

DOI:10.16305/j.1007-1334.2024.2309114

# 基于“浊邪害清”理论探讨阿尔茨海默病中医药研究策略

丁敏芮<sup>1</sup>, 张梦雪<sup>1</sup>, 安红梅<sup>2</sup>

1. 上海中医药大学附属龙华医院脑病科(上海 200032); 2. 上海中医药大学附属龙华医院科技处(上海 200032)

**【摘要】** 基于“浊邪害清”理论探讨阿尔茨海默病中医药研究策略。认为“浊邪害清”为该病中后期病情加重的核心病机, 提出肾精亏虚为发病之基, 痰瘀浊邪阻窍为发病的关键环节。结合临床研究及中药药理研究, 认为补虚祛浊为其基本治则, 提出在补肾生髓的基础上, 配伍化痰开窍、活血祛瘀等核心治法。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 浊邪害清; 病因病机; 中医药疗法

## Discussion on Chinese medicine research strategies of Alzheimer's disease based on theory of "turbid evils invading the clear orifice"

DING Minrui<sup>1</sup>, ZHANG Mengxue<sup>1</sup>, AN Hongmei<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Department of Science & Technology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

**Abstract:** The research strategy of traditional Chinese medicine in Alzheimer's disease (AD) is discussed based on the theory of "turbid evils invading the clear orifice". It is believed that "turbid evils invading the clear orifice" is the core mechanism for the aggravation of the disease in the middle and late stages. It is proposed that deficiency of kidney essence is the basis of pathogenesis, and phlegm and stasis evils obstruction of the orifice is the key link of pathogenesis. Combined with clinical research and Chinese medicine pharmacology research, it is believed that tonifying deficiency and dispelling turbidity is the basic rule of treatment, and it is proposed that on the basis of tonifying the kidney and generating the marrow, the core treatments such as resolving phlegm and opening orifice, activating blood circulation and dispelling blood stasis should be combined.

**Keywords:** Alzheimer's disease; turbid evils invading the clear orifice; etiology and pathogenesis; traditional Chinese medicine therapy

阿尔茨海默病(AD)是一种与年龄相关的进行性神经退行性疾病, 常见于老年人, 其发生发展经历了由主观认知下降(SCD)、轻度认知障碍(MCI)发展至AD的3个阶段。随着老龄化日益严重, 其发病率和病死率正大幅增长, 给社会和家庭带来沉重负担。现阶段, AD的西医治疗以胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-门冬氨酸受体拮抗剂为主, 但长期用药的毒副作用较大, 患者生活质量较差。中药治疗更为安全, 且中药含有多种活性成分, 可同时作用于多个靶点, 发挥协同干预AD

的作用<sup>[1-2]</sup>。目前中药防治AD已积累了大量临床实践经验<sup>[3]</sup>。因此, 有必要探究从中医角度防治AD的思路与途径。

本课题组从“浊邪害清”角度着手, 探讨AD的病因病机, 将其与现代发病机制相关联; 并以补虚祛浊为基本治则对AD治法展开阐述, 探索中医补虚祛浊论治AD的科学内涵, 以期为中医辨治AD及中药研究提供新思路。

### 1 “浊邪害清”理论内涵及扩展

1.1 “浊邪害清”之原义 “浊邪害清”一词, 首见于叶天士《温热论》, 即“湿与温合, 蒸郁而蒙蔽于上, 清窍为之壅塞, 浊邪害清也”, 其本义为温热夹湿、蒙蔽清窍的病症。“浊邪”其原义为“湿与温合”之湿热邪气; “清”指九窍中的上窍(如面部目、耳、口、鼻等), “害清”是指湿热邪气“蒸郁而蒙蔽于上”, 因其浑秽黏腻之性, 导致

[基金项目] 上海市科委医学创新研究项目(21Y11920900); 上海市教委上海市医院中药制剂产业转化协同创新中心项目(2093)

[作者简介] 丁敏芮, 女, 博士研究生, 主要从事中医脑病的临床与基础研究工作

[通信作者] 安红梅, 主任医师, 教授, 博士研究生导师; E-mail: lhsoatp@163.com

“清窍为之壅塞”。

1.2 “浊邪害清”之新蕴 随着“浊邪害清”理论的不不断发展,现代医家对浊邪之义作出进一步阐释。何伟<sup>[4]</sup>认为,浊邪泛指多类由于失去正常生理功能、运行失机或病理产物壅塞于体内,而导致具有混浊黏滞胶着性质的致病因素或病理产物,并认为浊邪主要分为痰浊、秽浊、瘀浊、血浊、脉浊等。

