doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.21.007

自拟益气通阳活血方治疗阿尔茨海默病的临床研究 *

刘丽娟[1] 任鲜卉[1] 王金香[1] 康 涛[1] 刘永良[2△]

（1 中国人民解放军空军军医大学第一附属医院神经内科 陕西 西安 710032；2 天水市中医医院神经内科 甘肃 天水 741099）

摘要 目的：分析自拟益气通阳活血方治疗阿尔茨海默病的临床效果。**方法：**选取 2020 年 10 月 ~2022 年 4 月于中国人民解放军空军军医大学第一附属医院接受治疗的阿尔茨海默病患者 104 例，依据入院先后顺序编号，按单双号分为对照组（n=52）和研究组（n=52）。对照组进行常规西药治疗，研究组在此基础上进行自拟益气通阳活血方治疗。比较两组临床疗效、治疗前后中医证候积分、日常生活活动能力、认知功能、血清去甲肾上腺素（NE）、多巴胺（DA）、乙酰胆碱转移酶（ChAT）水平、β 淀粉样蛋白前体（APP）、β 淀粉样蛋白 1-42（Aβ1-42）、丙二醛（MDA）、超氧化物歧化酶（SOD）水平，并比较两组安全性。**结果：**治疗后，两组中医证候积分均降低，且研究组显著低于对照组（$P<0.05$）；研究组总有效率为 94.23%，明显高于对照组的 78.85%（$P<0.05$）；治疗后，两组简易智能精神状态检查量表（MMSE）评分与蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评分研究组均高于对照组（$P<0.05$）；治疗后，两组 barthel 指数评分及日常生活能力量表（ADL）评分研究组均显著高于对照组（$P<0.05$）；治疗后，两组 DA、NE、ChAT 水平均升高，且研究组明显高于对照组（$P<0.05$）；治疗后，两组 SOD 水平升高，APP、Aβ1-42、MDA 水平均降低（$P<0.05$），且与对照组相比研究组各指标变化更显著（$P<0.05$）；两组治疗期间的不良反应均较轻微，经对症处理后均缓解，不良反应发生率比较无明显差异（$P>0.05$）。**结论：**自拟益气通阳活血方治疗阿尔茨海默病疗效显著，可降低中医证候积分，提高认知功能，调节 NE、DA、ChAT 水平，抑制 APP、Aβ1-42 水平，提高其日常生活活动能力，且安全性高。

关键词：阿尔茨海默病；益气通阳活血方；认知功能；去甲肾上腺素；多巴胺；乙酰胆碱转移酶；日常生活活动能力

中图分类号：R749.16 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2023)21-4037-05

Clinical Study on the Treatment of Alzheimer's Disease with Self Designed Yiqi Tongyang Huoxue Formula*

LIU Li-juan[1], REN Xian-hui[1], WANG Jin-xiang[1], KANG Tao[1], LIU Yong-liang[2△]

(1 Department of Internal Medicine-Neurology, The First Affiliated Hospital of the Chinese People's Liberation Army Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Department of Internal Medicine-Neurology, Tianshui Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianshui, Gansu, 741099, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the clinical effect of Self designed Yiqi Tongyang Huoxue Formula in the treatment of Alzheimer's disease. **Methods:** A total of 104 patients with Alzheimer's disease who received treatment in The First Affiliated Hospital of the Chinese People's Liberation Army Air Force Military Medical University from October 2020 to April 2022 were selected. According to the order of admission, they were divided into control group (52 cases) and study group (52 cases) according to odd and even numbers. The control group was treated with conventional western medicine, and the study group was treated with Self designed Yiqi Tongyang Huoxue Formula on this basis. The clinical efficacy, traditional Chinese medicine syndrome scores, activities of daily living, cognitive function, serum norepinephrine (NE), dopamine (DA), acetylcholine transferase (ChAT) levels, amyloid beta protein precursor (APP), beta amyloid 1-42 (Aβ1-42), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) levels, and the safety of the two groups was compared before and after treatment. **Results:** After treatment, the traditional Chinese medicine syndrome scores in both groups were decreased, and the research group was significantly lower than the control group ($P<0.05$); the study group's total effective rate was 94.23%, which was significantly higher than that of the control group (78.85%)($P<0.05$). After treatment, the Mini-Mental State Examination (MMSE) score and the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the barthel index score and the ADL score in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of DA, NE and ChAT in the two groups were increased, and the research group was significantly higher than the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of SOD were increased, the levels of APP, Aβ1-42 and MDA in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the changes of each index in the study group were more significant than those in the control group ($P<0.05$). The adverse reactions in the two groups during the treatment were mild, and they were relieved after symp-

