

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.22.021

补肾健脾方辅助治疗阿尔茨海默病的效果及对患者肠道菌群微生态、脑干诱发电位的影响

张 茜, 郭王斌

陕西省西安市中医医院老年病科, 陕西西安 710021

摘 要:目的 探讨阿尔茨海默病(AD)应用补肾健脾方辅助治疗的效果及对患者肠道菌群微生态、脑干诱发电位的影响。**方法** 选取 2018 年 8 月至 2021 年 8 月该院 92 例 AD 患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 46 例,给予对照组常规西药治疗,观察组在对照组基础上加用补肾健脾方治疗,比较两组疗效,并于治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后比较两组脑干诱发电位、阿尔茨海默病评定量表-认知部分(ADAS-cog)评分、简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、肠道菌群微生态及血清炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平。**结果** 治疗 6 个月后观察组总有效率为 93.48%,明显高于对照组的 73.91%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个月后、治疗 6 个月后观察组波 V 波幅高于对照组,波 V 潜伏期短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);波 V 波幅、波 V 潜伏期,ADAS-Cog 评分、MMSE 评分、ADL 评分、乳酸杆菌、酵母菌、肠球菌、双歧杆菌、消化球菌、大肠杆菌数量,IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平的变化存在组间效应、时间效应、交互效应($P<0.05$);治疗 3 个月后、治疗 6 个月后观察组 ADAS-Cog、ADL 评分低于对照组,MMSE 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个月后、6 个月后观察组乳酸杆菌、双歧杆菌、酵母菌、消化球菌菌群数量大于对照组,大肠杆菌、肠球菌菌群数量少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个月后、治疗 6 个月后观察组血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 补肾健脾方辅助治疗 AD 患者效果明显,可有效改善肠道菌群微生态、脑干诱发电位,减轻炎症反应,提高日常生活能力。

关键词: 阿尔茨海默病; 补肾健脾方; 肠道菌群微生态; 脑干诱发电位; 炎症因子

中图法分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)22-3352-05

Effect of Bushen Jianpi decoction in the adjuvant treatment of Alzheimer's disease and its effect on the intestinal flora microecology and brainstem evoked potential of patients

ZHANG Qian, GUO Wangbin

Department of Geriatrics, Xi'an Traditional Chinese Medicine Hospital,

Xi'an, Shaanxi 710021, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Bushen Jianpi decoction in the adjuvant treatment of Alzheimer's disease (AD) and its influence on the intestinal flora microecology and brainstem evoked potential of patients. **Methods** A total of 92 cases of AD patients in Xi'an Traditional Chinese Medicine Hospital from August 2018 to August 2021 were selected as research objects, and were divided into control group and observation group according to random number table method, with 46 cases in each group. The control group was given conventional western medicine treatment, and the observation group was treated with Bushen Jianpi decoction on the basis of the control group. The efficacy of the two groups was compared. Brainstem evoked potential, Alzheimer's Disease Rating Scale-Cognitive Component (ADAS-cog) score, Simple Intelligent Mental State Examination Scale (MMSE) score, Daily Living Ability Scale (ADL) score, intestinal flora microecology and serum levels of inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were compared between the two groups before treatment, 3 months after treatment and 6 months after treatment. **Results** After 6 months of treatment, the total effective rate of the observation group was 93.48%, which was significantly higher than that of the control group (73.91%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 3 months and 6 months of treatment, the amplitude of wave V in observation group was higher than that in control group, and the latency of wave V was shorter than that in control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Wave V amplitude, wave V latency, ADAS-Cog score, MMSE score, ADL score, the number of Lactobacillus, Yeast, Enterococcus, Bifidobacterium, Peptococcus, Escherichia coli, IL-6, IL-1 β and TNF- α levels had intergroup effect, time effect and interaction effect ($P<0.05$). After 3 months and 6 months of treatment, the ADAS-Cog and ADL scores of the observation group were lower than

those of the control group, and the MMSE score was higher than that of the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After 3 months and 6 months of treatment, the numbers of Lactobacillus, Bifidobacterium, Yeast and Peptococcus bacteria in observation group were higher than those in control group, while the numbers of Escherichia coli and Enterococcus bacteria in observation group were lower than those in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The serum levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group after 3 and 6 months of treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Bushen Jianpi decoction has obvious effect in the adjuvant treatment of AD patients, which can effectively improve the intestinal flora microecology and brainstem evoked potential, reduce inflammation, improve the ability of daily life.

