

本文引用: 黄巧艺, 马丽娜, 吴素素, 陈温璇, 裴卉, 李浩. 基于“虚损瘀毒”探讨阿尔茨海默病的病机与治疗[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 461-466.

基于“虚损瘀毒”探讨阿尔茨海默病的病机与治疗

黄巧艺¹, 马丽娜², 吴素素¹, 陈温璇², 裴卉², 李浩^{2,3*}

1.北京中医药大学,北京 100029;2.中国中医科学院西苑医院,北京 100091;3.中国中医科学院望京医院,北京 100102

[摘要] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年期痴呆最常见的一种类型,表现为多个认知领域的进行性衰退。课题组提出虚损是AD发生发展的基础,因虚致瘀、因瘀化毒、毒损脑络是AD病情进展和恶化的关键。针对AD“虚损瘀毒”的核心病机演变特点,临床以补虚益智、活血解毒为主要治法,为中医学治疗AD提供理论基础和实践指导。

[关键词] 阿尔茨海默病;病机;虚损瘀毒;中医;补虚;活血;解毒

[中图分类号]R256

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.03.017

Pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease based on "deficiency consumption, blood stasis, and toxins"

HUANG Qiaoyi¹, MA Lina², WU Susu¹, CHEN Wenxuan², PEI Hui², LI Hao^{2,3*}

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 3. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is one of the most common types of dementia in old age, which is characterized by progressive decline in several cognitive domains. The research group proposes that deficiency consumption is the basis of the development of AD, and the key to the progression and deterioration of AD is that deficiency leads to blood stasis, which turns into toxins, and toxins damage the brain collaterals. Since "deficiency consumption, blood stasis, and toxins" is the core pathogenetic progression feature of AD, the main clinical treatment method is to tonify deficiency and enhance intelligence, circulate blood and remove toxins, which provides a theoretical basis and practical guidance for the treatment of AD in Chinese medicine.

[Keywords] Alzheimer's disease; pathogenesis; deficiency consumption, blood stasis, and toxins; Chinese medicine; tonifying deficiency; circulating blood; removing toxins

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以认知功能进行性减退为特征的神经变性疾病,伴日常生活能力受损和精神行为改变,发病率持续上升^[1]。2020年我国60岁以上AD患者已有983万人^[2]。AD往往起病隐匿,经历临床前期、轻度认知功能障碍期,最终进展为痴呆,后期病情可能快速恶化,严重危害患者生命健康,早期筛查、诊断,尽早开

始治疗尤为重要。然而,目前AD的筛查与诊治手段十分有限,美国食品和药物管理局批准的治疗药物均属于对症治疗药物,尚不能改变疾病进程^[3]。我国人口众多,老龄化程度不断加深,基层地区医疗资源缺乏,AD的知识普及与防治任重道远。

中医药具有多靶点、多途径、不良反应少等优势^[4]。课题组长期致力于AD的中医临床与基础研究,基

[收稿日期]2023-11-04

[基金项目]国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项(2022YFC3501400);国家自然科学基金项目(82205233)。

[通信作者]*李浩,男,博士,主任医师,博士研究生导师,E-mail:xyhplihao1965@126.com。

于AD的病理特点,在既往临床实践的基础上总结出从虚损到瘀毒是AD不断进展演变的核心过程,提出了AD的“虚损瘀毒”理论^[5-6]。本文从“虚损瘀毒”阐述AD的病机和治疗,以期为该病的临床诊疗提供思路。