* 基金项目：国家重点研发计划项目（2017YFC0907702）

作者简介：刘丽娟（1982-），女，硕士，主治医师，研究方向：神经系统疾病，E-mail: 15102935245@163.com

△ 通讯作者：刘永良（1980-），男，硕士，主治医师，研究方向：神经系统疾病，E-mail: 119276099@qq.com

（收稿日期：2023-06-16 接受日期：2023-07-11）

tomatic treatment, and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups(P>0.05). **Conclusion:** Self designed Yiqi Tongyang Huoxue Formula has significant curative effect in the treatment of Alzheimer's disease. it can effectively reduce traditional Chinese medicine syndrome scores, and improve cognitive function, regulate the levels of NE, DA and ChAT, inhibit the levels of APP and Aβ1-42, enhance their ability to engage in daily activities and high safety.

Key words: Alzheimer's disease; Yiqi Tongyang Huoxue Formula; Cognitive function; Norepinephrine; Dopamine; Acetylcholine transferase; Activities of daily living

Chinese Library Classification(CLC): R749.16 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)21-4037-05

前言

阿尔茨海默病是一种进行性神经退行性病变,发病人群以老年群体为主,其主要特征为记忆力衰退、认知功能障碍、人格行为改变等[1,2]。随着我国人口老龄化进一步加剧,阿尔茨海默病患病人数在近几年急剧增加,严重影响患者的生活质量。目前,阿尔茨海默病的治疗仍然停留在控制症状,延缓海马萎缩进程,改善患者认知功能阶段;且因该病的发病原因复杂,临床治疗阿尔茨海默病的药物并不理想,所以迫切需要寻求新型高效治疗药物[3]。阿尔茨海默病中医认为属于"老年呆病"范畴,其病机为脏腑功能失调,脑府气血逆乱,上犯于脑窍,致脑髓失养,邪毒内生,损伤脑髓,而致神机失用,故中医治疗主张益气通阳活血[4,5]。本研究自拟益气通阳活血方,将其应用于阿尔兹海默病患者的治疗,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象选自 2020 年 10 月 ~2022 年 4 月于中国人民解放军空军军医大学第一附属医院接受治疗的阿尔茨海默病患者。纳入标准:(1)西医符合《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南》[6]中的阿尔茨海默病诊断标准;(2)中医符合《中药新药临床研究指导原则》[7]中肾虚髓减的辨证标准,表现为腰膝酸软、神情呆钝、头晕耳鸣、倦怠嗜卧、面颊潮红、小便失禁;苔薄白,脉沉细弱;(3)无其他脑器质性病变;(4)患者或家属均签署知情同意书。排除标准:(1)存在严重的心、肾、肝功能障碍;(2)无法完成与本研究相关测试者;(3)额颞叶痴呆、路易体痴呆及其他疾病造成的痴呆;(4)妊娠期或哺乳期妇女。本研究共纳入 104 例患者,依据入院先后顺序编号,按单双号分为对照组和研究组。对照组 52 例,男 17 例,女 35 例;病程 3~7 年,平均(5.24± 1.08)年;受教育年限 5~12 年,平均(8.45± 1.39)年;年龄 60~76 岁,平均(68.27± 3.94)岁。研究组 52 例,男 16 例,女 36 例;病程 2~7 年,平均(4.98± 1.26)年;受教育年限 6~10 年,平均(8.03± 2.11)年;年龄 62~75 岁,平均(68.54± 3.30)岁。两组一般资料比较差异不明显(P>0.05),具有可比性。本研究已通过中国人民解放军空军军医大学第一附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

两组患者均给常规康复训练(如认知功能、体能、日常生活能力训练等),在此基础上,对照组给予重酒石酸卡巴拉汀片(万全万特制药江苏有限公司,国药准字 H20203035,规格:1.5 mg(按 $C_{14}H_{22}N_2O_2$ 计)口服治疗,1.5 mg/ 次,2 次 /d,早晚服用,连续用药 4 周。研究组在上述基础上加服自拟自拟益气通阳活血方,组方为:黄芪 30 g,桂枝、党参、当归、川芎、白术、赤芍各 10 g,干姜、甘草各 5 g,丹参 20 g,茯苓 15 g。煎熬 1 h,取汤汁 200 mL,分 2 次早晚温服,连续治疗 4 周。