Key words: Alzheimer's disease; Bushen Jianpi decoction; intestinal flora microecology; brainstem evoked potential; inflammatory factor

阿尔茨海默病(AD)为临床常见神经系统退行性疾病,主要表现为行为改变、记忆力障碍、视空间能力障碍等,严重影响患者正常生活^[1]。相关调查数据显示,预计 2030 年全球 AD 患者约为 6 600 万,如何防治 AD 为亟待解决的世界性难题^[2]。中医理论中 AD 属于“呆证”“善忘”等范畴,为本虚标实之症,脾胃为气血生化之源,虚弱则气血生化乏源,肾生髓藏精,充于脑,血、气、精亏虚,脑髓充养不足,致痴呆^[3]。故中医治疗痴呆辨证采用补肾健脾方^[4]。本研究分析了补肾健脾方辅助治疗 AD 对患者肠道菌群微生态、脑干诱发电位的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 8 月至 2021 年 8 月本院收治的 92 例 AD 患者为研究对象,纳入标准:(1)符合《中医内科常见病诊疗指南》^[5]中 AD 相关中医辨证标准;主症为沉默寡言,失算失认,词不达意,记忆减退,表情呆滞,口齿不清;次症为食少纳呆,鸡鸣泄泻,四肢不温,肌肉萎缩,腰膝酸软,流涎,少气懒言,舌淡体胖,脉沉弱,苔白滑等。(2)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 AD 相关西医诊断标准;存在时间 >6 个月的持续进展性记忆损伤;磁共振成像(MRI)检查分析显示存在杏仁核、海马、内嗅区结构萎缩;(3)简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分为 3~24 分。排除标准:(1)近期曾接受过促智类相关药物治疗;(2)对本研究所用药物存在禁忌证;(3)其他原因(脑卒中、血管性病变、脑炎等)所致痴呆;(4)存在肝、心、肾等严重功能障碍;(5)存在严重心血管疾病。92 例 AD 患者按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 46 例。对照组中男 23 例,女 23 例;年龄 48~85 岁,平均(66.43 ± 8.97)岁;病程 1~8 年,平均(4.64 ± 1.56)年;受教育年限 4~18 年,平均(10.89 ± 3.43)年;脑力劳动职业者 28 例,体力劳动职业者 18 例。观察组中男 25 例,女 21 例;年龄 48~87 岁,平均(67.61 ± 9.32)岁;病程 1~9 年,平均(4.82 ± 1.69)年;受教育年限 5~16 年,平均(10.40 ± 2.55)年;脑力劳动职业者 26 例,体力劳动职业者 20 例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。患者及家属均知情了解本研究并当面签订同意

书,本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 治疗方法 两组均给予基础降压、改善脑代谢、抗凝等对症治疗。对照组接受口服盐酸多奈哌齐片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字 H20183417,规格:每片 5 mL),起始剂量每次 2.5 mg,每天 1 次,连续服用 1 周后,剂量增至每次 5.0 mg,每天 1 次,连续治疗 6 个月。观察组口服盐酸多奈哌齐片同时接受补肾健脾方治疗,药方组成:黄精 15 g,杜仲 10 g,白术 10 g,党参 10 g,茯苓 10 g,淮山药 10 g,远志 10 g,枸杞子 10 g,熟地 10 g,巴戟天 10 g,山萸肉 10 g,牛膝 10 g,石菖蒲 8 g,小茴香 8 g,甘草 6 g。每天 1 剂,水煎取汁 400 mL,分早晚两次温热口服,盐酸多奈哌齐片剂量用法同对照组,连续治疗 6 个月。

