

阿尔茨海默病的中西医治疗进展

陈原邻 刘喜明

(中国中医科学院广安门医院内分泌科,北京,100053)

摘要 文章综述了阿尔茨海默病的中医和西医认识,并从中医和西医的角度分别阐述了该病的病因和病理,归纳了近5年中西医治疗的进展,以期在目前临床实践提供参考。

关键词 阿尔茨海默病;中西医;治疗进展

Progress of Chinese and western Medicine in the treatment of Alzheimer's disease

Chen Yuanlin, Liu Ximing

(Department of endocrinology, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract This paper made a review on the understanding of pathogen and pathology of Alzheimer's disease (AD) from the perspective of Chinese medicine and Western medicine. It also summarized the treatment progress of Chinese medicine and Western medicine in recent 5 years, so as to provide some reference in clinical practice.

Key Words AD; Chinese medicine and Western medicine; Treatment progress

中图分类号: R25; R2-031; R242 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.01.040

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种以进行性痴呆为主的中枢神经系统的退行性疾病。阿尔茨海默氏症国际联合会公布的最新数据显示, 2010 年全球已有 3 600 万痴呆患者, 按照目前的患病增长速度, 未来 40 年全球会有 1.15 亿人患有痴呆症, 已成为人类继心脑血管疾病和肿瘤之后的第三大死因。AD 多于老年及老年前期隐匿起病, 表现为记忆力减退、认知功能障碍、精神行为异常, 多在诊断后 3~9 年内死亡。目前临床诊断的 AD 患者多已处于中晚期, 疗效不佳^[1]。

1 老年痴呆症的中医认识

“痴呆”一词最早见于《华佗神医秘传》, 是指脑髓消减, 神机失用的一种神志异常疾病, 有呆傻愚笨, 智能低下, 善忘等临床表现。中医认为本病属于“呆病”“癡症”“痴呆”“善忘”等范畴。《素问·宣明五气》载“肾藏志”, “志”代表人的记忆力, 说明肾中精气与记忆力关系密切, 精气足记忆力就强, 反之则差。《伤寒论》中明确提到: “其人喜忘者, 必有蓄血。气机条达, 血运正常, 脑有所养, 神明则安。若气机紊乱、气血相失, 则元神被扰, 神机失统, 善忘, 发为痴呆。”《景岳全书》曰: “痴呆证, 凡平素无痰, 或以郁结, 或以不遂, 或以思虑, 或以惊恐而渐至痴呆, 言辞颠倒, 举动不经。”《本草备要》: “人之记性, 皆在于脑。小儿善忘, 闹未满也; 老人健忘者, 脑渐空也。”张锡纯《医学衷中参西录》: “人之脑髓空者, ……甚或突然昏厥, 知觉运动俱

废。”陈士铎《辨证录》明确提出“治呆无奇法, 治痰即治呆”, 认为痰浊是关键致病因素。《医林改错》指出: “癡狂一症, 乃气血凝滞, 脑气与脏腑气不相接, 如同作梦一样。”宫洪涛等^[2]认为肾精亏虚不仅可导致五脏所主的情志失常, 而且是痴呆的病理因素——痰瘀产生的关键, 并决定痴呆的发生。刘丽坤等^[4]认为年老体弱, 肝肾两亏、精血不足、痰湿瘀血, 阻络蒙窍而致痴呆。颜乾麟等^[5]认为瘀血与精血相互错杂, 致使清窍受蒙, 灵机呆钝, 发为痴呆。王永炎等^[6]认为, 老年人髓海渐虚, 脏腑功能渐衰, 气虚留滞, 水津输布、气血运行失常: 痰瘀交阻, 化毒为害, 因虚致实, 虚实夹杂, 脑络受损而结滞, 无以渗灌气血, 窍络升降不利, 元神被乱, 神机失统, 记忆匮乏, 发为痴呆。张伯礼等^[7]以虚瘀浊毒立论, 提出毒损经脉脑髓的假说, 指出本病与中风病有不同的体质因素, 二者发病机理密切相关, 中风后脑络瘀阻, 浊毒内生, 败坏脑髓, 神机失用而发痴呆。痰毒、瘀毒、热毒是在“肾虚髓亏, 痰瘀交阻”病机基础上, 由痰、瘀及痰瘀日久变生“热”等病理产物演变而成。王玉璧等^[8]认为老年痴呆症的主要病性特点为本虚标实, 主要以肾虚精亏、气血不足、心肾两虚为基础, 并涉及心、肝、脾、肺四脏, 还以痰蒙清窍、瘀血阻络、浊毒痹阻为标, 是虚实夹杂的一类难治性疾病。