1.3 指标观察与测定

(1)中医证候积分:依据《中药新临床研究指导原则》[7]评估治疗前及治疗后 4 周患者神情呆钝、头晕耳鸣、倦怠嗜卧、面颊潮红等症状评分,依据主症严重程度计为 3、2、1、0 分,得分越高表示症状越严重。(2)认知功能:治疗前后采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)[8]和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)[9]评价患者认知功能。MoCA 量表其内容包括包括定向力、抽象思维、延迟回忆等,总分值为 30 分,分值越高患者认知功能越好。记忆、复述、书写指令、结构等为 MMSE 量表内容,总分为 30 分,其分值越高说明患者的认知功能越好。(3)日常生活活动能力:以 barthel 指数评估量表[10]和日常生活能力量表(ADL)[11]评价两组治疗前、治疗后 1 个月的日常生活活动能力,barthel 指数量表共包括 10 个项目,依据独立程度,计为 15、10、5、0 分,总计 100 分,得分越高表示患者的日常生活活动能力越强。ADL 量表一共包含 25 个项目,分为躯体生活自理能力及工具性日常生活能力两部分内容,所有条目均按照 4 级评分法计分,共 100 分,得分与日常生活活动能力成正比关系。(4)血清去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、乙酰胆碱转移酶(ChAT)、β 淀粉样蛋白前体(APP)、β 淀粉样蛋白 1-42(Aβ1-42)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平检测:采集患者的清晨静脉血 4 mL(治疗前后),以 2500 r/min 离心 10 min 后取上层血清置于 -80℃ 条件下备测。以酶联免疫吸附法测定 ChAT、NE、DA、Aβ1-42 水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司;采用化学发光免疫分析法测定血清 APP 水平(试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司),采用荧光分光光度法检测 MDA 水平(试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司),以邻苯三酚自氧化法测定 SOD 水平(试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司)。(5)统计治疗期间患者出现的不良反应。

1.4 临床疗效评价

以《中医病证诊断疗效标准》[12]评价疗效:中医临床症状无明显改善,中医证候积分减少不足 36%为无效;主要精神症状有所改善,中医证候积分减少 36%~55%为有效;主要精神症状基本消失,中医证候积分减少 56%~80%为显效;治疗后主要精神症状消失,中医症候积分减少 80%以上为临床控制;总有效率 = 临床控制率 + 有效率 + 显效率。

1.5 统计学分析

以 SPSS22.0 软件处理研究数据,计量资料(如 ADL 评分)

均用平均数± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料(如头晕等不良反应情况)均行 x^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候积分比较

中医证候积分治疗前研究组与对照组比较差异不显著($P>0.05$);治疗后研究组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 中医证候积分及比较($\bar{x}\pm s$,分)

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores ($\bar{x}\pm s$, score)

Groups	Before treatment	After treatment
Study group(n=52)	15.07± 3.37	10.25± 2.38[a]
Control group(n=52)	15.64± 3.74	13.96± 2.17[a]
t	0.816	8.306
P	0.416	0.000

Note: Compared with the same group before treatment, [a]$P<0.05$.

2.2 临床疗效比较

治疗后,研究组临床控制、无效、有效、显效人数分别为 21 例、3 例、11 例、17 例;对照组临床控制、无效、有效、显效人数分别为 17 例、11 例、10 例、14 例;研究组总有效人数为 49,总有效率为(94.23%)高于对照组 41(78.85%),差异有统计学意义($x^2=5.283$,$P=0.022$)。

2.3 认知功能比较

两组 MoCA、MMSE 评分在治疗前比较无意义($P>0.05$);治疗后以上评分较治疗前升高($P<0.05$),且与对照组相比,研究组更高(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 认知功能比较($\bar{x}\pm s$,分)

Table 2 Comparison of cognitive function ($\bar{x}\pm s$, score)

Groups	MoCA score		MMSE score	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Study group(n=52)	16.09± 3.56	23.26± 3.48[α]	18.96± 3.48	26.37± 3.04[α]
Control group(n=52)	16.56± 2.74	19.16± 3.25[α]	18.37± 3.15	22.41± 3.81[α]
t	0.754	6.209	0.906	5.859
P	0.452	0.000	0.367	0.000

Note: Same as the table 1.

