DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.046

黄连解毒汤对阿尔茨海默病患者认知功能及血清 Aβ1－42、BK 表达的影响观察

何瑛琨[1],李士杰[2],常玉娟[3],蔡春江[1],张军娜[1]
(1. 河北省人民医院,河北 石家庄 050000;2. 河北以岭医院,河北 石家庄 050000;
3. 石家庄市中医院,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 研究黄连解毒汤对阿尔茨海默病(alzheimer's disease,AD)患者认知功能及血清β－淀粉样蛋白1－42(amyloid protein 1－42,Aβ1－42)、缓激肽(bradykinin,BK)表达的影响。方法 选择120例AD患者,依据随机数表法分为单纯西药组和黄连解毒组各60例,单纯西药组采用多奈哌齐联合美金刚治疗,黄连解毒组在单纯西药组基础上加用黄连解毒汤治疗。比较两组临床疗效,治疗前后中医症状积分、炎性因子[白细胞介素1β(interleukin－1β,IL－1β)、肿瘤坏死因子－α(tumor necrosis factor,TNF－α)和白细胞介素6(interleukin－6,IL－6)]、血清蛋白[Aβ1－42、BK和微管相关蛋白(microtubule－associated protein tau,Tau)]和认知功能[中文版阿尔茨海默病认知功能量表(alzheimer's disease assessment scale－cognitive subscale,ADAS－Cog)和中文版蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MoCA)],评估药物不良反应。结果 黄连解毒组治疗3个月时总体有效率91.67%高于单纯医药组的78.33%($P<0.05$);治疗后,黄连解毒组与单纯西药组中医各主症状评分、炎性因子(IL－1β、TNF－α和IL－6)水平和血清蛋白(Aβ1－42、BK和Tau)水平均降低,且黄连解毒组低于单纯西药组($P<0.05$);治疗后,黄连解毒组与单纯西药组ADAS－Cog评分降低,MoCA评分提升,且黄连解毒组分值变化高于单纯西药组($P<0.05$);治疗期间,黄连解毒组与单纯西药组不良反应发生率比较(8.33% vs 6.67%)无统计学意义($P>0.05$)。结论 黄连解毒汤治疗AD疗效确切,可有效缓解神经炎症,调节血清Aβ1－42、BK表达,改善认知功能,安全性较好。

关键词:阿尔茨海默病;黄连解毒汤;认知功能;血清人淀粉样蛋白1－42;血清缓激肽;疗效;安全性
中图分类号:R277.7 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0243-05

Influence of Huanglian Jiedu Decoction(黄连解毒汤) on Cognitive Function and Expressions of Serum Aβ1－42 and BK in Patients with Alzheimer's Disease

HE Yingkun[1],LI Shijie[2],CHANG Yujuan[3],CAI Chunjiang[1],ZHANG Junna[1]
(1. Hebei General Hospital,Shijiazhuang 050000,Hebei,China;
2. Hebei Yiling Hospital,Shijiazhuang 050000,Hebei,China;
3. Shijiazhuang Hospital of traditional Chinese Medicine,Shijiazhuang 050000,Hebei,China)

Abstract:*Objective* To study the influence of Huanglian Jiedu Decoction(黄连解毒汤) on cognitive function and expressions of serum human amyloid β－protein 1－42(Aβ1－42) and bradykinin(BK) in patients with Alzheimer's disease(AD). *Methods* A total of 120 patients with AD were selected and divided into western medicine group and Huanglian Jiedu Decoction group by adopting the random number table method,60 cases in each group. The western medicine group was treated with donepezil combined with memantine,while the Huanglian Jiedu Decoction group added Huanglian Jiedu Decoction on the basis of the western medicine group. The clinical efficacy,TCM symptoms scores,inflammatory factors[interleukin－1β(IL－1β),tumor necrosis factor－α(TNF－α) and interleukin－6(IL－6)],serum proteins[Aβ1－42,BK and microtubule－associated protein(Tau)] and cognitive function[Chinese version of Alzheimer's Disease Assessment Scale－Cognitive Subscale(ADAS－Cog) and Chinese version of Montreal Cognitive Assessment Scale(MoCA)] before and after treatment were compared between groups,and the adverse drug reactions were evaluated. *Results* The total effective rate in the Huanglian Jiedu Decoction group was