1 AD“虚损瘀毒”病机演变规律

AD属中医学“健忘”“呆病”等范畴,虚损是AD发生发展的基础,因虚损而致瘀血、毒邪内生,瘀毒互结、蒙蔽清窍、损伤脑络是AD病情进展和恶化的关键。

1.1 虚损为基础

脏腑虚损是AD发病的基础。二者之间的密切关系主要体现在以下3个方面。

其一,五脏藏神,影响精神意识活动。机体的精神活动分属于五脏,五脏亏虚损及五神,可导致记忆、理解、判断等认知功能减退。心藏神,为君主之官,心的功能失常可导致记忆力减退。如《医学心悟·健忘》言:“心藏神,神明不充,则遇事遗忘也。”《诸病源候论·多忘候》载:“多忘者,心虚也……心神虚损而多忘。”《诸病源候论·虚劳候》云:“心劳者,忽忽喜忘。”肝藏魂,《医法圆通·遗精》有“魂者,神之使也”之论,《读素问钞·脏象》直言“魂,神气之辅弼也”,魂随神而往来,魂伤则人的认知能力受损^[7]。肺藏魄,魄全则感觉灵敏,动作协调,魄伤则言语错乱、记忆薄弱。如《灵枢·天年》曰:“肺气衰,魄离,故言善误。”《类经·天年常度》载:“老人目昏耳聩记事不得者,魄衰也。”脾藏意,“心有所忆谓之意”,脾病而失于健运、脾意不强亦可影响思维活动,令人健忘。《读素问钞·脏象》言:“意,记而不忘者也。”《三因极一病证方论·健忘证治》曰:“脾主意与思,意者记所往事……今脾受病,则意舍不清,心神不宁,使人健忘。”肾藏志,“意之所存谓之志”,志与意具有统驭精神的作用,志足则灵机多变^[8],智慧聪明。志与记忆力密切相关,如《灵枢·本神》载“志伤则喜忘其前言”,《医方集解·补养之剂》论:“志气衰……故迷惑善忘也。”

其二,脏腑气机影响机体阴阳清浊升降。心主布散,肾主封藏,水火即济维系了机体阴平阳秘的状态;肝主疏泄,肺主治节,二者共同调节周身气机升降不息;中土为四维升降的枢纽。而肾为脏腑阴阳之根本,脾运化水谷为脏腑气化提供物质基础,故五脏之中又以脾肾二脏尤为重要。头居高巅,头面为

阳聚之处、清虚之地。正如《灵枢悬解·厥病七十七》所论:“平人清升浊降,头上清虚。”若脏气亏虚,头部阳气不足,精微亦不能上奉,则会导致神机失用,引发善忘之症。《灵枢·大惑论》将此病机概括为“上气不足,下气有余”,张介宾注解为“阳衰于上”“营卫留于下”“神气不能相周”,言明其要义。脏腑阳气充足,阳气才能发挥“精则养神”的作用;脏腑气化功能正常,机体才能维持阴阳清浊的升降有序,使浊阴不能上泛而蒙蔽清窍、扰乱神机。

其三,脏腑化生精、气、血、津、液,是脑主神明的基础。脑髓充盈是元神充沛、认知功能正常的关键。脑为髓海,由肾中真阴真阳化生,《医学入门·明堂仰伏脏腑图》谓:“诸髓皆属于脑……髓则肾主之。”而饮食水谷入胃,脏腑化生的精、气、血、津、液又可与髓相互资生转化,如《灵枢·五癃津液别》言:“五谷之津液,和合而为膏者……补益脑髓”。髓由先天之精化生,后天之精充养,贯注于脑,是脑主神明的物质基础。《灵枢·口问》言:“上气不足,脑为之不满”,精、气、血、津、液生成不足均可致髓海空虚,脑神失用,发为AD。此外,脏腑经络之血气皆上于面而走空窍,气血分布异常亦可引起神志改变,如《素问·调经论篇》曰:“血并于下,气并于上,乱而喜忘。”血偏聚于下部,上部供养不足,则会出现神乱而健忘的症状。

综上所述,年老体衰,或先天禀赋不足,加之六淫侵袭、七情内伤,致脏腑精气虚损,脑失所养,神明失用,是AD的病因病机,尤以脾肾二脏的虚损为发病的关键。虚损是AD发生发展的基础,并贯穿AD病理进程的始终。本阶段为AD发病初期,可能持续较长时间,患者可能认知功能正常但存在生物标志物异常,也可能表现为主观认知功能下降或轻度认知障碍。大脑能量代谢紊乱、线粒体功能障碍、胆碱能失调等早于神经元凋亡和AD典型病理特征的出现^[9-11],从中医学角度而言,这些病理机制均可归纳为AD的虚损阶段。

