

# 阿尔茨海默病多元化治疗体系:传统与现代疗法的运用

徐嘉谊<sup>1</sup> 综述 曾麟洪<sup>1</sup> 杨雨欣<sup>1</sup> 徐香玉<sup>2</sup> 审校

(<sup>1</sup> 济宁医学院附属医院(临床医学院), 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

**摘要** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)可以从中医、西医、运动、音乐及高压氧 5 个方面进行治疗及干预。AD 治疗策略,主要基于其病理学特征,如  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积、微管相关蛋白(Tau 蛋白)磷酸化导致的细胞内神经元纤维缠结、神经炎症、自由基增多导致神经细胞氧化应激损伤、神经细胞凋亡、乙酰胆碱酯酶活性增强等,旨在保护神经免受这些因素的干扰从而改善大脑的记忆力与认知功能障碍。运动疗法、音乐疗法及高压氧疗法则作为辅助手段,在 AD 治疗及预防中发挥积极作用。

**关键词** 阿尔茨海默病;中医疗法;西医疗法;运动疗法;淀粉样蛋白- $\beta$ ;抗炎;抗氧化;高压氧

**中图分类号**:R749.1,R277.7 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2025)10-453-06

## Diversified therapeutic approaches system for Alzheimer's disease: the application of traditional and modern therapies

XU Jiayi<sup>1</sup>, ZENG Linqi<sup>1</sup>, YANG Yuxin<sup>1</sup>, XU Xiangyu<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> Affiliated Hospital of Jining Medical University(School of Clinical Medicine), Jining 272013, China;

<sup>2</sup> College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) can be managed through a diversified approach encompassing traditional Chinese medicine (TCM), Western medicine, exercise, music therapy, and hyperbaric oxygen therapy. The therapeutic strategies for Alzheimer's disease (AD) are primarily based on its pathological features, such as amyloid-beta (A $\beta$ ) deposition, intracellular neurofibrillary tangles caused by phosphorylation of microtubule-associated protein (Tau protein), neuroinflammation, oxidative stress damage to nerve cells induced by increased free radicals, neuronal apoptosis, and enhanced acetylcholinesterase activity. The goal is to protect neurons from these pathological insults, thereby ameliorating memory and cognitive dysfunction. Non-pharmacological approaches like exercise, music, and hyperbaric oxygen therapy primarily serve as adjunctive measures in the treatment and prevention of AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Traditional Chinese medicine therapy; Western medicine therapy; Exercise therapy; Amyloid-beta; Anti-inflammatory; Antioxidant; Hyperbaric oxygen

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)属于中枢神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。AD 常表现为记忆功能减退、认知功能障碍、精神行为及运动能力异常<sup>[2]</sup>。AD 病理学特征主要有: $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积、微管相关蛋白(Tau 蛋白)磷酸化导致的细胞内神经元纤维缠结(NFTs)、神经炎症、自由基过量积累导致神经细胞氧化应激损伤、神经细胞凋亡<sup>[3]</sup>。依据这些病理学特征,可治疗 AD。本文对 AD 的多种治疗方式进行简要综述,旨在为 AD 的治疗提供一定的帮助。

## 1 中医疗法

### 1.1 中药疗法

**1.1.1 人参和生姜** 人参(*Panax ginseng* C. A. Meyer)具有广泛的生物活性。《神农本草经》称人参可“补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目,开心益智”。人参有效成分之一是人参皂苷,其分为中性人参皂苷(Rb1、Rd 和 Re、Rh2、CK 等)和丙二酰基人参皂苷两种。经过研究证实,人参皂苷主要通过抗氧化、抗炎等作用来改善 AD 相关病理变化<sup>[1]</sup>。

人参皂苷 Rb1 可通过促进过氧化物酶增殖激活受体( $\gamma$ -PPAR $\gamma$ )的表达、抑制一氧化氮(NO)的产生来清除脑组

[基金项目] 济宁医学院大学生创新训练计划项目(CX20230532)