此外,后世对“清”的阐释亦不只拘泥于目、耳、口、鼻等头面部的上窍,认为清窍还应包括大脑。脑窍居人身之高巅,《临证指南医案》述其“头形象天,义不受浊”,当属清空之窍;李时珍《本草纲目》谓“脑为元神之府”;《医述》云“脑髓纯者灵,杂者钝”。可见脑窍其性清灵,所以神识机敏灵动,当归于清窍的范畴。

## 2 从“浊邪害清”论 AD 发病机制

AD 属于中医学“呆病”“善忘”“健忘”等范畴,“浊邪害清”理论为 AD 发病机制的探讨提供了新视角。兹从以下几方面进行论述。

2.1 发病基础:肾精亏虚 本课题组前期探讨了 AD 发展过程中 SCD、MCI、AD 阶段患者证候变化规律。各组间中医证候分布情况比较可见,SCD、MCI 和 AD 阶段最主要的证候均为肾精亏虚证;此外 MCI 组和 AD 组患者肾精亏虚证候积分均较 SCD 组有所增加;疾病危险因素二元 logistic 回归分析结果可见,肾精亏虚患者 SCD 的风险增加。<sup>[5]</sup>此外,一项关于 AD 的大样本人群证候研究指出,肾虚贯穿 AD 整个进程<sup>[6]</sup>。这些结果均表明了 AD 发病与肾精亏虚密切相关。

试用中医理论阐释,盖因 AD 病位在脑,其正常运转依赖于脑髓充养,而脑髓充养的根本在于肾。肾藏精,主骨生髓,上通于脑。肾精充足,髓海得养,智慧出焉。《医学心悟》有云“肾主智,肾虚则智不足,故喜忘其前言”,可见肾精虚损,生髓不足,脑髓渐空,则神机失用,渐致痴呆。此外,现代医学影像学发现,SCD、MCI 和 AD 患者的海马区、颞叶等其他皮质区域存在着不同程度的神经元数量或体积减小以及脑局部萎缩现象<sup>[7-9]</sup>。这是肾精不足、髓海空虚的直接证据。

流行病学研究<sup>[10]</sup>表明,年龄增长是 SCD、MCI 和 AD 患病率升高的共同主要决定因素。AD 集中发病于 65 岁以上的老年人群<sup>[11]</sup>,可见衰老与 AD 发病存在密切关联,脑衰老是导致 AD 的重要危险因素。《素问·阴阳应象大论》云:“肾主骨生髓。”《医林改错》言:“高年无记性者,脑髓渐空。”可见随着老年人年龄的增长,肾精逐渐亏虚,致使髓海渐空,此时大脑虚不受邪,易于为外邪所侵,则促使 AD 的发生。

除衰老因素外,遗传变异因素在 AD 发病中起到了至关重要的作用。经过多次大规模全基因组关联研究

和全基因组关联 Meta 分析发现,载脂蛋白 E(APOE) $\epsilon 4$  等位基因是晚发型 AD 患者和普通人群最大的致病风险基因<sup>[12]</sup>,APOE  $\epsilon 4$  携带者表现出更高的 AD 病理学风险,并易于进展到更严重的疾病阶段<sup>[10]</sup>。APOE 是大脑中一种关键的脂质转运蛋白,对大脑内胆固醇的合成和输送具有关键作用。目前在人类群体中发现了 APOE 存在 3 个主要等位基因—— $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$  和  $\epsilon 4$ ,它们对 AD 的患病风险和发病年龄显示出很强的基因型影响。 $\epsilon 4$  等位基因的携带者患 AD 的风险增加,而  $\epsilon 2$  等位基因的携带者受到保护, $\epsilon 3$  则是中性的<sup>[13]</sup>。此外,家族性阿尔茨海默病(FAD)是一种罕见的常染色体显性遗传病,其发病年龄早,目前已被证实由淀粉样前体蛋白(APP)基因、早老素 1(PSEN1)基因或早老素 2(PSEN2)基因的突变引起<sup>[14]</sup>。PSEN1 和 PSEN2 是  $\gamma$ -分泌酶复合物的的重要组成部分,可切割 APP 以影响  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )加工,使得 A $\beta$  致病性聚集,触发一系列级联反应,导致 AD 的发生<sup>[15]</sup>。

遗传变异与肾精密切相关。肾乃先天之本,藏先天之精,而为人身之初始,可以主基因<sup>[16]</sup>。若遗传变异有缺陷,带有致病基因,则可见先天之精有亏损,AD 的患病率得以明显提升。