1.2 血瘀致病变

虚损是AD发病的初始阶段,虚损进一步发展,机体则会出现气、血、津、液等物质代谢异常,其中,血瘀是AD病理进展的关键。血与神志活动密切相关,《灵枢·营卫生会》云:“血者,神气也。”而血脉通利是神气清明的必要条件,《灵枢·本神》载:“脉舍神。”正如《医学入门·类伤寒》所言,血脉如同身体的河渠,“贵流通而不贵凝滞”,血瘀是“百病之胎”,会

引起善忘、昏愤、如狂等诸多神志症状。本阶段的血瘀涵盖了血行不畅和继之出现的瘀血内阻、痰瘀互结等病理状态,患者会出现记忆、语言及其他认知功能的减退。

脏腑精气亏虚,气对血的充养、固摄、推动、温煦不足,则导致脉道枯涩或血行迟缓,血亏而精少,脑窍失荣,髓消神呆。血行不畅又阻碍脏腑经络的气机运行,导致气血水交互为患,产生气滞、痰浊、瘀血等病变。久病入络,络脉不通,亦可产生瘀血。且七情为五脏所主,脏腑气血失和易致情志内伤,五志过极化火又可煎熬津血,使痰瘀胶结,加重病情。

瘀血是本阶段的重要病理产物。其一,瘀血不去,新血不生,虚损无以补益。其二,瘀血内阻,清阳不能上升,精微难以上奉,不论瘀血停留何处,均可使清窍失养,思维混沌而健忘。如《诸病源候论·卒被损瘀血候》曰“夫有瘀血者,其人喜忘”;《伤寒论》谓“其人喜忘者,必有蓄血”;《血证论·健忘》言“血在上,则浊蔽而不明矣”。其三,瘀血可导致产生水湿、痰浊等病理产物,血不利则为水,痰瘀互结,随经流窜,上蒙脑窍,壅滞脑络,从而加重认知障碍。

血瘀在AD核心病机演变过程中起到重要作用,本阶段如未及时阻截,则导致毒的产生。现代医学中的神经血管功能障碍、脑小血管疾病、血脑屏障损伤等均可归纳为AD的血瘀阶段。近年研究亦有表明,这些机制在促进AD毒性病理沉积方面十分关键^[12-13],与本文“因瘀化毒”理论相符合。

1.3 瘀毒损脑络

毒是AD病理进程最终阶段的产物。《说文解字·中部》云:“毒,厚也,害人之草,往往而生。”《说文解字注·卷一下》对其的注释为:“因害人之草,往往而生……其生蕃多则其害尤厚。”从其字义来看,毒为有害物质聚集而成,是具有传播性、强烈危害性的物质。《金匱要略心典·百合狐惑阴阳毒病证治》认为“邪气蕴蓄不解”是谓毒。本阶段患者正气虚损,而有形实邪又未及时清除,在体内蓄积日久,量变达到质变,转化而为毒。毒的致病力较瘀血、痰浊更甚,且更为顽固难除,可以流窜经络、戕害形体、损伤脑络,又能进一步耗损正气,使瘀血痰浊更盛。《冯氏锦囊秘录·论气虚血热补泻》对毒与气血的论述与本病相近,认为血可载毒、气可拘毒,“气血与毒同混一处,但气血偏亏,未能续运,毒邪太盛,况以久缠,气血不能顿化其毒,以出毒于气血之外,毒邪未肯疑释于内”^[14]。正气不能疏解毒邪,反与瘀毒纠缠难解,正

