

·综述·

本文引用:张运辉,周小青,伍大华,杨梦琳,郑彩杏,童天昊.中药复方治疗阿尔茨海默病的临床研究进展[J].湖南中医药大学学报,2019,39(10):1275-1278.

## 中药复方治疗阿尔茨海默病的临床研究进展

张运辉<sup>1,2</sup>, 周小青<sup>1\*</sup>, 伍大华<sup>1,3</sup>, 杨梦琳<sup>1,2</sup>, 郑彩杏<sup>1</sup>, 童天昊<sup>1</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.重庆三峡医药高等专科学校中医学院,重庆404120;  
3.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙410006)

**[摘要]** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性记忆缺失和痴呆为临床特点的大脑退行性疾病,其发病率高、死亡率高、致残率高。目前,西医治疗AD尚无特效药,而中药复方在治疗AD上有巨大的潜力和独特的优势。本文根据组方原则不同,按照补肾填精、补肾化痰、活血化痰、益气活血、疏肝健脾的原则对近五年中药复方治疗阿尔茨海默病的研究进展进行综述。

**[关键词]** 阿尔茨海默病;中药复方;组方原则

**[中图分类号]** R277.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.10.023

### Clinical Research Progress on Compound Prescriptions of Chinese Materia Medica in the Treatment of Alzheimer's Disease

ZHANG Yunhui<sup>1,2</sup>, ZHOU Xiaoqing<sup>1\*</sup>, WU Dahua<sup>1,3</sup>, YANG Menglin<sup>1,2</sup>, ZHENG Caixing<sup>1</sup>, TONG Tianhao<sup>1</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. Chongqing Three Gorges Medical College of Chinese Medicine, Chongqing 404120, China;

3. Affiliated Hospital of Hunan Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

**[Abstract]** Alzheimer's disease (AD) is a degenerative brain disease characterized by progressive memory loss and dementia. It has high incidence, high mortality and high disability rate. At present, there is no specific medicine for western medicine treatment of AD, but compound prescriptions of Chinese materia medica have great potential and unique advantages in the treatment of AD. According to principles of prescription, this paper reviews research progress in recent 5 years on compound prescriptions of Chinese materia medica in the treatment of AD according to the principles of tonifying kidney and supplementing essence, tonifying kidney and resolving phlegm, activating blood and resolving stasis, benefiting Qi and activating blood, as well as soothing liver and strengthening spleen.

**[Keywords]** Alzheimer's disease; compound prescriptions of Chinese materia medica; principle of prescription

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)即老年性痴呆症类型之一,是一种以进行性痴呆为主的中枢神经系统的退行性疾病。近年来我国老龄化进程加快,AD的发病率也逐步升高,受到我国学者的普

遍关注与重视。目前,全球缺乏防治AD发生发展的根本措施,对于AD的治疗西医方面主要包括预防性治疗、常见的行为和精神心理症状处理、改善认知记忆功能、认知康复及功能锻炼,在一定程度上只

**[收稿日期]** 2018-11-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(81373720)。

**[作者简介]** 张运辉,男,在读博士研究生,研究方向:心脑血管疾病证治研究与数字中医药。

**[通讯作者]** \*周小青,男,教授,博士研究生导师, E-mail: 1470128077@qq.com.

能改善AD的症状,无法延缓AD的病程发展,而中药复方遵循中医传统理论整体观念,能从多环节、多靶点、多系统对AD的发病机制进行干预,彰显了中药复方防治AD的优势。近年来,我国的中医学者们在临床上根据AD的不同证候类型,运用中药复方进行辨证论治,取得了确切的临床疗效。本文根据组方原则差异,按照补肾填精、补肾化痰、活血化瘀、益气活血、疏肝健脾的原则对中药复方治疗阿尔茨海默病的研究进展进行综述。