2.4 日常生活活动能力比较

两组 barthel 指数评分、ADL 评分在治疗前比较无显著性差异($P>0.05$);治疗后 1 个月,两组 barthel 指数评分、ADL 评分均较治疗前升高($P<0.05$),相比对照组,研究组各评分均更高($P<0.05$)。见表 3。

2.5 ChAT、DA、NE 水平比较

治疗前,ChAT、DA、NE 水平两组比较均无明显差异($P>0.05$);治疗后,研究组 ChAT、DA、NE 水平明显均高于对照组(均 $P<0.05$)。见表 4。

2.6 APP、Aβ1-42 及氧化应激指标水平比较

治疗前,两组 APP、Aβ1-42 及 SOD、MDA 水平比较差异不显著($P>0.05$);治疗后两组 APP、Aβ1-42、MDA 水平均降低,SOD 水平均升高($P<0.05$),相比对照组,研究组较各指标变化更显著($P<0.05$)。见表 5。

表 3 日常生活活动能力比较($\bar{x}\pm s$,分)

Table 3 Comparison of activities of daily living ($\bar{x}\pm s$, score)

Groups	Barthel index score		ADL score	
	Before treatment	After one month of treatment	Before treatment	After one month of treatment
Study group (n=52)	42.33± 8.37	51.86± 5.38[a]	37.96± 5.46	52.53± 6.17[a]
Control group(n=52)	41.78± 6.66	47.02± 7.21[a]	38.47± 6.51	44.37± 5.76[a]
t	0.371	3.880	0.433	6.971
P	0.712	0.000	0.666	0.000

Note: same as the table 1.

表 4 ChAT、DA、NE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of ChAT, DA and NE levels($\bar{x}\pm s$)

Groups	NE(μg/g)		DA(μg/g)		ChAT(U/g)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Study group(n=52)	0.35± 0.10	0.73± 0.22$^{\alpha}$	0.48± 0.11	0.79± 0.14$^{\alpha}$	81.47± 10.39	88.85± 6.22$^{\alpha}$
Control group(n=52)	0.38± 0.11	0.56± 0.15$^{\alpha}$	0.46± 0.12	0.61± 0.12$^{\alpha}$	80.38± 10.27	85.33± 5.21$^{\alpha}$
t	1.455	4.604	0.886	7.039	0.538	3.128
P	0.149	0.000	0.378	0.000	0.592	0.002

Note: same as the table 1.

表 5 APP、Aβ1-42 及氧化应激指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of APP, Aβ1-42, and Oxidative stress indicators levels ($\bar{x}\pm s$)

Groups	APP(ng/mL)		Aβ1-42(pg/mL)		SOD(nU/mL)		MDA(nmol/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Study group (n=52)	1221.35± 135.10	954.22± 133.22$^{\alpha}$	567.48± 90.63	388.98± 76.54$^{\alpha}$	59.37± 10.32	104.56± 12.32$^{\alpha}$	20.23± 2.42	12.32± 2.23$^{\alpha}$
Control group (n=52)	1233.38± 125.11	1034.56± 178.15$^{\alpha}$	580.29± 78.12	426.31± 86.12$^{\alpha}$	58.98± 12.25	83.01± 12.41$^{\alpha}$	19.89± 2.35	15.22± 2.74$^{\alpha}$
t	0.471	2.604	0.772	2.336	0.176	8.887	0.919	5.919
P	0.639	0.011	0.442	0.021	0.861	0.000	0.360	0.000

Note: same as the table 1.

2.7 不良反应比较

研究组出现恶心呕吐 2 例、嗜睡 1 例、口干 2 例。对照组恶心呕吐 3 例、头晕 1 例、嗜睡 1 例、口干 3 例，两组不良反应均较轻微，对症处理后均好转，总发生率研究组 9.62%，对照组 15.38%，组间比较无显著差异(x^2=0.791，P=0.374)