愈虚而毒愈盛,瘀毒损伤脑络,与脑中精髓混杂,败坏脑髓、损害脑神。瘀毒损脑络是AD进展的最终阶段,患者记忆力减退,认知障碍在本阶段加重,甚至出现精神行为异常。 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积形成的老年斑和tau蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结是AD的典型病理特征^[15],符合中医毒的特点。继之其后的炎症级联反应等一系列AD病理过程,是导致神经元损伤和死亡的主因,可以用本阶段正虚难以抗毒的病机归纳。

综上所述,AD的发病历经无症状期、轻度认知功能障碍期和痴呆期,基于AD的病理特点及各阶段的临床表现,课题组认为“因虚致瘀,因瘀化毒、毒损脑络”是AD的核心病机演变过程,虚、瘀、毒交互为患是AD不断进展、恶化的关键。

2 基于“虚损瘀毒”治疗AD

中医药治疗AD具有易普及推广、全阶段可覆盖、多靶点干预等特点。AD“虚损瘀毒”核心病机演变的确立有助于AD的早期筛查和治疗,发挥中医治未病的优势。在AD病理进程中,虚损瘀毒的程度轻重不同。以虚损为主要病机时,可见记忆减退、腰膝酸软、倦怠思卧、脑转耳鸣、气短乏力等症状;以瘀为主要病机时,可见思维迟钝善忘、面色口唇及爪甲色暗、心悸、肌肤干燥、胸闷不饥、头身困重等表现;以毒为主要病机时,出现智能减退、神情呆板、不认亲疏、思维混乱、喜怒不定、呼骂不休等症状。然而在临证时,虚损、瘀、毒往往交互杂糅,难以明确区分,患者表现为以认知减退进行性加重、神呆乏力为主证,以腰膝酸软、头晕耳鸣、面色晦暗、肌肤甲错为次证,此外还有舌质暗、脉沉或细,体现虚损瘀毒并存的特点。针对AD虚损瘀毒证,课题组提出各阶段共同治疗的原则,以补虚益智、活血解毒为核心治法。并据此治法创立了还脑益聪方和益智清心方。基础研究表明,该治法指导下的中药复方能显著改善AD动物模型的空间学习记忆能力及海马病理形态,发挥调节脂质代谢、改善突触可塑性、抑制神经炎症和细胞凋亡等多方面的作用^[16-18]。

2.1 补虚扶正以治病本

虚损贯穿AD病理进程的始终,补虚扶正是其治疗的基础。补益五脏之虚损,以安五神,促使脏腑阴阳调和、气机升降有序,化生精血津液、补益脑髓,从而恢复神机。

法一,五脏同补。课题组认为,人参既能大补五

脏之气,又能“安精神,定魂魄”,针对以AD虚损为基础的病机,可发挥形神同治、开心益智的功效,对于神疲倦怠、四肢无力等症状突出的AD患者疗效尤佳。清代医家陈士铎有“治善忘,非以人参为君”之论。其《辨证录·健忘门》中所记载的生慧汤、扶老丸、生气汤、通郁汤、神交汤中均有人参,起到补肾气以生精、健脾气以益气、补肺气以生津、补肝气以养血、补心气以安神之效。药理研究表明,人参皂苷Rg1、Rb1可以通过减少A β 聚集、改善脑代谢、抑制自噬等多种途径,发挥神经保护作用,改善AD认知功能^[19]。

法二,重在脾肾。肾为先天之本,藏精而舍志,《本草通玄·草部》言:“精不足则肾衰……故善忘,精足志强则善忘愈矣”。补肾益精的药物可以生髓强志,在临床上治疗AD有确切疗效^[20]。制何首乌味甘,性温,补肝肾而益精血,《雷公炮制药性解·草部中》中言“何首乌大能补益”,具有强健肌肉、坚利筋骨之功,能“助精神”“添精髓”,李中梓评价其为治疗老年病的要药,临证时可用于因精亏血虚、风阳上扰导致的腰膝酸软、眩晕耳鸣等症状的AD患者。此外,可选用熟地黄、女贞子等填补真阴、滋补肝肾,使肾水充足、精满髓充,适用于肝肾阴虚引起头昏目眩、腰膝酸软等症状的AD患者。补肾阳可选用肉苁蓉、锁阳等药物,既能补肾助阳益精血,又能润肠通便,适用于伴见腰膝无力、便秘等症者。