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2020207)
作者简介:何瑛琨(1987－),女,河北石家庄人,主治医师,博士,研究方向:中医脑病及心血管疾病。

91.67% at 3 months of treatment, which was higher than 78.33% in the western medicine group ($P<0.05$). After treatment, the scores of TCM primary symptoms and the levels of inflammatory factors (IL-1β, TNF-α and IL-6) and serum proteins (Aβ1-42, BK and Tau) in Huanglian Jiedu Decoction group and western medicine group were decreased, and the scores and levels in Huanglian Jiedu Decoction group were lower than those in the western medicine group ($P<0.05$). The ADAS-Cog score in the Huanglian Jiedu Decoction group and western medicine group after treatment were reduced while the MoCA score was increased, and the changes in Huanglian Jiedu Decoction group were higher than those in the western medicine group ($P<0.05$). During treatment, there was no statistical significance in the incidence of adverse drug reactions between Huanglian Jiedu Decoction group and western medicine group (8.33% vs 6.67%) ($P>0.05$). *Conclusion* Huanglian Jiedu Decoction has an exact efficacy in the treatment of AD, and it can effectively alleviate the neuroinflammation, regulate the expressions of serum Aβ1-42 and BK, and improve the cognitive function, and it has good safety.

Keywords: Alzheimer's disease; Huanglian Jiedu Decoction (黄连解毒汤); cognitive function; serum human amyloid protein 1-42; serum bradykinin; efficacy; safety

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)是一种以认知功能障碍、记忆力减退、生活能力下降和人格改变等为主要症状表现的神经退行性疾病[1]。其发病机制复杂,研究认为[2],大脑中β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)的异常沉积是 AD 病理进程中的核心事件,其通过引发一系列神经炎症反应,最终导致神经元死亡和认知功能受损;而缓激肽(bradykinin, BK)水平在对轻度认知功能障碍进展为 AD 临床预测中表现出良好的灵敏度和特异度。当前临床治疗 AD 主要通过药物治疗和非药物干预,常用的药物包括乙酰胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D 天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂,可通过增加胆碱能神经传递或调节谷氨酸受体,改善症状或延缓病情进展[3]。然西药治疗无法根治,且多需长期服用,药物不良反应风险较高。非药物治疗主要采用认知训练、行为干预等,但效果因人而异,且需长期坚持,依从性难以保证。

近年来,中医药在 AD 治疗中通过整体调节、辨证施治,逐渐显示出独特的疗效和潜力。AD 属中医"痴呆"范畴,基本病机在于脑消髓减、神机失用,症见本虚标实、虚实夹杂,虚可见肾虚、心脾两虚证,实可见痰浊、毒损脑络证等,因肾虚而髓海不足,神明失养;脾虚受病,神明被阻,意舍不清,心神不宁,则使人健忘;肝阴不足,风阳上扰,神明被阻,则精神烦乱;三脏失常,致聚湿生痰,痰蒙清窍,则头晕、健忘、神疲,进展至晚期以毒损脑络、脑消髓减为主要病机[3]。中医强调辨证论治,针对中晚期 AD 毒盛虚极证,指南推荐以黄连解毒汤治疗,可达解毒通络、补肾固元之效[4]。研究发现[5],黄连解毒汤可调节神经丝蛋白表达量干预 AD 的病理进程,改善患者认知功能,然其对于 AD 患者血清 Aβ1-42、BK 表达的影响尚不清晰。本研究旨在探究黄连解毒汤对 AD 患者认知功能以及血清Aβ1-42、BK 表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象选择 2020 年 6 月—2023 年 12 月接诊的 120 例 AD 患者,分组采用随机数表法,分为单纯西药组和黄连解毒组两组,每组 60 例。单纯西药组男 33 例,女 27 例,年龄范围 60~78 岁,平均(69.38±4.42)岁,发病时间 7~11 年,平均(9.22±1.13)年,高中及以上文化 17 例,初中文化 24 例,小学及以下文化 19 例。黄连解毒组男 29 例,女 31 例,年龄范围 60~77 岁,平均(68.45±4.17)岁,发病时间7~12 年,平均(9.38±1.16)年,高中及以上文化 15 例,初中文化 20 例,小学及以下文化 25 例。两组就诊时基线资料比较无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会审核批准(2024-LW-124)。

