

引用:苗琦,朱仁艳,李念念,等.阿尔茨海默病中医治疗进展[J].陕西中医药大学学报,2024,47(1):139-142.

阿尔茨海默病中医治疗进展^{*}

苗琦¹ 朱仁艳² 李念念² 苏雯¹ 张令媛¹ 朱慧渊^{1**} 贾妮¹

(1.陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712046;2.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

摘 要:阿尔茨海默症(alzheimer's disease,AD)是一种与年龄相关的神经退行性疾病,属于中医“痴呆”范畴,中医认为主要病机为髓海失养,神机失用,多属本虚标实之证,本虚以阴精、气血不足为主,标实以痰、气、瘀痹阻脑络为主;西医认为其发病机制与大脑中 β 淀粉样蛋白沉积,tau 蛋白过度磷酸化,乙酰胆碱合成减少以及神经炎症等所引起的大脑神经元受损从而导致认知能力下降、记忆力减弱等有关,中医治疗 AD 以补肾益髓、健脾益气、疏肝解郁、补血养脑和祛痰醒神法为主。通过综述中西医对 AD 主要发病机制的认识及中医治疗 AD 的研究现状,以期为 AD 的临床治疗及实验研究提供思路。

关键词:阿尔茨海默病;发病机制;中医治疗;综述

中图分类号:R277.7

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)01-0139-04

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.01.028

阿尔茨海默症(alzheimer's disease,AD)又称老年性痴呆,是中枢性神经退行性改变的疾病,主要表现为进行性认知障碍和行为改变^[1]。AD 在老年人群常见,随着人口老龄化问题日益严重,其发患者数递增趋势越来越明显。据调查显示我国 AD 在 65 岁以上老年人患率为 5.14%~7.30%,预计到 2050 年患 AD 人数为 3003 万^[2-3]。AD 发病机制尚未完全阐释清楚,目前认为基因突变学说、 $A\beta$ 毒性学说、tau 蛋白异常修饰学说、胆碱能损伤学说、神经血管学说是 AD 发病的主要原因^[4]。

由于 AD 发病机制复杂且尚未完全阐释清楚,导致最近几年 AD 新药的研究难以有新的实质性进展,故本文拟从 AD 发病机制及中医治疗方面进行总结,以其为 AD 的治疗提供新的思路及参考。

1 AD 主要发病机制

1.1 西医认识 现代医学研究主要认为 AD 发病是由于淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein,APP)经 β -分泌酶(β -Secretase,BACE)和 γ -分泌酶水解后得到淀粉样蛋白(Amyloid beta, $A\beta$)沉积形成细胞外淀粉样斑块。研究指出 $A\beta$ 堆积不仅会导致线粒体轴突转运障碍、突触丢失还会进一步诱导神经细胞凋亡、诱发神经炎症等使大脑神经退行性改变,是造成患者认知障碍的主要原

因^[5]。另外, $A\beta$ 还能促进神经细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化进一步导致神经纤维缠(Neurofibrillary tangles,NFT)形成,NFT 沉积海马和内嗅皮质等位置,造成突触损害、线粒体及神经元凋亡从而加重 AD 的认知障碍^[6]。AD 发病机制有众多学说,除 $A\beta$ 聚集假说、Tau 蛋白异常假说为主要外,也有人指出^[7-8]代谢障碍及血管损伤也是诱发 AD 主要因素之一,但该观点至今尚未阐释清楚,导致新药研发缓慢,疗效难近人意。

1.2 中医认识 阿尔茨海默病属中医“痴呆”范畴,痴呆一词最早可追溯到汉代《华佗神医秘传》^[9]。《灵枢·天年》记载:“八十岁,肺气衰,魄离,故言善误。”指出人到了八十岁因肺气衰、肺魄离而出现错语现象。痴呆在明清前,多作为癫痫等症^[10],明代医家张介宾于《景岳全书·杂证谟》首设癫狂痴呆门,详细描述了痴呆的临床表现及其中医治疗方法。“痴呆证……此其逆气在心,或肝胆二经,气有不清而然……”,指出本病与心、肝、胆三经的联系。清代医家陈世铎于《辨证录》立有“痴呆门”,指出“痰积于胸中、盘踞于心外,使神明不清而成呆病矣”,认为本病因痰而生,治痰即治呆。中医认为此病病位在脑,主要与肾肝脾相关。脑为髓之海,肾主骨生髓通脑,髓又赖于肾