[通信作者] 徐香玉, E-mail: xuxiangyu1212@163.com

织神经元细胞中过度积累的活性氧(ROS),降低其对神经元胞膜造成的损伤。Rh2、Rd、CK 通过激活 EPK 与磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路,促进超氧化物歧化酶(SOD)与谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的表达,抑制大脑海马区的丙二醛(MDA)水平,减轻氧化应激。不仅如此,Re 与 Rg1 能分别通过促进核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1(Nrf/HO-1)信号通路和 wnt/GSK-3 $\beta$ /catenin 信号通路的表达来发挥其抗氧化作用。研究表明,Rb1 能够调节炎症因子环氧化酶 2(COX-2)抑制炎症小体的表达。Rh2 通过调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)与 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路来抑制炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的分泌与表达。Rg1 与 Re 阻断 NOX2-NLRP1 炎症小体与 NF- $\kappa$ B 信号通路。通过增强 Nrf/HO-1 信号通路的作用,CK 能抑制脑组织中小胶质细胞的活化,进而抑制炎症反应。除了抗氧化与抗炎作用,人参还能通过多种途径对 AD 产生防治作用:Rb1 与 Rg1 通过抑制凋亡基因 Bax 与 caspase-3 的表达,减少神经元细胞的凋亡;Rd 与 Rb1 通过抑制糖原合成酶-3(GSK3)的磷酸化,促进蛋白磷酸酶 2A(PP2A)的表达,抑制 tau 蛋白磷酸化,减轻神经元的损伤;另外,人参皂苷还能抑制 A $\beta$  在海马区神经元细胞中的积累<sup>[1-2]</sup>。

除人参外,生姜活性物姜油酮、姜辣素等通过类似的机制来保护神经元细胞。且通过对 1,1-二苯基-2-苦基肼(DPPH)自由基的清除,生姜及其复合物可减少脂质过氧化、线粒体破坏,从而预防神经元细胞膜受损<sup>[4]</sup>。

**1.1.2 黄芪** 黄芪(*Astragalus mongholicus* Bunge)是人们日常用到的滋补中药材,其主要功效为补气健脾。黄芪含有多种活性成分,如黄酮类、多糖类、皂苷类等。研究表明,对 AD 的治疗起到一定的帮助。

多项临床药物研究发现,黄酮类组分槲皮素通过抑制氧化酶,如黄嘌呤氧化酶的活性,来减少细胞内 ROS 的生成,以此抑制氧化应激对神经元细胞的毒害作用;此外,槲皮素通过激活 Nrf-2 信号通路以促进谷胱甘肽的表达,从而促进机体清除 ROS,减轻 ROS 对神经元细胞脂质、蛋白质及 DNA 的氧化作用。研究表明,黄芪皂苷类、黄酮类及多糖类组分在减缓炎症反应方面有与人参相似的作用。同时,黄芪多糖还可通过上调 PD-1/PD-L1/2 信号通路活性,抑制促炎介质的表达。此外,这三类药物也被证实,能够下调促凋亡基因 Bax 的表达,对 AD 的治疗有一定帮助。除此之外,黄芪黄酮还可以促进血管内皮生长因子(VEGF)、促红细胞生成素(EPO)等细胞因子的表达,促进脑组织血管的生成,增加脑血流量,具有改善 AD 认知功能障碍的潜力<sup>[5-6]</sup>。

**1.1.3 三七** 三七具有化瘀止血、活血定痛的功效,其中三七总皂苷(PNS)具有调节免疫系统功能、抵抗氧化应激、抑制细胞凋亡及抗肿瘤的作用。三七皂苷 R1 通过降低动作电位产生的阈值,从而提高椎体神经元细胞膜的兴奋性,

有效预防因 A $\beta$  过度累积造成的突触功能障碍,对 AD 的治疗具有一定作用。此外,三七皂苷 R1 还可以调节依赖于褪黑素受体 1A 型(MTNR1A)的 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路的功能,抑制神经元细胞的凋亡。而且,激活烟酰胺磷酸核糖基转移酶-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸能促进新生毛细血管的生成,通过提高脑血流量改善认知功能障碍与记忆情感障碍<sup>[7]</sup>。

**1.1.4 其他中药** 除了上述 4 种中药,还有部分中药也具有治疗 AD 的功效:1) 银杏叶通过抗氧化应激清除过多的自由基、促进神经冲动的传导、降低 A $\beta$  的水平、增加脑血流量对 AD 起到一定的治疗作用<sup>[8]</sup>。2) 蜂胶能通过调节 Nrf2/HO-1 发挥抗氧化作用。

## 1.2 方剂疗法

**1.2.1 补肾益智汤** 补肾益智汤是由泽泻、甘草、丹皮、益智仁、茯苓、山茱萸、黄精、山药、龟甲、熟地采用水煎的方法制得具有填肾益精、清热凉血、调节免疫功能等功效的汤剂<sup>[9]</sup>。研究显示,补肾益智汤可以通过抑制脑神经损伤因子神经元特异性烯醇化酶(NSE)的产生、促进神经营养因子脑源性神经营养因子(BDNF)的表达,有效减少神经元细胞的凋亡,并且增强神经元细胞的生长修复能力,对于提高 AD 患者认知功能、记忆功能、情绪功能、运动功能等具有较好的作用。不仅如此,补肾益智汤通过增加脑血流量对脑组织起到保护作用<sup>[10]</sup>。临床试验发现,补肾益智汤能通过减少体内 NO 和 A $\beta$  含量保护 AD 患者的脑神经<sup>[11]</sup>。

