

本文引文格式:郭瑞雪,王琼,赵晨玲,等.补肾益气活血方治疗气虚血瘀型轻度认知障碍的临床观察[J].右江民族医学院学报,2023,45(6):874-879,908.

【论著与临床报道】

补肾益气活血方治疗气虚血瘀型轻度认知障碍的临床观察

郭瑞雪¹,王琼¹,赵晨玲¹,田丽伟¹,孙伦燕¹,董婷²

(1. 安徽中医药大学第一临床医学院,安徽 合肥 230038;
2. 安徽中医药大学第一附属医院脑病科,安徽 合肥 230031)

摘要:目的 观察补肾益气活血方治疗气虚血瘀型轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的临床疗效。方法 选取 2022 年 1 月至 2022 年 10 月就诊于安徽中医药大学第一附属医院脑病科的气虚血瘀型 MCI 患者 60 例为研究对象,采用随机对照的研究方法分为治疗组和对照组,每组各 30 例。两组在保持对症治疗基础疾病的前提下,给予治疗组补肾益气活血方口服,疗程为 90 d。分别于治疗第 30 天、第 60 天、第 90 天,对两组患者的中医证候积分进行比较,同时评估两组治疗前后认知功能量表评分和血清炎症因子水平,并分析认知功能和血清炎症指标的相关性。**结果** 与治疗前比较,治疗后治疗组蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、简易精神状态评估量表(Minimental State Examination, MMSE)评分明显升高($P < 0.001$),且明显高于对照组($P < 0.001$);治疗后治疗组血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素 6(interleukin- 6, IL-6)及中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)水平明显下降($P < 0.001$),且明显低于对照组($P < 0.05$);治疗第 30 天、第 60 天、第 90 天,治疗组中医证候总积分、血瘀证候积分、气虚证候积分较治疗前均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);Pearson 相关分析显示,血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平与 MoCA 及 MMSE 评分呈现负相关性($P < 0.05$)。**结论** 血清炎症因子的升高与认知功能损害密切相关,补肾益气活血方可显著改善气虚血瘀型 MCI 患者的中医证候评分,降低机体神经炎症水平,提高认知功能,临床疗效明确。

关键词:补肾益气活血方;认知功能障碍;气虚血瘀;炎症因子

中图分类号:R277.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2023)06-0874-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.06.006

Clinical observation of the Bushen Yiqi Huoxue recipe in treating mild cognitive impairment of Qi deficiency and blood stasis type

Guo Ruixue¹, Wang Qiong¹, Zhao Chenling¹, Tian Liwei¹, Sun Lunyan¹, Dong Ting²

(1. The First Clinical Medical College, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, Anhui, China; 2. Department of Encephalopathy, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of the Bushen Yiqi Huoxue recipe in treating mild cognitive impairment (MCI) of Qi deficiency and blood stasis type. **Methods** This study selected sixty MCI patients with Qi deficiency and blood stasis as study subjects who used to be treated in the Department of Encephalopathy, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine from January 2022 to October 2022. They were randomly divided into treatment and control groups (30 cases in each group). The treatment group received the Bushen Yiqi Huoxue recipe orally for 90 days on the premise of maintaining symp-

基金项目:第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(dqpqglzyyzxjsjycxm20220068);安徽省西学中高级人才研修项目(2019qgxxxzggrcpxxm20220104);第二批全国西学中优才人才研修项目(spy20230088)

第一作者简介:郭瑞雪(1996-),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治脑病研究,E-mail:1106970091@qq.com