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82174268)

** 通讯作者:朱慧渊,教授。E-mail:8734724@qq.com

的合成。老年人多因“肾脏衰”而致肾精亏损,肾精亏虚无以生髓而致脑窍失养,最终造成大脑神机失用而发展为 AD,故肾虚常被视为 AD 的发病之根^[11]。肝气不疏,肝气犯脾,脾失健运则聚湿生痰,久病多瘀,痰瘀互结上扰清窍,或脾不生血致气血乏源、清窍失养、神机不用,其也是 AD 发病的重要原因。综上,AD 主要病位在脑,多由年迈肾虚、情志不遂等因素引起,病及心、肝、脾、肾,主要病机为髓海失养,神机失用,多属本虚标实之证,本虚以阴精、气血不足为主,标实以痰、气、瘀痹阻脑络为主。

2 AD 的中医治疗

2.1 补肾益髓养先天之精 《类经》记载:“精藏于肾,肾通于脑。脑者阴也,髓者骨之充也,诸髓皆属于脑,故精成而后脑髓生^[12]。”肾精亏虚则脑髓失养,导致记忆和认知功能受损,基于此,郑茂凤等^[13]认为肾水亏虚是 AD 发生的始动环节,并且参与 AD 的全部病理过程。

补肾益髓法在临床研究中应用较多。黄凯等^[14]应用张伯礼自制的补肾益髓方(黄芪、补骨脂、淫羊藿、石菖蒲、制首乌等)治疗 34 例 AD 患者,治疗 24 周后观察到患者善忘、精神恍惚的症状明显好转。谢文婷等^[15]将 96 例阿尔茨海默病患者随机分为治疗组(加减薯蓣丸汤)和对照组(盐酸多奈齐片)进行 12 周治疗,从简易精神状态评价(MMSE)和日常生活自理能力(ADL)进行评分及测量两组血清微小核糖核酸水平(microRNA, miRNA, miR),发现两组血清中 miR-132, miR-34a, let-7i 表达明显降低,miR-9 表达明显升高,最终发现薯蓣丸能改善其认知功能和日常生活能力,使 AD 患者肾虚状态得到好转。郝文杰等^[16]在研究补肾益髓法对 AD 的有效性分析时,将 1733 名 AD 患者在内的 20 项临床研究纳入研究标准,结果表明补肾益髓法可有效提高患者 MMSE 评分;降低患者的 ADL 评分;且与常规治疗组比较,补肾益髓法的中药组能够提高患者的认知功能和临床有效率。

朱仲康等^[17]将大鼠随机分为正常组、AD 组、肾虚 AD 组、六味地黄丸组,治疗 20 天后检测各组小鼠血清皮质醇、睾酮水平、自噬接头蛋白(p62)的蛋白表达及观察海马神经元细胞形态变化,结果发现补肾填精法能保护海马神经元细胞,增加海马神经元中 LC3 表达,降低 p62 表达水平,提高海马神经元自噬水平,从而达到治疗 AD 效果。

2.2 健脾益气补后天之本 《素问·灵兰秘典论》曰:“脾胃者,仓廪之官,五谷出焉。”中医理论认为脾为后天之本,主宰人体水谷精微的运化和输布^[18]。郑琴等^[19]认为脾的运化可能与现代医学脾脏调节糖和脂质代谢以及线粒体能量的代谢相一致。由于线粒体损伤是诱发 AD 主要原因之一,而中医认为脾的功能正常是维持线粒体结构功能平衡主要原因^[20],且现代研究^[21]证实脾虚会导致海马、下丘脑神经元线粒体的数量减少,甚至出现自噬现象。而大脑神经细胞中线粒体功能及数量不足会加重 A β 堆积或导致 A β 清除率降低,是诱发 AD 的主要原因之一^[5]。