西医诊断参照我国 AD 诊治指南[6]中的诊断标准,符合痴呆(缓慢的智力减退、人格改变)标准,存在起病隐匿、进展恶化进程缓慢,经影像学和病理检查,确诊为 AD。中医诊断参照《阿尔茨海默病的中医诊疗共识》[7],毒盛虚极证,迷蒙昏睡、寤寐颠倒,激越攻击、谵语妄言,便溺失禁、肢体失用,躯体蜷缩、肢颤痫痉,具备症状组合之一者。纳入标准:①经西医、中医诊断确诊为 AD、毒盛虚极证;②首次接受相关治疗者;③知情同意。排除标准:①合并有抑郁症、心脑血管病等疾病者;②因其他疾病或头部外伤导致痴呆者;③合并患有帕金森病者;④合并有其他影响认知功能的疾病者;⑤合并有视力、听力障碍者;⑥并有器官、组织功能障碍或疾病者;⑦对本研究药物或成分有禁忌者。

1.2 治疗方法

1.2.1 单纯西药组 采用盐酸多奈哌齐片(植恩生物技术股份有限公司,国药准字 H20010723)每日睡前口服,5 mg/次,持续服用 1 个月无不良症状时,增加至 10 mg/次;盐酸美金刚片(德国 Rottendorf Pharma GmbH,注册证号 H20120268)治疗首周 5 mg/d 晨服,次周增加至 10 mg/d 分为早晚服用,第 3 周增加至 15 mg/d 分为早晚服用,第 4 周增加至维持剂量 20 mg/d 早晚服用。持续服用 3 个月评估。

1.2.2 黄连解毒组 在单纯西药组基础上加用黄连解毒汤治疗,方剂组成:黄连 9 g,黄芪、黄柏各 6 g,栀子十四枚(擘)约 9 g,加水 1.2 L 煎煮,浓缩至约 400 mL,早晚两次温服。持续服用 3 个月评估。

1.3 观察指标

1.3.1 中医症状积分 中医症状参照《阿尔茨海默病的中医

诊疗共识》[7]中毒盛虚极证，主症：迷蒙昏睡、寤寐颠倒，激越攻击、谵语妄言，便溺失禁、肢体失用，躯体蜷缩、肢颤痫痉，评分参照《中药新药临床研究指导原则》[8]，症状无、轻、中、重分别计分 0、2、4、6 分，得分越高症状越严重。

1.3.2 炎性因子 治疗前、治疗 3 个月后，采集患者空腹状态上肢静脉血 5 mL，分离上层血清采用半径为 10 cm 的离心转子以 2500 rpm 转速离心 10 min，白细胞介素 1β（interleukin－1β，IL－1β）以酶联免疫吸附法测定，化学发光免疫分析法检测肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor，TNF－α）和白细胞介素 6（interleukin－6，IL－6）水平。

1.3.3 血清蛋白 治疗前、治疗 3 个月后，采用患者静脉血清，酶联免疫吸附法检测 Aβ1－42、BK 和微管相关蛋白（microtubule－associated protein tau，Tau）水平。

1.3.4 认知功能 治疗前、治疗 3 个月后，分别采用中文版阿尔茨海默病认知功能量表（alzheimer′s disease assessment scale－cognitive subscale，ADAS－Cog）[9]，量表包含 12 条目，总分 0～75 分，分值越高认知受损越严重；中文版蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）[10]，包含 8 项认知领域的 30 题目，得分＜16 分为老年痴呆症，17～26 分为轻度认知障碍，27～30 分为正常。

