

中、藏药对阿尔兹海默病干预的研究进展

刘文增¹, 朱爱琴^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院老年医学研究所, 青海 西宁

收稿日期: 2022年7月8日; 录用日期: 2022年8月3日; 发布日期: 2022年8月10日

摘要

阿尔茨海默病(AD)是一种不可逆转的神经退行性疾病,是老年人痴呆最常见的病因,约占所有痴呆比例的80%,临床表现为两个或多个认知领域(记忆力、语言、执行力和视觉空间功能、人格和行为)的进行性下降。当下尚无可以根治AD的药物。而传统中、藏药在防治AD上具有显著的优势。近年来,越来越多的国内外中、藏药干预AD发病机制的研究显示其主要通过抑制 β -淀粉样蛋白聚集及Tau蛋白过度磷酸化、抑制氧化应激反应及清除自由基、改善胆碱能系统学说等方面,来保护神经元,可以有效地延缓和抑制AD的发生发展。本文将传统中、藏药及复方制剂干预AD的研究进展做一综述。

关键词

痴呆, 阿尔茨海默病, 传统中药, 藏药, β -淀粉样蛋白

Research Progress of Chinese and Tibetan Medicine on Alzheimer's Disease Intervention

Wenzeng Liu¹, Aiqin Zhu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai Provincial People's Hospital Institute of Geriatrics, Xining Qinghai

Received: Jul. 8th, 2022; accepted: Aug. 3rd, 2022; published: Aug. 10th, 2022

Abstract

Alzheimer's disease (AD), an irreversible neurodegenerative disease, is the most common cause of
*通讯作者。

dementia in the elderly, accounting for about 80% of all dementias, with clinical manifestations in two or more cognitive domains (memory, language, executive and visuospatial function, personality and behavior) progressive decline. There are currently no drugs that can cure AD. Traditional Chinese and Tibetan medicines have significant advantages in the prevention and treatment of AD. In recent years, more and more domestic and foreign studies on the intervention of Chinese and Tibetan medicine on the pathogenesis of AD have shown that it mainly inhibits β -amyloid protein aggregation and Tau protein hyperphosphorylation, inhibits oxidative stress response, scavenges free radicals, improves biliary Alkaline system theory and other aspects, to protect neurons, can effectively delay and inhibit the occurrence and development of AD. This article reviews the research progress of traditional Chinese and Tibetan medicines and compound preparations in AD intervention.

Keywords

Dementia, Alzheimer's Disease, Traditional Chinese Medicine, Tibetan Medicine, β -Amyloid

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)主要是指两个或多个认知领域(记忆力、语言、执行力和视觉空间功能、人格和行为)的进行性下降,导致丧失使用日常工具和日常活动的的能力。AD 占有痴呆比例的 80% [1]。根据贾建平 2020 年最新的一项横断面研究显示中国 60 岁及以上痴呆症患者总体患病率为 6.0%,为 1507 万人[2]。老年痴呆遗传风险不是最大的,患有中风、糖尿病、心肌梗死人群患痴呆症的可能性是遗传风险高的人的三倍以上。老年痴呆的危害主要表现为:早期表现为,近事记忆减退,常将日常所做的事和常用的一些物品遗忘,严重影响日常生活,同时也给患者家属造成负担。随着病情发展,出现远期记忆减退;部分患者出现视空间障碍,外出后找不到回家的路。面对生疏和复杂的事物容易出现疲乏、焦虑和消极情绪,还会出现人格方面的障碍,如不爱清洁、不修边幅、暴躁、易怒、自私多疑。

后期有较明显的行为和精神异常,与外界逐渐丧失接触能力。四肢出现强直或屈曲瘫痪,常并发全身系统的疾病的症状,比如说压疮以及全身性的衰竭症状,最终因并发症而死亡。AD 的病因尚不明确,发病机制复杂,目前主要有三种学说: β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积,胆碱能神经元损失和过度磷酸化的 Tau 蛋白。目前治疗 AD 并无特效药,目前西医治疗 AD 主要有多奈哌齐、盐酸美金刚,但不良反应多,而靶向治疗仍处于探索阶段。中医防治认知功能减退有着悠久的历史。随着科学技术的进步,藏药的开发利用进入科学新阶段。据报道,一些藏药对老年病及认知功能障碍有较好的疗效。现就中、藏药治疗 AD 的最新研究进展展开讨论。