脾为后天之本,治疗重在补脾气与脾阳。《时方歌括·五味异功散》曰:“补中宫土气,达于上下四旁,而五脏六腑皆以受气。”茯苓甘淡健脾,《本草新编·卷之四》谓茯苓“养神益智”,茯神“尤治善忘”;《千金翼方·本草中》谓茯苓主“忧悲惊邪,恐悸”,茯神主“多悲怒,善忘”。二药可用于少气懒言、食少便溏等症明显者,亦适用于伴见情志异常的患者。黄芪甘温健脾、补气升阳,张锡纯认为重用黄芪可“助血上升以养其脑髓”,临证可用于改善AD患者疲劳乏力、倦怠思卧等症状。此外,还可选用脾肾同补的山药以增意强志。淫羊藿、补骨脂、刺五加等药物适用于脾肾阳虚导致腰膝酸痛、尿频等症状的患者。

法三,兼顾他脏。伴心虚者,可选用当归、龙眼肉等补养心血,酸枣仁、远志等宁心安神。如《赤水玄珠·健忘门》记载归脾汤可以“兼理心脾,神宁意定”,从而治疗健忘。伴肝虚者,可选用柴胡、升麻、薄荷、枳壳等风药疏肝,助木气升达,或应用柴胡汤类方,师法《辨证录·健忘门》“通其肝气之滞”论治。伴肺虚者,可选用宣肃肺气之品,如生姜、五味子、麦冬

等,亦可肺脾同补,培土以生金。

2.2 活血化瘀以防病变

瘀血是导致AD进展的重要病理产物,活血化瘀法可防止痰浊、毒邪的进一步产生,是AD临床研究的常见治法^[21]。血随气行,气寒而行迟则血涩滞,气虚血瘀者应补气活血,如运用四物汤、补阳还五汤等;气滞血瘀者应行气活血,如运用通窍活血汤、血府逐瘀汤等。川芎是AD血瘀阶段的常用药物,其辛温升散,禀春气而入肝,肝经与督脉会于巅,既能引清阳之气上行于头,可为诸药引经;又能“破癥结宿血而养新血”;还能解诸郁直达三焦,行气以防痰浊内生。川芎的入血成分阿魏酸具有抗血小板聚集、抑制氧化应激和神经炎症等药理作用^[22-23]。此外,丹参、三七、红花、姜黄等单味中药也已被证实在AD的治疗中可发挥促进微循环、抑制A β 沉积、保护神经细胞等作用^[24]。对于痰瘀互结、蒙蔽脑窍者,可选用化痰开窍之品,如石菖蒲、远志等。对于痰盛或痰瘀化热者,可选用白术、胆南星、竹茹等,增加健脾化痰、清热除痰之力。

研究表明,神经血管单元功能障碍等是AD重要的发病机制^[25],该机制是中医学瘀证的微观表现,会影响脑血流调节,破坏血脑屏障完整性,并进一步促进AD毒性蛋白的沉积^[26]。然而,现已上市的用于治疗AD的西药尚不能针对血瘀阶段的病理机制发挥作用,不能扭转AD的病理进程。中医药在治疗血瘀方面经验丰富,可采用活血化瘀法防止AD因瘀致毒、瘀毒互结的病理转化,具有广阔的治疗和研究前景。如李向飞等^[27]发现,运用滋阴活血饮联合西药治疗AD肾虚血瘀证患者,在提高认知能力和生活能力方面优于阳性对照组。于婧雯等^[28]对银杏叶提取物联合西药治疗AD患者的研究进行Meta分析,发现疗效优于西药单药治疗,且未增加不良反应。