2 老年痴呆症的现代医学认识

AD 的病理改变主要为脑皮质的弥漫性萎缩, 沟回增宽, 脑室扩大, 神经元大量减少, 并可见老年斑、神经

原纤维结等,胆碱乙酰化酶及乙酰胆碱含量显著减少,脑细胞(尤其是基底节区脑细胞)的广泛死亡。近年研究发现,AD患者大脑老年斑的主要成分— β 淀粉样蛋白($A\beta$),可能是该病发病机制中的起始因素和关键环节^[9]。 β 淀粉样蛋白的异常促使蛋白成分漏出细胞膜,导致神经元纤维缠结和细胞死亡。 $A\beta$ 在大脑中的过量生成、聚集和沉积,可引起神经元钙稳态失衡,产生大量自由基,激活炎症因子,引起脑组织局部炎症等一系列反应,导致神经元突触减少和缺损,神经破坏,继而出现中枢整合功能失常。另外,孙欣等^[10]认为细胞外 $A\beta$ 沉积只是其对细胞产生毒性作用的结果,细胞内 $A\beta$ 的蓄积是导致细胞毒性作用的根本因素。黄月等^[11]经颅内注射 $A\beta 1-42$ 单克隆抗体,发现 $A\beta 1-42$ 单克隆抗体可改善AD大鼠的认知功能,可能是抗原抗体结合后减少了 $A\beta$ 积聚,并调节了胆碱乙酰转移酶活性。王友政等^[12]认为与脑内能量代谢障碍密切相关, $A\beta$ 在线粒体内聚集后与线粒体内的相关靶点相互作用造成线粒体损伤,影响能量代谢。载脂蛋白E的基因也可能与本病发病有关。载脂蛋白E使神经细胞膜的稳定性降低,导致神经元纤维缠结和细胞死亡。载脂蛋白E基因抑制神经元轴突的生长可能引起AD^[13]。郭宏敏等^[14]的AD临床结果表明,载脂蛋白E基因是老年痴呆症的易感因子,其含量可能与本病危险性成正比;肾虚血瘀是引起AD主要发病机制,载脂蛋白E基因型与肾虚血瘀证型相关,可作为早期诊断、分型及治疗的依据。

3 老年痴呆症的治疗进展

3.1 老年痴呆症的中医治疗 尽管近年来不断涌现治疗AD的西医药物及技术,但尚无有效疗法阻断病情发展。所以,中医从不同角度、不同证型充实和发展对AD的治疗。

3.1.1 中药治疗 髓海不足证以填精补肾,充髓养脑论治。方用补天大造丸或补肾益髓汤加减。肝肾亏虚证治以滋补肝肾,安神定志,方用左归丸或杞菊地黄丸加减。脾肾两虚证以补肾健脾,益气温阳论治,方用金匮肾气丸或还少丹加减。痰浊阻窍证以健脾化痰,涤痰开窍为法,方用指迷汤或涤痰汤加减。瘀血阻窍证治以活血化瘀,醒神开窍,方用通窍活血汤或桃红四物汤加减。肝阳上亢证以熄风潜阳,镇静安神为治法,方用天麻钩藤饮或镇肝熄风汤加减。心火亢盛证治法清心泻火,安神定志,方药为泻心汤或黄连解毒汤加减。朱荣等^[15]将治疗AD的中药归为3类:1)补肾填精,益髓充脑类:熟地黄、枸杞子、鹿角胶、人参、山茱萸等。2)健脾益气,补血养心类:人参、党参、黄芪、黄精、刺五