通讯作者简介:董婷(1979-),女,博士,主任医师,研究方向:运动障碍性疾病和认知障碍疾病研究,E-mail:876786557@qq.com

omatic treatment of underlying diseases for the two groups. On the 30th, 60th and 90th day of treatment, the Traditional Chinese Medicine Syndrome Scores were compared between the groups. Additionally, Cognitive Function Scale Scores and serum inflammatory factor levels were evaluated before and after treatment, along with the analysis of the correlation between cognitive function and serum inflammatory indicators. **Results** After treatment, the treatment group exhibited significant increases in Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) scores compared to before treatment ($P < 0.001$). These scores were also significantly higher than those in the control group ($P < 0.001$). Furthermore, serum homocysteine (HCY), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) levels significantly decreased in the treatment group ($P < 0.001$), being notably lower than those in the control group ($P < 0.05$). Moreover, the total scores of Traditional Chinese Medicine Syndrome, blood stasis syndrome scores, and Qi deficiency syndrome scores were notably lower in the treatment group after 30, 60, and 90 days of treatment compared to before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that serum HCY, CRP, IL-6, NLR levels were negatively correlated with MoCA, MMSE scores ($P < 0.05$). **Conclusion** The elevation of serum inflammatory factors is closely related to cognitive function impairment. The Bushen Yiqi Huoxue recipe can significantly improve Traditional Chinese Medicine Syndrome Scores in MCI patients with Qi deficiency and blood stasis. It can also reduce neuroinflammation levels, enhancing cognitive function with clear clinical efficacy.

Key words: Bushen Yiqi Huoxue recipe; cognitive impairment; Qi deficiency and blood stasis; inflammatory factor

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是一种以认知功能减退为特征的症候群,介于正常衰老与痴呆之间^[1],临床依据是否存在记忆损害这一特点可以将其分为遗忘型和非遗忘型 2 种亚型。有研究发现^[2],约 90%的遗忘型轻度认知损害患者最终会发展成为阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD),这提示遗忘型轻度认知损害是痴呆的早期表现。现有治疗痴呆的相关药物,仅能暂时缓解病情,并不能阻止其病理进展,且临床疗效不理想。MCI 作为 AD 前期,具有一定的可逆性,是预防和治疗 AD 的最佳时期^[3],若能早期对 MCI 进行识别、诊断并及时加以干预,对阻止其进展为 AD 有着极为重要的意义。近年来,较多学者研究认为,MCI 的核心发病机制和突出病理特征之一为神经炎症^[4],血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)等作为反应机体炎症反应的指标,与 MCI 的发生发展关系密切^[5-7]。

中医通常依据“记忆减退”这一核心症状将 MCI 归属于“健忘”“好忘”等范畴。有相关文献发现^[8],MCI 的证候分型包括脾肾亏虚、瘀阻脑络、痰浊蒙窍、热毒内盛、腑滞浊留、阴虚阳亢、气血不足等,临床多 2 种或者 3 种证型合并存在。MCI 作为痴呆前期的一种症候群,病机与 AD 早期极为相似。一项关于 AD 早期的中医证候研究发现^[9],脾肾两虚、气血亏虚证占

比很高,而长期的久病耗损、年迈体虚则会引起肾、心、脾等脏腑功能失调,进而导致血瘀等病理产物的生成,因此补肾益气活血显得尤为重要。前期有研究发现,补肾益气活血中药对于 AD 早期临床疗效显著,但对于 MCI 的治疗鲜有报道。

基于此,本研究旨在采用补肾益气活血方对气虚血瘀型 MCI 进行治疗,拟从神经炎症的视角,通过观察治疗过程中 MCI 患者中医证候评分、认知功能量表及血清炎症因子水平的变化,分析血清炎症因子水平与认知功能之间的相关性,以期为中医药治疗 MCI 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2022 年 1 月至 2022 年 10 月就诊于安徽中医药大学第一附属医院脑病中心门诊及住院诊断为气虚血瘀型 MCI 的患者 60 例,运用 SPSS 26.0 统计软件的随机数字表法设计随机对照试验,将 60 例患者随机分为对照组和治疗组,每组各 30 例。本研究已通过安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审查(伦理批件号 2022AH-51)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照 2018 中国痴呆与认知障碍指南写作组联合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共同制定的《中国痴呆与认知障碍诊治指南》^[10]中的 MCI 诊断标准。中医诊断标准参照 2002 年版本的《中药新药临床研究指导原则》^[11]中有关中药新药治疗老年痴呆的临床研究指导原则,且经具有丰富经验的中医医师及中医舌诊智