1.3.5 不良反应 记录治疗期间发生的药物不良反应。

1.4 临床疗效标准[8]

临床痊愈：毒盛虚极证临床症状消失或基本消失，证候积分降低超 95%；显效：临床症状改善，证候积分降低超 70%；好转：临床症状好转，证候积分降低超 30%；无效：未达上述标准。有效率为痊愈＋显效＋好转患者所占比例。

1.5 统计学方法

数据的统计学差异分析利用 IBM SPSS 22.0，症状积分、实验室指标等连续性、符合正态分布的计量资料以均数±标准差描述，行 t 检验；疗效、不良反应计数资料比例以（%）表述，行 χ^2 检验，差异以 $P<0.05$ 描述统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

见表 1。治疗 3 个月，黄连解毒组治疗有效 55 例，有效率为 91.67%，高于单纯西药组的 47 例，有效率为 78.33%（$P<0.05$）。

表 1 两组 AD 患者临床疗效比较 单位：例（%）

组别	例数	临床痊愈	显效	好转	无效	有效率
单纯西药组	60	8(13.33)	27(45.00)	12(20.00)	13(21.67)	47(78.33)
黄连解毒组	60	21(35.00)	24(40.00)	10(16.67)	5(8.33)	55(91.67)*

注：*与单纯西药组比较，$P<0.05$。

2.2 两组治疗前后中医症状积分比较

见表 2。黄连解毒组与单纯西药组治疗前迷蒙昏睡、寤寐颠倒（5.14±0.35 vs 5.11±0.34），激越攻击、谵语妄言（4.93±0.41 vs 4.89±0.44），便溺失禁、肢体失用（4.80±0.43 vs 4.86±0.45），躯体蜷缩、肢颤痫痉（4.72±0.48 vs 4.79±0.51）评分比较均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，黄连解毒组与单纯西药组各症状评分均降低，且黄连解毒组评分均低于单纯西药组（$P<0.05$）。

表 2 两组 AD 患者治疗前后中医症状积分比较 单位：分

组别	例数	时间	迷蒙昏睡、寤寐颠倒	激越攻击、谵语妄言	便溺失禁、肢体失用	躯体蜷缩、肢颤痫痉
单纯西药组	60	治疗前	5.11±0.34	4.89±0.44	4.86±0.45	4.79±0.51
		治疗后	1.73±0.34#	1.85±0.36#	1.88±0.37#	1.62±0.32#
黄连解毒组	60	治疗前	5.14±0.35	4.93±0.41	4.80±0.43	4.72±0.48
		治疗后	1.24±0.23*#	1.28±0.25*#	1.11±0.21*#	0.96±0.18*#

注：*与单纯西药组同时间比较，$P<0.05$；#与同组治疗前比较，$P<0.05$。

2.3 两组治疗前后炎性因子水平比较

见表 3。黄连解毒组与单纯西药组治疗前在 IL－1β（29.34±5.25 vs 30.07±5.14）、TNF－α（6.43±1.18 vs 6.68±1.14）和 IL－6（10.08±1.63 vs 9.86±1.45）水平上比较均无统计学差异（$P>0.05$）；治疗后，黄连解毒组与单纯西药组各指标水平均有所下降，且黄连解毒组 IL－1β、TNF－α和 IL－6 指标均低于单纯西药组（$P<0.05$）。

表 3 两组 AD 患者治疗前后炎性因子比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	时间	IL－1β/（ng/L）	TNF－α/（ng/L）	IL－6/（pg/mL）
单纯西药组	60	治疗前	30.07±5.14	6.68±1.14	9.86±1.45
		治疗后	23.67±4.11#	5.36±0.93#	8.18±1.07#
黄连解毒组	60	治疗前	29.34±5.25	6.43±1.18	10.08±1.63
		治疗后	20.24±3.36*#	4.25±0.85*#	7.11±1.02*#