**1.2.2 六味地黄丸** 六味地黄丸最早由钱乙所创,并一直沿用至今。六味地黄丸由熟地黄、山药、山茱萸、泽泻、牡丹皮及茯苓组成,具有滋阴补肾等功效。经过证明,有效成分运用于 AD 的治疗。蔡菊等<sup>[12]</sup>对过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)诱导的海马神经元细胞给予含六味地黄丸血清干预后发现,含六味地黄丸血清的组别,细胞内的 ROS 与 MDA 表达受到抑制,SOD 的表达增加,Nrf2/HO-1 信号通路的相关蛋白因子的表达量也减少,表明六味地黄丸通过上调抑制氧化反应相关因子的表达,有效发挥抵抗氧化应激的作用,从而保护神经元细胞免受损害。六味地黄丸可以促进叉头框转录因子(FoxO3a)发生磷酸化,增加磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)与磷酸化 FoxO3a(p-FoxO3a)的含量,从而抑制自噬相关因子:自噬相关基因、B 淋巴细胞瘤-2 等的表达,改善小鼠的记忆学习能力,据此推测,六味地黄丸也可应用于治疗 AD<sup>[13]</sup>。

**1.2.3 黄连解毒汤** 黄连解毒汤由黄芩、黄连、黄柏及栀子组成,具有清热解毒之功效,其可通过抑制炎症反应的发生参与 AD 的治疗。王俊力等<sup>[14]</sup>通过对不同组别的微管蛋白(Tau)/淀粉酶前体蛋白(APP)/早老素-1(PS1)转基因 AD 小鼠给予不同剂量的黄连解毒汤后发现,黄连解毒汤可以使小鼠海马中的可溶性淀粉酶前体蛋白 $\alpha$ (sAPP $\alpha$ )含量上升并使磷酸化 Tau 蛋白(p-Tau)含量降低,分别通过抑制 A $\beta$  在海马组织中沉积、抑制 Tau 蛋白的磷酸化防止海马神

经损伤;黄连解毒汤抑制海马 Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体信号通路的表达,降低炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-18 等的含量而达到抗炎的作用,从而抑制炎症反应对海马神经元的损伤作用。黄连解毒汤通过促进 SOD 的表达,减少 MDA 的生成,进而发挥抗氧化的作用,抑制因氧化过激对神经细胞造成损伤。

**1.2.4 地黄饮子** 地黄饮子是熟地黄、山茱萸、肉苁蓉、巴戟天、附子、肉桂、麦冬、石斛、五味子、茯苓、石菖蒲、远志、薄荷、生姜、大枣由水煎制而得。地黄饮子能够通过抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)的激活、增强钠钾泵的活性与促进兴奋性氨基酸转运体 2(EAAT2)表达,从而促进星形胶质细胞对谷氨酸的再摄取,缓解因谷氨酸堆积造成的对神经元突触可塑性损伤,进而影响神经元兴奋电位的传递。此外,地黄饮子促进谷氨酸再摄取相关因子 PSD95、SYN 的合成,进一步增强星形胶质细胞对谷氨酸的再摄取作用,提高 AD 患者的认知功能。该作用对于 A $\beta$  积累及 tau 蛋白磷酸化导致的神经元损伤也具有治疗作用<sup>[15]</sup>。除此之外,地黄饮子还能发挥抗氧化与抗炎作用:1)通过抑制炎症细胞因子及急性期蛋白 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP,抑制炎症反应的发生;2)促进抗氧化酶 SOD、CAT、GSH-Px 的抗氧化作用,减少脂质过氧化降解产物 MDA 的生成,进而抑制神经元细胞的损伤<sup>[16]</sup>。