2. 西药在阿尔茨海默病治疗中的作用

目前在治疗 AD 方面,西药仍然是主力,多奈哌齐是目前应用最广泛的治疗 AD 的药物。跨国合作的临床研究显示多奈哌齐能够使轻中度认知障碍患者的认知能力得到提高以及改善日常生活能力(activities of daily living, ADL)、对认知能力有更大的改善作用[3]。除 Ach 外,乙酰胆碱能神经元异常也会导致 AD 的发生,美金刚则是胆碱能抑制剂,一般经常缓解中重度痴呆的症状[4]。目前迫切需要开发以疾病修饰疗法为目标预防或延缓疾病发作、减缓疾病进展或减轻阿尔茨海默病症状的治疗方法。2021

年6月7日, FDA批准新药阿杜卡努单抗(aducanumab)上市, 研究显示该药能够清除脑内 $A\beta$ 蛋白的沉积, 能够缓解病情的进展, 两项三期临床实验结果显示: MCI和轻度阿尔茨海默症患者的CDR-SB评分均值降低了22% (0.39分) [5], 这是20年来FDA批准的第一个治疗AD的新药。因本文主要综述中藏药, 所以只简述西药的几个种类, 其他不再详述。

3. 中药在阿尔茨海默病治疗中的作用

中药是我国以中国古代哲学思想为基础发展起来的, 流行3000余年的一种具有共性观念的广泛医疗实践。中医认为“脑为髓海, 肾藏精生髓”。进一步说明肾精生津生髓, 包括脑髓、脊髓、骨髓。肾精不足时, 脑髓的生成耗竭, 出现痴呆、肌强直、运动障碍等多种症状。我国王永炎院士提出: 元气亏损导致气血留滞而导致痴呆。故认为虚气留滞、肾精不足、痰瘀阻滞是AD的重要中医病机。据此, AD临床治疗从中医角度出发, 以“活血化瘀”、“补益肾精”、“化痰”为治疗AD的基本原则。主要分为中药单体与复方制剂,

3.1. 单体

单体主要有: 丹参、银杏叶、三七、红花、川穹、葛根、山楂、姜黄等等。1) 丹参主要含有丹参酮类以及三萜类等其他成分。丹参酮IIA在防治AD方面有不错的效果。研究发现丹参酮IIA可以抑制 $A\beta$ 的形成与沉积, 抑制Tau蛋白过磷酸化反应[6]。2) 银杏(Ginkgo biloba extraction, GBE)主要是从银杏叶中提取, 其有效成分主要是黄酮类, 其可降低 $A\beta$ 毒性保护神经细胞, 提高两种特殊酶在清除氧自由基时的活性, 提高记忆认知能力, 达到抗AD的效果[7]。3) 被李时珍成为“金不换”的三七具有活血化瘀等功效。三七常用于跌打损伤和各类内外出血症, 可抗血栓形成, 保护血管细胞, 促进微循环, 减少神经细胞的凋亡。李爱东等的实验显示三七总皂苷通过上调去整合素-金属酶表达, 上调过氧化物酶体增殖物激活受体, 清楚氧自由基、tau蛋白以及减轻炎症反应, 同时, 三七皂苷可以有效降低 $A\beta$ 的毒性作用从而更好地保护神经细胞, 抑制神经细胞凋亡从而达到增强AD实验动物的学习与记忆能力[8]。4) 红花有活血通经, 去瘀止痛的功效。实验结果证明红花中的红花黄色素(SY)可以通过细胞激活和炎症信号通路减轻 β 淀粉样蛋白诱导的阿尔茨海默病大鼠学习和记忆障碍。SY能增强痴呆大鼠的空间学习记忆能力, 降低空间学习记忆的含量iNOS、IL-1 β 、IL-6和TNF- α 抑制胶质细胞的激活[9]。

3.2. 复方制剂

中药复方制剂有很多, 诸如复方丹参片、通络救脑口服液、补阳还五汤、黄芪三仙汤、天芪益智颗粒、五脏温阳化痰汤、益智汤等等。1) 复方丹参片由丹参、三七、冰片等中药制成。张为等探讨了复方丹参片和多奈哌齐同时使用在治疗AD时所产生的治疗效果及其作用方式。在实验过程中, 对实验中AD患者的血清检测及不良反应进行检测, 同时对他们的心理状态和认知能力等各个方面进行仔细的观察和详细的记录。从而起到防治AD的作用[10]。2) 通络救脑复方由三七、栀子配伍而成, 已成功地对血管性痴呆患者进行了I期临床试验[11]。通络救脑复方对脑缺血后神经元具有一定的保护作用, 抑制炎症反应, 提高痴呆大鼠的记忆能力, 提高 $A\beta$ 1-4损伤的脑血管内皮细胞的活力。3) 补阳还五汤是我国清朝时期王清仁的方剂具有活血化瘀、补气通络等作用。在改善心肌缺血、修复神经损伤方面经常使用, 临床用于治疗脑血管、神经系统疾病。董晓红等[12]、于修芳等[13]观察补阳还五汤对AD治疗的可能机制, 可以得到结论: 补阳还五汤能显著降低AD小鼠海马炎症因子的表达, 提高其学习能力。4) 黄芪三仙汤有补肾益气、活血通络的功效。AD患者脑内大都具有免疫炎症反应的现象, 因此具有抗炎作用的药物可以起到延缓和缓解AD病情的效果。周志昆等[14]进行的实验结果表明, 黄芪三仙汤可以调节细胞的免疫