综上,从中医证候分布研究、中医理论阐释、现代医学研究 3 方面均证实了肾精亏虚为 AD 发病基础,与 AD 的发生发展存在密切联系。

2.2 发病关键:痰瘀浊邪阻窍,神机失用 本课题组研究发现,SCD 阶段以虚证为主,主要表现为肾精亏虚和气血亏虚,痰、瘀等浊邪较轻;MCI 阶段痰、瘀浊邪内生,胶结为患,病情渐重;AD 阶段浊邪更加明显,酿生浊毒,损伤脑窍。可见肾精亏虚乃发病之基础,然而随着病情进展,虚证逐渐为实证所掩盖,此时浊邪成为疾病的关键病理因素,AD 各阶段出现了由虚转实、渐趋于实证为主的证候本质。<sup>[5]</sup>由此,我们提出,“浊邪害清”是 AD 发展过程中的重要病机,其证候呈现“肾虚→痰浊→瘀浊→浊毒”的虚实演变规律,浊邪是 AD 中后期病情加重的核心病机。

《素问·刺法论》云:“正气存内,邪不可干。”《素问·评热病论》云:“邪之所凑,其气必虚。”脑属清空之窍,为髓海真气所聚。其有赖于肾精上奉于脑,化生脑髓以产生充足的真气,脑之元气(元神)存内,此时邪气不易侵入。然而一旦肾精亏虚,肾乃“先天之本”,肾精不足则其气化乏源,随病情发展可累及其他脏腑,导致脏腑气虚及气化不足,气机滞涩不利,津血运行障碍,生成痰浊、瘀血等病理产物,浊邪乃生。同时,浊为阴邪,易于凝滞,由于肾精不足以充养脑髓,浊邪乃得乘隙而入,胶着沉积在此,蒙蔽清窍,造成患者认知功能明显下降。浊凝则为痰,浊滞则为瘀,浊邪致病尤以痰浊、

痰浊为要。正如《辨证录·呆病门》所述：“痰积于脑中，盘踞于心外，使神明不清而成呆病。”可见痰浊之邪易扰乱气机，病邪随气周流，上蒙清窍，使神机失用，渐生呆病。《伤寒说意》指出：“凡有久痰之血，则令人善忘。”说明痰浊滞涩脉道，痹阻脑窍，亦可加重认知功能的衰退。

此外，一项针对 AD 临床连续谱系的研究<sup>[17]</sup>指出，随着时间推移，MCI 和 SCD 患者的整体认知能力下降，整体 A $\beta$  负荷增加。另有一项针对健康老龄人群和极轻度 AD 患者的临床病理学研究<sup>[18]</sup>表明，与正常衰老的大脑变化相比，AD 最早症状阶段和 AD 临床前阶段的大脑变化存在广泛的 A $\beta$  沉积，这提示了 A $\beta$  积聚可能是 AD 的起始事件。

结合上述研究，可见肾精亏虚是 AD 发病基础，而浊邪阻窍是 AD 病情加重的关键环节，在促进疾病发展方面发挥了重要作用。

现代研究<sup>[19]</sup>表明，AD 发病机制复杂，目前主要集中在 A $\beta$  假说和 Tau 蛋白假说。痰瘀浊邪在体内相互影响、交相混合，并随着气血流动运行至头部，因其浑浊沉重的性质，留滞于大脑中掌管认知学习能力的关键区域，导致出现记忆减退、视空间障碍、语言障碍、执行功能障碍和精神行为异常等症状。如 A $\beta$  生成和有效清除之间的平衡被打破时，促使 A $\beta$  聚集成错误折叠的组装体，并沉积在大脑中，导致神经传递改变、大脑网络损害和随后的神经退行性病变，引起 AD 患者的认知和行为能力下降。同时，大脑中的 Tau 蛋白由于过度磷酸化导致其与微管蛋白的聚合能力丧失，大量游离在胞质中的 Tau 蛋白相互作用，聚合形成不溶性的直丝和双股螺旋细丝，最终导致神经原纤维缠结的生成与异常积累，从而引起突触功能受损，造成细胞功能障碍<sup>[20]</sup>。

