中医药治疗阿尔茨海默症的研究进展

钱颖，邵钰柔，卢圣锋，王晶晶，陈志鹏
（南京中医药大学药学院，江苏 南京 210023）

摘要： 中医药作为治疗阿尔茨海默症的方法之一，近年来取得了一定的研究进展。对针灸、中药方剂、针药结合治疗阿尔茨海默症的临床应用特点及其相关作用机制进行总结，对中医药在治疗阿尔茨海默症中的应用进行了展望，以期为阿尔茨海默症的治疗提供新思路、新方法。

关键词： 阿尔茨海默症；针灸；中药方剂；针药结合；穴位注射
中图号： R285　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1672－0482(2019)06－0761－06
DOI： 10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0761
引文格式： 钱颖，邵钰柔，卢圣锋，等.中医药治疗阿尔茨海默症的研究进展[J].南京中医药大学学报，2019，35(6)：761-766.

Research Progress on Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Alzheimer's Disease

QIAN Ying, SHAO Yu-rou, LU Sheng-feng, WANG Jing-jing, CHEN Zhi-peng
(College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: Traditional Chinese medicine has made certain progress in the treatment of Alzheimer's disease in recent years. Acupuncture, Chinese medicine formula and combination treatment of acupuncture and medicine are main methods in the treatment of Alzheimer's disease. In this paper, the characteristics of clinical application and the mechanism of these treatments are summarized. Some new ideas are prospected and expected to provide new methods for the treatment of Alzheimer's disease.

KEY WORDS: Alzheimer's disease; acupuncture; Chinese medicine formulae; combination of acupuncture and medicine; acupoint injection

阿尔茨海默症（AD）作为一种神经系统退行性疾病，患者的记忆、认知功能等均会产生不同程度的障碍[1]，随着人口老龄化加剧，AD 发病率也随之升高。据统计，目前全世界每 3 s 就有 1 例新 AD 病例被确诊，几乎每 20 年就会增加 1 倍[2]，并且 AD 发病后往往伴随终身，给人们的经济和生活都带来了极大的负担。AD 的发病机制有多种假说，如乙酰胆碱（Ach）水平低、β-淀粉样蛋白（Aβ）沉积、Tau 蛋白异常磷酸化聚集、氧化应激等[3]，但是确切的发病机制仍不清楚。中医传统针灸疗法、中药方剂疗法、针药结合疗法在改善 AD 症状方面取得了一定的进展，越来越多的学者对中医药治疗 AD 的作用机制进行了深入研究。本文通过查阅近几年中医药治疗 AD 的相关文献，对针灸、中药方剂及针药结合在 AD 治疗方面的研究进展进行阐述。

1　针灸治疗 AD 的研究进展

针灸疗法作为一种传统的非药物疗法，经过多年的临床研究现已用于治疗各种疾病，包括心血管、精神疾病、急性疼痛、慢性疼痛等[4-5]。近年来的临床试验表明，针灸对 AD 患者的痴呆症状有改善作用，且因其副作用小、耐受性好[6]逐渐被应用于 AD 治疗中。

1.1　针灸治疗 AD 的常用穴位

针灸治疗 AD 的选穴并没有固定的处方，选取的主穴和配穴涉及各条经络。通过检索中国知识资源总库（CNKI），筛选出 2013－2018 年内针灸治疗 AD 的临床研究文献 34 篇。在 34 个处方中共使用腧穴 57 个，总使用频次达 280 次，其中频次大于 10

收稿日期： 2019-06-30
基金项目： 国家自然科学基金（81773662）；国家重点研发计划-中医药现代化研究（2018YFC1706905）
第一作者： 钱颖，女，硕士研究生，E-mail：739483465@qq.com
通信作者： 王晶晶，女，讲师，主要从事新型递释系统研究，E-mail：jingjingwang123456@163.com；
陈志鹏，男，教授，主要从事新型递释系统研究，E-mail：czpcpu2000@hotmail.com