能辅助诊断系统中医舌象仪(DSO1-G)同时诊断为气虚血瘀证。具体诊断标准见表 1,凡具有主证一中 2

项症状,主证二 1 项、或次症中的 2 项症状,以及舌脉符合者,即可辨证。

表 1 气血血瘀证候诊断标准

分类	临床表现
主证一	智力减退,反应迟钝;疼痛,以刺痛为主;面色晦暗;唇甲紫暗;肌肤甲错;肢体麻木
主证二	气短、神疲、乏力
次证	懒言、自汗、便溏、心悸
舌象	舌淡或淡胖,或边有齿痕,或舌暗红,或舌紫暗,或舌下络脉粗张,或有瘀斑瘀点
脉象	脉虚,或细,或迟缓,或涩、结代者

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 ≥ 40 且 ≤ 80 岁;③日常生活能力量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)评分 ≤ 18 分;④存在客观认知功能受损;⑤全面衰退量表(Global Deterioration Scale, GDS)评定为 2~3 级;⑥近 2 个月内未应用中医药疗法对认知功能进行干预;⑦自愿参加并签署知情同意。

1.4 排除标准 ①有高血压病史且血压无法控制者(服药后收缩压 ≥ 21.28 kPa 或舒张压 ≥ 13.30 kPa);②有酒精、药物滥用史;③有精神病史,或患有严重失语及视听障碍,或严重脏器衰竭、心肌梗死病史、冠心病史、肌肉骨骼系统疾病以及其他运动禁忌证者;④因中毒、药物或抑郁引起的认知障碍者;⑤1 个月内有口服抗生素、益生菌和(或)益生元者;⑥正在参加对本研究结果评价有影响的其它临床试验者;⑦妊娠期妇女。

1.5 终止标准 ①受试者中途要求退出试验;②受试者对服用药物所含成分产生过敏反应或其他不良反应。

1.6 剔除与脱落标准 ①未按照规定服药和随访的患者;②因各种原因失访者;③主动撤回知情同意书者。

1.7 治疗方案 对照组患者给予基础疾病的常规治疗。治疗组在对照组的基础上加用补肾益气活血方口服,药方由人参叶 9 g,当归 10 g,西红花 3 g,川芎 10 g,益智仁 10 g 组成。用药方法:水煎服,每日 1 剂,每剂水煎两遍,每煎 200 mL 左右药汁,早晚各 1 次。两组疗程均为 90 d。

1.8 观察指标 ①观察治疗前后蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分、简易精神状态评估量表(Mini-mental State Examination, MMSE)评分,评分越高患者认知功能越好;②参照相关评分标准,观察治疗前后中医证候积分,包括主要症状、次要症状及舌脉象评分;③治疗前后于清晨采取两组患者空腹血,经离心分离血清,检测两组患者血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平。血清炎性因子 HCY 采用循环酶速率法及配套试剂盒检测(批号:

22071201,安徽同致生物工程股份有限公司),CRP 采用免疫比浊法及配套试剂盒检测(批号:2400,贝克曼库尔特股份有限公司,美国),IL-6 采用化学发光法及配套试剂盒检测(批号:265061,四川沃文特生物工程股份有限公司),NLR 采用荧光染色法及配套试剂盒检测(批号:A2071,希森美康生物科技有限公司);④安全性指标,包括血压、血常规、肝功能、肾功能。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,计数资料采用例数(n)与百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,数据符合正态分布时,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,不符合正态分布的数据采用秩和检验。相关性分析采用 Pearson 分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者在性别、年龄、文化程度及既往病史上差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 2。