### 1.3 针灸疗法

针灸作为一种传统中医疗法,以其独特的理念和治疗方法,在 AD 治疗领域展现出了显著的潜力和效果,同时已经通过大量的实验得到验证,证明了针灸治疗 AD 的可靠性,为治疗 AD 提供了新思路。在神经生物学层面,针灸治疗 AD 的研究不断深入,取得了许多进展,进一步证明了针灸治疗 AD 的良好疗效和独特益处。从中医的角度来看,神经退行性疾病是脑部疾病。目前已有研究证实,针刺通过提高胆碱乙酰转移酶(ChAT)的活性以促进 ACh 的合成,同时通过抑制 AChE 的活性,抑制 ACh 的分解,增加脑组织中 ACh 的含量,有助于记忆功能障碍的改善。此外,针刺“风府”穴治疗 AD 的机制可能是它能激活脑组织中单胺类神经递质的表达。组织中炎症因子 IL-1、IL-6 水平的升高与 AD 的发病机制密切相关,而针灸能显著降低脑组织中 IL-1 和 IL-6 的含量,从而起到治疗 AD 的作用。不仅如此,针灸还能通过增加体内抗氧化成分的合成,增强对 ROS 的清除能力,进一步减轻机体的氧化应激,减轻氧化应激对神经元细胞的损害。同时,它还能通过调节 ROS 相关信号通路及其下游蛋白的产生,减少细胞凋亡,发挥抗氧化应激的作用。更有意义的是,针灸能直接促进学习记忆形成所需的蛋白质合成或相关基因表达,这对改善 AD 的学习记忆障碍有极大的作用<sup>[17]</sup>。

中药干预 AD 的核心机制包括抗炎、抗氧化应激、抑制磷酸化、减少 A $\beta$  沉积等。中药因可辨证论治,不良反应相对较少,且价格相对低廉,在 AD 的长期治疗具有较大优

势。针灸治疗对患者的创伤小,价格低廉,适合长期治疗,为了治疗 AD 提供了新的途径,能够与中药治疗或者其他治疗方式相互联合,提升治疗效果。

## 2 西医疗法

### 2.1 AChE 抑制类药物

AChE 类药物多奈哌齐(DNP)和重酒石酸卡巴拉汀均选择性地结合 AChE,通过与 AChE 结合,减少突触中 ACh 的水解,改善胆碱能神经传递。除了选择性抑制 AChE 的作用,二者均能增加血清中 SOD 的水平,通过减少炎症相关细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等)及 ROS 的产生发挥 SOD 强大的抗炎活性和抗氧化应激活性。不仅如此,SOD 还阻碍了白细胞内皮相互作用和黏附分子的表达,对于缓解由炎症反应引起的神经元细胞毒性作用具有一定的意义。不同的是,研究发现 DNP 还可有效抑制大鼠中乙酸诱导的炎症细胞的趋化募集作用,并通过减少髓过氧化物酶(MPO)的表达,从而抑制炎症级联反应的启动。研究发现,DNP 可以显著抑制 NF- $\kappa$ B(p65)的激活,降低 caspase-3 和 Bax/Bcl-2 比值,发挥延缓神经细胞凋亡的作用,具有较好的改善认知缺陷的作用。不仅如此,DNP 通过激活 PI3K/Akt 信号通路,增强小胶质细胞传导、细胞防御和神经递质释放来抑制 A $\beta$  诱导的神经元损伤<sup>[18-20]</sup>。

作为氨基甲酸酯类选择性 AChE 抑制剂的重酒石酸卡巴拉汀,具有抑制 AChE 及抑制丁酰胆碱酯酶的双重抑制作用。同时,重酒石酸卡巴拉汀对与执行功能、学习、注意力和工作记忆相关的大脑的前额叶和扣带回区域有特殊的亲和力,具有较高的特异性。DNP 在 1996 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于轻、中度和重度 AD,并且已在我国有广泛的使用。其能可逆的作用于 AChE,对丁酰胆碱酯酶仅有适度的影响,这与重酒石酸卡巴拉汀的双重活性形成对比。上述两种药物都具有较高的安全性,重酒石酸卡巴拉汀因其代谢产物活性较低,没有明显的毒副作用。而且重酒石酸卡巴拉汀不仅不会与酶代谢药物如细胞色素 P450 产生药代动力学的相互作用,也不会与脑血管病药物及抗精神病药物发生相互作用,适用于服用酶代谢类药物及具有脑血管病等基础疾病的 AD 患者。DNP 主要通过肠道吸收,生物利用率为 100%。与重酒石酸卡巴拉汀类似,DNP 的药代动力学参数通常不受其他药物(如利培酮、西曲林、和美金刚)的联合给药的影响。但是用药过程中可能会出现如恶心、呕吐等轻微的胆碱能副作用,但症状通常在几天后消退,并且在降低剂量或停止给药后可逆,非常适合轻度 AD 患者使用<sup>[18-20]</sup>。

### 2.2 盐酸美金刚

盐酸美金刚是 NMDAR 拮抗剂,适用于中重度 AD,且被 FDA 批准为一线治疗药物,可作为 AChE 抑制剂不耐受患者的治疗药物。因其对 NMDAR 的亲和力低于其他 NMDA 拮抗剂,不影响 NMDAR 与其他因子结合,具有较高