功能,抑制 $A\beta$ 导致的严重的免疫炎症反应。5) 天芪益智颗粒以益气活血法为组方原则,具有益气解毒、益智醒脑之功效。研究显示红芪水提物具有抗炎、抗氧化、保护神经细胞损伤、抗衰老等作用[15]。

通常很多治疗痴呆的药物多由多种药方组成经验方。例如,治疗痴呆的配方为芪附饮,由人参、熟地黄、白芷(当归)、酸枣仁(大枣)、甘草、远志组成,是世界上治疗痴呆的最早一副药方,目前仍用于 AD [16]。此外,在中国还有使用六味地黄丸、养心汤、天麻钩藤饮治疗 AD。同时,大量的中药,包括橡子、远志、人参、苍术、甘草、黄芪、半夏、姜黄、丹参、酸枣仁、熟地、枸杞子、肉桂、黄药子、木耳等,新的研究发现他们均有改善认知功能的作用。其中,远志是中医治疗记忆力减退最常用的中药之一。远志能够提高大鼠的记忆能力,促进在体海马长时程增强作用[17]。近年来,科学家已经从草药中分离出许多活性成分,如石杉碱甲,其本质是一种可逆性的乙酰胆碱酯酶抑制剂,其次,石杉碱甲具有抗氧自由基的作用,其可以有效抑制中枢神经系统中氧化自由基的产生,同时具有一定的抗氧化作用,减轻氧化自由基对于神经元胞体的毒性反应,维护神经细胞的完整性,从而有效改善中枢神经功能。继而缓解 AD 和神经退行性综合征,副作用比常规药物少[18]。

基于中药治疗的荟萃分析和临床试验表明,中药预防性治疗 AD 有效,可改善患者的认知功能、改善日常生活和延缓认知功能下降。中药在多靶点调控方面,可能比单靶点拮抗剂更有优势。中草药的毒性相对较小,易于穿过血脑屏障,并且具有生物可利用性,可发挥多种协同效应[19]。它们作为 α -、 β -和 γ -分泌酶的调节剂, $A\beta$ 聚集和乙酰胆碱酯酶活性的抑制剂, $A\beta$ 诱导的神经元细胞毒性和炎症的抑制剂,并调节脑内 NO 含量[20] [21] [22]。

4. 藏药在阿尔茨海默病治疗中的作用

几千年来,藏药逐渐被公认为是一种“神秘”的药物。藏药有效性正在逐步得到承认,许多发达国家对藏药也有着浓厚的兴趣,在一些疾病没有特效药时,也会尝试使用藏药来应用。比如类风湿关节炎和强直性关节炎,他们发现二十五味驴血丸可以减轻患者的疼痛等[23]。

红景天,在治疗痴呆领域中是一个明星药物,许多人在进入高原之前都会常规备上一盒红景天,如果出现头晕、气促等高原反应,红景天则可以明显改善患者的缺氧症状。其有效成分主要是红景天苷,在《神农本草经》中记录中,能够延缓衰老,补气益智等作用,现代研究显示其有效成分可以通过 NF-KB-INOS_NO 信号转导通路来减轻炎症反应,保护线粒体内膜,还可增加海马乙酰胆碱的含量,提高痴呆模型大鼠的记忆能力[24]。另外一个明星药物然那桑培(Rannasangpei, RNSP),朱爱琴等的基础研究显示 RNSP 可以明显减少 AD 模型大鼠的脑内的淀粉样蛋白的沉积,并且对大鼠有镇静的作用等。藏药 RNSP 具有改善记忆和修复大脑神经元的作用[25]。王丽等对柳茶的研究显示,柳茶可使动物认知状况得到改善。蛋白质组学研究结果显示,经柳茶干预后有多种参与神经元以及神经系统组成的相关蛋白质、糖酵解相关的代谢酶类和细胞骨架蛋白的表达发生了改变,提示该药可能具有多靶点治疗作用,这可能是柳茶治疗阿尔茨海默病的作用机制之一[26]。周雅楠的研究显示旺拉提取物 CE 可以有效改善痴呆小鼠、亚急性衰老小鼠的学习记忆能力[27]。田诗琪[28]等人发现红景天苷能显著增强 AD 大鼠的学习记忆能力,减轻海马神经元的损伤,调节中枢炎症状态,修复海马神经元的病理损伤,其机制可能与改善炎症反应、增强免疫功能有关。