表 2 两组患者一般资料比较

项目	治疗组 ($n=30$)	对照组 ($n=30$)	χ^2/t	P
性别			0.271	0.602
男	14(46.67)	12(40.00)		
女	16(53.33)	18(60.00)		
年龄/岁	63.53 \pm 5.47	63.97 \pm 7.37	-0.259	0.797
既往病史			0.771	0.942
高血压	8(26.67)	6(20.00)		
糖尿病	6(20.00)	6(20.00)		
脑梗死/脑缺血	9(30.00)	11(36.67)		
高脂血症	4(13.33)	3(10.00)		
文化程度			0.698	0.705
小学	11(36.67)	10(33.33)		
初中	10(33.33)	8(26.67)		
高中及以上	9(30.00)	12(40.00)		

注:表内计数资料数据用[$n(\%)$]表示;计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

2.2 两组患者治疗前后 MoCA、MMSE 评分比较

治疗前两组患者 MoCA、MMSE 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 可比较。疗程结束后, 对照组 MoCA、MMSE 评分较治疗前, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组 MoCA、MMSE 评分较前均明显提升 ($P < 0.001$), 且明显高于对照组 ($P < 0.001$)。见表 3。

2.3 两组患者不同治疗阶段中医证候总积分比较

入组当天对两组患者中医证候总积分进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 治疗组各观察点中医证候总积分较入组当天均明显改善 ($P < 0.01$), 疗程越久差异越显著。对照组患者治疗第 30 天、第 60 天、第 90 天中医证候总积分较入组当天, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者治疗前后血瘀证候、气虚证候积分比较

治疗前, 比较两组患者气虚证候、血瘀证候积分, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 对照组血瘀证

表 3 两组患者治疗前后 MoCA、MMSE 评分比较 单位: 分

指标	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
MoCA					
治疗组	30	17.20±1.56	20.90±1.90	-4.853	<0.001
对照组	30	17.17±1.76	16.97±1.61	-1.613	0.107
<i>t</i>		0.077	8.655		
<i>P</i>		0.938	<0.001		
MMSE					
治疗组	30	20.17±1.51	23.00±1.46	-4.700	<0.001
对照组	30	20.37±1.67	20.27±1.66	-0.728	0.467
<i>t</i>		-0.486	6.769		
<i>P</i>		0.629	<0.001		

注: 表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。

候积分、气虚证候积分较治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组各观察点血瘀证候积分、气虚证候积分较治疗前均明显降低 ($P < 0.01$), 且明显低于对照组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 积分随治疗时间呈下降趋势。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后中医证候总积分、血瘀证候、气虚证候积分比较

单位: 分

指标	<i>n</i>	第 0 天	第 30 天	第 60 天	第 90 天	<i>F</i>	<i>P</i>
中医证候总积分							
治疗组	30	21.90±1.56	18.90±1.58 ^a	14.43±1.77 ^a	9.90±1.42 ^a	326.352	<0.001
对照组	30	21.70±1.51	21.97±1.71	21.83±1.37	21.90±1.32	0.176	0.912
血瘀证候							
治疗组	30	9.13±2.91	7.33±2.64 ^b	6.13±2.92 ^b	4.80±2.76 ^b	12.865	<0.001
对照组	30	9.00±2.91	9.13±2.96	8.93±2.61	9.20±3.09	0.053	0.984
气虚证候							
治疗组	30	8.37±2.20	6.60±2.04 ^c	4.27±1.98 ^c	2.43±1.52 ^c	53.175	<0.001
对照组	30	8.33±2.50	8.30±2.23	8.27±2.16	8.23±2.34	0.010	0.999

注: ①表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。②与对照组比较, a: $P < 0.01$, b: $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$, c: $P < 0.01$ 。

2.5 两组患者治疗前后血清 HCY、CRP、IL-6 和 NLR 水平比较

治疗前, 两组患者的血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平均无差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。疗程结束后, 对照组血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平较治疗前无差异 ($P > 0.05$)。治疗组血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平较治疗前均降低 ($P < 0.001$), 且明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 HCY、CRP、IL-6 和 NLR 水平比较

指标	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
HCY/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)					
治疗组	30	27.15±2.76	26.56±2.72	4.278	<0.001
对照组	30	28.57±3.59	28.64±3.68	-1.931	0.063
<i>t</i>		-1.716	4.628		
<i>P</i>		0.092	<0.001		