刘旭东等^[22]利用四君子汤治疗 AD 大鼠行为学及海马神经元线粒体能量代谢变化的机制,将 60 只大鼠随机分为正常组、模型组、四君子汤(高、中、低)组及双氢麦角碱组,通过水迷宫实验检测大鼠认知能力、线粒体复合物 C I、C II、C III、C IV 活性,观察其海马神经元结构及线粒体单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)蛋白表达,最终发现四君子汤可以改善大脑中枢线海马代谢能力及线粒体的功能从而达到治疗 AD 的作用。郭园园等^[23]发现四君子汤提取物可以通过调节 A β 跨血脑屏障转运和内葡萄糖转运而发挥对 A β 损伤细胞的保护作用,降低 A β 在脑内的沉积,改善脑能量代谢。陈思馨等^[24-25]发现健脾益智汤可以降低 AD 大鼠脑中尿素含量,且其效果不次于吡拉西坦。

徐颖^[26]发现甘草的有效成分甘草素可以通过强化小胶质细胞抗炎因子分泌明显改善大鼠 tau 蛋白的过度磷酸化;闵冬雨等^[27]则指出健脾药物通过改善肠道菌群来抑制神经氧化应激反应、胆碱酯酶等活性以及调控神经内分泌的合成与释放,从而达到治疗 AD 的目的。

2.3 疏肝解郁以通髓 《素问·灵兰秘典论》中记载:“肝者,将军之官,谋虑出焉。”中医理论认为,情绪失于调和是导致痴呆的重要原因之一。肝失疏泄,会导致人体气机不畅,气血津液运行失调^[28]。

吴红彦等^[29]将 42 只小鼠随机分为模型组、阳性药组、黑逍遥散高剂量组和低剂量组,连续灌胃 12 周后最终发现黑逍遥散能够显著改善 AD 小鼠的学习记忆能力,并减少 A β 在海马区的异常沉积和降解作用等方面来减轻 AD 小鼠认知能力损伤。王虎平等^[30]通过对逍遥散进行拆方实验研究时发

现逍遥散全方提高血清 SOD、ChAT 活性,降低 MDA、AChE 活性力量最强,且能改善 AD 小鼠记忆功能,增强其抗氧化能力及中枢神经递质活性。

赵唯贤等^[31]采用 D-半乳糖(ip)和 A β 双侧海马注射来造 AD 模型,给予柴胡疏肝散 28 d 灌胃治疗后测量大鼠海马蛋白质磷酸酶-2A (PP-2A)、细胞周期依赖性蛋白激酶 5 (CDK-5)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β) mRNA 的表达量,发现柴胡疏肝散通过抑制动物海马 GSK-3 β , CDK-5 表达而增强 PP-2A 的表达,及逆转 A β 诱导的 tau 蛋白过度磷酸化,从而对 AD 模型的大鼠记忆、认知障碍起到积极的调节作用。曾婧等^[32]发现柴胡疏肝散可抑制 A β 蛋白聚集引起的神经毒性,其机制可能与调节自噬—溶酶体途径有关,同时也有研究发现^[33]柴胡疏肝散可以改善 APP 转基因小鼠认知功能并改变 APP 转基因小鼠的肠道菌群。

吴磊彬^[34]在进行逍遥散治疗肝郁型 AD 患者的随机对照研究时发现相较于对照组,治疗组在 MMSE、ADL 评分以及临床有效率均高于对照组 ($P<0.05$)。杨柳等^[35]随机将 100 名 AD 患者分为对照组和观察组,分别给予多奈哌齐和解郁益智汤,结果表明观察组 MMSE 以及临床症状评分均优于对照组。

2.4 补血以养脑、祛痰可醒神 尽管 AD 病理机制复杂,但总以虚为本,虚以气虚、血虚为主,气血亏虚引起脏腑失养,髓机失充,痰瘀内生。王文晟等^[36]发现养血培本健脑方可抑制 AD 大鼠海马神经元 PP2B、p-GSK-3 β 、p-tau 表达,改善 AD 大鼠认知功能,且其效果优于安理申。微生物-肠-脑轴学说也是 AD 发生机制的重要学说之一,姜洋等^[37]以补益心脾气血为法,以归脾汤治疗 AD 患者时发现归脾汤可以调节 AD 患者的肠道菌群,改善患者临床症状。

于修芳等^[38]将 40 只雄性 APP/PS1 双转基因小鼠随机分为模型组、多奈哌齐组、补阳还五汤高、中、低剂量组,通过检测小鼠海马中凋亡因子 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl-2), Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 的变化,30 天后发现补阳还五汤明显改善 AD 小鼠学习记忆能力并降低海马组织中 Bax 和 Caspase-3 的表达,增加 Bcl-2 的表达。