1.3 疗效判断标准 临床症状消失,生活可自理,脑干诱发电位明显缩短为基本控制;临床症状基本消失,生活基本自理,脑干诱发电位明显缩短为显效;临床症状改善,需他人协助生活,脑干诱发电位轻微缩短为有效;临床症状无明显改善,生活无法自理,脑干诱发电位未见缩短为无效。总有效率=(基本控制例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标 (1)比较两组治疗 6 个月后疗效。(2)分别于治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后采用诱发电位记录仪(厂家:日本光电公司,型号:MEB-2306c)检测两组脑干诱发电位,包括波 V、波 III 的波幅及潜伏期,强度:80 dB,频率:5~20 Hz,短声刺激,对导联 Cz-Aj 进行记录。(3)分别于治疗前、治疗 3 个月后、6 个月后采用阿尔茨海默病评定量表-认知部分(ADAS-cog)评估两组认知功能,包括语言、定向、观念运用、结构、阅读、回忆、再认等方面,共 11 题,计分 0~70 分,分值越高表示认知功能越差;采用 MMSE 评估两组精神状态,总分 0~30 分, <27 分表示存在精神障碍;采用日常生活能力量表(ADL)评估两组生活能力,共包括 14 个项目,总分 0~64 分, >16 分表示存在生活障碍。(4)分别于治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后收集两组患者约 3 g 清晨第 1 次中段粪便标本,取 100 mg 标本放入离心管洗涤,采用 DNA 提取试剂盒提取细菌总 DNA,根据乳酸杆菌、双歧杆菌、酵母菌、消化球菌、大肠杆菌、肠球菌等各菌群基因序列进行聚合酶链反应(PCR)扩增,计算各菌菌群

数量,比较两组肠道菌群微生态。(5)分别于治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后采集两组 5 mL 空腹静脉血,以酶联免疫双抗夹心法检测血清炎症因子水平,包括白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),试剂盒购自罗氏公司。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内多个时间点比较采用重复测量方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组疗效比较 治疗 6 个月后观察组总有效率为 93.48%,明显高于对照组的 73.91%,差异有统计学意义($\chi^2=6.452, P=0.011$)。见表 1。

2.2 两组脑干诱发电位比较 两组波 V 波幅及波 V 潜伏期存在时间与组间的交互作用($P_{交互}<0.05$)。治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后波 V 波幅呈逐渐降低趋势,波 V 潜伏期呈逐渐缩短趋势($P_{时间}<0.05$),且治疗 3 个月后、治疗 6 个月后观察组波 V 波

幅高于对照组,波 V 潜伏期短于对照组,差异有统计学意义($P_{组间}<0.05$)。两组波 III 波幅不存在时间与组间效应($P_{时间}>0.05, P_{组间}>0.05$),且不存在时间与组间的交互作用($P_{交互}>0.05$)。两组波 III 潜伏期存在时间与组间的交互作用($P_{交互}<0.05$),但不存在时间与组间效应($P_{时间}>0.05, P_{组间}>0.05$)。见表 2。

2.3 两组 ADAS-Cog、MMSE、ADL 评分比较 两组 ADAS-Cog、MMSE、ADL 评分存在时间与组间的交互作用($P_{交互}<0.05$)。治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后 ADAS-Cog、ADL 评分呈逐渐降低趋势,MMSE 评分呈逐渐升高趋势($P_{时间}<0.05$),且治疗 3 个月后、治疗 6 个月后观察组 ADAS-Cog、ADL 评分低于对照组,MMSE 评分高于对照组,差异有统计学意义($P_{组间}<0.05$)。见表 3。

表 1 两组疗效比较[n(%)]						
组别	<i>n</i>	基本控制	显效	有效	无效	总有效
观察组	46	12(26.09)	21(65.65)	10(21.74)	3(6.52)	43(93.48)
对照组	46	9(19.57)	12(26.09)	13(28.26)	12(26.09)	34(73.91)

表 2 两组脑干诱发电位比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	波 III 波幅(μV)			波 V 波幅(μV)		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
观察组	46	0.15 $\pm$ 0.09	0.17 $\pm$ 0.10	0.20 $\pm$ 0.14	0.14 $\pm$ 0.12	0.26 $\pm$ 0.10	0.37 $\pm$ 0.14
对照组	46	0.14 $\pm$ 0.10	0.16 $\pm$ 0.11	0.18 $\pm$ 0.13	0.13 $\pm$ 0.11	0.14 $\pm$ 0.09	0.25 $\pm$ 0.16
$F_{时间}/P_{时间}$		1.296/0.205			8.063/ <0.001		
$F_{组间}/P_{组间}$		0.772/0.459			5.388/ <0.001		
$F_{交互}/P_{交互}$		0.435/0.683			6.715/ <0.001		