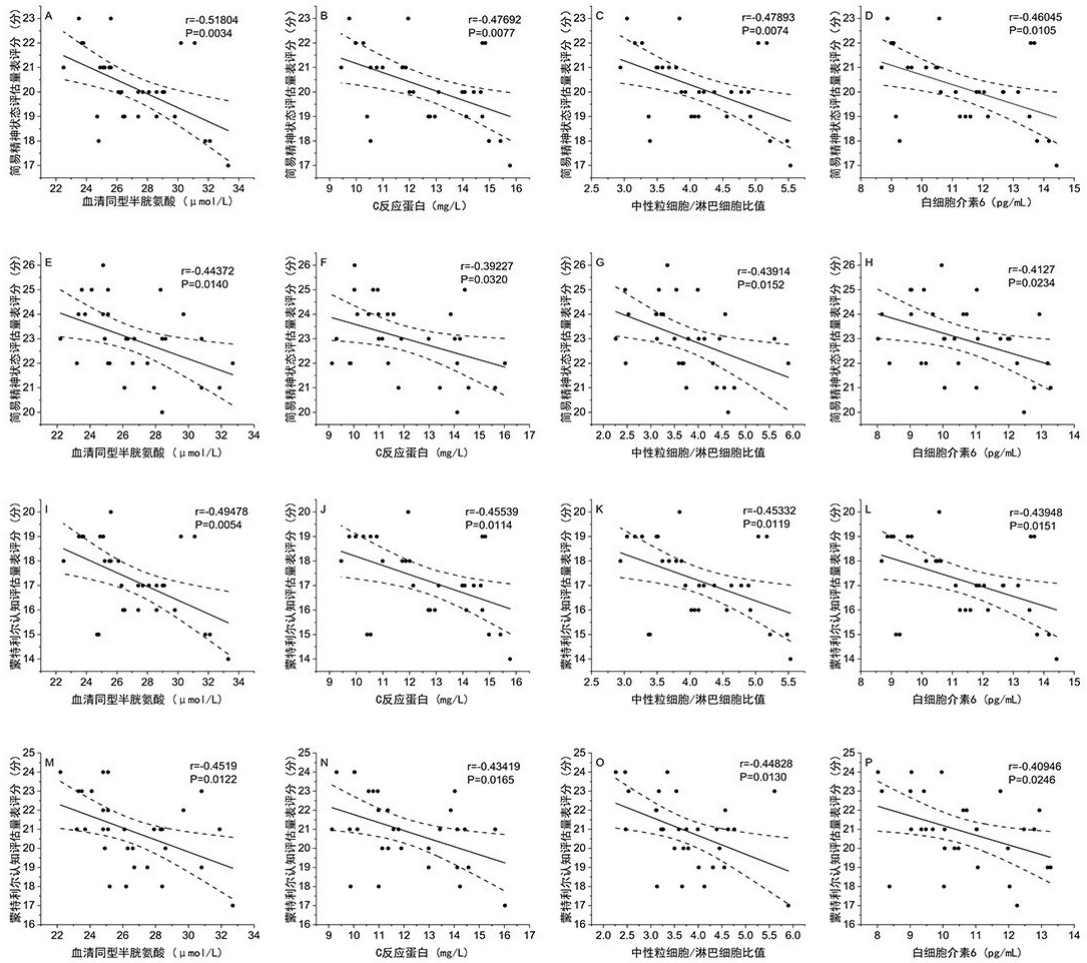
表 5(续) 两组患者治疗前后血清 HCY、CRP、IL-6 和 NLR 水平比较