5. 小结

无论是中药还是西药,在抗 AD 的药物路上充满着失败,其原因有诸多因素,AD 的机制尚未研究清楚是主要原因,其次传统药物只是通过单靶点发挥作用,而 AD 的发生发展过程是多靶点多环节的结果。与常规西医相比,中医理论复杂,西方人不易接受。迄今为止,现有文献观察到的中药获益归因于不足

以充分解释治疗与疾病发病机制之间的关联。由于中药治疗往往由几种活性成分组成, 协同促进各成分的活性, 一些实验方法, 如 Western 印迹法或测定单一的酶活性, 往往不足以研究中药治疗的效果。为了解决这个问题, 几个“组学”技术的发展, 包括反转录基因组学、蛋白质组学和代谢组学, 可能提供令人振奋的机会, 系统的角度来研究中药的整体效应[29] [30] [31]。只要有科学的解释可用于验证或完全阐明中药的作用, 西方医学可能会从数百年以来关于 AD 的中药知识中获益[32]。藏药对于 AD 的研究相对于中药来说研究较少, 但存在的问题与中药一样, 且还有其自身特有的缺点。

综上所述, 目前中、藏药临床研究缺乏一个完整的前瞻性、多中心的同步临床试验, 建立一套完整的神经心理学检查, 标准的血液实验室检查, 例如脑脊液中 $a\beta$ 肽的浓度、APOE 基因学的检查等; 以及完备的影像学检查, 如 PET/CT, 可以深入了解脑代谢, 具有很大的临床应用价值。同时完善病人随访, 建立起统一标准的数据库。提高更多中、藏药的临床应用。

基金项目

国家重点研发计划资助(2018YFC1315203)。

参考文献

- [1] Crous-Bou, M., Minguillon, C., Gramunt, N., *et al.* (2017) Alzheimer's Disease Prevention: From Risk Factors to Early Intervention. *Alzheimer's Research & Therapy*, **9**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>
- [2] Jia, L., Du, Y., Chu, L., *et al.* (2020) Prevalence, Risk Factors, and Management of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults Aged 60 Years or Older in China: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Public Health*, **5**, e661-e671. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7)
- [3] Schneider, L., Thomas, R., Hendrix, S., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Edonepic Maleate for Patients with Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **76**, 1330-1339. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1868>
- [4] Kitamura, S., Nakamura, Y., Homma, A., *et al.* (2014) Tolerability and Efficacy of the Long-Term Administration of Memantine Hydrochloride (Mema^{ry}®) in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi Japanese Journal of Geriatrics*, **51**, 74-84. <https://doi.org/10.3143/geriatrics.51.74>
- [5] Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., *et al.* (2017) Addendum: The Antibody Aducanumab Reduces A β Plaques in Alzheimer's Disease. *Nature*, **546**, 564. <https://doi.org/10.1038/nature22809>
- [6] 李筱筱, 武雪玲, 张凯, 等. 丹参酮 II A 对阿尔兹海默病防治作用的研究进展[J]. 生命科学研究, 2017, 21(1): 59-63.
- [7] 庞伟, 周琛, 陈艳. 多奈哌齐联合红景天治疗阿尔茨海默病临床疗效评价[J]. 中国医药科学, 2017, 7(7): 59-61.
- [8] 李爱东, 陈建良, 夏军, 等. 三七总皂昔治疗阿尔茨海默病的多中心随机对照临床研究[J]. 老年医学与保健, 2019, 25(4): 501-505.
- [9] Shi, X., Zhang, H., Zhou, Z., *et al.* (2018) Effects of Safflower Yellow on Beta-Amyloid Deposition and Activation of Astrocytes in the Brain of APP/PS1 Transgenic Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapy*, **98**, 553-565. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.099>
- [10] 张为, 胡才友, 吕渊, 等. 复方丹参片联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(25): 37-40.
- [11] Hua, Q., Qing, X., Li, P., *et al.* (2010) Brain Microvascular Endothelial Cells Mediate Neuroprotective Effects on Ischemia/Reperfusion Neurons. *Journal of Ethnopharmacology*, **129**, 306-313. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.03.024>
- [12] 董晓红, 贾佩华, 张正一, 等. 补阳还五汤对 AD 模型小鼠血脑屏障及 MMP-2、MMP-9 的影响[J]. 中医学报, 2020, 48(12): 12-16.
- [13] 于修芳, 雷霞, 曹玲, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠海马凋亡因子及学习记忆能力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3): 109-113.
- [14] 周志昆, 曾红兵, 陈超. 黄芪三仙汤通过海马神经肽 Y 调节细胞免疫功能的实验研究[J]. 安徽中医学院学报, 2005, 24(4): 37-39.
- [15] 杨林, 谭玉玲. 中药红芪研究现状[J]. 中外医疗, 2010, 29(5): 120-121.