组别	<i>n</i>	波 III 潜伏期(ms)			波 V 潜伏期(ms)		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
观察组	46	7.21 $\pm$ 0.36	6.91 $\pm$ 0.27	6.83 $\pm$ 0.54	6.21 $\pm$ 0.38	4.41 $\pm$ 0.34	4.13 $\pm$ 0.52
对照组	46	7.17 $\pm$ 0.39	6.81 $\pm$ 0.28	6.78 $\pm$ 0.48	6.29 $\pm$ 0.41	5.18 $\pm$ 0.30	4.67 $\pm$ 0.48
$F_{时间}/P_{时间}$		5.873/ <0.001			18.061/ <0.001		
$F_{组间}/P_{组间}$		0.458/0.645			6.714/ <0.001		
$F_{交互}/P_{交互}$		3.856/0.069			13.422/ <0.001		

表 3 两组 ADAS-Cog、MMSE、ADL 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	ADAS-Cog 评分			MMSE 评分			ADL 评分		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
观察组	46	34.59 $\pm$ 4.28	23.61 $\pm$ 4.27	22.40 $\pm$ 4.17	19.82 $\pm$ 3.53	24.53 $\pm$ 3.69	25.22 $\pm$ 4.14	47.29 $\pm$ 5.04	38.22 $\pm$ 4.73	34.09 $\pm$ 5.20
对照组	46	33.14 $\pm$ 4.36	26.46 $\pm$ 4.51	25.47 $\pm$ 4.53	18.86 $\pm$ 3.29	22.19 $\pm$ 4.01	22.50 $\pm$ 4.47	46.36 $\pm$ 5.27	41.46 $\pm$ 5.51	39.12 $\pm$ 5.26
$F_{时间}/P_{时间}$		14.358/ <0.001			9.158/ <0.001			13.236/ <0.001		
$F_{组间}/P_{组间}$		5.318/ <0.001			4.079/ <0.001			5.162/ <0.001		
$F_{交互}/P_{交互}$		9.624/ <0.001			6.584/ <0.001			8.334/ <0.001		

2.4 两组肠道菌群微生态比较 两组乳酸杆菌、双歧杆菌、酵母菌、消化球菌、大肠杆菌、肠球菌菌群数

量存在时间与组间的交互作用($P_{交互}<0.05$)。治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后乳酸杆菌、双歧杆

菌、酵母菌、消化球菌菌群数量呈逐渐增多趋势,大肠杆菌、肠球菌菌群数量呈逐渐减少趋势($P_{\text{时间}} < 0.05$),且治疗 3 个月后、治疗 6 个月后观察组乳酸杆菌、双歧杆菌、酵母菌、消化球菌菌群数量大于对照组,大肠杆菌、肠球菌菌群数量少于对照组,差异有统计学意义($P_{\text{组间}} < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组血清炎症因子水平比较 两组血清 IL-6、

IL-1 β 、TNF- α 水平存在时间与组间的交互作用($P_{\text{交互}} < 0.05$)。治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平呈逐渐降低趋势($P_{\text{时间}} < 0.05$),且治疗 3 个月后、治疗 6 个月后观察组血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义($P_{\text{组间}} < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组肠道菌群微生态比较($\bar{x} \pm s$, LgCFU/g)

组别	<i>n</i>	乳酸杆菌			酵母菌			肠球菌		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
观察组	46	3.81±1.19	5.49±1.48	6.41±2.23	3.42±1.10	5.26±2.06	6.18±2.13	9.01±1.07	7.31±2.04	6.02±2.11
对照组	46	4.02±1.05	4.75±1.43	5.16±2.08	3.51±1.13	4.13±1.67	4.75±2.21	8.89±1.16	8.28±2.16	7.44±2.56
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$		8.659/<0.001			9.143/<0.001			9.857/<0.001		
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$		4.278/<0.001			4.595/<0.001			3.902/<0.001		
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$		7.045/<0.001			7.338/<0.001			6.897/<0.001		

组别	<i>n</i>	双歧杆菌			消化球菌			大肠杆菌		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
观察组	46	4.18±1.43	5.93±1.64	7.26±1.41	3.91±1.43	6.03±1.80	7.31±2.43	10.01±2.23	8.02±2.06	6.63±2.10
对照组	46	4.36±1.79	5.19±1.61	5.57±1.26	4.04±1.42	5.07±1.76	5.54±2.71	9.77±2.46	8.94±2.13	8.06±2.17
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$		12.204/<0.001			9.874/<0.001			9.348/<0.001		
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$		6.618/<0.001			4.892/<0.001			4.812/<0.001		
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$		9.682/<0.001			7.331/<0.001			7.134/<0.001		