注：*与单纯西药组同时间比较，$P<0.05$；#与同组治疗前比较，$P<0.05$。

2.4 两组治疗前后血清蛋白水平比较

见表 4。黄连解毒组与单纯西药组治疗前血清蛋白Aβ1－42（224.34±17.25 vs 220.87±16.54）、BK（20.13±2.38 vs 20.68±2.44）和 Tau（227.08±16.33 vs 229.86±15.59）水平方面比较均无统计学差异（$P>0.05$）；治疗后，黄连解毒组与单纯西药组各蛋白水平均降低，且黄连解毒组 Aβ1－42、BK 和 Tau 指标水平均低于单纯西药组（$P<0.05$）。

表 4 两组 AD 患者治疗前后血清蛋白水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	时间	Aβ1－42/（ng/L）	BK/（IU/L）	Tau/（ng/L）
单纯西药组	60	治疗前	220.87±16.54	20.68±2.44	229.86±15.59
		治疗后	206.67±12.11#	15.87±1.73#	216.49±11.71#
黄连解毒组	60	治疗前	224.34±17.25	20.13±2.38	227.08±16.33
		治疗后	191.43±10.62*#	14.12±1.65*#	205.12±9.12*#

注：*与单纯西药组同时间比较，$P<0.05$；#与同组治疗前比较，$P<0.05$。

2.5 两组治疗前后认知功能比较

见表 5。治疗前，黄连解毒组与单纯西药组 ADAS－Cog、MoCA 评分比较无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，黄连解毒组与单纯西药组 ADAS－Cog 评分降低，MoCA 评分提升，且黄连解毒组分值变化高于单纯西药组（$P<0.05$）。

2.6 两组不良反应比较

见表 6。治疗期间，黄连解毒组与单纯西药组出现的恶心呕吐、头晕头痛、失眠和食欲不振等不良反应发生率分别为 8.33% 与 6.67%，二者比较无统计学意义（$P>0.05$）。

表 5 两组 AD 患者治疗前后认知功能比较 单位:分

组别	例数	时间	ADAS - Cog	MoCA
单纯西药组	60	治疗前	61.27 ± 5.54	18.18 ± 2.44
		治疗后	45.83 ± 4.06#	20.88 ± 2.78#
黄连解毒组	60	治疗前	60.34 ± 5.39	17.89 ± 2.31
		治疗后	40.94 ± 4.12*#	23.63 ± 2.85*#

注:* 与单纯西药组同时间比较,$P < 0.05$;#与同组治疗前比较,$P < 0.05$。

表 6 两组 AD 患者不良反应比较 单位:例(%)

组别	例数	恶心呕吐	头晕头痛	失眠	食欲不振	总发生
单纯西药组	60	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	0(0.00)	4(6.67)
黄连解毒组	60	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	2(3.33)	5(8.33)

3 讨论

随着我国老龄化发展,AD 成为当前继心脑血管病和癌症之后的第 3 大影响生命健康的疾病,该病发病隐匿,且进展缓慢,进展至晚期时脑神经功能多已发生不可逆损伤,西医药物治疗主要通过改善认知和痴呆精神行为症状群,指南推荐[4]胆碱酯酶抑制剂为改善 AD 患者认知功能和日常生活能力的一线药物,中 - 重度 AD 患者需联合采用 NMDA 受体拮抗剂治疗,可取得良好效果。现代医学研究发现[11-12],AD 发病或与递质系统功能异常引发的兴奋性神经毒素有关,中枢神经系统兴奋传递由 NMDA 型谷氨酸受体介导,其激活的 NMDA 受体和其他离子型谷氨酸受体在学习和记忆过程中起关键作用,当其水平异常提升时可导致 NMDA 受体的过度激活,产生兴奋性毒性,引发神经元损伤和凋亡,被认为是 AD 神经元损伤的重要机制之一。胆碱酶抑制剂可通过影响 AD 患者脑内胆碱合成功能缓解临床症状,多奈哌齐为其代表性第二代药物,可抑制乙酰胆碱水解,改善兴奋性神经递质功能活性,从而缓解疾病发展[13];NMDA 受体抑制剂代表药物为美金刚,可与不同谷氨酸受体亚型结合,阻断其介导的中枢神经系统兴奋度,缓解兴奋性神经毒性作用,同时能够调节钙离子内流,防止钙超载对神经元的毒性作用,从而减缓神经退化进程,缓解 AD 临床症状[14]。美金刚还具有一定神经保护作用,可改善患者语言、记忆等能力,在中 - 重度 AD 中的治疗效果已经临床证实[15]。然西药治疗多为缓解症状,无法逆转或根治疾病,且需长期服用,药物不良反应与耐药性问题不容忽视,近年来,随着中医药现代研究的深入,越来越多证据表明,中药在 AD 的预防和治疗中效果更佳。