3 讨论

阿尔茨海默病的发病原因较多，发病机制尚不明确，目前主要的发病机制包括 Tau 蛋白过度磷酸化假说、淀粉样β蛋白沉积假说、胆碱能假说、载脂蛋白 E 假说等，其中胆碱能学说认为阿尔兹海默症患者认知障碍主要是由胆碱能系统退行性病变所致[13,14]。乙酰胆碱是胆碱能神经元的重要神经递质，参与人体大部分生理过程，乙酰胆碱合成减少是导致胆碱能神经元损伤的主要病理机制，与阿尔茨海默病的认知障碍密切相关[15]。ChAT 是乙酰胆碱合成的关键酶，其活性是维持乙酰胆碱动态平衡的关键 [16]；NE、DA 属于单胺类神经递质，NE 可以通过轴突调节大脑皮层的兴奋性，从而对认知功能、情绪、运动等产生影响，DA 可以减少氧化应激损伤，抑制脂质过氧化，从而改善脑部神经元，增加脑部血流供应[17,18]。王颖[19]等人对阿尔兹海默模型小鼠注射海参磷脂治疗，发现小鼠的 ChAT、NE、DA 水平明显升高，提示可通过提高 ChAT、NE、DA 水平改善认知功能，提示 ChAT、NE、DA 水平对认知功能的重要性。西医治疗阿尔兹海默病以乙酰胆碱酯酶抑制剂为主，可减缓海马萎缩的进程，改善认知功能，但存在一定的副作用，易引起消化道不良反应[20,21]。现阶段，中医治疗因副作用小、疗效稳定等优点已在临床展现出优越的应用价值。

中医认为，阿尔茨海默病属本虚标实之证，肾阴亏虚为本，髓海失充、气虚血瘀为标。《医方集解》中记载："人之精神与志，皆藏于肾，肾精不足则志气衰，不能上通于心，故迷惑善忘也"，提示肾与痴呆的紧密关系，肾主骨生髓，脑由精髓汇集而成，肾精不足则髓海无源，脑则无法发挥主神明之作用，故肾脑协同主宰人体的精神、思维活动。气虚则无力推动血液运行而成瘀，瘀血形成后又可阻滞精气上行，而致脑络失养。故肾精亏虚、气虚血瘀、神机失用是导致阿尔茨海默病的根本病机。因此，治疗应以补肾益气、活血化瘀、调理气机升降为治疗原则[22,23]。亓爱芹[24]等人在卡巴拉汀基础上联合补肾益智汤治疗阿尔兹海默病，结果显示患者的认知功能、记忆功能、痴呆程度及日常生活能力均显著改善。陈炜[25]等人对阿尔兹海默病患者应用温脾通络开窍方，结果显示其可有效改善患者的认知功能。刘静[26]等人研究表明，黄芪散能够通过调控肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)/c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路改善阿尔茨海默症大鼠认知障碍。本研究中的自拟益气通阳活血方方中君以黄芪甘温益气，补脾健中，使气旺血行；臣以党参、桂枝、当归、川芎、白术、赤芍益气养阴，健脑益智；佐以丹参、干姜、茯苓升举清阳，入阳明鼓舞胃气上行，兼能和血，甘草为使药，诸药合用则补肾益气，调理气机，使清阳得升，痰浊瘀血得降，药力上升脑窍促进脑部经络通畅，气血流畅，改善脑部微循环，有利于认知功能恢复[27]。本研究对阿尔茨海默病患者应用自拟益气通阳活血方治疗，结果显示，治疗后研究组的中医证候积分显著低于对照组，推测与自拟益气通阳活血方补肾益气、活血化瘀、调理气机的功效有关，有助于改善患者的临床症状。此外结果显示，治疗后研究组的 MoCA、MMSE 评分显著高于对照组，提示自拟益气通阳活血方能够明显改善患者的认知功能。研究结果也显示，治疗后研究组 NE、DA、ChAT 水平均显著高于对照组，提示自

拟益气通阳活血方可以调节乙酰胆碱转移酶及单胺类神经递质水平,从而对患者认知功能起到调节作用,可能因为自拟益气通阳活血方能活血化瘀、调理气机升降,使患者的大脑神经元能量代谢增强,从而有助于乙酰胆碱转移酶及单胺类神经递质水平调节。治疗 1 个月后,研究组 barthel 指数评分、ADL 评分均高于对照组,说明自拟益气通阳活血方对患者日常生活活动能力具有明显改善作用,这与患者认知功能改善相关。结果进一步显示,治疗后研究组的 APP、Aβ1-42、MDA 水平低于对照组,SOD 水平高于对照组,说明自拟益气通阳活血方可改善患者氧化应激水平,并能够抑制 APP、Aβ1-42 水平。结果也显示,研究组治疗总有效率比对照组高,且不良反应发生率并未增加,说明自拟益气通阳活血方对阿尔茨海默病患者的治疗效果显著,且安全性较高。