- [16] Lin, Z., Gu, J., Xiu, J., *et al.* (2012) Traditional Chinese Medicine for Senile Dementia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2012**, Article ID: 692621. <https://doi.org/10.1155/2012/692621>
- [17] Liu, P., Kong, M., Yuan, S., *et al.* (2014) History and Experience: A Survey of Traditional Chinese Medicine Treatment for Alzheimer's Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2014**, Article ID: 642128. <https://doi.org/10.1155/2014/642128>
- [18] Li, J., Wu, H., Zhou, R., *et al.* (2008) Huperzine A for Alzheimer's Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 2, CD005592. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005592.pub2>
- [19] Su, Y., Wang, Q., Wang, C., *et al.* (2014) The Treatment of Alzheimer's Disease Using Chinese Medicinal Plants: From Disease Models to Potential Clinical Applications. *Journal of Ethnopharmacology*, **152**, 403-423. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.12.053>
- [20] Cheung, T.S., Song, T.H., Ng, T.B., *et al.* (2015) Therapeutic Effects of Herbal Chemicals in Traditional Chinese Medicine on Alzheimer's Disease. *Current Medicinal Chemistry*, **22**, 2392-2403. <https://doi.org/10.2174/0929867322666150520095509>
- [21] Gao, J., Inagaki, Y., Li, X., *et al.* (2013) Research Progress on Natural Products from Traditional Chinese Medicine in Treatment of Alzheimer's Disease. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **7**, 46-57.
- [22] Gao, J., Inagaki, Y. and Liu, Y. (2013) Research Progress on Flavonoids Isolated from Traditional Chinese Medicine in Treatment of Alzheimer's Disease. *Intractable & Rare Diseases Research*, **2**, 3-10. <https://doi.org/10.5582/irdr.2013.v2.1.3>
- [23] Pan, H.-D., Xiao, Y., Wang, W.-Y., *et al.* (2019) Traditional Chinese Medicine as a Treatment for Rheumatoid Arthritis: From Empirical Practice to Evidence-Based Therapy. *Engineering*, **5**, 895-906. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2019.01.018>
- [24] Nabavi, S.F., Braidy, N., Orhan, I.E., *et al.* (2016) *Rhodiola rosea* L. and Alzheimer's Disease: From Farm to Pharmacy. *Phytotherapy Research*, **30**, 532-539. <https://doi.org/10.1002/ptr.5569>
- [25] Shi, J.M., He, X., Lian, H.J., *et al.* (2015) Tibetan Medicine "RNSP" in Treatment of Alzheimer Disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 19874-19880.
- [26] 王丽. 藏药柳茶提取物对阿尔茨海默病大鼠治疗效应的观察及作用机制的蛋白质组学研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- [27] 周雅楠. 藏药旺拉提取物 CE 对 $A\beta_{25-35}$ 介导的大鼠神经元毒性损伤作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中央民族大学, 2012.
- [28] 田诗琪, 赵慧源, 张帆, 等. 红景天苷对东莨菪碱诱导阿尔茨海默病模型大鼠炎症因子的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(1): 26-30.
- [29] Buriani, A., Garcia-Bermejo, M.L., Bosisio, E., *et al.* (2012) Omic Techniques in Systems Biology Approaches to Traditional Chinese Medicine Research: Present and Future. *Journal of Ethnopharmacology*, **140**, 535-544. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.055>
- [30] Liu, Y., Ai, N., Liao, J., *et al.* (2015) Transcriptomics: A Sword to Cut the Gordian Knot of Traditional Chinese Medicine. *Biomarkers in Medicine*, **9**, 1201-1213. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.91>
- [31] Sulistio, Y.A. and Heese, K. (2015) Proteomics in Traditional Chinese Medicine with an Emphasis on Alzheimer's Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2015**, Article ID: 393510. <https://doi.org/10.1155/2015/393510>
- [32] Xu, Q., Bauer, R., Hendry, B.M., *et al.* (2013) The Quest for Modernisation of Traditional Chinese Medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-132>