次的穴位分别为百会、足三里、四神聪、三阴交、太溪、太冲、内关、风池、神门，见表 1（取穴频率＝频次/处方数），其中又以头面部和腰背部穴位使用最多。

这些临床使用的高频穴位大多具有醒脑开窍、活血化瘀、益气调血、补益脾肾的功效[7]。针刺治疗 AD 的选穴处方多采用近治与远治相结合的方法。根据近端取穴原则，AD 的病位在脑，所以位于头部督脉腧穴——百会的使用频次最高，临床治疗时可适当增选四神聪、风池等加强醒脑开窍安神之效。根据 AD 病因病机不同，常搭配不同体穴进行治疗，如配太冲以调气机、利关窍；配内关、神门、三阴交以调神滋阴；配足三里、太溪等腧穴以改善痰瘀、脾弱、肾阴不足等[8]。

表 1　临床研究类文献中的高频腧穴（＞10 次）

序号	归经	选穴	频次	取穴频率/%
1	督脉	百会	30	88.23
2	胃经	足三里	23	67.65
3	奇穴	四神聪	20	58.82
4	脾经	三阴交	12	35.29
5	肝经	太冲	12	35.29
6	肾经	太溪	12	35.29
7	心包经	内关	11	32.35
8	胆经	风池	10	29.41
9	心经	神门	10	29.41

1.2　常用穴位治疗 AD 的作用机制

针灸治疗 AD 的相关机制研究是在 AD 发病机制的基础上展开的。结合 AD 发病机制，通过动物实验研究，穴位刺激产生治疗效果的主要作用机制包括：抑制 Aβ 前体蛋白和 Aβ 蛋白的表达，降低脑内蛋白沉积；抑制乙酰胆碱酯酶（AchE）活性，增加脑内乙酰胆碱含量，提高学习记忆功能；降低脑内自由基数量，减轻氧化应激反应对神经元的损伤等。常用腧穴治疗 AD 对应的具体作用机制如下，见表 2。

2　中药方剂治疗 AD 的研究进展

AD 发病缓慢，病程期长，发病机制极为复杂，属于涉及多因素、多器官的复杂性疾病。目前临床用于治疗 AD 的药物主要为单靶点药物，如他克林、盐酸多奈哌齐等，只能在一定程度上改善或缓解 AD 患者的症状，且患者用药后可能出现失眠，恶心等不良反应[9]。而传统中药具有毒副作用小、可发挥整体效应等独特优势，在 AD 治疗方面有一定的研究价值。

2.1　临床治疗 AD 常用中药复方

中医认为，AD 的病位在脑，但与肾、脾、心等部位功能失调也有关系。因此，中药复方治疗 AD 通常以补肾健脾、化痰祛瘀、醒脑开窍等为主。临床使用的中药复方治疗大多通过复方与西药联用的方式，常用西药为胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐，如林丹霞等人[10]将开心散与多奈哌齐联用治疗 AD 患者，以单用多奈哌齐片治疗作为对照组，结果显示试验组总有效率高于对照组。

表 2　常用腧穴治疗 AD 的作用机制

腧穴	作用机制	参考文献
百会、神门、三阴交	升高脑区胆碱乙酰转移酶（ChAT）水平，抑制海马内 AchE 活性，改善脑内胆碱能中枢神经递质含量	[11-14]
百会、足三里	降低大脑皮层和海马内 CA1 区 Aβ 前体蛋白和 Aβ 蛋白的表达，减少脑内 Aβ 蛋白沉积	[15]
百会	干预脑内炎性反应，通过调控 TNF-α 的分泌，降低炎性反应的发生，延缓神经元损伤退化	[16]
四神聪、神门、太冲	提高脑内 SOD 活性，减少脑内活性氧自由基数量，保护脑内神经细胞免受氧化应激反应损伤	[17-19]
风池、内关、足三里、太冲	增加脑内各血管平均血流速度，改善脑部血液循环，促进脑功能恢复	[20-23]