2.3 解毒祛邪以截病势

瘀久化毒,正气愈虚,导致瘀毒互结,毒邪损伤脑神。治疗重在解毒安神,同时兼顾前法,截断瘀毒胶着之病势,使瘀祛毒解,神机复用^[29]。黄连、栀子等药物具有泻火解毒的功效,是目前AD相关研究中的常用药物。黄连味苦,性寒,课题组认为小剂量黄连非但不伤正,反而能厚肠胃而安心神。黄连既能除脾胃中湿热而通降阳明,又可清心火而解神明之毒,正如《本草经解·草部下》言“火清则心明,能记忆也”,同时可以佐制补虚、活血化瘀药的辛温之性,使阴阳相济,补泻相宜。小檗碱是黄连的入血、入脑成

分,可以通过增强 $A\beta$ 自噬清除等多种途径减轻神经毒性,抑制炎症级联反应^[30]。栀子苦寒,《神农本草经·中品》言其能除“邪气,胃中热气”,《长沙药解·卷一》亦载其“清心火而除烦郁”,对于因瘀毒互结、烦热扰心引起烦躁不寐、口苦、苔黄等症状的 AD 患者尤为适用。

瘀毒交结,损伤脑络是 AD 发展的最终阶段,毒愈深则 AD 认知障碍程度愈重,毒邪不除则痰瘀难解、正虚难复。解毒是 AD 重要而有效的治法,不仅可以改善认知,还能减少 AD 的典型病理改变,如黄连解毒汤能明显改善 AD 模型大鼠的学习和记忆障碍,降低海马中 $A\beta$ 水平,抑制氧化应激^[31];解毒益智方可以抑制海马细胞焦亡,减少 $A\beta$ 沉积和神经炎症,提高 AD 大鼠模型的学习记忆能力^[32]。此外,对于瘀毒日久、毒邪深入的患者,可选用开窍醒神之品,调节血脑屏障,以助诸药入脑,如冰片等^[33]。

3 验案举隅

患者,男,70岁,2021年8月19日初诊。主诉:记忆力减退3年余,加重半年。患者3年前无明显诱因出现记忆力减退,近半年加重。2021年7月于当地医院诊断为AD。颅脑MRI示:脑白质脱髓鞘,老年性脑改变,双侧海马萎缩。神经心理学测评结果:简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)为23分;蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)为20分;日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)为20分;临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)为1分。甲状腺功能未见明显异常。当地医院予盐酸多奈哌齐片(扶斯克,国药准字H20040745,规格5 mg/片)每晚睡前口服1片。患者服药后出现恶心、呕吐不良反应,遂停药。为求中医治疗,至李浩教授门诊就诊。刻诊:近事易忘,记忆力减退,体质量减轻,时有心烦急躁,纳少,易困易睡,疲劳无力,大便正常。舌淡暗,苔薄黄,脉弦滑。西医诊断:AD。中医诊断:痴呆(虚损瘀毒证)。治以补虚益智,活血解毒。方予还脑益聪方加减。处方:制何首乌10 g,党参30 g,黄连10 g,川芎15 g,当归30 g,鬼箭羽15 g,赤芍20 g,天麻20 g,炙黄芪40 g,升麻10 g,北柴胡12 g,鸡内金30 g。14剂,水煎服,每日1剂,早晚饭后温服。

2021年9月2日二诊:记忆力减退似有好转,心烦易急,舌红,苔薄白,脉弦数。前方加夏枯草30 g、石菖蒲10 g,14剂,煎服法同前。

2021年9月16日三诊:自觉症状好转,心烦易急,舌脉同前。前方增北柴胡至15 g、夏枯草至40 g,14剂,煎服法同前。

2021年9月30日四诊:患者及家属诉诸症状明显好转,记忆力较前改善,MMSE为25分;MoCA为22分。大便每日2~3次,纳可,舌淡嫩,苔黄,脉弦细。前方增党参至40 g,14剂,煎服法同前。嘱规律服药,定期复诊。半年后随访,患者记忆力减退未见明显进展,余无不适。