的安全性<sup>[3]</sup>。

盐酸美金刚通过与 NMDAR 结合,抑制谷氨酸与 NMDAR 的结合,进而抑制因神经细胞去极化引起的钙离子过量内流,避免钙离子超负荷诱导的神经元细胞凋亡。此外,盐酸美金刚还能促进 ACh 在中枢神经的传递作用,并通过抑制 AChE 的活性,减少 ACh 的分解,有利于改善 AD 患者认知功能障碍与记忆功能障碍<sup>[3]</sup>。不仅如此,盐酸美金刚能使多巴胺受体兴奋,以此改善患者的运动能力。而在 AD 临床治疗过程中,常规药物联合盐酸美金刚治疗,不仅可以有效地改善患者的认知能力与生活功能,还能够短时间内缓解患者的临床症状。盐酸美金刚的使用,能够较好地调节患者的心理情绪,避免患者因为照顾者照顾不良等原因而导致抑郁症的发生<sup>[21]</sup>。除此之外,盐酸美金刚抑制谷氨酸脱羧酶转运蛋白(xCT)表达,从而减少谷氨酸的释放,抑制小胶质细胞的慢性活化,缓解海马区神经元的凋亡以达到治疗 AD 的效果。美金刚还可以通过减弱链脲菌素(STZ)诱导的星形胶质细胞增生,抑制星形胶质细胞促炎介质及其 COX-2 蛋白和一氧化氮合酶(iNOS)的表达,减少由于细胞凋亡和自由基导致的神经元数量减少。清除在大脑海马区中过度积累的 A $\beta$  也是盐酸美金刚可以作为治疗 AD 药物的原因之一<sup>[22]</sup>。

### 2.3 奥氮平联合喹硫平

奥氮平和喹硫平能够与多巴胺 D<sub>2</sub> 受体、5-羟色胺 2A (5-HT<sub>2A</sub>)受体、组胺 H<sub>1</sub> 受体以及肾上腺素  $\alpha_1$  受体等多种受体结合。这种广泛的受体结合特性在缓解 AD 症状、提升患者认知功能的同时,能够有效降低传统抗精神病药物的副作用,因此具有较高的安全性<sup>[23-24]</sup>。此外,两种药物联合使用可以在发挥各自优势的基础上,进一步强化治疗效果。不仅如此,奥氮平联合喹硫平还有改善 AD 伴精神障碍患者睡眠质量的作用,在提升预后质量的效果上有较高的安全性<sup>[24]</sup>。

### 2.4 仑卡奈单抗

仑卡奈单抗是一种人源化单克隆抗体,其具有能选择性地与可溶性 A $\beta$ -原纤维高亲和力结合的能力,并且它能透过血脑屏障到达脑部,在与 A $\beta$  形成复合物后,通过脑组织中胶质细胞将其清除。此外,仑卡奈单抗还能捕获血液中的 A $\beta$ ,促进脑组织与血液之间形成 A $\beta$  的浓度梯度,促使大脑中的 A $\beta$  向外转移,以降低脑内 A $\beta$  水平。上述两种机制协同作用,有助于降低脑内 A $\beta$  含量,显著降低淀粉样斑块的聚集对神经元细胞造成的损伤<sup>[24]</sup>。还有研究表明,接受仑卡奈单抗治疗的患者,其血清中 A $\beta$  与 tau 蛋白的水平较未经治疗的 AD 患者少,因此可证明,仑卡奈单抗能够缓解 A $\beta$  与 tau 磷酸化诱导的认知功能障碍,对于 AD 的治疗具有重要作用<sup>[25]</sup>。

作为一种治疗 AD 的新药,仑卡奈单抗适用于符合 AD 所致轻度认知障碍(MCI)标准,且伴有淀粉样蛋白病理证据的早期 AD 患者,并不适用于中度严重疾病的患者<sup>[25]</sup>。

## 2.5 儿茶素

儿茶素及其衍生物主要来源于未经发酵的茶叶,属于多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡等多种生物活性,在 AD 的预防和治疗中扮演着关键角色。儿茶素治疗 AD 的主要机制有:1)通过抑制炎症反应和细胞因子的释放,展现出其抗炎和氧化的特性;2)减少 tau 蛋白的过度磷酸化、 $\beta$ -淀粉样蛋白的沉积以及凋亡相关蛋白的释放;3)降低  $\alpha$ -突触核蛋白的积累,并提高多巴胺水平,保护神经元,对抗 AD 的进展<sup>[26]</sup>。