当浊邪之 A $\beta$  斑块和神经原纤维缠结持续积累胶着于大脑，可导致小胶质细胞持续激活，不断释放大促炎性细胞因子和毒性产物，包括活性氧、一氧化氮和细胞因子等，诱发慢性神经炎症，造成大脑损伤。此外，这种神经炎症亦可加剧 A $\beta$  负担、促进 Tau 蛋白磷酸化，又进一步加重了 AD 的发展<sup>[21]</sup>。现代中医学者<sup>[22]</sup>指出，浊邪致病具有缠绵难愈性、暗耗性、隐匿性、弥散性、易阻性等特点，神经炎症因浊邪独有的病理特征而有其独特的表现。一方面，慢性神经炎症在 AD 的发病过程中较为突出，但由于大脑存在血脑屏障等多种原因，目前治疗药物难以有效地对其进行干预，此为缠绵难愈性；大脑中，肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  等炎症因子的长期刺激可导致神经元的持续损伤，此为暗耗性；早期的慢性炎症反应少有明显症状而难以被发现，且现代研究指出 AD 症状前病程可达数年至数十

年，此为隐匿性等。<sup>[23]</sup>

此外，随着现代人嗜食肥甘厚味、烟酒嗜好等问题的日益凸显，脾胃受损，运化失常，气血升降周流受损，更导致了浊邪的异常累积。浊邪氤氲，伏于脉道之中，逐渐积聚而有形，则血的质地开始稠厚，运行不畅，导致管腔狭窄甚至闭塞，此为痰浊痹阻；痰湿胶着于脉道，久之痰浊壅盛，则脂质开始沉积，形成粥样斑块，亦可导致血管受损。这些血管风险因素，可引起脑血管损伤和微梗死，导致血脑屏障功能受损和慢性脑灌注不足。久而久之则扰乱了支持神经元网络活动的基本大分子输送，致使神经元和神经胶质细胞损伤及死亡，并最终导致神经退行性病变<sup>[24]</sup>。本课题组采用功能性近红外光谱 (fNIRS) 探索 AD 各阶段患者的大脑前额叶脑功能连接性差异的相关研究证实，各组患者的平均氧合血红蛋白 ( $\Delta$ HbO<sub>2</sub>) 浓度在左前额叶背外侧皮层从 SCD 组→MCI 组→AD 组逐渐下降<sup>[5]</sup>，且 AD 各阶段患者的前额叶功能连接强度在多个脑区间有不同程度的降低<sup>[25]</sup>。随着脑血流量的降低，大脑神经血管耦合功能下降，不仅导致必需养分向神经元的输送受到影响，还损害了脑组织对神经毒性代谢产物和蛋白的生理性清除功能。这可能是加速 A $\beta$  斑块沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化的重要病理机制。

由此可见，浊邪是 AD 中后期加重的关键因素。痰瘀浊邪蓄积，导致大脑中 A $\beta$  斑块和神经原纤维缠结沉积、慢性神经炎症、血管功能障碍等一系列病理改变的出现，阻碍大脑的正常运转，最终表现为 AD 的进展。

综上，通过切入“浊邪害清”理论进一步拓展，我们认为，“浊邪害清”为 AD 的核心病机，其中肾精亏虚为发病之基，痰瘀浊邪阻窍为病情加重的关键环节。AD 是一种涉及多种病理变化的慢性复杂性疾病，其发病机制假说多元化，应从中医理论角度重新审视 AD 的发病机制，整体、系统地探究不同机制假说之间的关联，从而为 AD 的中医药治疗提供一定借鉴。

### 3 “浊邪害清”理论指导下 AD 的中医药治疗

基于上述“浊邪害清”的核心病机，我们提出 AD 治疗当以补虚祛浊为先，并行进一步探索。目前，中医学者围绕补虚祛浊、辨证论治、随症加减等基本原则，在临床上开展了大量中医药防治 AD 的研究。如本课题组认为，肾精亏虚为 AD 发病之本，痰瘀浊邪阻窍为其关键环节，故以“补肾生髓、活血化痰、醒脑开窍”为治法，创制地黄益智方，通过临床研究确立了该方疗效。顾超等<sup>[26]</sup>通过研究表明，地黄益智方可提高 AD 患者的整体认知功能，提高其日常生活能力，改善临床症状。刘宁等<sup>[27]</sup>研究发现，益肾化浊汤可有效提高患者认知能力，改善临床证候。李玲等<sup>[28]</sup>主张以补肾活血、益气

化痰开窍为治法,应用脑灵汤治疗痰浊瘀阻型 AD 患者,并通过随机对照试验(RCT)研究证实,脑灵汤可改善患者认知功能和日常行为能力。

3.1 补肾生髓为本 正虚邪实为 AD 发病根本,且有证候研究指出,肾虚证候贯穿 AD 整个进程<sup>[6]</sup>,故防治 AD 应以补肾生髓为第一要务。《体仁汇编》云:“肾受精气故神生焉,传曰聚精会神此也。”可见临床调治脑功能应以补益肾精为要,肾精充足,则脑髓得养,神机始用。临证常应用熟地黄、山茱萸、何首乌、益智仁、枸杞子等滋肾益精之品。诸多研究表明,补肾中药可提高 AD 患者的认知能力,如一项 Meta 分析<sup>[29]</sup>结果显示,补肾填髓方药联合多奈哌齐治疗在改善 AD 患者临床症状方面疗效确切,且疗效明显优于单独西药治疗。