加、茯苓等,方用六君子汤、参苓白术散等。3)疏肝理气,祛瘀化痰类:柴胡、郁金、川芎、白芍、陈皮、青皮、香附等,方如柴胡疏肝散、四逆散、逍遥散等。郭忠伟等^[16]认为,髓海不足型老年痴呆宜补肾填精,采用补肾益髓汤加减联合多奈哌齐,总有效率为70%,明显高于单用盐酸多奈哌齐组43.3%的有效率,说明补肾益髓汤联合盐酸多奈哌齐治疗痴呆的效果颇佳,且耐受性好。钟岩等^[17]的临床研究显示,补气活血中药的治疗组总有效率明显高于口服盐酸多奈哌齐片的对照组。治疗组在治疗后,简易精神状态检查表、长谷川痴呆量表得分也显著高于治疗前,日常生活能力量表得分比治疗前明显降低,且与对照组治疗后比较差异显著。郭晓峰等^[18]经实验研究表明补肾剂能显著改善东莨菪碱造成的记忆障碍,提高脑组织的耐缺血缺氧能力,明显提高脑组织中环磷酸腺苷的含量,促使环磷酸鸟苷的含量降低。胡久略等^[19]的研究表明,补肾醒脑方能通过抑制血管性痴呆大鼠的神经炎症反应和增强血管修复而发挥脑保护作用,降低血管性痴呆大鼠的脑组织和血清白细胞介素-1 β ,肿瘤坏死因子- α 水平,增强血管内皮生长因子表达。

3.1.2 针灸治疗 针灸具有疏通经络,调和阴阳,扶正祛邪的作用,对老年病具有较好疗效。临床上治疗老年痴呆症主要针刺四神聪、颞三针、人中、内关、三阴交、丰隆等穴位,同时艾灸百会、神门、神阙、足三里等穴位。还有医家配以电针使用,也取得一定的疗效^[20]。穴位注射,用生脉注射液和复方丹参注射液于双侧肾俞、足三里、三阴交行穴位注射,对部分患者可能有一定效果^[21]。针药并用,对一些单用针灸治疗效果欠佳的痴呆患者,可交替针刺人中、四神聪、本神、足三里、太溪,悬钟及百会、大椎、命门、肝俞、肾俞两组穴位并用,配合口服补肾活血等中药治疗。

3.2 老年痴呆症的西医药物治疗

3.2.1 改善胆碱神经传递药物 AD的一线治疗药物目前仍然是乙酰胆碱酯酶抑制剂,此类药物在突触间隙阻断乙酰胆碱降解,增加乙酰胆碱浓度,提高神经传递^[22],包括他克林,安理申(多奈哌齐),艾斯能,加兰他敏等。其中,多奈哌齐对中枢神经系统的乙酰胆碱酯酶具有更高的选择性,抑制酶的活性持续时间长且没有外周作用,能显著提高中枢神经系统,特别是大脑皮质和基底节神经突触中乙酰胆碱浓度,从而改善认知功能^[23]。

3.2.2 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂 美金刚胺是一种具有中度亲合力的N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,用于中重度AD患者,能够通过拮抗N-甲

基-D-天冬氨酸受体而阻断过多谷氨酸盐的释放,改善患者的认知、行为、日常活动和临床症状。它是第一个在 AD 和血管性痴呆方面有显著疗效的 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂。其最常见的副作用是头晕^[24],意识错乱和幻觉也以较低频率发生,该药的使用或许增加了 AD 患者激越和妄想的行为^[25]。该药物的费用效益仍然存在着较大的争议^[26]。

3.2.3 改善脑血液循环和脑细胞代谢的药物 脑代谢激活剂和脑循环改善剂,尤其是具有脑血管扩张作用的脑代谢激活剂成为老年痴呆治疗的一大类可供选用的药物。此类药物如脑复康、都可喜、喜得镇、己酮可可碱等。

