

从肾虚痰瘀论治阿尔茨海默病伴高同型半胱氨酸血症临床观察^{*}

赵婷婷¹, 方媛¹, 葛显应¹, 陈怀珍^{2△}

(1. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230038; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031)

摘要: **目的** 观察从肾虚痰瘀论治阿尔茨海默病伴高同型半胱氨酸血症临床疗效。**方法** 将 60 例患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组在一般治疗基础上采用补肾化痰祛瘀法治疗, 比较两组患者 MMSE 评分、血浆同型半胱氨酸(HCY)程度及中医证候积分的变化。**结果** 与治疗前对比, 治疗组和对照组治疗后的 MMSE 分值均有所增加, 且治疗组高于对照组($P<0.05$); 治疗后两组 HCY 程度均较治疗前降低($P<0.05$), 治疗组水平低于对照组($P<0.05$); 治疗后两组中医证候积分均较治疗前降低, 且治疗组低于对照组($P<0.05$)。**结论** 从肾虚痰瘀治疗阿尔茨海默病伴高同型半胱氨酸血症可提高其 MMSE 评分值、改善认知功能, 减轻血浆同型半胱氨酸程度和改善中医证候。

关键词: 阿尔茨海默病; 高同型半胱氨酸血症; 肾虚痰瘀

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)03-0037-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.03.009

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种痴呆中最常见的神经系统退行性疾病。其病因目前尚未确定, 探讨其复杂的发病机制成为近年的热点。近年来研究发现, 机体血浆同型半胱氨酸(Homocysteine, HCY)水平升高与 AD 的发生发展有密切相关性, 其可能作用机制已得到阐述^[1], 早期发现和预防、治疗阿尔茨海默病伴高同型半胱氨酸血症可改善患者的生存质量和预后。中医药治疗该病取得了肯定的疗效, 安徽中医药大学第一附属医院脑病中心在长期治疗该病过程中, 采用补肾化痰祛瘀法治疗阿尔茨海默病合并同型半胱氨酸血症具有一定的经验和疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014 年 10 月—2016 年 5 月于安徽中医药大学第一附属医院脑病中心就诊的阿尔茨海默病合并高同型半胱氨酸血症 60 例患者。其中, 男性 27 例, 女性 33 例; 年龄 62~81 岁, 平均(73.7±3.8)岁; 病程 1~15 年, 平均病程 8 年。随机分为对照组和治疗组(服用补肾化痰祛瘀制剂); 两组一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

符合 2011 年美国国立老年研究所和阿尔茨海默协会进行修订的 AD 诊断标准(NIA-AA 诊断标准)^[2]; 满足高同型半胱氨酸血症(HHCY)诊断标准: 正常空腹状态下, Hcy 血浆浓度为 5~15μmol/L (通常指总 Hcy 浓度), 高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHCY)诊断标准^[3]分别为: 轻度 15~30μmol/L, 中度 30~100μmol/L, 重度>100μmol/L; 中医证候诊断标准: 参照田金洲等^[4]制定的血管性痴呆中医辨证量表(SDSVD)中证属肾精亏虚、痰浊阻窍、瘀血阻络证, 各个证候满分均为 30 分, ≥7 分为该证候诊断建立, ≥7~14 分为轻度, ≥15~22 分为中度, ≥23~30 分为重度。

1.3 纳入标准

入组前 3 个月未使用过叶酸、维生素 B₆、B₁₂ 及抗精神病药; 经过简易精神状态量表(MMSE)筛查符合文盲组≤19 分, 小学组≤22 分, 初中及以上组≤26 分。

1.4 排除标准

存在严重精神行为异常、或者不能配合者; 伴有严重的心、肝、肾等疾病患者; 有出血倾向患者; ④未

^{*} 基金项目: 国家中医药管理局重点学科(201232)

收稿日期: 2017-05-17

作者简介: 赵婷婷(1989-), 女, 安徽太和人, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治脑血管病。

△通信作者: 陈怀珍, E-mail: chhz2000@163.com

按规定用药或资料不全影响疗效判断者；⑤正在参加其他临床试验者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组采用常规的药物治(盐酸多奈哌齐 5mg/片,每晚睡前 2 片);治疗组在常规治疗基础上,加入具有补肾化痰祛瘀功效的黄蒲通窍胶囊(安徽中医药大学第一附属医院药剂科制备,批准文号为皖药制字 Z20080006),每日 3 次,每次 2 粒口服;治疗疗程为 1 个月。

2.2 观察指标

观察 2 组治疗前后 MMSE 分值变化;观察 2 组治疗前后 HCY 程度的变化;观察 2 组患者治疗前后中医证候积分的变化。

2.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;率的比较应用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义, $P > 0.05$ 无统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 HCY 值比较