按:患者年迈体虚,肾精亏虚,脑失所养,神机失用,故髓减而善忘。本病病位在脑,脑为元神之府,正如《医林改错·脑髓说》所言:“灵机记性在脑……高年无记性者,脑髓渐空”。肾为封藏之本,藏精化髓充养脑窍,肾精亏虚则髓减脑消,故患者以善忘为主症,伴见易困易睡。“夫精者,身之本也”,肾为先天之本,肾虚则诸脏腑功能活动减退。一则水土同源,致脾胃运化失常,气血生化乏源,故患者纳少、体质量下降、疲劳无力;二则肝肾同源,精亏血少,肝失条达,故情绪急躁;气机不畅则脉道不利,瘀血内生,故舌质淡暗。脾虚而肝郁,痰浊内生,蕴而化热,故舌苔薄黄而脉弦滑,热扰心神,故心烦。虚损为本,致痰瘀互结,日久化毒,发为本病。治疗以补虚益智、活血解毒为法。方中以制何首乌为君药,补益肝肾、固精填髓;以党参为臣药,补气健中、益气生血;以黄连为佐药,清热解毒、清心除烦;以川芎为使药,活血行气、开郁升清。四药合用,补肾健脾、活血解毒。炙黄芪补气健脾,当归养血活血,二药共助党参、川芎,使补气活血之效彰。鬼箭羽活血化痰、蠲痹通络,赤芍活血凉血,共奏化痰通络之功。北柴胡疏肝解郁,天麻祛风化痰。鸡内金开胃消食而助参芪、健脾固精而助首乌。升麻合北柴胡而通达清阳、合党参而助脾升清,促使气血升达脑窍。二诊时患者记忆力减退好转,但心烦易急而脉弦数,故增夏枯草、石菖蒲以泻火除痰、益智开窍,诸症减轻,效果明显。三诊时患者仍心烦易急,故增加疏肝解郁、清热泻火之力。四诊时患者舌淡嫩而脉弦细,故增加党参剂量以补虚。针对虚损瘀毒的病机,治疗以补虚贯穿始终,兼以活血解毒,疗效较佳。

4 结语

中医药防治AD具有广阔的研究前景,但目前AD的中医辨证分型复杂,缺乏统一性和规范性,给实际应用带来诸多困难。在既往研究的基础上,总结出“虚损为基础,血瘀致病变,瘀毒损脑络”是AD的