## 1 补肾填精

古代医家大多数认为AD的病位在脑窍,其发生、发展都与肾精的盈亏有着极为密切的关系。《灵枢·海论》言:“脑为髓之海……髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧。”《灵枢·经脉篇》中云:“人始生,先成精,精成而后脑髓生。”可见脑髓之不足,正是因肾精衰竭,不能充养所致,阐明肾精亏虚、脑髓消减、神机失用乃AD发病的基本病机。因此,补肾是AD最基本的治疗大法。

单霞等<sup>[1]</sup>运用补肾益智颗粒补肾填髓、活血化瘀,治疗AD患者41例,在对照组口服多奈哌齐基础上,观察组加服补肾益智颗粒,治疗后联合组在改善简易精神状态量表(mini mental state examination, MMSE)、阿尔茨海默病评定认知分量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-Cog)、日常生活活动量表(activity of daily living scale, ADL)评分方面较对照组更明显( $P<0.05$ );观察组的中医症状积分较对照组降低更明显( $P<0.05$ )。韩素静等<sup>[2-3]</sup>采用补肾益智方益肾健脑、填髓增智,治疗AD患者34例,可显著改善AD患者MMSE、ADAS-Cog、ADL积分,差异有统计学意义( $P<0.05$ );在改善中医证候积分方面较对照组更优,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。邱海鹏等<sup>[4]</sup>采用补肾益智方治疗AD患者19例,治疗组在对照组口服丁苯酞软胶囊基础上加服补肾益智方进行治疗,治疗后治疗组在改善MMSE、ADL评分和减低A $\beta$ 的程度较对照组更优( $P<0.05$ );并且治疗组升高超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)水平的程度大于对照组( $P<0.05$ )。李贤伟<sup>[5]</sup>应用加减薯蓣丸益肾填精生髓、化痰祛瘀,治疗AD患者34例,治疗后中药组改善中医痴呆证候分型量表积分方面,疗效优于盐酸多奈哌齐( $P<$

0.05)。潘建涛等<sup>[6]</sup>采取补肾益智方补肾活血、健脑安神,治疗AD患者43例,治疗后其在提高MMSE、ADL、阿尔茨海默病病理行为评分量表的评分方面明显优于对照组( $P<0.01$ )。周国锐<sup>[7]</sup>应用促智颗粒补肾填精醒脑益智,治疗AD患者50例,治疗后观察组在改善ADAS-Cog量表、MMSE量表及ADL量表积分方面明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。黄凯等<sup>[8]</sup>采用补肾益智方治疗AD患者34例,结果其改善MMSE总分方面优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 2 补肾化痰

《石室秘录》云:“痰气最盛,呆气最深。”其治疗上提出“开郁逐痰,健胃通气”大法,正如《石室秘录》中所描述“治呆无奇法,治痰即治呆也”。因此认为AD的病机以肾虚为本,痰阻为标,本虚标实,虚多实少,虚实夹杂,合而为病,终成呆病。临床上,肾精亏虚、痰浊阻窍证候患者很常见。刘晓<sup>[9]</sup>研究发现,肾虚为主的五脏虚损是老年性痴呆发病的内在机制,痰浊是加速老年性痴呆发生的重要因素,且五脏虚损与痰浊之间互相影响、互为因果,从而导致AD。许湘<sup>[10]</sup>实验证明,肾虚是AD的病机之本,痰阻是AD的病机之标,补肾化痰益智法是防治AD的重要治法。补肾能使肾精充足,化髓有源,生痰无源,脑窍得以充养;祛痰可以使脉络畅通,精髓上充于脑窍,脑窍得清,神清智明。通过补肾化痰益智之法,最终能使髓海得养,智慧无穷。