除此以外，CNKI 近 5 年来出现的用于治疗 AD 的方剂还包括健胃愈脑汤、天麻钩藤颗粒、化痰通窍方等，共 25 篇，其中补虚药人参、熟地黄；安神开窍药远志、石菖蒲出现频率最高，约占 30%，其次是活血化瘀药丹参、川芎，约占 20%（各药材出现频率详见图 1），与中医各家对于 AD 的病因病机是肾虚髓空为本，痰浊瘀血为标的认识相符合[24]。近两年临床用于治疗 AD 的复方见表 3，研究中多以西药（盐酸多奈哌齐等）为对照组，观察组均在对照组基础上与中药复方联用。

2.2　中药方剂治疗 AD 的机制研究

目前，中药治疗 AD 多为复方形式，药物组成在 4～15 味[25]，研究表明，中药复方制剂治疗 AD 大多通过作用于 Aβ 与 Tau 蛋白，减轻其所致的氧化应

激与炎性症状，保护神经元免受损伤，从而改善认知功能障碍，提高学习记忆能力，达到延缓 AD 进程的治疗效果[26]。中药方剂治疗 AD 的实验机制研究概况见表 4。

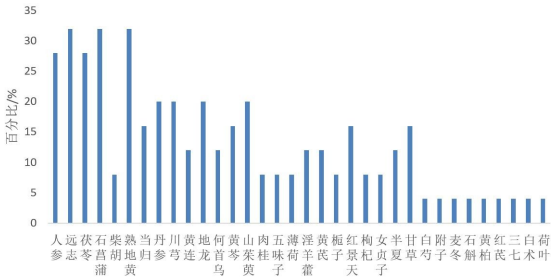

图 1　各药材在文献中的使用频率

3　针药结合治疗 AD 的研究进展

针药结合的治疗方法在实现针刺良性调整作用的同时，兼具药物治疗的效果，二者有机结合可避免单一疗法的局限性，降低单一药物因相对剂量较大所产生的毒副作用，发挥协同治疗效果，使总体治疗效应大大提高。目前，针药结合的治疗方式包括针灸加口服给药、针灸加穴位注射、单纯穴位注射、针灸加静脉给药、针灸加皮下注射、针灸加耳穴贴压等[27]。治疗 AD 的临床研究中，多将针灸与口服给药或穴位注射相结合。

3.1　针灸与口服给药结合

针刺配合药物治疗在临床有很广泛的应用，中药、西药均可与针刺联合用于 AD 的治疗，以结合具有开窍化痰、活血化瘀、健脾补肾功效的中药方剂较为多见。姚爱娜等[28]采用针刺百会穴配合口服中药汤剂地黄饮子对 48 名 AD 患者进行治疗，60 d 后，患者简易智力状态检查量表（MMSE）评分明显优于仅口服盐酸多奈哌齐片的对照组。唐斯伟等[29]利用针刺配合补髓益脑汤对患者进行治疗，针刺取大椎、足三里、哑门、内关、百会为主穴，配穴随症加减，12 周后治疗组 MMSE 评分优于西药组。

3.2　针灸与耳穴贴压结合

《黄帝内经·灵枢·口问》云："耳者，宗脉之所聚。"十二经脉均上行于耳，故而耳穴对肾、脑可起到调节作用。朱海芳等[30]对 AD 患者取风府、风池、四神聪、百会、印堂、水沟、太溪、复溜、内关、神门、足三里、三阴交、丰隆进行针刺，并配合心、肝、肾、脑点、神门耳穴穴位贴敷王不留行籽，起到滋肝养肾，镇心安神的作用。患者经该方法治疗后，日常生活能力量表（ADL）评分、MMSE 量表评分均有所改善，优于用促智药物及抗精神病药物进行治疗的对照组。

