarinov D V, Roshchina I F, *et al.* Increased local switch costs in mild cognitive impairment. *Exp Gerontol*, 2020, 135:110934.
- 45 Guarino A, Forte G, Giovannoli J, *et al.* Executive functions in the elderly with mild cognitive impairment: a systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. *Aging Ment Health*, 2020, 24(7):1028-1045.
- 46 Uddin LQ. Brain mechanisms supporting flexible cognition and behavior in adolescents with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(2):172-183.
- 47 Traykov L, Raoux N, Latour F, *et al.* Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cogn Behav Neurol*, 2007, 20(4):219-224.
- 48 吴桐. 认知功能障碍患者中医体质及生活质量的现状分析. 长春: 长春中医药大学硕士学位论文, 2020.

- 49 关徐涛, 胡翔燕, 詹向红. 疏肝解郁法治疗肝气郁结型轻度认知功能障碍的临床观察. 辽宁中医杂志, 2018, 45(9):1909-1911.
- 50 肖开慧, 任翼, 徐帅, 等. “肝主疏泄”的现代生物学阐释. 世界中医药, 2022, 17(24):3519-3523.
- 51 Chen W L, Wagner J, Heugel N, *et al.* Functional near-infrared spectroscopy and its clinical application in the field of neuroscience: advances and future directions. *Front Neurosci*, 2020, 14:724.
- 52 Ou C, Li C, An X, *et al.* Assessment of cognitive impairment in patients with cerebral infarction by MMSE and MoCA scales. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(3):342-343.
- 53 方云华, 陈善佳, 周小炫, 等. MoCA、MMSE、NCSE等6个脑卒中认知康复评价工具的使用现状调查. 中国康复, 2014, 29(1):40-42.
- 54 Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3):189-198.
- 55 甘露, 刘涛, 王淑华, 等. 中文版简明精神状态量表与蒙特利尔认知评估量表临床应用进展. 中国康复医学杂志, 2017, 32(7):842-845.
- 56 Nasreddine Z S, Phillips N A, Bédirian V, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4):695-699.
- 57 张彦红, 梁伟雄, 朱磊, 等. 蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态量表用于筛查血管性认知障碍的比较. 中国康复医学杂志, 2012, 27(5):431-436.
- 58 齐冰, 赵兵, 王琨, 等. 大学生认知灵活性问卷的修订及初步使用. 心理与行为研究, 2013, 11(1):120-123.
- 59 周宓, 于坤, 王芙蓉. 认知灵活性与个体适应能力: 一个交叉滞后的双向中介模型. 中国临床心理学杂志, 2021, 29(1):182-186, 190.
- 60 Dennis J P, Vander Wal J S. The cognitive flexibility inventory: instrument development and estimates of reliability and validity. *Cogn Ther Res*, 2010, 34(3):241-253.
- 61 王阳, 杨燕, 肖婉婷, 等. 认知灵活性问卷中文版测评大学生样本的效度和信度. 中国心理卫生杂志, 2016, 30(1):58-63.
- 62 詹向红, 丁莹, 吕茹, 等. 轻度认知功能障碍肝气郁结证患者空间和言语工作记忆的事件相关电位特征. 中华中医药杂志, 2022, 37(11):6696-6700.
- 63 Kopp B, Steinke A, Visalli A. Cognitive flexibility and N2/P3 event-related brain potentials. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9859.
- 64 宋倩, 郑凯莉, 丁紫夏, 等. 首发未服药抑郁症患者对负性刺激转换功能受损的ERPs特征. 中国临床心理学杂志, 2023, 31(1):1-8, 15.
- 65 Jamadar S, Hughes M, Fulham W R, *et al.* The spatial and temporal dynamics of anticipatory preparation and response inhibition in task-switching. *Neuroimage*, 2010, 51(1):432-449.
- 66 Longman C S, Elchlepp H, Monsell S, *et al.* Serial or parallel proactive control of components of task-set? A task-switching investigation with concurrent EEG and eye-tracking. *Neuropsychologia*, 2021, 160:107984.
- 67 Lange F, Vogts M B, Seer C, *et al.* Impaired set-shifting in amyotrophic lateral sclerosis: an event-related potential study of executive function. *Neuropsychologia*, 2016, 30(1):120-134.
- 68 郑凯莉. 抑郁症患者认知灵活性受损的电生理机制. 长沙: 中南大学硕士学位论文, 2022.
- 69 邵永佳, 席芊, 王培军. 轻度认知障碍患者静息态大脑默认网络变化研究进展. 中华医学杂志, 2021, 101(25):2016-2018.
- 70 姚冠中. 酒精使用对认知灵活性的影响及其神经机制. 重庆: 西南大学硕士学位论文, 2022.
- 71 Zhang Z, Liu Y, Jiang T, *et al.* Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by Regional Homogeneity. *Neuroimage*, 2012, 59(2):1429-1440.
- 72 Han Y, Wang J, Zhao Z, *et al.* Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *Neuroimage*, 2011, 55(1):287-295.
- 73 Wilcockson T D W, Mardanbegi D, Xia B, *et al.* Abnormalities of saccadic eye movements in dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Aging*, 2019, 11(15):5389-5398.
- 74 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.
- 75 MacAskill M R, Anderson T J. Eye movements in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(1):61-68.
- 76 杨丽珠, 王素霞, 王美娥. 执行功能眼动测量任务的应用. 辽宁师范大学学报(社会科学版), 2017, 40(3):3-10.
- 77 Kahana Levy N, Lavidor M, Vakil E. Prosaccade and antisaccade paradigms in persons with Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*, 2018, 28(1):16-31.
- 78 近红外脑功能成像临床应用专家共识编写组. 近红外脑功能成像临床应用专家共识. 中国老年保健医学, 2021, 19(2):3-9.
- 79 Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage*, 2012, 63(2):921-935.
- 80 李一菲, 官群. 近红外技术在语言研究中的应用. 中国外语研究, 2020, 7(1):3-10, 120.
- 81 Uemura K, Shimada H, Doi T, *et al.* Reduced prefrontal oxygenation in mild cognitive impairment during memory retrieval. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2016, 31(6):583-591.