指标	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)					
治疗组	30	12.67±1.92	12.07±1.96	4.317	<0.001
对照组	30	13.04±1.79	13.09±1.78	-0.661	0.514
<i>t</i>		-0.787	4.169		
<i>P</i>		0.434	<0.001		
IL-6/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)					
治疗组	30	11.35±1.77	10.59±1.53	5.923	<0.001
对照组	30	11.61±2.09	11.71±2.18	-1.913	0.066
<i>t</i>		-0.530	6.208		
<i>P</i>		0.598	<0.001		
NLR					
治疗组	30	4.13±0.74	3.76±0.87	-3.867	<0.001
对照组	30	4.20±0.76	4.21±0.75	-0.365	0.718
<i>t</i>		-0.362	-2.134		
<i>P</i>		0.718	0.037		

注: 表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。

2.6 Pearson 分析血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平与 MoCA、MMSE 评分的相关性 Pearson 相关分析显示,血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平越高,MoCA、

MMSE 评分越低,即血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平与 MoCA、MMSE 评分呈负相关性 ($P < 0.05$),见图 1。



注:图 A、B、C、D、I、J、K、L 为治疗前;图 E、F、G、H、M、N、O、P 为治疗后。

图 1 治疗组治疗前后血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平与 MoCA、MMSE 评分的相关性

2.7 不良反应发生情况 治疗组出现不良反应为 2 例(6.67%),均为轻度胃肠道反应,经治疗后症状消失,所有不良反应均与研究治疗无关。

3 讨论

MCI 是一种早期认知功能渐进性减退的状态^[12],约有 10%~15% 的 MCI 患者最终可能进展为 AD,严重影响生活质量。而 MCI 时期患者的认知功能尚具有可塑性,故对于 MCI 的早识别、早诊断、早干预具有十分重要的意义。随着现代医学研究的不断细化,越来越多的研究表明,神经炎症与神经退行性疾病关系密切,改善神经炎症水平可以延缓神经退行性疾病的发生发展^[13-14]。MCI 作为神经退行性疾病之一,其发生发展亦与神经炎症密切相关^[15]。有研究显示^[16-17],血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 等炎性因子会干扰神经发生、突触可塑性、神经传递的过程,并促进树

突状分支萎缩,进而导致脑萎缩,引发认知障碍。因此,了解 MCI 患者血清炎性因子水平,对于该病的早期预防和及时治疗很有必要。

MCI 在中医方面归属于“健忘”等范畴。中医病机研究认为,MCI 病位在脑,病属本虚标实,肾虚是 MCI 的主要病理基础,血瘀、痰浊等是 MCI 的重要病因。《医方集解》云:“人之精与志…故迷惑善忘也。”可见肾为先天之本,肾气的盈亏直接关系到人体生、长、壮、老的全部阶段,若肾气虚衰,则五脏皆损,髓海失充,以致脑髓失养、神机失用、五神失司,表现出健忘呆傻。《医学心悟》亦云:“肾主智,肾虚则智不足。”同样提示了认知损害与肾精不足关系密切。血瘀既是病理产物,也是致病因素,它可由多种因素引起,其中衰老与情志损伤为主要原因。气为血之帅,血为气之母,血液的正常循行依靠气的推动与固摄,若脏气虚衰、情志

耗气,则气无力推动血液在脉管内运行,导致血行迟滞,形成血瘀。若瘀血阻塞清窍,则出现脑络不通,脑髓失养,灵机运行不畅,形成认知障碍。近年来,由于西医对于 MCI 的治疗存在局限性,中医药以其多靶点、副作用少的特点,受到广泛关注。补肾益气活血方是导师长期临床的经验用方,组方由中药人参叶、当归、川芎、西红花、益智仁配伍而成。从中药复方七情配伍来看,方中人参叶为君药,具有补气之功效,可令气旺血行,瘀去络通;当归为臣药,可活血养血,具有化瘀不伤血的特点;川芎、西红花、益智仁共为佐药,助当归活血化瘀,消癥散结的同时,兼顾补肾填髓。五药合用共奏补气养血、益肾填髓、活血通络之效。