表 3　中药方剂治疗 AD 的临床研究

中药方剂	药材	男	女	疗效评价	参考文献
健胃愈脑汤	党参、白术、半夏、陈皮、茯神、神曲、酸枣仁、红景天、天麻、甘草	18	11	ADAS-Cog、MMSE、Barthel 和 SDSD 评分得到明显改善	[31]
天麻钩藤颗粒	天麻、钩藤、地龙、石决明、杜仲、川牛膝、桑寄生、栀子、黄芩、益母草、茯神、丹参、石菖蒲、甘草	21	19	提高脑组织耐缺氧能力，降低血脂，改善大脑能量代谢	[32]
化痰通窍方	胆南星、制半夏、地龙、黄芪、肉苁蓉、茯苓、石菖蒲、远志、陈皮、乌梅、甘草	12	18	ADAS-Cog、MMSE 和 SDSD 评分得到明显改善	[33]
滋肾活血方	熟地黄、何首乌、川芎、枸杞、蛇床子、人参、丹参、水蛭、制女贞子、菖蒲、远志、炙甘草	40	20	SOD 和 GSH-Px 水平显著增加，MDA 和 β 淀粉样水平下降	[34]
清心益智汤	生黄芪、炒枣仁、地龙、火麻仁、赤芍、益智仁、当归、桃仁、桂枝、炙甘草	26	18	生活质量、认知功能以及智能精神状态，改善血清中 SOD、MDA、T-AOC、ox-LDL 表达水平	[35]
开心健脑液	肉苁蓉、人参、红景天、远志、姜黄、石菖蒲、礞石、茯苓、薄荷	16	14	智能减退、腰膝酸软、脘胀、头晕、耳鸣等改善	[36]
复方苁蓉益智胶囊	制何首乌、地龙、荷叶、漏芦、肉苁蓉	25	24	血清 IL-6、Aβ、IL-1β、BK 水平显著降低	[37]
六味地黄汤	熟地、山茱萸肉、山药、牡丹皮、泽泻、茯苓	35	25	抗大脑细胞膜脂质过氧化损伤	[38]
补肾健脾方	黄芪、紫珠草、党参、薏苡仁、制何首乌、茯苓、山茱萸、补骨脂、仙茅、鸡血藤、淫羊藿、当归、焦山楂、菟丝子、熟地黄、山药、黄精、仙鹤草、防风、鹿角片、生地榆、巴戟天、肉桂	27	20	患者认知功能、行为能力、负面情绪等评分均得到改善	[39]

表 4　中药方剂治疗 AD 的实验机制研究

作用机制	中药方剂	药材	动物或细胞模型	作用途径	参考文献
针对 Aβ	黑逍遥散	熟地、柴胡、当归、白芍、茯苓、白术、生姜、甘草、薄荷	海马注射 $A\beta_{25-35}$ 模型小鼠	抑制 Wnt 信号通路相关基因表达而影响 Aβ 代谢	[40]
	解毒益智方	川芎、黄连、益智仁、龟板胶、地龙、山萸肉、酒大黄	25 ℃刺激 CL4176 线虫麻痹	抑制 AD 模型线虫头部 Aβ 多肽沉积	[41]
针对 Tau 蛋白	还脑益聪方	人参、何首乌、黄连、川芎、石菖蒲	海马注射 $A\beta_{1-42}$ 模型小鼠	减少 Tau 蛋白激酶表达，减轻炎症损伤	[42]
	复智散	人参、当归、黄芩、节菖蒲	$A\beta_{25-35}$ 处理大鼠皮层神经元	通过 calpain-p25/CDK5 通路抑制 Tau 过度磷酸化	[43]
针对氧化应激	地黄引子	肉苁蓉、巴戟天、熟地、山茱萸、附子、肉桂、麦冬、石斛、五味子、菖蒲、远志、茯苓、姜、枣、薄荷	侧脑室注射 $A\beta_{1-42}$ 模型大鼠	激活大鼠 CREB/PGC-1α 信号通路，提高线粒体合成能力，增强抗氧化酶活性	[44]
	补肾复方	淫羊藿、熟地、黄芪、水蛭	铝喂饲模型大鼠	提高抗氧化能力和自由基清除能力，抑制脂质过氧化反应	[45]
针对炎性损伤	黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子	基底核注射 $A\beta_{25-35}$ 和鹅膏蕈氨酸混合液	脑脊液中炎性因子回调，IL-1β/IL-10 有显著性差异	[46]
	天芪益智颗粒	红芪、红景天	侧脑室注射 $A\beta_{1-42}$ 模型大鼠	降低 phospho-p38/t-p38 表达、抑制促炎因子 COX-2、iNO 表达	[47]
其他	复方丹参片	丹参、三七、冰片	APP/PS1 双转基因小鼠	促进 LRP-1 表达，抑制 RAGE 表达	[48]
	柴胡舒肝散	柴胡、香附、川芎、枳壳、芍药、陈皮、甘草	APP/PS2 双转基因小鼠	调节脑内雌激素及其受体通路，通过 $CASP_3$ 和 FAS 等靶点发挥治疗作用	[49]