西药作为临床上治疗 AD 的主流药品,能够通过抑制 A $\beta$  聚集、抗氧化应激、抗炎、抑制细胞磷酸化、抑制细胞凋亡等途径保护神经细胞,从而改善 AD 患者的预后。大部分治疗药物都具有较高的安全性:DNP 只作用于 AChE,具有较高的特异性,能减少全身严重副作用的发生,但是仍然具有恶心呕吐等胆碱能副作用。盐酸美金刚除了特异性高外,还具有镇静的效果,能够缓解 AD 患者在治疗过程中的焦虑情绪,减少心理因素对疾病预后的影响。虽然新型治疗药物仑卡奈单抗对于治疗 AD 有一定的疗效,但是治疗需要在正电子发射断层成像/正电子发射断层显像(PET)等检查设备辅助下进行,治疗对于患者的经济压力较大。

对于 AD 的治疗,西药能够起到较显著的效果,但是药物的使用具有一定的局限性,患者需要达到一定的标准才能选择相应的药物治疗,如盐酸美金刚能够治疗中重度患者,但是仑卡奈单抗只能用于治疗轻度患者,而不能适用于中重度以上患者的治疗,每种药物虽然具有较高的安全性,但是对于其代谢器官仍然会造成一定的负担。

## 3 其他疗法

### 3.1 高压氧治疗

高压氧治疗(HBOT)即在高压舱内呼吸纯氧,通过增加机体摄入氧气的含量加强氧气向细胞及脑内的输送,促进干细胞的生长和愈合,是一种潜在的治疗策略。HBOT 不仅能激活特定转录因子和神经干细胞的增殖、降低大脑损伤中的神经炎症,还能通过调节炎症因子(减少 IL-1 $\beta$ 、IL-12、TNF- $\alpha$ ,增加 IL-10)、抑制环氧合酶来发挥潜在的细胞保护效果。有研究证明,HBOT 预处理可以降低海马 p38 有丝分裂原活化蛋白激酶磷酸化的速率,进而减少海马损伤。HBOT 还通过相互关联的途径影响对细胞和神经元恢复相关的多种细胞和分子途径,如氧化应激、线粒体功能、炎症、细胞凋亡、微循环和表观遗传学。此外,HBOT 对脑部血管系统也有积极影响,包括改善血脑屏障的通透性、促进血管新生和减轻脑水肿等。总的来说,HBOT 经过长期实践,已被证明是安全、可靠的治疗方法。治疗时,压力常设在 2.0 至 2.5 ATA,并持续 90 至 120 min,具体次数视疾病而定。然而,为避免毒性,治疗压力不应超过 3 ATA,且单次治疗时间不宜超过 2 h<sup>[27]</sup>。

### 3.2 运动疗法

坚持适度运动能调节星形胶质细胞的形态和表型变化,促进与其他神经胶质细胞的相互作用,可能促进增强大脑溶酶体功能,清除 A $\beta$  和缓解 tau 过度磷酸化的能力,进而改善学习记忆障碍及认知功能障碍。同时,运动具有减少焦虑和抑郁样行为的作用,可以有效延缓各种与 AD 相关的病理生理进展。运动可通过抑制神经炎症以及减轻神经病理变化,改善突触可塑性,减少 A $\beta$  沉积和 tau 过度磷酸化来达到保护神经元的目的。阻力训练可显著改善 AD 患者的敏捷性、下肢力量、平衡、柔韧性、生活质量和独立生活的能力。且在系统的有氧训练的干预下,AD 患者的认知功能和脑能量代谢得到了极大改善。上述机制表明,运动可以较好地预防延缓 AD 的发生,对于辅助 AD 的治疗具有潜在意义<sup>[28]</sup>。

### 3.3 音乐疗法

音乐疗法对于 AD 的治疗也具有积极的辅助作用。研究表明,音乐治疗后激越行为减轻,显著地减少运动激越类别,其次是抗拒护理、异常叫喊和攻击性。接受主动音乐干预(AMI)的患者预后优于接受被动音乐干预(RMI)的患者。一方面,音乐疗法是治疗 AD 的有效辅助手段,能在短期内对 AD 患者情绪状态产生积极的影响,进而影响患者认知能力,其中以符合患者偏好的歌曲组对记忆力改善最佳。另一方面,听古典音乐,特别是莫扎特的选段,能暂时性地改善患者的某些认知功能。从功能和生理学的角度来看,接受 AMI 的患者由于与音乐的互动水平增加,其参与记忆、听觉和语言处理、运动控制和情绪调节的边缘系统激活程度也更高,认知和情感能力的提升能进一步改善其语言流利度、认知功能,并减少激动和焦虑。参与 RMI 的患者则可以通过调节心率和呼吸的变化,降低压力水平并改善睡眠质量,具有放松的效果<sup>[29]</sup>。