AD 归属中医“呆病”范畴,《黄帝内经》有云:“年高者,髓减脑消”,认为老年人由于精气不足、脏腑机能减退,导致脑髓亏虚,从而出现记忆力减退和认知功能障碍等症状[16]。中医认为,AD 的发生与脏腑、气血、阴阳失调密切相关,脾虚多为 AD 发生因素,肾虚为其基础,气血生化不足,不能上荣于脑;肾虚则精气亏虚,脑髓失养;疾病进展,化生痰浊瘀血,久而化毒,毒袭经络,损伤气血,损伤脑络,加重髓减脑消,而神机失用[17]。早期治疗以补肾为主,晚期因痰、瘀、火化生毒浊而致毒盛虚极,形神衰败,治疗需补肾固元、解毒化浊。针对晚期毒盛虚极证,指南推荐采用黄连解毒汤,其为苦寒直折法代表方,出自晋代葛洪的《肘后备急方》,由黄连、黄芩、黄柏与栀子组成,其中黄连有清热燥湿、泻火解毒之效,为君药,可入上焦清泻心火,又可入中焦泻中焦之火;黄芩、黄柏皆有清热燥湿、泻火解毒之效,共为臣药,可清上焦、泻下焦之火,增强黄连清热泻火之效;栀子有泻火除烦、清热解毒之效,归心、肺、三焦经,可清泻三焦之火,导热下行,是为佐使药,诸药相伍,共奏清火解毒之效。本研究结果显示,治疗 3 个月后,黄连解毒组总体有效率高于医药组,中医各主症状评分低于医药组,表明黄连解毒汤在改善 AD 患者总体症状方面效果更好。现代药理学研究发现,黄连中的活性成分小檗碱可通上调微小 RNA - 137 表达,下调淀粉样蛋白前体蛋白表达量,抑制 Aβ 诱导的人神经母细胞活力下降,逆转细胞凋亡,保护神经系统,从而达到治疗 AD 的目的[18]。黄芩中的活性成分黄芩素可减少脑内 Aβ 斑块沉积,缓解 NLRP3 炎症小体活化和神经元凋亡,并通过靶向 HMOX1(Heme Oxygenase 1)/磷酸二酯酶 - 4D 轴调节小胶质细胞极化,以抑制 AD 患者脑神经炎症和神经损伤而治疗 AD[19];黄芩苷可抑制 NLRP3 炎性小体和 Toll 样受体 4/核转录因子 - κB 信号通路,进而减轻认知损伤、保护神经元免受小胶质细胞介导的神经炎症损伤[20]。黄柏活性成分黄柏苷可稳定地结合与炎症密切相关的细胞外信号调节激酶、应激激活蛋白激酶和 p38 丝裂原激活蛋白激酶,通过抑制 MAPK 信号通路中蛋白活化,抑制一氧化氮、TNF - α、IL - 1β、IL - 6 等促炎介质的过度产生,缓解神经炎症,同时认知异常也与 TNF - α 和 IL - 1β 等外周炎症信号变化相关[21]。Aβ 纤维形成、Tau 蛋白磷酸化、神经炎症、胆碱能神经递质调节、抗氧化应激和抗凋亡作用是栀子治疗 AD 的主要病理机制,其栀子苷可通过非经典雌激素通路,阻断原代培养海马中 Aβ1 - 42 介导的神经元死亡,从而缓解 AD 疾病的发生发展[22];同时,栀子苷可通过抑制糖基化终末产物受体/细胞外信号调节激酶 1/2 - 核因子 κB、Toll 样受体 4/核转录因子 - κB 信号通路相关神经炎症通路,降低皮质和海马中炎症蛋白及促炎介质的表达和产生,进而减缓 AD 发展[23]。因而本研究结果显示,治疗 3 个月后,黄连解毒组 IL - 1β、TNF - α 和 IL - 6 水平低于单纯西药组,认知功能评分改善(ADAS - Cog 评分降低,MoCA 评分提升)优于单纯西药组,表明黄连解毒汤可更有效缓解 AD 患者神经炎症,改善认知功能。