3.3　针灸与穴位注射结合

近年来，针药结合方法中的穴位注射疗法的临床应用越来越广泛。穴位注射是将小剂量药物注射至相关穴位，利用针刺和药物双重作用，达到治疗疾病的效果。董宇翔等人[50]采用针刺配合脑活素（一种具有神经保护效果的含有生物活性肽的促智药[51]）穴位注射治疗 AD 患者，观察组穴位注射脑活素，对照组穴位注射 0.9%生理盐水。穴位注射取穴分为 2 组，甲组为左风池、鸠尾、肾俞、足三里；乙组为右风池、大椎、肝俞、三阴交。2 组穴位交替注射，每日 1 组。治疗后针药组 MMSE 测试结果优于对照组。

4　总结及展望

AD 作为一种老龄人群高发的脑部疾病，目前临床上还没有很好的根治方法，FDA 批准的用于治疗 AD 的药物，如他克林、多奈哌齐、加兰他明、美金刚等只能改善或延缓发病进程，并不能预防、阻止或扭转这种疾病的发生，且存在一定的不良反应。临床试验证明针灸和中药在治疗 AD 方面确有疗效[52]，现在中医药对 AD 的治疗的主要方法包括针灸治疗、中药方剂治疗以及针药结合治疗等，其各自都有着独特的优势。一方面，针灸作为一种古老的治疗手段，通过针刺相关穴位疏通经络、调畅气血，可多途径改善 AD 症状。另一方面，治疗 AD 常用的中药复方具有毒副作用小、可发挥整体效应等优势，作用机制与刺激大脑皮层合成烟碱乙酰胆碱，降低血脂、扩张脑血管、增加脑血流量，改善脑内炎性损伤等有关，这些机制的探究增强了中医药治疗 AD 的潜力。针药结合将中药与针灸的优势相结合，发挥药物、穴位刺激的联合治疗效果，治疗方式多以与口服中药方剂、穴位注射结合为主。但是这些治疗方式也存在一些问题：①中医药治疗 AD 策略大多选择复方治疗及多穴位针刺治疗，对其作用机制尚未出现清晰合理的阐明；②穴位注射的疗效短暂，药物无法长时间在穴位发挥作用；③药物注射入穴位后会产生一定的局部疼痛感，且针灸使用的长针可能会引起患者的恐惧心理，使患者的依从性变差。

综合考虑中医药治疗存在的优势和问题，结合 AD 缓慢性、长期性的特点，未来中医药治疗的发展方向应考虑以下几点。首先，考虑到 AD 机制的复杂性和单一靶点治疗的有限性，中医药治疗策略应采取多角度、多靶点的综合分析，系统地探究穴位、中药与 AD 病因机制之间的相互关联，多靶点结合治疗。其次，基于目前的临床研究大多集中于复方，不同中药在复方中的相互作用应加以研究，以消除

个别中药的潜在不良反应。并且，从长远考虑，针对有效单一中药（如银杏叶[53]、石山碱 A[54]等）的活性单体研究是未来的主要研究方向之一，明确其有效结构及作用靶点，有利于进一步通过结构修饰等方式提高疗效打下基础。最后，由于患者之间存在个体差异性，中医药的临床研究必须进行纵向随机化试验，扩大研究样本数，延长样本评估时间，这对增加中医药治疗 AD 的认可度有很大的帮助。