3.2.4 钙拮抗剂 此类药物易于通过血脑屏障,选择性扩张脑血管,减少因钙离子内流造成的神经细胞损伤或死亡,从而改善记忆和认知功能。

3.2.5 激素类药物 大量的人群回顾性及前瞻性研究和体内外实验表明,雌激素替代疗法不仅对 AD 的治疗有效,更能预防 AD 发病及推迟发病年龄^[27]。AD 患者的海马胰岛素受体浓度下降。抑制正常个体的胰岛素受体,可导致与 AD 患者一样的胰岛素受体结合位点上调^[28],因此胰岛素受体可阻止 AD 的发展。

3.2.6 非甾体抗炎药物 流行病学研究及体内外实验证实,炎症反应参与了 AD 的神经元功能失调。非甾体抗炎药物能抑制小胶质细胞增生,干扰老年斑形成从而延缓 AD 的发展或预防其发生。但是,前瞻性的观察提示使用非甾体抗炎药物至少 2 年及以上者患有 AD 的风险显著降低,短期服用是否有利于预防 AD 尚不明确^[29]。目前,报道最多的药物有吲哚美辛、替尼达普、阿司匹林等。

3.2.7 自由基清除剂和抗氧化剂 有研究者利用具有自由基清除作用的银杏叶提取物 EGB-761 治疗老年痴呆患者,发现有明显的认知功能改善作用。维生素 E 是重要的抗氧化剂,具有自由基代谢的神经保护作用,还可能通过抑制和清除脑内 β -淀粉样蛋白沉积,产生延缓衰老的作用。其它自由基清除剂还有:褪黑素、姜黄素、去铁敏、艾地苯醌、甲磺酸替拉扎特等。褪黑素治疗 AD 的可能机制包括:直接清除自由基并提高体内抗氧化酶的活性;干预淀粉样前体蛋白的加工,减少 $A\beta$ 的形成和抑制 $A\beta$ 的聚集,促进 $A\beta$ 的清除;抑制 Tau 蛋白过度磷酸化;抑制神经元凋亡,保护海马神经元等^[30]。白振忠等^[31]认为藏药七十味珍珠丸能够显著增强 AD 模型大鼠的学习记忆能力,并能显著提高大鼠血清中超氧化物歧化酶活力。抗氧化药物通过消除活性氧或阻止其形成来阻止神经细胞的退化,

很多研究关注于维生素 E 和维生素 C。目前,临床试验发现,轻、中度 AD 患者单用或合用维生素 E 均可有效延缓痴呆症的出现^[32]。

3.2.8 神经生长因子 神经生长因子是一种神经营养因子,可在一定程度上干预 AD 的发展进程,谷海刚等^[33]利用注射神经生长因子缓释微球的方法试验发现,损伤侧的神经生长因子受体阳性神经元得到明显保护,内侧隔核和斜角带核细胞数的下降比率明显高于模型对照组损伤侧的神经生长因子受体阳性神经元存活数。此方法显著增加患者的顺应性,方便神经生长因子在治疗上的应用。

3.2.9 免疫治疗 目前,利用 $A\beta$ 免疫疗法能有效的抑制 $A\beta$ 的产生,增强 $A\beta$ 的清除,分为主动免疫和被动免疫。主动免疫法需要可产生抗体的抗原的引入。被动免疫不依赖患者产生足够的免疫反应,在灌注之后抗体往往在数小时内迅速消除。一项通过血浆置换装置将轻到中度的 AD 患者的白蛋白与 5% 的人血白蛋白进行交换的 II 期临床观察发现,该疗法使患者在认知功能方面有较好的改善^[34]。被动免疫也有着重大的风险。如脑膜炎,有助于防止 $A\beta$ 斑块形成的 AN21792 试验被停止^[35]。

3.2.10 神经干细胞治疗 近年来,利用神经干细胞移植技术治疗 AD 成为人类医学史上的一个热点。其治疗 AD 的目的是修复和替代受损的神经细胞,重建细胞环路和功能。这一领域的未来发展将有巨大空间^[36]。