王水洪<sup>[11]</sup>用复方苁蓉益智胶囊补益肝肾、化痰通络,治疗AD患者34例,结果表明其在改善患者认知功能和提高生活自理能力方面,均有较好的疗效。姚爱娜等<sup>[12]</sup>采用地黄饮子滋肾阴、补肾阳、开窍化痰,治疗AD患者24例,结果证明试验组在改善MMSE评分、中医疗效方面明显优于对照组( $P<0.05$ )。张娜<sup>[13]</sup>用地黄饮子加减治疗AD患者25例,结果证明治疗组能显著地改善轻度AD患者中医症状、MMSE量表疗效突出,且优于对照组( $P<0.05$ )。吕海波等<sup>[14]</sup>用自拟培元开窍汤培元益智、化痰开窍,治疗AD患者20例,试验组有效率高于对照组( $P<0.05$ )。林瑶琦<sup>[15]</sup>用化痰通窍方补肾健脾、化痰开窍,治疗AD患者65例,治疗后试验组在改善MMSE量表、ADAS-Cog量表、ADL量表、中医证候积分方面均明显优于对照组( $P<0.05$ )。潘菲菲<sup>[16]</sup>用温阳通窍法治

疗 AD 患者 30 例,结果证明试验组患者 MMSE 量表、蒙特利尔认知评估量表、ADL 量表、中医证候积分改善均优于对照组( $P<0.05$ )。

### 3 活血化瘀

古代医家认为,肾藏精,精血同源,肾精久亏必使血失化源,血虚则易滞,进而形成瘀血。瘀血阻滞脑络清窍,一方面使元神失养而愈加痴呆,另一方面使脏腑不得荣养而最终加重肾虚。故《伤寒论·辨阳明病脉证并治法》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。”王清任《医林改错》也有瘀血令人善忘的认识,书中云:“凡有瘀血也,令人善忘”。因此,瘀血是 AD 的病理基础,是 AD 的病之标。临床上多见 AD 患者脑功能逐渐减退同时伴有血瘀,因而采用活血化瘀法治疗每每见效。

沈文红<sup>[17]</sup>用通窍活血汤治疗 AD 患者 48 例,治疗后观察组记忆力、语言能力、计算力和注意力、定向力均高于对照组( $P<0.05$ )。张敬华<sup>[18]</sup>用华佗再造丸活血化瘀、化痰通络,治疗 AD 患者 30 例,与对照组比较,华佗再造丸效果更优( $P<0.05$ )。

### 4 益气活血

古代医家主张“形-神-元一体论”,神志的产生与变化都以脏腑气血为重要基础。气机调畅、气血充盈则神志宁静;反之,气机失常、气血不足、热伤营血则神志不宁或神失去气血滋养,最终导致神志病变。临床上 AD 常常发生于脑梗死或脑出血后遗症,而气虚血瘀是其常见病机之一,因此临床上很多中医学者运用益气活血为治则组方治疗 AD,取得了较好的效果。

薛丽君等<sup>[19]</sup>用大定心汤益心脾气血、活血化瘀,治疗提高 AD 患者 30 例,治疗后大定心汤组在提高 AD 中医临床症状改善率、MMSE 积分、ADL 评分和临床疗效有效率方面优于对照组( $P<0.05$ )。张春梅<sup>[20]</sup>采用补阳还五汤益气活血化瘀,治疗 AD 患者 22 例,治疗后实验组 MMSE、ADL 评分显著优于对照组( $P<0.05$ )。郑卫莉等<sup>[21]</sup>用补气活血法,药用人参、当归、黄芪、白术、丹参、桃仁、红花等治疗 AD 患者 40 例,与对照组相比,该组患者治疗后 C 反应蛋白水平较低( $P<0.05$ ),生活质量及临床疗效较高( $P<0.05$ )。张志慧等<sup>[22]</sup>采用通心络胶囊益气活血、通络活络,治疗 AD 患者 30 例,结果显示治疗组患者 MMSE 和