此外，中医药治疗 AD 的研究离不开多学科的交叉发展。近年来，越来越多的新型制剂应用到 AD 的研究中，如对脑部微环境具有响应性的胶束[55]、星胶质细胞来源的外泌体[56]、红细胞膜包裹的仿生制剂[57]等，这些新型制剂的出现大大提高了药物在体内的生物利用度，使药物更易通过血脑屏障，缓慢长效的发挥治疗作用。另外，微针作为一种具有无痛、微创、方便等优点的新型制剂，已在疫苗接种、糖尿病治疗、局部麻醉等领域有所发展[58]，亦可在 AD 治疗中发挥其优势。微针贴剂能够在皮肤形成微米级通道，促使药物通过并被机体吸收，若用其替代毫针刺激特定穴位，可改善针刺及穴位注射带来的疼痛问题，有望成为一种新的治疗策略。总之，将现代制剂技术与传统中医药相结合，可以在保留中医药原有治疗特色的情况下为传统中医药治疗注入新鲜血液，有利于促进中医药现代化发展。

参考文献：

[1] 罗琴琴，杜艳军.针灸治疗阿尔茨海默病临床研究进展[J]. 辽宁中医杂志，2014，41(3)：594-597.

[2] GOEDERT M，SPILLANTINI MG. A century of Alzheimer's disease[J]. Science，2006，314(5800)：777-781.

[3] PRINCE M，ALI GC，GUERCHET M，et al.Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia，and survival with dementia[J]. Alzheimer Res Ther，2016，8(1)：23-35.

[4] PITTLER MH，ERNST E.Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain：Systematic review[J]. Clin J Pain，2008，24(8)：731-733.

[5] RABINSTEIN AA，SHULMAN LM. Acupuncture in clinical neurology[J]. Neurologist，2003，9(9)：137-148.

[6] ZHOU J，PENG W，XU M，et al.The Effectiveness and safety of acupuncture for patients with Alzheimer disease：A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine，2015，94(22)：933-941.

[7] 刘源香，孙春全，杨继国. 针灸治疗阿尔茨海默病取穴规律研究[J]. 中国中医药信息杂志，2017，24(10)：90-93.

[8] 寇任重，陈鸿，蒋钰，等. 针刺治疗脑病的主穴规律分析[J]. 广州中医药大学学报，2015，32(3)：547-551.

[9] 吕小琴，胡婷霞，刘赛月，等.240 例多奈哌齐致不良反应统计分析[J].中国临床药学杂志，2018，27(5)：346-351.

[10] 王颖.柴胡疏肝散对 APP/PS1 AD 小鼠的治疗作用和效靶分子网络探究[D].北京：北京协和医学院，2017.

[11] 薛卫国，张忠，白丽敏，等.电针对 β-淀粉样前体蛋白转基因小鼠行为学及其淀粉样前体蛋白、β 淀粉样蛋白及胆碱乙酰转移酶水平的影响[J].针刺研究，2009，34(3)：152-158.

[12] 望庐山，周丽莎. 电针治疗对阿尔茨海默病大鼠 Ach、ChAT、AchE 的影响[J]. 针灸临床杂志，2009，25(6)：40-42.

[13] SUTALANGKA C，WATTANATHORN J，MUCHIMAPURA S，et al. Laser acupuncture improves memory impairment in an animal model of Alzheimer's disease[J]. J Acup Merid Stud，2013，6(5)：247-251.

[14] 翟丽静，王婧，秦卓，等. 电针三阴交对 AD 小鼠学习记忆能力及海马区 Ach、AchE、ChAT 的影响[J]. 长春中医药大学学报，2017，33(2)：181-184.

[15] 李翀，吕艳，李谈.电针足三里干预快速老化痴呆鼠大脑 APP 及 Aβ 蛋白表达的实验研究[J]. 中华中医药学刊，2010，28(10)：2221-2223.

[16] 谢璐霜，余曙光，吴巧凤，等.针灸百会穴对 AD 模型鼠中枢小胶质细胞 TNFα 的影响[J].四川解剖学杂志，2017，25(1)：14-15.