表 5 两组血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-6			IL-1 β			TNF- α		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
观察组	46	142.61±25.72	108.36±19.57	81.51±14.72	0.61±0.18	0.42±0.15	0.30±0.17	4.45±1.26	3.34±0.83	1.12±0.72
对照组	46	148.83±28.49	126.40±20.43	103.83±17.36	0.64±0.17	0.51±0.16	0.42±0.19	4.64±1.36	3.97±0.76	2.34±1.43
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$		15.231/<0.001			11.175/<0.001			15.685/<0.001		
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$		7.165/<0.001			5.139/<0.001			6.582/<0.001		
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$		12.043/<0.001			8.366/<0.001			11.348/<0.001		

3 讨 论

AD 起病潜隐、病情具有进展性,好发于老年群体,其发病机制复杂,可累及泌尿、运动等系统;病理改变主要为 β -淀粉样蛋白(A β)沉积造成 tau 蛋白过度磷酸化,引发神经元纤维缠结,导致神经功能损伤^[7]。现阶段,治疗 AD 主要采用盐酸多奈哌齐片等促智类药物,但单一使用西药对部分患者无法达到预期效果;为提高治疗效果,进一步延缓病情进展,中西医结合治疗成为临床研究重点。

中医理论认为 AD 病位在脑,为本虚标实之症,基本病机在于心、肝、脾、肾功能失调,脾、肾两虚,髓空,痰浊、瘀血阻窍,精、血、气亏虚,脑失所养^[8]。《脾胃论·脾胃虚实传变论》有载:“元气之充足,皆由脾胃之气……脾胃之气既伤,……诸病之所生也”,故中医辨证治疗 AD 需遵循健脾补肾、益气生精的基本原

则。补肾健脾方由黄精、杜仲、白术、党参、茯苓、淮山药、远志、枸杞子、熟地、巴戟天、山萸肉、牛膝、石菖蒲、小茴香、甘草等多种药物组成,其中黄精有补气益肾、健脾、养阴之效;杜仲有补肝益肾之功;白术有补气健脾之用;党参有补中、健脾、益气之功;茯苓有宁心健脾、利水渗湿之效;淮山药有健胃益脾、润肠通便之功;远志有催眠镇静之用;枸杞子有益精、滋肝、补肾之功;熟地有补肾补虚、滋阴养血之用;巴戟天有补益肾精之功;山萸肉有补肾益肝、涩精固脱之效;牛膝有滋肝补肾之功;石菖蒲有活血、理气、开窍之用;小茴香有理气和胃、暖肝温肾之功;甘草有益气补脾、调和药性之效;诸药合用共奏健脾补肾、益气生精之功效^[9]。现代药理学证实,石菖蒲可改善记忆再现缺失^[10];党参具有保护大脑记忆功能、增强免疫力、改善脾胃功能等作用^[11];小茴香具有促胃肠蠕动、抑制中

枢神经等作用^[12];枸杞子具有拟胆碱作用,可兴奋肠道,还可改善脑细胞脂质氧化^[13];远志提取物具有抗感染、抗氧化、抗衰老、增强认知功能等作用,有利于控制 AD 患者病情^[14]。薛延华等^[15]研究结果显示,补肾健脾方联合西药治疗 AD 患者 MMSE 评分均高于单纯西药治疗。本研究结果显示治疗 3 个月后、治疗 6 个月后观察组 MMSE 评分高于对照组,差异有统计学意义($P_{\text{组间}} < 0.05$),与其研究结果一致;同时观察组总有效率高于对照组,治疗 3 个月后、6 个月后 ADAS-Cog、ADL 评分低于对照组,差异有统计学意义($P_{\text{组间}} < 0.05$)。可见补肾健脾方辅助治疗 AD 有利于提高治疗效果。