An Overview of the Emotional Pathogenesis of MCI and the Cognitive Neuropsychological Research Ideas of MCI Caused by the Constitution of Qi-Stagnation

QIN Zhongpeng, ZHAN Xianghong

(Traditional Chinese Medicine School of Henan University of Chinese Medicine, Henan Engineering Technology
Research Center for Integrated traditional Chinese and Western Medicine, Zhengzhou Key Laboratory for
Chinese and Western Integrative Prevention and Treatment of Brain Cognitive Disease, Zhengzhou, Henan
450046, China)

Abstract: Mild cognitive impairment (MCI) between normal brain aging and senile dementia is recognized as a key window to delay the progression of cognitive decline to dementia or even reverse to normal brain aging. Enlightening and delaying aging, protecting the brain and preventing aging, and maintaining health before illness are the dominant areas of the physique theory of traditional Chinese medicine, among which the constitution of Qi-stagnation with long-term emotional disorder is closely related to the occurrence, development and deterioration of MCI, which may be one of the prone physique of MCI. So far, there is no recognized and high-quality evidence to report the characteristic components of the early stage of cognitive decline. Recent studies have shown that the impairment of cognitive flexibility of one of the core components of brain cognitive control occurs in the earlier stage of cognitive decline, it may be an early specific sensitive index of MCI. This paper preliminarily combs the etiology and pathogenesis of MCI with long-term dysphoria and stagnation of liver-qi, hyperactivity of liver-qi and weakness of liver-qi, and puts forward the research idea of using neuropsychological scale combined with modern cognitive neuroscience techniques such as event-related potentials, functional magnetic resonance imaging, eye movement and near-infrared spectroscopy imaging to investigate the acceleration of brain aging caused by long-term emotional disturbance and qi depression in multi-angle, omni-directional and three-dimensional way. The purpose of this study is to provide theoretical reference for the study of emotional etiology and pathogenesis in MCI, and to provide new perspectives, methods and ideas for the treatment of diseases with excessive cognitive decline from the perspective of liver visceral manifestations and the constitution of traditional Chinese medicine.

Keywords: Mild cognitive impairment, Cognitive flexibility, Constitution of Qi-stagnation, Event-related potentials (ERPs), Functional magnetic resonance imaging (fMRI), Eye tracking, Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)

(责任编辑: 李青)