[17] 赵立刚，马莉，郑祖艳，等.针刺“百会”“四神聪”对老年性痴呆大鼠认知行为及脑内超氧化物歧化酶的影响[J].针刺研究，2005，30(1)：26-29.

[18] SUTALANGKA C，WATTANATHORN J，MUCHIMAPURA S，et al. Laser acupuncture improves memory impairment in an animal model of Alzheimer's disease[J]. J Acup Merid Stud，2013，6(5)：247-251.

[19] 李东红，段灿灿，郝石磊，等.针刺合谷、太冲对老年痴呆模型大鼠行为学及氧自由基的影响[J].北京中医药，2010，29(4)：311-313.

[20] 陈英华，孙忠人，杜文秀，等.电针四神聪和风池穴治疗血管性认知障碍临床研究[J].上海针灸杂志，2013，32(4)：245-247.

[21] 纳木恒.内关穴临床应用[J].内蒙古医科大学学报，2004，26(4)：289-290.

[22] 田贵华.长期电针刺激百会、足三里对 SHR 大鼠海马 CA1 区微血管和神经元损伤的改善作用[D].北京：北京中医药大学，2012.

[23] 许建阳，王发强，单保慈，等.针刺治疗老年性痴呆的认知能力及其脑功能成像的研究——附 10 例临床报告[J].中国中西医结合影像学杂志，2004，2(2)：85-87.

[24] 林丹霞，陈振.开心散联合盐酸多奈哌齐片对阿尔茨海默病的初步临床研究[J].中医临床研究，2018，10(23)：73-75.

[25] 林森，路杰，宋堃，等.基于数据挖掘的治疗老年性痴呆中药组方配伍研究[J].中国中医药信息杂志，2015，22(5)：41-44.

[26] 张明勇，刘敏，洪战英，等.阿尔茨海默病的中药治疗和血脑屏障转运蛋白功能变化研究进展[J].中国药学杂志，2018，53(7)：490-495.

[27] 颜士才，王玉敏，喻晓春，等.不同方式针药结合研究概况及分析[J].中国中医药信息杂志，2011，18(11)：110-112.