本课题组创制的地黄益智方以益肾填精为本,设熟地黄和山茱萸为方中之君药。有研究发现,熟地黄、山茱萸药对在应用补肾复方治疗 AD 的用药规律中表现为关联度最强的药对<sup>[30]</sup>。熟地黄性平,气味纯净,《本草从新》述其可“滋肾水,封填骨髓,利血脉,补益真阴,聪耳明目,黑发乌须”,具有益精填髓、滋阴补血之功;山茱萸起补益肝肾、固涩收敛之效。

现代药理学研究亦证实了补肾生髓治法对于防治 AD 的有效性。例如调心补肾方能够改善 PS1/PS2 双敲除 AD 小鼠的记忆缺陷<sup>[31]</sup>,六味地黄丸补肾填精法治疗可提高 AD 小鼠海马神经元自噬水平、保护海马神经元细胞等<sup>[32]</sup>。此外,山茱萸新苷<sup>[33]</sup>、山茱萸环烯醚萜苷<sup>[34]</sup>、五味子多糖<sup>[35]</sup>、二苯乙烯苷<sup>[36]</sup>、枸杞提取物<sup>[37]</sup>等补肾药物的有效成分可通过抑制 A $\beta$  沉积、减少细胞凋亡、减轻氧化应激、调节神经递质、抑制线粒体损伤、调控自噬、缓解神经炎症等途径,提高 AD 动物模型的认知功能,证实了上述治法及相关中药具有防治 AD 的作用。

3.2 化痰祛瘀为要 痰、瘀浊邪蕴结于里,当遵“客者除之”(《素问·至真要大论》)治则,以祛痰瘀浊邪为要,邪去则正安。临证多使用丹参、地龙、川芎等活血化瘀之品,及石菖蒲、远志等化痰药物,以蠲除浊邪、通利脑窍,髓养神安,呆病乃治。

在本课题组自拟地黄益智方中,丹参、石菖蒲活血祛瘀、化痰开窍,共为臣药,可助君药在补虚绝其源的同时,兼顾蠲浊清其标。其中丹参色赤走血,凡血病凝滞者无不治之,善于活血化瘀、祛瘀生新,正与 AD 痰浊致病的重要病机相应。《滇南本草》述其可“补心定志,安神宁心,治健忘怔忡,惊悸不寐”。《日华子本草》补充丹参具有“养神定志,通利关脉”之效。石菖蒲味辛气清,味辛则利窍,气清则通神,清代吴鞠通《温病条辨》述其“芳香化秽浊而利诸窍”,具有开窍豁痰、醒神益智之效。此外,丹参-石菖蒲药对亦常用于现代中医药防

治 AD,疗效明显<sup>[38-40]</sup>。

研究<sup>[41]</sup>显示,丹参酮 II A 可通过调节人磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)/糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )信号通路,抑制 Tau 蛋白过度磷酸化,改善 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠的记忆障碍及认知缺陷。此外,Ding 等<sup>[42]</sup>发现,丹参酮 II A 亦可抑制晚期糖基化终末产物受体(RAGE)/核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,减少促炎性细胞因子生成,调控神经炎症,从而发挥抗 AD 作用。一项 Meta 分析<sup>[43]</sup>显示, $\beta$ -细辛脑作为石菖蒲的主要成分,显著改善了 AD 大鼠和小鼠的学习能力和记忆力。并可通过多种信号通路发挥神经保护作用,例如靶向 PTEN 诱导假定激酶 1(PINK1)/PARK2 基因编码蛋白(Parkin)、NF- $\kappa$ B、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II)/环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)/B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)、PI3K/AKT、核因子-E2 相关因子 2(Nrf2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等通路,从而调控自噬、减轻氧化应激、抑制神经炎症、恢复线粒体功能、减少神经元凋亡、抑制 A $\beta$  异常积累,达到改善认知功能的目的<sup>[44-48]</sup>。由此可见,化痰祛瘀治法确能干预 AD。