上述 3 种疗法都属于非药物干预手段,旨在辅助改善症状、延缓病情发展和提高生活质量等。HBOT 的核心机制是提高血氧含量,减轻神经炎症,能在一定程度上延缓 AD 患者认知功能下降的速度,安全性相对较高,但其治疗成本相对较高,便利性相对较低,且需要控制其治疗浓度及治疗时间。运动疗法主要通过增强大脑溶酶体功能清除 A $\beta$  和缓解 tau 的过度磷酸化,不仅能改善患者认知障碍和负面情绪,还能维持其肌肉和心血管健康,提升患者生活自理能力,具有较低成本和较高安全性的特点,但个体差异明显,需要长期坚持。音乐疗法与边缘系统的激活有关,在改善行为心理症状的同时能激发患者的情感和记忆,安全性高、实施容易,但个体差异较大,治疗效果因人而异,难以形成系统的治疗体系。

## 4 总结

中医疗法,西医疗法以及辅助疗法均能缓解 AD 的病情,每种疗法均有各自的优势。传统中医疗法作为更加经

济的治疗方式,基本上是无创的,可以最大化降低对患者的伤害,中药的毒性作用也相对于西药来说更小,适合长期治疗。中药配合针灸治疗对于提升治疗效果有一定的作用。但是相对于西药治疗,中药治疗可能需要更长的治疗周期,在治疗过程中,患者可能会因为施针与服药产生一定的心理负担,影响疾病预后。西药治疗虽然具有良好的疗效,多种药物的联合应用,可以在很大程度上改善患者的病情,但是其副作用仍然不可忽视,且对于不同阶段的 AD 患者,用药选择都需要进行调整,因此需要定期的复诊并及时调整后续治疗方案。其治疗过程较繁琐,会对部分患者产生经济压力。而辅助疗法由于其治疗效果不明显,只能在服用中药或者西药的基础上,辅助 AD 的治疗,不能作为主要治疗方式。对于不同的 AD 患者需要权衡利弊,选择更加适合的治疗方式,实现治疗效果最大化。

目前 AD 发病机制仍未明确,中医疗法,西医疗法、运动疗法、音乐疗法及高压氧疗法对于 AD 的治疗起着重要作用。但以上疗法只能缓解或者预防症状,并不能从根本上解决疾病问题。因此,对于彻底攻克 AD 还有待深入研究探索。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

### 参考文献:

- [1] Shan M, Bai Y, Fang X, et al. American ginseng for the treatment of Alzheimer's disease: a review [J]. *Molecules*, 2023, 28 (15): 5716. DOI:10.3390/molecules28155716.
- [2] Kim S, Shin SJ, Nam Y, et al. Korean red ginseng polysaccharide as a potential therapeutic agent targeting tau pathology in Alzheimer's disease [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 263 (Pt 2): 130516. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2024.130516.
- [3] Tang BC, Wang YT, Ren J. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications [J]. *Ibrain*, 2023, 9 (3): 340-348. DOI: 10.1002/ibra.12098.
- [4] Talebi M, ilgün S, Ebrahimi V, et al. Zingiber officinale ameliorates Alzheimer's disease and cognitive impairments: lessons from preclinical studies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111088. DOI:10.1016/j.biopha.2020.111088.
- [5] Dong Q, Li Z, Zhang Q, et al. Astragalus mongholicus bunge (fabaceae): bioactive compounds and potential therapeutic mechanisms against Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 924429. DOI:10.3389/fphar.2022.924429.
- [6] Shi Y, Ma P. Pharmacological effects of astragalus polysaccharides in treating neurodegenerative diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1449101. DOI:10.3389/fphar.2024.1449101.
- [7] Liu S, Wang M, Xiao H, et al. Advancements in research on the effects of panax notoginseng saponin constituents in ameliorating learning and memory disorders [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (7): e28581. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e28581.
- [8] 刘莉莉, 陈艳芳, 王晓宇. 高压氧联合银杏叶提取物治疗老年血管性痴呆疗效观察 [J]. *新乡医学院学报*, 2024, 41 (5):