[28] 姚爱娜，王轩，董联玲，等.地黄饮子配合针刺百会穴治疗阿尔茨海默病疗效观察[J].世界中西医结合杂志，2016，11(5)：667-

670.
[29] 朱海芳,王春芸,章东元.针刺联合穴位贴敷治疗阿尔茨海默病的临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2018(13):135-137.
[30] 唐斯伟,刘少华,曾鹏,等.补髓益脑汤结合针刺治疗阿尔茨海默病认知功能改变的临床观察[J].江西中医药,2014,45(8):47-49.
[31] 王芸,杜艳军.辨经辨证针灸治疗阿尔茨海默病的研究进展[J].针灸临床杂志,2015,31(11):76-78.
[32] 韩明亮.健胃愈脑汤治疗阿尔茨海默病气血亏虚证疗效观察[J].中医学报,2018,33(240):189-192.
[33] 陈春峰,关运祥.天麻钩藤颗粒治疗阿尔茨海默病 40 例临床观察[J].河南中医,2018,38(8):1182-1184.
[34] 林瑶琦.化痰通窍方治疗阿尔茨海默病痰浊阻窍证的临床观察[D].福州:福建中医药大学,2017.
[35] 舒少云,杨琪,张厚兴.滋肾活血中药治疗阿尔茨海默症疗效及对氧化应激指标、β淀粉样蛋白水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(21):2331-2333.
[36] 张利平,彭静.清心益智汤对于改善阿尔茨海默病患者生活质量、认知水平以及 SOD、MDA 等生化指标的作用分析[J].陕西中医,2018,39(437):51-53.
[37] 彭瑾珂.鼻氧吸入开心健脑液治疗阿尔茨海默病脾肾亏虚、痰浊阻窍证的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2017.
[38] 李海,马敏敏,黎艾,等.复方苁蓉益智胶囊联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(9):2213-2217.
[39] 于伟.六味地黄汤加减联合西药治疗轻、中度阿尔茨海默病的临床观察[J].中医临床研究,2017,9(33):55-57.
[40] 李海龙.黑逍遥散对阿尔茨海默病大鼠海马基因表达谱的影响[J].中国中西医结合杂志,2016,36(11):1345-1351.
[41] 季雪.解毒益智方对阿尔茨海默病转基因线虫 Aβ 肽聚集作用影响的研究[D].长春:长春中医药大学,2017.
[42] WANG Q, LI H, WANG FX, et al. HuannaoYicong decoction extract reduces inflammation and cell apoptosis in Aβ 1-42 -induced Alzheimer's disease model of rats[J]. Chin J Int Med, 2017, 23(9): 672-680.
[43] 张兆旭,王德生.复智散通过细胞周期依赖性蛋白激酶 5 通路减轻皮层神经元 Tau 蛋白过度磷酸化[J].中国药理学通报,2016,32(3):422-426.
[44] 闫妍,韩冉,高俊峰,等.地黄引子改善 AD 大鼠脑组织线粒体生物合成与氧化损伤的机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(21):105-110.
[45] 程书珍,王丽君,刘恒,等.通经补肾复方对阿尔茨海默病模型大鼠氧化应激的影响[J].天津医药,2012,40(9):919-922.
[46] 冯佩.黄连解毒汤对 APP/PS1 双转基因阿尔茨海默病模型小鼠脑内 β-淀粉样前体蛋白基因表达影响研究[J].亚太传统医药,2015,11(24):14-16.
[47] 张佳佳.天芪益智颗粒对阿尔茨海默病模型大鼠炎症反应的保护作用[D].北京:北京中医药大学,2016.
[48] 胡华,李彩云,周德生,等.复方丹参片对阿尔茨海默病模型小鼠 LRP-1/RAGE 表达的影响[J].中国中医药科技,2016,23(6):662-665.
[49] 迟淑梅,沈涌.补肾填精益髓方联合西药治疗阿尔茨海默病临床研究[J].新中医,2018,50(7):71-74.
[50] 董宇翔,富琦,李晓春,等.针刺配合脑活素穴位注射治疗老年痴呆症[J].中风与神经疾病杂志,1997,14(4):242-242.
[51] XIAO SF, YAN HQ, YAO PF. Efficacy of FPF 1070 (Cerebrolysin) in patients with Alzheimer's disease[J]. Clin Drug Invest, 2000, 19(1): 43-53.
[52] TU CH, MACDONALD I, CHEN YH. The effects of acupuncture on glutamatergic receptors in depression, anxiety, schizophrenia, and Alzheimer's disease: A review of the literature[J]. Front Psychiatr, 2019, 12(10):14.
[53] 徐英妹,骆雄,陈阳光,等.银杏叶提取物片对阿尔茨海默病患者的认知功能影响[J].中外医学研究,2018,16(30):168-169.
[54] SOLAK EK, GULSEN A, MUHAMMET SM. Controlled release of huperzine-A from biocompatible copolymer microspheres[J]. Bull Mater Sci, 2019, 42(2):55-66.
[55] LU Y, GUO Z, ZHANG Y, et al. Microenvironment remodeling micelles for Alzheimer's disease therapy by early modulation of activated microglia[J]. Adv Sci, 2019, 6(4): 1801586.
[56] DINKINS MB, ENASKO J, HERNANDEZ C, et al. Neutral sphingomyelinase-2 deficiency ameliorates Alzheimer's disease pathology and improves cognition in the 5XFAD mouse[J]. J Neurosci, 2016, 36(33):8653-8667.
[57] GUO JW, GUAN PP, DING WY, et al. Erythrocyte membrane-encapsulated celecoxib improves the cognitive decline of Alzheimer's disease by concurrently inducing neurogenesis and reducing apoptosis in APP/PS1 transgenic mice[J]. Biomaterials, 2017, 145:106-127.
[58] PETTIS RJ, HARVEY AJ. Microneedle delivery: Clinical studies and emerging medical applications[J]. Ther Deliv, 2012, 3(3):357-371.

(编辑:董宇)