4 结语与展望

通过上述文献的梳理,我们可以获知传统医学和现代医学对老年痴呆症的认识,以及正在发展和完善的治疗成果和经验。随着生物医疗技术的不断进步,治疗老年痴呆症的方法日趋增多,但是本病发病机制至今尚未研究清楚,且还没有非常理想的老年痴呆症模型模拟老年痴呆患者所有的病理变化。另外,目前的治疗药物和手段虽然可以延缓发病的过程,却不能阻断疾病发展,临床治愈效果并不显著。单纯一种药物和方法又有自身局限,中西医结合的治疗将是发展趋势。因此,老年痴呆症的研究任重道远,我们应该更加深入透彻地探讨发病机制,寻求更加安全有效的治疗方法,在防治老年痴呆症的道路上取得更大突破和进展。

参考文献

- [1] 曾瀛,徐丽君. 阿尔茨海默病的早期诊断[J]. 江西医药, 2011, 46(1): 83-86.
- [2] 宫洪涛. 肾精亏虚是血管性痴呆发生的根本[J]. 浙江中医杂志, 2005, 11(6): 470-472.
- [4] 刘丽坤,王文彩. 老年性痴呆的病机治则刍议[J]. 中医药信息,

- 1992,4(2):3-5.
- [5] 颜乾麟,颜德馨.老年性痴呆从痰辨治的体会[J].中医杂志,1995,36(9):527-528.
- [6] 王永炎.关于提高脑血管病疗效难点的思考[J].中国中西医结合杂志,1997,17(4):195-196.
- [7] 张伯礼,王永炎,宫涛,等.血管性痴呆的分期诊治[C].中国中医药学会内科脑病专业委员会第七次学术研讨会(广州)论文汇编,2001,(7):3-10.
- [8] 王玉璧,郭蕾,窦志芳,等.关于老年痴呆病的中医病因病机探讨[J].中华中医药学刊,2011,29(4):743-745.
- [9] Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease[J]. Nature,2004,430(7000):631-639.
- [10] 孙欣,杨宇,吴江,等.β淀粉样蛋白在阿尔茨海默病中所致的细胞内毒性作用[J].中风与神经疾病杂志,2011,28(3):277-279.
- [11] 黄月,任秀花,张杰文,等.Aβ1-42单克隆抗体对阿尔茨海默病大鼠认知能力及脑组织Aβ和ChAT表达的影响[J].郑州大学学报:医学版,2011,46(1):88-91.
- [12] 王友政,丛潇,王磊,等.阿尔茨海默病中Aβ损伤线粒体的研究进展[J].中国病理生理杂志,2010,26(11):2259-2263.
- [13] Seuteri A, Bcs AT, Zonderman AB, et al. Is the apoE4 allele an independent predictor of coronary events[J]. Am J Med,2001,110(1):28-32.
- [14] 郭宏敏. ApoE 基因与老年痴呆症中医证型的相关性研究[J].南京中医药大学学报,2011,27(2):124-127.
- [15] 朱荣.中医对阿尔茨海默病的病机认识与治疗方法探讨[J].山西中医,2008,24(10):1-3.
- [16] 郭忠伟,陈杏丽,邢葆平,等.补肾益髓汤联合盐酸多奈哌齐治疗老年性痴呆30例[J].山东中医杂志,2011,30(10):720-722.
- [17] 钟岩.自拟补气活血汤治疗老年痴呆症的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(4):501-503.
- [18] 郭晓峰,王世民,赵文杰,等.补肾剂治疗老年痴呆的实验研究[J].中国药理学通报,2009,25(10):296-298.
- [19] 胡久略,贺又舜,张超云,等.补肾醒脑方对血管性痴呆大鼠血管内皮生长因子IL-1β和TNF-α表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5):190-192.
- [20] 刘晴,项宝玉.血管性痴呆的中西医研究现状[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(4):479-481.
- [21] 王伟,肖景东.中医辩证治疗老年痴呆症体会[J].中外医疗,2010,29(7):131-133.
- [22] Behl C. The search for novel avenues for the therapy and prevention of Alzheimer's disease[J]. Drug News Perspect,2006,19(1):5-12.
- [23] 徐学君,徐德琴,汪骏.多奈哌齐的药理作用及其临床应用研究进展[J].安徽医药,2009,13(4):352-354.
- [24] Rossom R, Adityanjee, Dysken M. Efficacy and tolerability of memantine in the treatment of dementia[J]. Am J Geriatr Pharmacother,2004,2(4):303-312.
- [25] Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9 M - Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine)[J]. Int J Geriatr Psychiatry,1999,14(2):135-146.
- [26] Shah S, Reichman WE. Treatment of Alzheimer's disease across the spectrum of severity[J]. Clin Interv Aging,2006,1(2):131-142.
- [27] 余琳潇,荣成,张晓,等.雌激素在阿尔茨海默病中作用的研究进展[J].西南军医,2008,10(3):128-130.
- [28] Frolich L, Hoyer S. Etiologic and pathogenetic heterogeneity of Alzheimer's disease[J]. Nervenarzt,2002,73(5):422-427.
- [29] Szekeley CA, Thorne JE, Zandi PP, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review[J]. Neuroepidemiology,2004,23(4):159-169.
- [30] 李楠,王建平,李建章.褪黑素用于阿尔茨海默病治疗的机制[J].中国实用神经疾病杂志,2006,9(2):49-50.
- [31] 白振忠,靳国恩,芦殿香,等.藏药七十味珍珠丸对老年痴呆模型大鼠学习记忆和超氧化物歧化酶、丙二醛的影响[J].青海医学院学报,2011,32(1):29-31.
- [32] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A Controlled Trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's Disease[J]. N Engl J Med,1997,336(17):1216.
- [33] 谷海刚,龙大宏,宋存先,等.神经生长因子缓释微球植入后阿尔茨海默病模型鼠基底前脑神经生长因子受体阳性神经元的变化[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(3):461-465.
- [34] Boada M, Ortiz P, Anaya F, et al. Amyloid-targeted therapeutics in Alzheimer's disease: use of human albumin in plasma exchange as a novel approach for Abeta mobilization[J]. Drug News Perspect,2009,22(6):3252391.
- [35] Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial[J]. Neurology,2005,64(9):1553-62.
- [36] 郑爽,董莹,冯志强,等.阿尔茨海默病的治疗现状[J].中国老年保健医学,2011,9(1):42-45.