远志、石菖蒲是目前针对 AD 研究较多的中

药,药理学研究表明^[39]远志、石菖蒲可以抑制 A β 蛋白聚集,减轻神经炎症,保护神经细胞。彭静^[40]利用组织行为学神经生物电及蛋白检测等手段观察到涤痰汤治疗痰浊老年认知障碍模型大鼠时,可以减轻大鼠氧化应激损伤并通过修复海马神经元和突触微结构的损伤,上调突触相关蛋白表达,改善模型大鼠的突触结构和功能损害,一定程度恢复模型大鼠受损的突触可塑性,从而发挥改善学习记忆障碍的作用。

3 小结

AD 以精神淡漠、善忘、反应迟钝等为主要临床特征,属中医情志病范畴。其本虚关键在于肾,肾精不化,髓窍不充,脑无所养则神机失用,故针对肾虚髓亏证往往补肾益髓以养先天之精,常选用补骨脂、淫羊藿、熟地黄等具有补肾填精作用的药物;其标在于痰与瘀,脾为生痰之源、气血生化之源,肝为血之腑,主舒畅气机,因此健脾可杜绝痰生成,达到“治痰即治呆”的效果,又可使气血不断濡养脑窍,使神机有用,疏肝可畅气机,增强气血濡养之功,使脑有所用,故选用柴胡、白芍、当归、半夏、陈皮等药物以达疏肝健脾之功,兼行气活血祛瘀之用。中医虽然在治疗 AD 上有自己独特的理论体系和治疗方式,且取得一定成就,但仍存在以下问题亟待解决:一是中药复方及单药有效成分治疗 AD 的相关临床研究样本量较少;二是中药复方及单药有效成分通过微生物-肠-脑轴、自噬、脑能量代谢等机制治疗 AD 的研究较少;三是中药治疗 AD 的作用靶点较多,缺乏对各个靶点的深入研究。因此,后期应多进行多中心、大样本的临床研究,运用网络药理学等现代科学技术深入研究中药复方及单药有效成分治疗 AD 的相关作用机制,阐释中药作用的相关靶点,为临床应用中医中药治疗 AD 提供可靠的循证依据。

参考文献

- [1] 张春腾,李殊,姚妍妍,等.阿尔茨海默病相关生物标志物的研究进展[J].华北理工大学学报(医学版),2021,23(2):164-168.
- [2] 王英全,梁景宏,贾瑞霞,等.2020—2050 年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究[J].阿尔茨海默病及相关病,2019,2(1):289-298.
- [3] 马善新,宋鲁平.阿尔茨海默病康复管理中国专家共识要点解读[J].中国医刊,2020,55(8):833-840.
- [4] Bai R, Guo J, Ye X, et al. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease[J]. Ageing research reviews, 2022, 77: 101619.

[5] 王金秀,高凡,孙慧珍,等. A β 对阿尔茨海默病影响机制的研究进展[J]. 生命科学研究, 2021, 25(1): 53-57.

[6] 王金春,刘慧影,曹云鹏. tau 蛋白与阿尔茨海默病[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(17): 2775-2781.

[7] 张平,季晖,胡庆华. 阿尔茨海默症的临床治疗和天然来源潜在药物的研究进展[J]. 药科学报, 2022, 57(7): 1954.

[8] 王其琼,吕俊玲,胡咏川,等. 阿尔茨海默病致病机制及治疗药物研究新进展[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(23): 1939-1947.

[9] 崔远武,张玉莲. 中医对老年性痴呆的认识和辨证思路分析[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1419-1422.

[10] 宋晓晨. 基于古今医案的痴呆中医因机证治规律研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.

[11] 李一平,谢宁,王素. 中医辨证论治阿尔茨海默病研究进展[J]. 中医学报, 2020, 35(3): 559-563.

[12] 张介宾. 类经[M]. 郭洪耀,校注. 北京: 中国中医药出版社, 1977: 91.

[13] 郑茂凤,时晶,倪敬年,等. 从“肾藏志”理论探讨阿尔茨海默病的治疗思路[J]. 现代中医临床, 2023, 30(1): 65-68.