结果显示,治疗前,两组 HCY 值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 HCY 值均较治疗前降低($P < 0.05$);两组间比较,治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 HCY 程度对照($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	治疗前	治疗后
治疗组	21.32±7.62	15.23±3.59 ^{①②}
对照组	21.11±15.99	20.43±12.43 ^①

注:与同组治疗前比较,^① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^② $P < 0.05$

3.2 两组患者治疗前后中医的证候积分比较

结果显示,治疗前,两组中医证候积分对照,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,治疗组的中医证候积分较治疗前减低,对照组变化不明显($P > 0.05$);两组间比较发现,治疗组明显低于对照组,有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后中医证候积分对照($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后
治疗组	15.16±3.17	9.26±1.80 ^{①②}
对照组	15.20±2.51	14.60±2.53

注:与治疗前比较,^① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^② $P < 0.05$ 。

义($P < 0.05$)。见表 2。

3.3 两组患者治疗前后 MMSE 分值比较

结果显示,与治疗前比较,治疗组和对照组治疗后的 MMSE 分值均有所增加,有统计学意义($P < 0.05$);两组间比较发现治疗组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 MMSE 分值对照($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后
治疗组	19.50±2.38	20.50±2.70 ^{①②}
对照组	19.47±1.88	20.34±2.69 ^①

注:与治疗前比较,^① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^② $P < 0.05$ 。

4 讨论

阿尔茨海默病是一种与年龄相关的、以进行性发展和起病隐匿为特点的神经系统退行性疾病。简易精神状态检查(MMSE)是目前 AD 患者最常用的综合认知功能评估量表,也是痴呆患者早期筛查的工具^[5]。年龄是 AD 的众多危险因素中最重要的因素。中医理论认为,人的衰老是由于肾精亏虚导致的,而在衰老的过程中肾精亏虚又可致脑髓供养不足,致使痴呆证候如呆证、傻证、愚证、笨证的出现。《医学心悟》云:“肾主智,肾虚则智不足。”可见,肾精亏虚,脑髓减退是 AD 的基本病理机制。崔德芝等^[6]通过对文献和现代流行病学的研究,提出肾亏是老年性痴呆发病的病理基础。另外,中医有“老人多瘀”的说法,唐容川《血证论》云:“又凡心有瘀血,亦令健忘。”“血在上则浊蔽而不明矣。凡失血家猝得健忘者,每有瘀血。”阐述了血瘀是导致 AD 的一个重要因素。同时,老年痴呆等神志疾病常因老年机体衰退,肾阳不足,蒸腾气化无权以至水湿内停,积聚成痰,痰瘀交阻,蒙蔽清窍所致。《丹溪心法·痰》云:“痰迷心窍。”“痰在膈间,使人癫狂或健忘。”亦有“痰势最盛,呆气最深”之说,指出了痰的多少与痴呆的严重程度密切相关。综上所述,肾虚痰瘀可贯穿阿尔茨海默病始终。

现代医学研究也逐步证实肾虚痰瘀与阿尔茨海默病合并高同型半胱氨酸血症的发生密切相关。李卫丽等^[7]认为,HCY 浓度升高源于先天禀赋不足、后天精微物质的缺乏,高半胱氨酸血症中医病机可归于“痰浊”“血瘀”范畴。HCY 是一种反映血管损伤的氨基酸,血浆中 HCY 升高后,易使血小板存活时间缩短,血小板的黏附性和聚集性增加,易形成血栓,说明其与血瘀证的关系密切^[8]。已有研究结果显示高

水平 Hcy 可以通过增强过氧化应激,减少 NO 的合成等机制损伤内皮细胞,而内皮细胞损伤和功能异常是动脉粥样硬化、血栓形成的始动环节,并与其发生、发展及其病情轻重密切相关,内皮细胞功能和活性物质检测可作为心脑血管疾病的直接评价指标,高水平 Hcy 亦可通过增强环氧化物水解酶表达而减弱环氧花生四烯酸对内皮细胞的保护功能^[9-12]。内皮细胞的损伤可使血液处于高黏、高凝状态,此致病机理与痰浊、瘀血一致,这也与近年来部分学者提出的神经血管假说相符,认为 β -淀粉样蛋白(A β)作为 AD 典型病理特征之一,被认为是导致 AD 的原因,A β 已成为 AD 主要治疗靶点^[13],其产生和降解的失衡是 AD 病理过程发生的关键。有学者通过检索近 30 年生物医学期刊有关中医治疗血管性痴呆的处方,对其进行聚类分析发现菖蒲、川芎、黄芪、何首乌、远志、丹参、当归、枸杞子、郁金、水蛭、淫羊藿等为常用药物。由此反映出该病肾虚血瘀痰阻的病机本质^[14]。我院多年来针对 AD 肾虚痰瘀病机,研制出具有补肾化痰祛瘀功效的黄蒲通窍胶囊,在临床治疗中取得一定的疗效。