Aβ1 - 42 是血清 Aβ 代谢产物,其水平降低与突触功能受损有关,可反映认知障碍的严重程度,为当前 AD 诊断标志物之一,Aβ 形成的可溶性低聚物具有高度的神经元毒性,可导致线粒体功能异常、膜结构损伤、神经突触功能减弱和神经元凋亡,在 AD 发展中起着关键作用[24];Tau 蛋白与神经轴突内微管功能的稳定性相关,AD 患者 Aβ 表达量增加,可促进 Tau 蛋白的异常磷酸化,使其血清浓度提升,导致神经祖细胞纤维缠结的形成,失去对微管的稳定作用,引起神经纤维退化,进而使得神经功能失调[25-26]。BK 增多被认为是 AD 病理生理学中的炎症诱因之一,在患有严重认知障碍的 AD 患者血浆中表达

水平更高，且其释放量受血浆中Aβ调节，在存在Aβ42的情况下，血浆BK表达量可增加约2.6倍，BK可导致一氧化氮过量产生，从而引发神经炎症[26]。本研究结果显示，治疗后，黄连解毒组Aβ1－42、BK和Tau水平低于单纯西药组，表明黄连解毒汤调节AD相关血清蛋白表达效果更好。此外，本研究治疗期间，黄连解毒组药物不良反应发生与单纯西药组无显著差异，表明加用黄连解毒汤治疗不会增加不良反应，安全性较好。

综上所述，黄连解毒汤治疗AD疗效确切，可有效缓解神经炎症，调节血清Aβ1－42、BK表达，改善认知功能，安全性较好。

参考文献

[1] 《无创神经调控技术辅助阿尔茨海默病治疗专家共识》编写组. 无创神经调控技术辅助阿尔茨海默病治疗的中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志，2023，30(6)：387－394.

[2] SUN Q，NI J，WEI M，et al. Plasma β－amyloid，tau，neurodegeneration biomarkers and inflammatory factors of probable Alzheimer's disease dementia in Chinese individuals[J]. Front Aging Neurosci，2022，14：963845.

[3] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2021[J]. 中华神经科杂志，2022，55(5)：421－440.

[4] 中国老年保健协会阿尔茨海默病分会，中国中药协会脑病药物研究专业委员会. 阿尔茨海默病中西医结合诊疗中国专家共识[J]. 中华行为医学与脑科学杂志，2024，33(2)：97－108.

[5] 梁瑞景，梁瑞凯. 黄连解毒汤联合复方苁蓉益智胶囊、多奈哌齐片对阿尔茨海默症患者尿AD相关神经丝蛋白水平的影响[J]. 陕西中医，2021，42(4)：446－448，462.

[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] 阿尔茨海默病中医诊疗联合共识小组. 阿尔茨海默病的中医诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志，2018，38(5)：523－529.

[8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则试行[S]. 北京：中国医药科技出版社，2002：29－30，98－99.

[9] 李霞，肖世富，李华芳，等. 轻度认知功能障碍、轻度阿尔茨海默病和正常对照老人的ADAS－Cog中文版评分比较[J]. 中国心理卫生杂志，2010，24(6)：425－429，439.