3.3 补虚祛浊为核心 基于“浊邪害清”的核心病机,临证干预 AD 应结合补虚与祛浊两大治法,协同发挥中药治疗多靶点、多层次、多途径的优势。即在益肾填髓固本的同时,兼以芳香开窍化浊、燥湿化痰运浊、活血化瘀祛浊、升清降浊等蠲除浊邪之法,攻补兼施,标本同治,共奏补肾生髓、化痰祛瘀、开窍醒神益智之功。

例如,本课题组创制的地黄益智方,应用君药熟地黄、山茱萸补肾生髓。熟地黄补肾益精,以长脑中之髓;其中肾水非得酸不能生,故配以味酸性温之山茱萸佐熟地黄补肾之力;山茱萸本酸涩剂也,直入于肾,得熟地黄之甘温,配合相宜,则肾精乃生。臣药丹参、石菖蒲活血祛瘀、化痰开窍,其中丹参善治血分,可去滞生新,亦有养神定志之效;石菖蒲辛温,能荡涤邪秽、利气通窍,且其具清芬之气,可助人振奋精神,使耳目聪明、思维清晰。并投以佐药龟甲胶滋阴潜阳,茯神安神魄、养精神,配伍使药益智仁敛摄脾肾,藏纳归源。诸药合用,将补虚与祛浊相结合,施以补肾生髓、活血化瘀、醒脑开窍,从而更为系统地防治 AD。结合文献<sup>[26,28,49-50]</sup>,我们发现,包括地黄益智方在内的中医补肾化痰祛瘀法治疗 AD 的疗效明显,以补虚祛浊为核心的 AD 治则治法值得进一步推广应用。

为了进一步加深对地黄益智方整体复方作用机制的阐释,本课题组结合网络药理学方法,分别探究了君药熟地黄、山茱萸和臣药丹参、石菖蒲作用于 AD 的有效成分及其关键靶点和关键通路。我们发现,君药熟地黄、山茱萸的关键化合物毛蕊花糖苷和熊果酸可通

过调控 AKT/mTOR 信号通路,协同保护神经元免受过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)诱导的损伤作用<sup>[51]</sup>;臣药丹参、石菖蒲的关键化合物芹菜素可通过调控 AKT/NF-κB 信号通路,抑制神经炎症,发挥抗 AD 作用,为基于整体复方有效成分的配伍研究进行了有益的探索。

#### 4 小结

本课题组结合“浊邪害清”理论与现代研究,认为肾精亏虚为 AD 发病之本,痰瘀浊邪阻窍乃 AD 中后期进展的关键环节,提出临床防治 AD 应重视补虚祛浊,兼顾补肾生髓与化痰祛瘀,使之虚实相合、标本同治。目前,以补虚祛浊治法为核心的复方,其疗效及作用机制已得到部分验证,然而尚缺乏对组方内涵的深入阐释。这提示学者应进一步揭示复方组方的科学内涵,探析组分之间配伍的作用机制及意义,从而更好地说明整体复方作用的科学性和系统性,有益于促进中医药现代化。