本研究结果显示,血清炎性因子指标 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平升高与 MCI 有关。当机体处于炎症状态时,活化的中性粒细胞可通过多种途径改变血脑屏障通透性,被免疫激活的神经系统可释放神经毒性物质,破坏神经元以及突触结构的完整性,使得神经元之间的传导速度和连接强度受到影响,阻碍记忆的形成^[18],导致 MCI 的发生。有研究显示^[19],认知功能障碍患者外周血中 NLR、炎症细胞因子、HCY、CRP 等升高,这与本研究结果一致。同时本研究发现,经补肾益气活血方干预后,患者中医证候积分明显下降,且随时间呈现下降趋势,这提示补肾益气活血方可显著改善气虚血瘀型 MCI 患者的临床症状。现代中药神经药理学研究显示^[20],人参叶中含有与人参相同的活性成分人参皂苷,人参皂苷具有显著的神经保护作用,它可在不影响中枢运动神经的情况下,通过抗氧化应激、抗炎、调节神经递质、抑制大脑神经元凋亡等途径改善认知。临床常用于改善认知的中药复方,如健脾填精胶囊、参乌胶囊、还脑益聪胶囊、补肾化痰祛瘀方中均含有中药人参,侧面证实了人参叶对于改善认知的有效性。同时,现代药物研究发现^[21-22],当归可通过抗血小板聚集、扩血管、增加血容量等途径,达到保护线粒体功能、抗氧化等神经保护的作用。川芎的有效成分川芎嗪能透过血脑屏障,发挥活血化瘀和止痛的功效,改善脑部的缺血症状。一项 MCI 的用药规律分析表明^[23],益智仁中的有效成分可以减轻 A β 蛋白水平、抑制胆碱酯酶活性和 Tau 蛋白磷酸化,对神经具有明确的保护作用,是治疗 MCI 的核心药物。西红花中的西红花苷、红花黄色素同样神经保护功能,研究显示^[24],西红花中的有效成分可通过竞争性的抑制血小板激活因子与血小板受体的结合,使血小板的凝集和释放过程受到阻碍,从而有效抑制 A β 诱导的炎症反应,同时它还能通过增加缺血脑组织区域的新生血管数目,起到活血化瘀的作用。此类研究均佐证了补肾益气活血方对认知损害具有一定的改善作用。此外,本研究还

发现,经药物干预后,患者 MoCA、MMSE 评分均明显提升,血清炎性因子 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平均显著降低,且血清 HCY、CRP、IL-6、NLR 水平与 MoCA、MMSE 评分呈负相关性。这提示补肾益气活血方或可通过改善气虚血瘀型 MCI 患者神经炎症水平,从而改善智力状态,提高认知功能。

综上所述,认知功能的损害与血清炎性因子水平升高密切相关,补肾益气活血方可通过降低血清炎性因子水平从而对气虚血瘀型 MCI 患者达到治疗的作用,防止其进展为 AD。这有助于发挥中医“治未病”的优势,实现早期干预和改善预后。同时,本研究存在局限性,样本量较少,入组患者合并其他疾病较多,可能会导致试验结果出现偏倚,今后需大样本、多中心研究并完善动物实验加以验证。

参考文献:

- [1] PETERSEN R C, LOPEZ O, ARMSTRONG M J, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology[J]. Neurology, 2018, 90(3): 126-135.
- [2] ZHAO A N, JIAO Y, YE G Y, et al. Soluble TREM2 levels associate with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. J Clin Invest, 2022, 132(24): e158708.
- [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] 石燕芳, 仇奕, 张瑞娟. 益气聪明汤对轻度认知障碍患者 NSE、ET-1、SOD 及脑血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(6): 1292-1296.
- [5] 李文颖, 吴知凡, 王凯, 等. 归脾汤合血府逐瘀汤加减治疗脑梗死后轻度认知障碍的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 147-153.
- [6] 禹延雪, 白茹玉, 于文龙, 等. ≥ 60 岁人群认知功能障碍发生现状及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(21): 2581-2588.
- [7] HUANG H H, CHANG J C Y, LIU H C, et al. Handgrip strength, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and visfatin levels in oldest elderly patients with cognitive impairment [J]. Exp Gerontol, 2020, 142: 111138.
- [8] 郑国庆. 阿尔茨海默病源性轻度认知损害中西医结合防治[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(2): 143-147.
- [9] 田金洲, 时晶. 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.
- [10] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 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(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301.