[14] 黄凯,顾耘,韩素静. 补肾益髓方对老年性痴呆病人中医证候量表的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(12): 2014-2016.

[15] 谢文婷,谭子虎,陈延,等. 加減薯蓣丸治疗轻、中度阿尔茨海默病的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 176-181.

[16] 郝文杰,江海林,杨文明,等. 补肾益髓法治疗阿尔茨海默病的 Meta 分析[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(15): 111-118.

[17] 朱仲康,张林,柳春,等. 补肾填精法对肾虚阿尔茨海默小鼠海马自噬的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 43-48.

[18] 谢喆尧,张希,杨浩辰,等. 中医从五脏论治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2023, 40(1): 76-80.

[19] 郑琴,罗俊,章德林,等. 基于糖代谢、脂代谢和能量代谢探讨脾脏与阿尔茨海默病的关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 178-185.

[20] 孙莹. 脾虚证能量代谢障碍与线粒体膜电位及 ATP 酶的相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

[21] 刘文俊,陈伟仁,宋因,等. 脾气虚模型大鼠海马与下丘脑神经线粒体分裂因子和线粒体分裂蛋白 1 的表达[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(11): 1356-1360.

[22] 刘旭东,王凌志,刘慧慧,等. 四君子汤对阿尔茨海默病大鼠行为学及海马神经元能量代谢功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 1-6.

[23] 郭园园. 四君子汤对人脑微血管内皮细胞上 A β 相关转运蛋白的作用研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.

[24] 陈思馨,冯珂,陈珍,等. 健脾益智汤对阿尔茨海默病大鼠行为学影响及脑内尿素代谢机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4022-4025.

[25] 陈思馨. 健脾益智法调节 AD 大鼠脑内尿素代谢的作用机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.

[26] 徐颖. 甘草有效成分在阿尔茨海默病中小胶质细胞激活的作用机制研究[C]// 中国生理学会. 2019 中国生理学会学术年会暨张锡钧基金第十五届全国青年优秀生理学学术论文交流会及第十三届全国青年生理学工作者学术会议论文摘要, 2019: 90.

[27] 闵冬雨,谢思梦,刘勇明,等. 基于“脾主运化”探讨痴呆与肠道菌群的相关性[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 9-12.

[28] 刘会霞,袁秀丽,许趁意,等. “疏肝补肾调神法”治疗阿尔茨海默病经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(6): 838-840.

[29] 吴红彦,马春林,崔淑梅,等. 黑逍遥散对 AD 模型小鼠海马区 A β -(1-42), GSK-3 β , NEP, IDE 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 36-42.

[30] 王虎平,吴红彦. 拆方研究逍遥散对阿尔茨海默病模型小鼠记忆功能及血清 SOD、MDA、ChAT、AChE 活性的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 538-540.

[31] 赵唯贤,李高中,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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 207-210.

[32] 曾婧,李新萍,李利民,等. 柴胡疏肝散调节自噬-溶酶体途径抑制 A β 诱导的神经毒性[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(18): 1-5, 139.

[33] 王颖. 柴胡疏肝散对 APP/PS1AD 小鼠的治疗作用和靶分子网络探究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.

[34] 吴磊彬. 逍遥散治疗肝郁脾虚型阿尔茨海默病的临床观察和实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.

[35] 杨柳,毛亚瑞,韩冠先,等. 解郁益智汤治疗肝郁脾虚型阿尔茨海默病临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(8): 77-80.

[36] 王文晟,成圣涵,袁德培,等. 养血培本健脑方对 AD 大鼠认知功能及 PP2B、GSK-3 β 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(3): 549-553.

[37] 姜洋,王燕萍,刘雪珍,等. 基于高通量测序技术研究归脾汤对心脾两虚型轻度阿尔茨海默病患者肠道菌群多样性的影响[J]. 新中医, 2021, 53(1): 17-22.

[38] 于修芳,雷霞,曹玲,等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠海马凋亡因子及学习记忆能力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3): 109-113.

[39] 都梦帆,胥冰,郭东艳,等. 基于 A β 蛋白的阿尔兹海默症的中医药治疗研究进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(2): 146-150.

[40] 彭静. 涤痰汤改善痰浊证老年 MCI 模型大鼠学习记忆及突触可塑性的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.