#### 参考文献:

- [ 1 ] ZHANG Y, LIN C, ZHANG L, et al. Cognitive improvement during treatment for mild Alzheimer's disease with a Chinese herbal formula: A randomized controlled trial[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130353.
- [ 2 ] YANG Y, LIU J, FANG J, et al. Effect and safety of huannaoyi yong formula in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blinded, donepezil-controlled trial [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(8): 574-581.
- [ 3 ] 刘长宁,张立娟,侯朝如,等. 中成药治疗阿尔茨海默病的网状 Meta 分析[J]. 中草药, 2022, 53(19): 6123-6138.
- [ 4 ] 何伟. 构建中医浊邪理论体系框架的初步探讨[J]. 中医杂志, 2015, 56(21): 1801-1803.
- [ 5 ] 张梦雪,曲彦洁,李倩,等. 阿尔茨海默病患者证候演变规律及 fNIRS 脑血流动力学特征研究[J]. 中医杂志, 2024, 65(6): 600-608.
- [ 6 ] 时晶,滕羽鸥,魏明清,等. 基于认知分级的阿尔茨海默病证候演变规律[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(12): 1038-1042.
- [ 7 ] PRICE J L, KO A I, WADE M J, et al. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2001, 58(9): 1395-1402.
- [ 8 ] DU C, DANG M, CHEN K, et al. Divergent brain regional atrophy and associated fiber disruption in amnesic and non-amnesic MCI[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 199.
- [ 9 ] THOMAS K R, BANGEN K J, WEIGAND A J, et al. Objective subtle cognitive difficulties predict future amyloid accumulation and neurodegeneration[J]. Neurology, 2020, 94(4): e397-e406.
- [ 10 ] GUSTAVSSON A, NORTON N, FAST T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum[J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(2): 658-670.
- [ 11 ] GUERREIRO R, BRAS J. The age factor in Alzheimer's disease[J]. Genome Med, 2015, 7(1): 106.
- [ 12 ] SERRANO-POZO A, DAS S, HYMAN B T. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(1): 68-80.
- [ 13 ] KIM G, GITLER A D. APOE told me put my fat in the bag and nobody gets hurt[J]. Cell, 2022, 185(13): 2201-2203.
- [ 14 ] BLENNOW K, DE LEON M J, ZETTERBERG H. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2006, 368(9533): 387-403.
- [ 15 ] LIU Y, YU J, WANG H, et al. APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(2): 127-134.
- [ 16 ] 孙洁,李秋芬,周安方. “肾为先天之本”考辨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(7): 506-507.
- [ 17 ] KUHN E, PERROTIN A, LA JOIE R, et al. Association of the informant-reported memory decline with cognitive and brain deterioration through the alzheimer clinical continuum[J]. Neurology, 2023, 100(24): e2545-e2546.
- [ 18 ] MORRIS J C. Is Alzheimer's disease inevitable with age? [J]. J Clin Invest, 1999, 104(9): 1171-1173.
- [ 19 ] ZHANG Y, CHEN H, LI R, et al. Amyloid β-based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 248.
- [ 20 ] CONGDON E E, SIGURDSSON E M. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(7): 399-415.
- [ 21 ] WANG C, ZONG S, CUI X, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1117172.
- [ 22 ] 胡芳,沈金峰,邓鹏,等. 基于中医的“浊”与核因子-κB 探讨动脉粥样硬化的病机[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2421-2423.
- [ 23 ] SNYDER P J, KAHLE-WROBLESKI K, BRANNAN S, et al. Assessing cognition and function in Alzheimer's disease clinical trials: Do we have the right tools? [J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(6): 853-860.
- [ 24 ] SOLIS E, HASCUP K N, HASCUP E R. Alzheimer's disease: The link between Amyloid-β and neurovascular dysfunction[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 76(4): 1179-1198.
- [ 25 ] ZHANG M, QU Y, LI Q, et al. Correlation between prefrontal functional connectivity and the degree of cognitive impairment in Alzheimer's disease: A functional near-infrared spectroscopy study [J]. J Alzheimers Dis, 2024, 98(4): 1287-1300.
- [ 26 ] 顾超,袁灿兴,沈婷,等. 地黄益智方联合盐酸多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病患者 50 例临床观察[J]. 中医杂志, 2014, 55(6): 482-485.
- [ 27 ] 刘宁,周丽华. 中西医结合治疗阿尔茨海默病肾虚痰阻证临床观察[J]. 光明中医, 2021, 36(10): 1676-1678.
- [ 28 ] 李玲,呼兴华,王凌. 基于肾虚痰瘀阻络病机探讨脑灵汤对轻、中度老年性痴呆患者的临床疗效[J]. 中医药学报, 2021, 49(4): 42-46.
- [ 29 ] 宋克立,李润民,刘源香. 补肾填髓中药联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的 Meta 分析[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(8): 2005-2008.
- [ 30 ] 李玥,安红梅. 补肾中药及其复方防治阿尔茨海默病用药规律及其配伍特点的文献研究[J]. 现代临床医学, 2021, 47(1): 53-56.
- [ 31 ] 卢志园,王葆青,赵晨怡,等. 调心补肾方改善阿尔茨海默病小鼠前额皮质突触缺失和 tau 蛋白过度磷酸化的作用研究[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(9): 76-81, 88.
- [ 32 ] 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.
- [ 33 ] WANG Z, LIAN W, HE J, et al. Cornuside ameliorates cognitive impairments in scopolamine induced AD mice: Involvement of