(下转第 908 页)

- [9] 王玲, 张小蓉. 儿童严重脓毒症行连续性血液净化治疗的护理体会[J]. 中国医药指南, 2016, 14(11): 252-253.
- [10] 杨曼. 连续性肾脏替代治疗中管路采血代替静脉采血检验结果准确性的可行性研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(82): 16198-16199.
- [11] 代明金, 王芳, 张凌, 等. 连续性肾脏替代治疗中动静脉正接时管路采血检验的可行性[J]. 西部医学, 2020, 32(5): 769-772.
- [12] 喻贵, 万维维, 刘国英, 等. 枸橼酸钠抗凝的连续性血液净化中管路采血与外周血管采血的对比研究[J]. 江西医药, 2022, 57(6): 590-591, 598.
- [13] 周丽, 殷琴, 熊丽琼, 等. 不同采血路径在体外枸橼酸抗凝连续性肾脏替代治疗患者中的应用效果研究[J]. 临床医药实践, 2022, 31(8): 604-607.
- [14] 潘夏葵, 方希敏, 方瑶, 等. 连续静脉静脉血液滤过治疗中管路采血对血生化的影响[J]. 护理与康复, 2014, 13(7): 627-628, 632.
- [15] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 778.

收稿日期: 2023-07-20; 修回日期: 2023-09-03

(上接第 879 页)

- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 3-49.
- [12] MIONI G, ROMÁN C R, CLERICI J, et al. Prospective and retrospective timing in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Behav Brain Res, 2021, 410: 113354.
- [13] LECCA D, JUNG Y J, SCERBA M T, et al. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: a hypothesis [J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(11): 2327-2340.
- [14] CHANEY A M, LOPEZ-PICON F R, SERRIERE S, et al. Prodromal neuroinflammatory, cholinergic and metabolite dysfunction detected by PET and MRS in the TgF344-AD transgenic rat model of AD: a collaborative multi-modal study[J]. Theranostics, 2021, 11(14): 6644-6667.
- [15] SONG T, SONG X P, ZHU C, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: a meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies[J]. Ageing Res Rev, 2021, 72: 101503.
- [16] TONDO G, APRILE D, DE MARCHI F, et al. Investigating the prognostic role of peripheral inflammatory markers in mild cognitive impairment[J]. J Clin Med, 2023, 12(13): 4298.
- [17] PARK J K, LEE K J, KIM J Y, et al. The association of blood-based inflammatory factors IL-1 β , TGF- β and CRP with cognitive function in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. Psychiatry Investig, 2021, 18(1): 11-18.
- [18] MORRIS G, BERK M, WALDER K, et al. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses[J]. BMC Med, 2015, 13: 28.
- [19] AN P L, ZHOU X, DU Y, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with mild cognitive impairment in elderly Chinese adults: a case-control study [J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(14): 1309-1315.
- [20] 纪瑞锋, 袁媛, 刘娟. 人参叶与人参化学及药理活性差异分析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 2269-2272.
- [21] WU Q, LIU J, MAO Z G, et al. Ligustilide attenuates ischemic stroke injury by promoting Drp1-mediated mitochondrial fission via activation of AMPK[J]. Phytomedicine, 2022, 95: 153884.
- [22] WANG M, HAYASHI H, HORINOKITA I, et al. Neuroprotective effects of Senkyunolide I against glutamate-induced cells death by attenuating JNK/caspase-3 activation and apoptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 140: 111696.
- [23] 张梦雪, 丁敏芮, 张彤, 等. 基于数据挖掘的中药治疗轻度认知障碍用药规律分析[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(9): 106-111.
- [24] 刘环环, 李瑞青, 高静, 等. 羟基红花黄色素 A 对缺血性脑卒中神经保护作用及机制的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(10): 773-778.

收稿日期: 2023-08-18; 修回日期: 2023-08-30