- 477-481. DOI:10.7683/xyxyxb.2024.05.014.
- [9] 张忠臣,杨传英.老年性痴呆症的研究趋势及其药物治疗[J].济宁医学院学报,2004,27(2):77-78. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2004.02.053.
- [10] 苏适.补肾益智汤联合头皮针治疗脑卒中后认知障碍肾精亏虚证的临床研究[J].实用中西医结合临床,2024,24(17):25-28,36. DOI:10.13638/j.issn.1671-4040.2024.17.007.
- [11] 吴秀锋,张新彦,孙成晖,等.补肾益智汤联合针灸诱导下调脑区激活促阿尔兹海默病脑功能康复的研究[J].黑龙江医药,2023,36(1):20-23. DOI:10.14035/j.cnki.hljyy.2023.01.005.
- [12] 蔡莉,袁永,宋军营,等.六味地黄丸通过 Nrf2/HO-1 通路抗氧化应激防治阿尔兹海默病的机制研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2023,25(3):1002-1010. DOI:10.11842/wst.20220125003.
- [13] 宋军营,丁蕊,李俊霖,等.六味地黄丸通过 PI3K/Akt/FoxO3a 通路调控自噬对 SAMP8 小鼠记忆功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(17):1-8. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20221540.
- [14] 王俊力,张慧芳,徐鑫梓,等.黄连解毒汤通过抑制 NLRP3 炎性小体改善 Tau/APP/PS1 转基因 AD 小鼠神经元损伤的机制研究[J].中国中医基础医学杂志,2024,30(6):986-991.
- [15] 余虹霓,孙梦捷,韩广卉,等.地黄饮子改善 AD 小鼠星形胶质细胞损伤调节突触结构功能的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(8):27-35. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20230304.
- [16] 宋志勇,穆亚敏.地黄饮子对阿尔兹海默病模型小鼠海马组织氧化应激及炎症因子表达的影响[J].吉林医学,2022,43(10):2597-2600. DOI:10.3969/j.issn.1004-0412.2022.10.001.
- [17] Wu L, Dong Y, Zhu C, et al. Effect and mechanism of acupuncture on Alzheimer's disease: a review[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1035376. DOI:10.3389/fnagi.2023.1035376.
- [18] Elbaz EM, Essam RM, Ahmed KA, et al. Donepezil halts acetic acid-induced experimental colitis in rats and its associated cognitive impairment through regulating inflammatory/oxidative/apoptotic cascades: an add-on to its anti-dementia activity[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 116: 109841. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109841.
- [19] Varadharajan A, Davis AD, Ghosh A, et al. Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer's disease-a primer on FDA-approved drugs[J]. J Neurosci Rural Pract, 2023, 14(4):566-573. DOI: 10.25259/JNRP\_356\_2023.
- [20] 谢娜,李丽丽,邓建中,等.重酒石酸卡巴拉汀联合尼麦角林对血管性痴呆患者的影响[J].河南医学高等专科学校学报,2022,34(2):155-158. DOI:10.3969/j.issn.1008-9276.2022.02.009.
- [21] 潘庆,汪苗,吴秀梅,等.老年痴呆患者家属照顾者的虐待倾向与连带病耻感的关联性[J].济宁医学院学报,2022,45(5):371-375. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.05.013.
- [22] Rajasekar N, Nath C, Hanif K, et al. Inhibitory effect of memantine on streptozotocin-induced insulin receptor dysfunction, neuroinflammation, amyloidogenesis, and neurotrophic factor decline in astrocytes [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(10):6730-6744. DOI:10.1007/s12035-015-9576-5.
- [23] 岳佳.奥氮平与喹硫平治疗阿尔兹海默症精神行为症状的临床疗效及副反应探究[J].中国现代药物应用,2022,16(8):128-130.
- [24] 翁燕恋.阿尔兹海默病伴精神障碍应用奥氮平联合喹硫平治疗的效果研究[J].北方药学,2021,18(8):146-147. DOI:10.3969/j.issn.1672-8351.2021.08.066.
- [25] Schiller ER, Silverglate BD, Grossberg GT. Profiling lecanemab as a treatment option for Alzheimer's disease [J]. Expert Rev Neurother, 2024, 24(5):433-441. DOI:10.1080/14737175.2024.2333970.
- [26] Özduran G, Becer E, Vatansever HS. The role and mechanisms of action of catechins in neurodegenerative diseases [J]. J Am Nutr Assoc, 2023, 42(1):67-74. DOI:10.1080/07315724.2021.1981487.
- [27] Mensah-Kane P, Sumien N. The potential of hyperbaric oxygen as a therapy for neurodegenerative diseases [J]. Geroscience, 2023, 45(2):747-756. DOI:10.1007/s11357-022-00707-z.
- [28] Shao J, Deng Q, Feng S, et al. Role of astrocytes in Alzheimer's disease pathogenesis and the impact of exercise-induced remodeling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 732: 150418. DOI:10.1016/j.bbrc.2024.150418.
- [29] Bleibel M, El Cheikh A, Sadier NS, et al. The effect of music therapy on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1):65. DOI:10.1186/s13195-023-01214-9.

(收稿日期 2024-09-14)

(本文编辑:石俊强)