- neurotransmitter and oxidative stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115252.
- [34] YANG C, ZHENG C, LUO Y, et al. Cornel iridoid glycoside and its effective component regulate ATPase Vps4A/JNK to alleviate autophagy deficit with autophagosome accumulation [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(6): 1599-1615.
- [35] XU M, YAN T, FAN K, et al. Polysaccharide of *Schisandra Chinensis* Fructus ameliorates cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 354-365.
- [36] GAO D, HAO J, LI B, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates neuroinflammation for Alzheimer's disease via cGAS-STING [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175809.
- [37] MENG J, LV Z, GUO M, et al. A *Lycium barbarum* extract inhibits  $\beta$ -amyloid toxicity by activating the antioxidant system and mtUPR in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease [J]. *FASEB J*, 2022, 36(2): 1-13.
- [38] 袁敏皎, 袁捷, 韩祖成. 中医药治疗阿尔茨海默病的用药组方规律文献研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(18): 2020-2025.
- [39] 杜晨旭, 杨帆, 杨承芝. 补肾化痰祛瘀复方治疗阿尔茨海默病用药规律研究 [J]. *现代中医药*, 2017, 37(4): 85-88, 91.
- [40] 钟达源, 李兰, 蒋成婷, 等. 基于数据挖掘研究现代医家治疗阿尔茨海默病的用药规律 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(18): 131-135.
- [41] PENG X, CHEN L, WANG Z, et al. Tanshinone IIa regulates glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -related signaling pathway and ameliorates memory impairment in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174772.
- [42] DING B, LIN C, LIU Q, et al. Tanshinone IIa attenuates neuroinflammation via inhibiting RAGE/NF- $\kappa$ B signaling pathway in vivo and in vitro [J]. *J Neuroinflamm*, 2020, 17(1): 302.
- [43] DU X, CAO Y, YANG J, et al. Preclinical evidence and possible mechanisms of  $\beta$ -asarone for rats and mice with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 956746.
- [44] HAN Y, WANG N, KANG J, et al.  $\beta$ -Asarone improves learning and memory in A $\beta$ 1-42-induced Alzheimer's disease rats by regulating PINK1-Parkin-mediated mitophagy [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(7): 1109-1117.
- [45] 何滢, 何嘉娜, 付俊, 等.  $\beta$ -细辛醚对 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 诱导星形胶质细胞活化所致 PC12 细胞损伤的保护作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(7): 1282-1288.
- [46] WEI G, CHEN Y, CHEN D F, et al.  $\beta$ -Asarone inhibits neuronal apoptosis via the CaMK II/CREB/Bcl-2 signaling pathway in an *in vitro* model and A $\beta$ PP/PS1 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(3): 863-880.
- [47] MENG M, ZHANG L, AI D, et al.  $\beta$ -Asarone ameliorates  $\beta$ -Amyloid-Induced neurotoxicity in PC12 Cells by activating P13K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659955.
- [48] XUE Z, GUO Y, ZHANG S, et al. Beta-asarone attenuates amyloid beta-induced autophagy via Akt/mTOR pathway in PC12 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741: 195-204.
- [49] 朱敬滨, 陈凌. 补肾益智方加减联合常规西药治疗阿尔茨海默病临床研究 [J]. *新中医*, 2023, 55(5): 95-98.
- [50] 陈璐, 陈民, 刘兆崇. 补肾祛痰化瘀复方治疗肾虚痰瘀型老年痴呆临床观察 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(7): 190-191.
- [51] QU Y, DING M, GU C, et al. Acteoside and ursolic acid synergistically protects H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced neurotoxicity by regulation of AKT/mTOR signalling: from network pharmacology to experimental validation [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1751-1761.

编辑:张立艳

收稿日期:2023-09-21

(上接第 57 页)

- [56] 湖北省药品监督管理局. 湖北省中药饮片炮制规范(2018年版) [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2019: 36-38.
- [57] 四川省食品药品监督管理局. 四川省中药饮片炮制规范(2015年版) [M]. 成都:四川科学技术出版社, 2016: 149-150.
- [58] 天津市市场和质量管理委员会. 天津市中药饮片炮制规范(2018年版) [M]. 天津:天津市市场和质量管理委员会, 2019: 61.
- [59] 浙江省食品药品监督管理局. 浙江省中药炮制规范(2015年版) [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2016: 123.
- [60] 黄元御. 长沙药解 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2016: 130.
- [61] 邹澍. 本经疏证 [M]. 上海:上海卫生出版社, 1957: 144-145.
- [62] 唐慎微. 证类本草 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011: 230-232.
- [63] 皇甫嵩. 本草发明 [M]. 北京:学苑出版社, 2011: 71.
- [64] 薛己. 本草约言 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2015: 19.
- [65] 张景岳. 本草正 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2017: 44.
- [66] 吴钢. 类经证治本草 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2016: 26.
- [67] 徐大椿. 神农本草经百种录 [M]. 北京:学苑出版社, 2011: 115-116.
- [68] 吕山. 施今墨对药 [M]. 北京:人民军医出版社, 1996.
- [69] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 郑州:河南科学技术出版社, 2017: 54.
- [70] 周静. 救荒本草彩色药图 [M]. 贵阳:贵州科学技术出版社, 2017: 157-158.

编辑:杨铁舜

收稿日期:2023-09-17