黄蒲通窍胶囊有石菖蒲、盐制益智仁、制何首乌、川芎、大黄、人参组成,主要功效是益气补肾、豁痰化瘀。主治肾气亏虚、痰浊上蒙及瘀血内阻型痴呆,诸药合用,使虚得以补,髓得以充,瘀得以散,痰得以消,毒得以解,窍得以开,瘀血、痰浊、腑实、邪毒得消,邪去正安,立意明确,遣药精当。方中人参具有大补元气、固脱、生津、安神和益智的功效,具《神农本草经》中记载,其中人参具有“主补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目,开心益治。久服,轻身延年”的功效。现代药学研究表明,人参含有多种活性物质^[15],而人参皂苷^[16]是主要的有效成分。如彭彬^[17]研究得出人参皂苷 Rg1 有延缓神经干细胞衰老的作用及机制。大黄具有攻积导滞、泻火凉血、活血祛瘀、清热化湿等多种功效。《神农本草》:“荡涤肠胃、推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏”。现代研究表明大黄醇提物可降低实验性高血脂大白鼠的血脂,能降低三酰甘油、低密度脂蛋白、血清总胆固醇、极低密度脂蛋白及过氧化脂质水平,从而有减缓动脉粥样硬化、延缓衰老的作用^[18]。石菖蒲具有开窍豁痰、醒神益智、聪耳明目、化湿开胃的功效,《本经适源》谓之可“开心孔,通九窍,明耳目,出声音,总取辛

温利窍之力”。在治疗老年痴呆的 132 首复方共使用的 150 味药材中,石菖蒲的使用频次最高^[19]。研究报道石菖蒲化学成分中 β -细辛醚(β -asarone)可以减少血管内皮和皮质的神经细胞损伤^[20];并在神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 细胞中,通过抑制 A β 诱导的 ASK1-MKK7-JNK 信号通路,从而减少细胞凋亡^[21]。益智仁有温脾止泻、摄涎、固精缩尿等功效。现代研究发现,益智仁中含有黄酮类、萜类、二苯庚烷类等化学成分,具有神经保护、提高学习记忆、抗氧化、抗肿瘤、抗衰老、抗炎、强心等作用^[22-23]。川芎味辛,秉升散之性,能上行头目,《证类本草》谓之:“主中风入脑、头痛”,具有行气活血之功效。现代药理研究其中有效成分川芎嗪近年来被广泛应用于脑血管疾病治疗,具有抗凝血、扩张血管、抗氧化及改善微循环等作用^[24];目前,研究证实川芎提取液对血管具有保护作用,是抗氧化活性部位^[25]。郁金具有活血止痛、行气解郁、清心凉血、利胆退黄等功效,吴尤娇等^[26]研究发现,毛郁金乙醇提取物可降低大鼠血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白的含量,提高血清高密度脂蛋白含量,具有明显的降血脂作用。

在既往临床试验研究发现黄蒲通窍胶囊具有明显改善血管性认知功能障碍患者智能积分(ADAS-cog)并且能够提高血管性痴呆患者的血清生长抑素、精氨酸加压素水平,降低血清中 NO、NOS 的含量;动物实验研究表明,黄蒲通窍胶囊能够上调脑缺血后 c-fos 表达,下调脑组织核因子- κ (BNF- κ B)的表达,产生脑保护和抑制神经细胞凋亡的作用,通过 Fas 信号通路抑制神经细胞凋亡而起到改善记忆和认知功能的作用^[27-28]。研究发现补肾填髓中药能促进神经元细胞能量代谢和利用,激活内源性神经营养因子,促进神经元存活与再生^[29],合以化痰祛瘀制剂以达标本兼治之效。

本研究发现,黄蒲通窍胶囊从肾虚痰瘀论治出发可改善阿尔茨海默病合并高同型半胱氨酸血症患者的认知功能,降低 HCY 水平和中医证候积分。表明补肾化痰祛瘀治疗法对阿尔茨海默病合并高同型半胱氨酸血症患者有效。

参考文献:

- [1] 胡迪. 血浆同型半胱氨酸测定与老年痴呆患者相关性研究[J]. 当代临床医刊, 2017, 30(1): 2815-2817.
- [2] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The di-

- agnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7 (3): 263-269.
- [3] Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease [J]. *Annu Rev Nutr*, 1992, 12: 297-298.
- [4] 田金洲, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. *中国老年学杂志*, 2002, 22 (5): 329-331.
- [5] Rosness TA, Haugen PK, Passant U, et al. Frontotemporal dementia: a clinically complex diagnosis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23 (8): 837-842.
- [6] 崔德芝, 张恭新, 朱振铎. 老年性痴呆的中医理论探讨[J]. *山东中医杂志*, 2006, 25 (10): 655-657.
- [7] 李卫丽, 景光光, 陈孝银. 高同型半胱氨酸血症的中医病因病机探讨[J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33 (4): 412-413.
- [8] 王皓, 张静生. 高同型半胱氨酸血症的病机与辨证[J]. *新中医*, 2007, 39 (12): 91-92.
- [9] Signorello MG, Segantin A, Passalacqua M, et al. Homocysteine decreases platelet NO level via protein kinase C activation [J]. *Nitric Oxide*, 2009, 20 (2): 104-113.
- [10] Zhang D, Xie X, Chen Y, et al. Homocysteine upregulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (6): 808-817.
- [11] Bao XM, Wu CF, Lu GP. Atorvastatin inhibits homocysteine-induced dysfunction and apoptosis in endothelial progenitor cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31 (4): 476-484.
- [12] Bogdanski P, Miller - Kasprzak E, Pupek - Musialik D, et al. Plasma total homocysteine is a determinant of carotid intima-media thickness and circulating endothelial progenitor cells in patients with newly diagnosed hypertension [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50 (6): 1107-1113.
- [13] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8 (6): 595-608.
- [14] 马宏博, 彭敏, 司国民. 基于聚类分析的血管性痴呆中医用药分析[J]. *中国中医急症*, 2012, 21 (4): 588-589.
- [15] 张彩, 史磊. 人参化学成分和药理作用研究进展[J]. *食品与药品*, 2016, 18 (4): 300-304.
- [16] 林彦萍, 张美萍, 王康宇, 等. 人参皂苷生物合成研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41 (23): 4292-4302.
- [17] 彭彬. 人参皂苷 Rg1 延缓神经干细胞衰老作用及机理研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [18] 李莹莹, 于世家. 大黄醇提物对糖尿病肥胖大鼠 IR 及 FFA 等影响的研究 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2008, 4 (1): 40-41.
- [19] 胡增晓, 黄晏, 刘港, 等. 中药复方治疗老年痴呆的用药规律分析 [J]. *中药药理与临床*, 2012, 28 (5): 252-256.
- [20] Fu SY, Fang RM, Fang GL, et al. Effects of beta-asarone on expression of FOS and GAD65 in cortex of epileptic rat induced by penicillin [J]. *Zhong Yao Cai*, 2008, 31 (1): 79-81.
- [21] Zou DJ, Wang G, Liu JC, et al. Beta-asarone attenuates beta-amyloid-induced apoptosis through the inhibition of the activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 in SH-SY5Y cells [J]. *Pharmazie*, 2011, 66 (1): 44-51.
- [22] 陈萍, 王培培, 焦泽沼, 等. 益智仁的化学成分及药理活性研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28 (4): 617-623.
- [23] 谢彬彬, 侯蕾, 郭宝林, 等. 中药益智正丁醇萃取部位的化学成分研究 [J]. *药学学报*, 2014, 49 (11): 1569-1573.
- [24] 杨立娟. 川芎的药理作用研究进展 [J]. *黑龙江医药*, 2010, 23 (4): 599-600.
- [25] 李玉亮, 彭洁, 梁欣, 等. 川芎提取物的多模型体系抗氧化活性测定 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2011, 23 (2): 87-92.
- [26] 吴尤娇, 黄敏桃, 黄云峰, 等. 毛郁金乙醇提取物降血脂作用研究[J]. *广西科学*, 2015, 22 (2): 130-134.
- [27] 刘妮, 谢道俊, 曹仕健, 等. 黄蒲通窍胶囊对拟血管性痴呆大鼠神经细胞 c-fos、c-jun 蛋白表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8 (9): 1096-1098.
- [28] 钟宏丽, 谢道俊, 何静, 等. 黄蒲通窍胶囊对血管性痴呆患者血清 NO、NOS 的影响及疗效评价[J]. *中医药临床杂志*, 2010, 22 (11): 983-984.
- [29] 周如倩, 林水淼, 王健, 等. 中医调心方、补肾方改善阿尔茨海默病认知功能的临床研究 [J]. *现代康复*, 2001, 5 (6): 46-47.

(编辑:徐建平)