核心病机演变过程,补虚益智、活血解毒是AD的主要治法。应进一步构建和完善AD“虚损瘀毒”病因病机学说体系,为中药新药防治AD的临床与基础研究提供依据。

参考文献

- [1] REN R J, QI J L, LIN S H, et al. The China alzheimer report 2022[J]. *General Psychiatry*, 2022, 35(1): e100751.
- [2] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study[J]. *The Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [3] RODA A R, SERRA-MIR G, MONTOLIU-GAYA L, et al. Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer's disease[J]. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17 (8): 1666-1674.
- [4] 孙林娟, 詹敏, 何春颖, 等. 中医药治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(19): 3323-3328.
- [5] 李泽惠, 张业昊, 曹宇, 等. 益智清心方调控线粒体分裂融合改善阿尔茨海默病小鼠认知功能的机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(7): 1096-1102.
- [6] 石丹丹, 刘美霞, 刘剑刚, 等. 还脑益聪方提取物对APP/PS1双转基因小鼠学习认知能力及APP代谢相关蛋白的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(8): 4383-4388.
- [7] 贺娟. 论《黄帝内经》之魂魄[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10): 5622-5626.
- [8] 李洪涛, 柯庆铭, 陈朝俊. “肾者, 作强之官, 伎巧出焉”功能及意象之管见[J]. *中医学报*, 2023, 38(7): 1406-1409.
- [9] CUNNANE S C, TRUSHINA E, MORLAND C, et al. Brain energy rescue: An emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19(9): 609-633.
- [10] HE D L, FAN Y G, WANG Z Y. Energy crisis links to autophagy and ferroptosis in Alzheimer's disease: Current evidence and future avenues[J]. *Current Neuropharmacology*, 2023, 21(1): 67-86.
- [11] ASHLEIGH T, SWERDLOW R H, BEAL M F. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2023, 19(1): 333-342.
- [12] EISENMENGER L B, PERET A, FAMA KIN B M, et al. Vascular contributions to Alzheimer's disease[J]. *Translational Research*, 2023, 254: 41-53.
- [13] NATION D A, SWEENEY M D, MONTAGNE A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(2): 270-276.
- [14] 冯兆张. 冯氏锦囊秘录[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 587.
- [15] RODA A R, SERRA-MIR G, MONTOLIU-GAYA L, et al. Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer's disease[J]. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17(8): 1666-1674.
- [16] YANG Y, LIU J P, FANG J Y, et al. Effect and safety of Huannaoyicong formula (还脑益聪方) in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blinded, donepezil-controlled trial[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2019, 25(8): 574-581.
- [17] 马丽娜, 曹宇, 刘南阳, 等. 益智清心方对自然衰老大鼠学习记忆能力和肠道菌群的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(5): 596-601.
- [18] 刘佳妮, 刘剑刚, 韦云, 等. 基于网络药理学和分子对接法的益智清心方治疗阿尔茨海默病作用机制探索[J]. *中国现代中药*, 2022, 24(1): 76-85.
- [19] 杨珊, 赵暖暖, 杨鑫, 等. 人参活性成分及药理作用研究进展[J]. *中医药导报*, 2023, 29(1): 105-107, 116.
- [20] 李傅尧, 时晶, 田金洲. 阿尔茨海默病治未病之从肾论治[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(5): 2174-2177.
- [21] 杜相宜, 魏明清, 倪敬年, 等. 阿尔茨海默病“证一方一药”规律的共现聚类分析[J]. *环球中医药*, 2021, 14(4): 587-593.
- [22] 张欣, 高增平. 阿魏酸的研究进展[J]. *中国现代中药*, 2020, 22(1): 138-147.
- [23] 关丽, 赵惠茹, 李伟泽, 等. 阿魏酸在阿尔茨海默病领域的研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(10): 844-854.
- [24] 陈宇航, 兰江纯, 张晓宇, 等. 活血化瘀类中药治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. *药学研究*, 2021, 40(7): 466-469, 480.
- [25] 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]. *Metabolic Brain Disease*, 2022, 37(1): 39-50.
- [26] 徐鑫梓, 王俊力, 邵卫. 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[J]. *安徽中医药大学学报*, 2023, 42(2): 4-7.
- [27] 李向飞, 石小平, 张玉芳, 等. 滋阴活血饮辅助西药治疗阿尔茨海默症疗效及可能作用机制探讨[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(6): 755-758.
- [28] 于婧雯, 何欣然, 王玲, 等. 银杏叶提取物联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病疗效和安全性的Meta分析[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(24): 20-24.
- [29] 陈汉清, 李浩. 瘀毒理论与认知功能障碍[J]. *河南中医*, 2021, 41(3): 332-334.
- [30] 陈美琳, 李芝奇, 范琦琦, 等. 小檗碱药理作用及其相关作用机制研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(18): 5861-5872.
- [31] WU W B, HE X J, XIE S L, et al. Protective effects of Huang-Lian-Jie-Du-Tang against A β 25-35-induced memory deficits and oxidative stress in rats[J]. *The Journal of International Medical Research*, 2020, 48(3): 1-17.
- [32] 王嘉乐. 基于髓毒损病机的认知障碍患者证候要素分析及解毒益智方对A β 25-35诱导的AD大鼠保护机制的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [33] 谭东宇, 王静宇, 康伟聪, 等. 冰片对脑部疾病作用机制的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(21): 212-219.