(2013-08-19 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第112页)

- [26] Mei M, Ruan JQ, Wu WJ, et al. In vitro pharmacokinetic characterization of mulberoside A, the main polyhydroxylated stilbene in mulberry (*Morus alba* L.), and its bacterial metabolite oxyresveratrol in traditional oral use[J]. J Agric Food Chem,2012,60(9):2299-2308.
- [27] Tian X, Yang X, Wang K, et al. The efflux of flavonoids morin, isorhamnetin-3-O-rutinoside and diosmetin-7-O-beta-D-xylopyranosyl-(1-6)-beta-D-glucopyranoside in the human intestinal cell line Caco-2[J]. Pharm Res,2006,23(8):1721-1728.
- [28] Tian XJ, Yang XW, Yang X, et al. Studies of intestinal permeability of 36 flavonoids using Caco-2 cell monolayer model[J]. Int J Pharm,2009,367(1-2):58-64.
- [29] Pathak SM, Udupa N. Pre-clinical evidence of enhanced oral bioavailability of the P-glycoprotein substrate talinolol in combination with morin[J]. Biopharm Drug Dispos,2010,31(2-3):202-214.
- [30] Schutte ME, Freidig AP, van de Sandt JJ, et al. An in vitro and in silico study on the flavonoid-mediated modulation of the transport of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) through Caco-2 monolayers[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2006,217(2):204-215.
- [31] Hsiu SL, Tsao CW, Tsai YC, et al. Determinations of morin, quercetin and their conjugate metabolites in serum[J]. Biol Pharm Bull,2001,24(8):967-969.
- [32] Chen Y, Xie S, Chen S, et al. Glucuronidation of flavonoids by recombinant UGT1A3 and UGT1A9[J]. Biochem Pharmacol,2008,76(3):416-425.

(2013-06-24 收稿 责任编辑:王明)