ADL 评分优于对照组( $P<0.05$ ),且治疗组在改善脑血流量、甲襞微循环、内皮素、一氧化氮方面明显优于对照组( $P<0.05$ )。袁杰<sup>[23]</sup>以益气补肾、活血化瘀为主要治则,自制益气补肾中药复方治疗 49 例 AD 患者,治疗后其在改善 MMSE、长谷川痴呆量表值、ADL 评分方面优于对照组( $P<0.05$ )。张利平等<sup>[24]</sup>用清心益智汤补气温脾肾、活血通络,治疗 AD 患者 44 例,观察组在改善 MMSE、ADAS-Cog、ADL 方面优于对照组( $P<0.05$ );观察组在改善 SOD、丙二醛(maleic dialdehyde,MDA)、总抗氧化能力(T-AOC)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)方面亦优于对照组( $P<0.05$ )。

### 5 疏肝健脾

精神异常和行为失常是 AD 的主要临床表现,而古代医学中肝、脾的功能与精神、行为关系密切。《辨证录·呆病》云:“呆病之成,必有其因,大均起始也,起于肝气之郁。”《素问·灵兰秘典论》曰:“肝者,将军之管,谋虑出焉”,《素问·六节藏象论》曰:“肝者,罢及之本,魂之居也”,《医方类聚》曰:“脾藏二神意与智,意不安,思无虑,神夺愚也”。可知,肝藏血喜条达,体阴而用阳,为神魂之居,其华在筋,罢及之本,主人之行为改变。脾胃为气血生化之源,是后天之本,为意智之舍,实四肢,主肌肉,为行为之力。因此,临床上有医家提出可以从肝、脾论治 AD 的治则<sup>[25]</sup>,取得一定的疗效。

吴磊彬<sup>[26]</sup>采用疏肝健脾养血法治疗 AD 患者 20 例,其治疗组在基础治疗外给予中药逍遥散治疗,治疗后治疗组的改善 MMSE、ADL 评分的方面优于对照组( $P<0.05$ ),临床总有效率亦优于对照组( $P<0.05$ )。

### 6 结语与展望

综上所述,近年来有关中药复方治疗 AD 的临床疗效方面研究颇多,取得了巨大的成就,提示中药复方在治疗 AD 方面具有独特优势,其主要组方原则有补肾填精、补肾化痰、活血化瘀、益气活血、疏肝健脾等。

目前中药复方治疗的临床研究仍存在一些有待提高和改进的方面:(1)虽然已制定 3 项痴呆的中医诊断标准,但现代医家对于 AD 的辨证分型并未形成统一的共识和标准,远未形成完善的立法方药体系;(2)现临床研究仍以小样本的回顾性报道为主,缺乏

大样本前瞻性研究,采用的诊断及疗效判断标准也不一致,从而影响临床研究的科学性及重复性;(3)作为可进行防治的痴呆类型,AD的预防性治疗正受到更广泛的关注与重视,但这方面中药复方研究相对欠缺。

目前,中药复方已成为治疗AD的重要措施之一,但总体而言,如何进一步提高其疗效尚需深入探讨。今后研究应向多分组、多靶点、多效应整体调节的深度及广度挖掘,向大数据、多中心、随机对照的前瞻性研究探寻。而另一方面,对AD病程漫长、病情渐进性加重、难以逆转的这种慢性疾病,防治逐渐成为各方关注的焦点,其研究有助于抑制或延缓AD的发生发展,减轻家庭和社会的经济、心理负担,而中医药传统的“治未病”指导思想使其在AD的前期防治中具有独特的优势,往后应集思广益,辨证论治,防治结合,重在于防,使中药复方在AD的防治中发挥更大的作用。