[10] 贾功伟，殷樱，贾朗，等. 中文版蒙特利尔认知评估量表在阿尔茨海默病与血管性痴呆中的应用研究[J]. 中华物理医学与康复杂志，2013，35(8)：618－620.

[11] LOURENCO M V，RIBEIRO F C，SANTOS L E，et al. Cerebrospinal fluid neurotransmitters，cytokines，and chemokines in Alzheimer's and Lewy body diseases[J]. J Alzheimers Dis，2021，82(3)：1067－1074.

[12] TANIGUCHI K，YAMAMOTO F，AMANO A，et al. Amyloid－β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons：Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease[J]. Neurosci Res，2022，180：90－98.

[13] MOREIRA N C S，LIMA J E B F，MARCHIORI M F，et al. Neuroprotective effects of cholinesterase inhibitors：current scenario in therapies for Alzheimer's disease and future perspectives[J]. J Alzheimers Dis Rep，2022，6(1)：177－193.

[14] YU S P，JIANG M Q，SHIM S S，et al. Extrasynaptic NMDA receptors in acute and chronic excitotoxicity：implications for preventive treatments of ischemic stroke and late－onset Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener，2023，18(1)：43.

[15] STAZI M，WIRTHS O. Chronic memantine treatment ameliorates behavioral deficits，neuron loss，and impaired neurogenesis in a model of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol，2021，58(1)：204－216.

[16] 杜艳军，王丽. 基于“心肾”理论视域下中医药防治阿尔茨海默病的思考[J]. 中华中医药学刊，2022，40(1)：10－13.

[17] 姜欣宇，周妍妍，王琪，等. 中医药干预NLRP3信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，30(8)：290－298.

[18] 周景芬，张开，张林英，等. 小檗碱通过上调miR－137抑制APP表达调控阿尔茨海默病的发生发展[J]. 中国老年学杂志，2021，41(17)：3766－3770.

[19] GONG Q，WANG Y，WANG X，et al. Baicalein promotes the microglia M2 polarization and suppresses apoptosis by targeting HMOX1/PDE4D to alleviate Alzheimer's disease[J]. Immunobiology，2023，228(6)：152761.

[20] LEE J H，KIM H J，KIM J U，et al. A novel treatment strategy by natural products in NLRP3 inflammasome－mediated neuroinflammation in Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci，2021，22(3)：1324.

[21] SI Y，LI X，GUO T，et al. Isolation and characterization of phellodendronoside A，a new isoquinoline alkaloid glycoside with anti－inflammatory activity from Phellodendron chinense Schneid[J]. Fitoterapia，2021，154：105021.

[22] LIU D X，ZHANG D，HU W M，et al. Geniposide protection against Aβ1－42 toxicity correlates with mTOR inhibition and enhancement of autophagy[J]. J Integr Neurosci，2021，20(1)：67－75.

[23] HOU Z，SUN L，JIANG Z，et al. Neuropharmacological insights into Gardenia jasminoides Ellis：harnessing therapeutic potential for central nervous system disorders[J]. Phytomedicine，2024，125：155374.

[24] 黄攀，徐敏，何晓英，等. 阿尔茨海默病患者外周血microRNA－146a、Aβ1－42蛋白、tau蛋白的表达及临床意义[J]. 中国免疫学杂志，2020，36(7)：859－863.

[25] LI M，CAI N，GU L，et al. Genipin attenuates tau phosphorylation and aβ levels in cellular models of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol，2021，58(8)：4134－4144.

[26] DELABY C，ESTELLÉS T，ZHU N，et al. The Aβ1－42/Aβ1－40 ratio in CSF is more strongly associated to tau markers and clinical progression than Aβ1－42 alone[J]. Alzheimers Res Ther，2022，14(1)：20.

[27] SINGH P K，CHEN Z L，GHOSH D，et al. Increased plasma bradykinin level is associated with cognitive impairment in Alzheimer's patients[J]. Neurobiol Dis，2020，139：104833.