有研究表明,因 AD 患者认知功能降低,对环境刺激传导的敏感性减弱,因此多存在脑干诱发电位波幅下降、潜伏期延长等状况^[16];脑干诱发电位检测可通过一定强度的短声刺激反映患者耳蜗至听觉中枢传导路径的功能。相关研究表明,肠道菌群微生态异常可降低脑源性神经营养因子表达,进一步造成中枢神经系统功能紊乱,导致认知功能障碍,诱发 AD^[17]。乳酸杆菌等肠道菌群代谢物有利于抑制氧化应激反应及 tau 蛋白聚集,提高抗氧化作用;双歧杆菌可抗衰老、防治认知障碍^[18]。本研究结果显示,治疗 3 个月后、治疗 6 个月后观察组脑干诱发电位及肠道菌群微生态改善优于对照组,差异有统计学意义($P_{\text{组间}} < 0.05$),可见补肾健脾方辅助治疗可促进 AD 患者肠道菌群微生态、脑干诱发电位改善,对病情改善具有积极意义。分析其原因可能为补肾健脾方辅助治疗可改善肠道菌群微生态,可增强机体免疫功能,保护神经细胞及中枢神经系统,进而控制 AD 病情进展。

相关研究显示,AD 病情进展过程中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子可诱发慢性炎症,造成 A β 沉积,进而导致中枢神经系统慢性损伤^[4]。IL-6 可激活 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞,促使 tau 蛋白磷酸化,进而导致神经细胞受损;IL-1 β 可通过介导星形胶质细胞,促使 A β 水平上升,加剧斑块内 A β 沉积;TNF- α 可抑制少突胶质细胞生长,多途径损伤 AD 患者脑部神经组织。本研究发现治疗 3 个月后、治疗 6 个月后观察组血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示补肾健脾方辅助治疗 AD 患者有利于减轻机体炎症反应,抑制神经受损。分析其原因可能在于补肾健脾方辅助治疗可抑制炎症因子表达,进而减少神经细胞炎症损伤,保护中枢神经系统。

综上所述,补肾健脾方辅助治疗 AD 患者效果明显,可有效改善肠道菌群微生态、脑干诱发电位,减轻炎症反应,提高日常生活能力。

参考文献

[1] DETURE M A, DICKSON D W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener,

2019,14(1):32.
[2] TREVISAN K, CRISTINA-PEREIRA R, SILVA-AMARAL D, et al. Theories of aging and the prevalence of Alzheimer's disease[J]. Biomed Res Int, 2019, 16(6):1-9.
[3] 杨元庆, 李思, 吉学群, 等. 调神益智针法结合定志益聪方对血管性痴呆患者认知功能及肠道微生态的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(6):562-568.
[4] 易娅静, 于颖, 刘旭, 等. 中医药治疗阿尔兹海默病研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(4):7.
[5] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008:297-301.
[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] ZHANG H, ZHENG Y. Amyloid- β hypothesis in Alzheimer's disease: pathogenesis, prevention, and management [J]. Acta Acad Med Sine, 2019, 41(5):702-708.
[8] 石江伟, 庄朋伟. 中医药调整脑内微环境改善阿尔兹海默病引发认知损伤作用效果及生物学机制研究进展[J]. 天津中医药, 2020, 37(4):475-480.
[9] 吴冬月, 时晶, 魏明清, 等. 补肾健脾化痰法治疗遗忘型轻度认知损害的有效性 & 安全性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(18):1953-1956.
[10] 胡鹏跃, 李国文, 谢燕. 熟地黄, 石菖蒲防治阿尔茨海默病作用机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(6):99-104.
[11] 王超楠, 高军, 王隶书, 等. 中药党参药效活性成分的质量控制研究进展[J]. 中国药师, 2021, 24(1):127-132.
[12] 王金山, 毋启桐, 时博, 等. 小茴香炮制历史沿革, 化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20):178-190.
[13] 谭真真, 刘颖, 马丽杰. 基于网络药理学的枸杞子药理作用及其机制研究[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(1):6.
[14] 孙灵芝, 艾卿. 菖蒲-远志药对组分对 A β 1-42 诱导 PC12 细胞凋亡和钙离子浓度的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(18):2991-2995.
[15] 薛延华, 李定安, 李晶. 补肾化痰祛瘀方联合盐酸多奈哌齐对阿尔兹海默病病人认知功能、脑神经递质及生活质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(19):2910-2913.
[16] 邬涵韵, 李欣, 秦张瑾, 等. 视网膜结构及功能的损害评估在阿尔兹海默病诊断中的意义[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(8):848-854.
[17] SOCHOCKA M, DONSKOW-ŁYSONIEWSKA K, DINIZ B S, et al. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of alzheimer's disease-a critical review [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(3):1841-1851.
[18] 张慧欣, 第五永长, 周源, 等. 补益脾胃调节肠道微生态防治阿尔兹海默病研究进展[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(4):425-428.