## 参考文献

- [1] 单霞,苟彩霞,胡克峰,等.盐酸多奈哌齐联合补肾益智颗粒治疗阿尔茨海默症临床疗效分析[J].中外医疗,2017,15(15):15-17.
- [2] 韩素静,顾耘,黄凯,等.补肾益智方治疗肾虚髓亏型老年性痴呆的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(5):547-548.
- [3] 韩素静,顾耘,黄凯,等.补肾益智方对老年性痴呆肾虚髓亏证患者ADAS-cog积分的影响[J].中医学报,2016,31(6):187-191.
- [4] 邱海鹏,张晓璇,申兴斌,等.补肾益智方联合丁苯酞对阿尔茨海默病患者A $\beta$ 、CSH-Px、SOD及MDA水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(14):869-872.
- [5] 李贤炜.加减薯蓣丸治疗肾虚髓减型、中度阿尔茨海默病的临床研究[D].武汉:湖北中医药大学,2017:5-6.
- [6] 潘建涛,于倩倩,杨洋.补肾益智方联合针灸对阿尔茨海默症患者氧化应激指标水平的干预作用[J].世界中西医结合杂志,2017,12(11):1554-1557.
- [7] 周国锐.促智颗粒配合针刺治疗阿尔茨海默病的临床研究[D].新乡:新乡医学院,2018:5-6.
- [8] 黄凯,顾耘,韩素静,等.补肾益智方治疗阿尔茨海默病的临床疗效观察[J].老年医学与保健,2018,24(1):26-29.
- [9] 刘晓.从痰论治老年性痴呆及化痰方对APP/PS1转基因小鼠LTP和抗氧化的研究[D].武汉:湖北中医药大学,2016:7.
- [10] 许湘.肾虚痰阻与AD的关系及补肾化痰益智方治疗AD的作用研究[D].武汉:湖北中医药大学,2017:8.
- [11] 王水洪.复方苡蓉胶囊治疗阿尔茨海默病34例临床观察[J].浙江中医杂志,2015,50(52):386-387.
- [12] 姚爱娜,王轩,董联玲.地黄饮子配合针刺百会穴治疗阿尔茨海默病疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2016,11(5):667-670.
- [13] 张娜.地黄饮子对AD的治疗作用及调节CREB/PGC-1 $\alpha$ 通路改善线粒体功能的机制研究[D].北京:北京中医药大学,2017:6-7.
- [14] 吕海波,甘收云.头部穴位透刺疗法配合自拟培元开窍汤治疗阿尔茨海默病的效果[J].中国当代医药,2017,24(22):135-141.
- [15] 林瑶琦.化痰通窍方治疗阿尔茨海默病痰浊阻窍证的临床观察[D].福州:福建中医药大学,2017:6.
- [16] 潘菲菲.温阳通窍法治疗阿尔茨海默病轻度认知功能障碍的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2017:3.
- [17] 沈文红.通窍活血汤联合益智四项头针对老年性痴呆患者认知功能及SOD、LPO的影响[J].陕西中医,2017,38(9):1243-1245.
- [18] 张敬华.华佗再造丸治疗阿尔茨海默病的临床观察与实验研究[D].南京:南京中医药大学,2018:8.
- [19] 薛丽君,王东生.大定心汤治疗阿尔茨海默病临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(4):209-211.
- [20] 张春梅.补阳还五汤治疗阿尔茨海默病的疗效及MMSE积分、ADL评分的影响研究[J].中国现代医生,2016,54(31):126-128.
- [21] 郑卫莉,张文.补气活血法联合针刺对老年痴呆患者C反应蛋白、生活质量及临床疗效研究[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(6):173-175.
- [22] 张志慧,贾振华,安俊岐,等.通心络胶囊治疗老年认知功能障碍的临床研究[J].疑难病杂志,2016,15(12):1275-1278.
- [23] 袁杰.自制益气补肾中药复方辨证治疗阿尔茨海默病患者的MMSE、ADL、HDS评分及效果研究[J].吉林中医药,2017,37(8):792-794.
- [24] 张利平,彭静.清心益智汤对于改善阿尔茨海默病患者生活质量、认知水平以及SOD、MDA等生化指标的作用分析[J].陕西中医,2018,39(5):593-595.
- [25] 王虎平,吴红彦.逍遥散防治阿尔茨海默病的作用及配伍机制[J].中国老年学杂志,2016,36(15):3632-3634.
- [26] 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,2015:6.

(本文编辑 匡静之)