综上所述,自拟益气通阳活血方安全性高,能明显改善阿尔茨海默病患者的临床症状,降低中医证候积分,改善氧化应激水平,调节 NE、DA、ChAT 水平,保护神经元功能,从而提高患者的日常生活活动能力与认知功能。

参 考 文 献(References)

[1] Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(11): 1106-1125

[2] 赵超芬, 申旭霞, 梅凯, 等. 阿尔茨海默病患者血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平与病情程度及认知功能损害的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(7): 1397-1400, 1396

[3] Pirolla NFF, Batista VS, Dias Viegas FP, et al. Alzheimer's Disease: Related Targets, Synthesis of Available Drugs, Bioactive Compounds Under Development and Promising Results Obtained from Multi-target Approaches[J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(5): 505-538

[4] 廖勉勉, 孔明望. 从五脏与痰浅析老年痴呆的病因病机[J].湖北中医药大学学报, 2017, 19(4): 59-62

[5] 闫敬来, 陈燕清. 老年痴呆病机的中医学认识概述[J].中华中医药杂志, 2008, 23(7): 640-642

[6] 中国痴呆与认知障碍写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J].中华医学杂志, 2018, 98(13): 971-977

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 中国医药科技出版社, 2002

[8] Byrne L, Bucks R S, Wilcock G K. Mini mental state examination[J]. The Lancet, 2000, 355(9200): 314-315

[9] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699

[10] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index[J]. Md State Med J, 1965, 14(2): 61-65

[11] 王瑞华.日常生活活动能力(ADL)的测定[J].中级医刊, 1994, (4): 7

[12] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M]. 南京大学出版社, 1994

[13] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment[J]. Molecules, 2020, 25(24): 5789

[14] Chen ZR, Huang JB, Yang SL, et al. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease[J]. Molecules, 2022, 27(6): 1816

[15] 李晓晖,王艳霞,董依依,等. 姜黄素衍生物 Cur20 通过抑制乙酰胆碱酯酶改善阿尔茨海默病小鼠的记忆和认知能力实验研究[J]. 药物评价研究, 2022, 45(3): 449-454

[16] Granger AJ, Wang W, Robertson K, et al. Cortical ChAT+ neurons co-transmit acetylcholine and GABA in a target- and brain-region-specific manner[J]. Elife, 2020, 9: e57749

[17] Azizi SA. Monoamines: Dopamine, Norepinephrine, and Serotonin, Beyond Modulation, "Switches" That Alter the State of Target Networks[J]. Neuroscientist, 2022, 28(2): 121-143

[18] Fitzgerald PJ. Norepinephrine May Oppose Other Neuromodulators to Impact Alzheimer's Disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7364

[19] 王颖, 李忠辉. 海参磷脂对阿尔兹海默病模型大鼠认知功能的影响[J]. 中国临床研究, 2019, 32(7): 915-918

[20] Sivaraman B, Raji V, Velmurugan BA, et al. Acetylcholinesterase Enzyme Inhibitor Molecules with Therapeutic Potential for Alzheimer's Disease [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2022, 21 (5): 427-449

[21] Li XT. Alzheimer's disease therapy based on acetylcholinesterase inhibitor/blocker effects on voltage-gated potassium channels [J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(3): 581-587

[22] 廖冬颖,孔凡铭,姚杨,等. 基于中医整体观念探析阿尔茨海默病病因病机[J]. 天津中医药, 2022, 39(8): 1009-1012

[23] 冯奕钧,郑伟,王兴佳,等. 补肾法治疗阿尔茨海默型痴呆研究进展[J]. 四川中医, 2021, 39(2): 214-217

[24] 亓爱芹, 朱峻岭, 吕立峰, 等. 补肾益智汤联合卡巴拉汀治疗阿尔兹海默症临床效果及对血清缓激肽水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(5): 1252-1255

[25] 陈炜, 李兴峰, 陈业文, 等. 温脾通络开窍方通过抑制 TNF-α/ROS/JNK 分子改善阿尔兹海默症大鼠海马区病变[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(11): 177-180

[26] 刘静, 高颖, 杨利, 等. 知母 - 黄芪散复方通过 TNF-α/JNK 通路改善阿尔茨海默症大鼠认知障碍的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(3): 320-326

[27] 梁春玲,陈晓杰,刘祖发,等. 益气活血、通阳泄浊自拟方辅助治疗冠心病伴颈动脉斑块并发慢性心力衰竭效果观察 [J]. 山东医药, 2020, 60(11): 65-67