

# 补肾化痰益智方联合丁苯酞对阿尔茨海默病患者氧化应激、血流变学及认知功能的影响

王澍<sup>1\*</sup>, 张雪<sup>2</sup>, 马樱芮<sup>3</sup>, 赵吉波<sup>1</sup>

(1. 齐齐哈尔医学院附属第三医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 齐齐哈尔市建华医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 3. 齐齐哈尔市中医医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

**[摘要]** **目的:**探讨补肾化痰益智方联合丁苯酞对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者氧化应激、血流变学及认知功能的影响。**方法:**2014年3月—2016年4月齐齐哈尔医学院附属第三医院共收治127例AD患者,以该批患者为研究对象,按随机数字表法分为治疗组(63例),对照组(64例)。两组患者同时给予丁苯酞软胶囊,在此基础上,治疗组加服补肾化痰益智方,连续治疗3个月后,对两组患者临床疗效、氧化应激、血液流变学与简易智力状态检查法(mini-mental state examination, MMSE)量表评分进行比较。**结果:**治疗组患者总有效率为93.65%,对照组为81.25%,治疗组高于对照组( $P < 0.05$ );经治疗,两组AD患者全血高、低切黏度,红细胞聚集指数与红细胞压积均明显降低,且治疗组明显低于对照组( $P < 0.05$ );与治疗前比较,治疗后,两组患者超氧化物歧化酶(super oxide dismutase, SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX-3)及过氧化氢酶(catalase, CAT)均明显提高,丙二醛(malonyldialdehyde, MDA)明显降低,且治疗组效果明显优于对照组( $P < 0.05$ );与治疗前比较,治疗后两组MMSE评分及记忆力、注意力和计算力、定向力、语言能力、回忆能力均明显改善,且治疗组明显优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**补肾化痰益智方联合丁苯酞可以明显提高AD患者的认知功能,改善患者血液流变学,降低氧化刺激损伤,因此对AD具有积极的治疗效果。

**[关键词]** 补肾化痰益智方; 阿尔茨海默病; 氧化应激; 血流变学; 认知功能

**[中图分类号]** R22; R24; R2-031; R749.16; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)07-0212-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180797

## Clinical Efficacy of Bushen Huatan Yizhi Decoction Combined with Butylphthalide and Effect on Oxidative Stress, Hemorheology and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Disease

WANG Shu<sup>1\*</sup>, ZHANG Xue<sup>2</sup>, MA Ying-rui<sup>3</sup>, ZHAO Ji-bo<sup>1</sup>

(1. The Third Affiliated Hospital, Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China;

2. Jianhua Hospital of Qiqihar, Qiqihar 161000, China;

3. Qiqihar Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qiqihar 161000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the clinical efficacy of Bushe Huatan Yizhi decoction combined with butylphthalide and effect on oxidative stress, hemorheology and cognitive function in patients with Alzheimer's disease (AD). **Method:** The 127 patients with AD treated in The Third Affiliated Hospital, Qiqihar Medical College from March 2014 to April 2016 were selected in this study and divided into two groups according to the random number table, with 63 cases in treatment group and 64 cases in control group. Patients in control group were treated with butylphthalide soft capsules, and on this basis, the patient in treatment group were given with additional Bushe Huatan Yizhi decoction. After 3 months treatment, the treatment efficacy, oxidative stress, hemorheology and mini-mental state examination (MMSE) scores were compared. **Result:** The total effective rate

**[收稿日期]** 20170731(009)

**[基金项目]** 齐齐哈尔市2016年市级指导性科技计划项目(黑齐科鉴字[2016]第070号)

**[通信作者]** \*王澍, 硕士, 主治医师, 从事临床神经病学研究, Tel: 13836260168, E-mail: wangshu0ss@126.com

was 93.65% in treatment group, higher than 81.25% in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the hematocrit, the whole blood viscosity at low shear rate, whole blood viscosity, erythrocyte aggregation index were decreased significantly in both groups, and the levels in treatment group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). As compared with the conditions before treatment, the levels of malonyldialdehyde (MDA) were decreased while super oxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (CAT) were increased in both groups after treatment, and the effect was more obvious in treatment group ( $P < 0.05$ ). After treatment, MMSE scores and the scores of memory, attention, computational power, orientation, language ability, and recall ability were improved in both groups, and the effects were more obvious in treatment group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Bushe Huatan Yizhi decoction combined with butylphthalide can significantly improve cognitive function and hemorheology, and lower oxidative stress levels in patients with AD, so it has positive therapeutic effect on AD.

**[Key words]** Bushe Huatan Yizhi decoction; Alzheimer's disease (AD); oxidative stress; hemorheology; cognitive function

老年痴呆,又称为阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD),是好发于老年人群的一种神经退行性疾病<sup>[1]</sup>,临床上主要以进行性学习记忆力、认知功能障碍或减退以及精神异常为特征<sup>[2]</sup>,多表现为思维不清、近期记忆缺失、人格发生改变等症状<sup>[3]</sup>。目前认为,AD致病因素复杂,其发病机制尚不明确,临床抗AD药物普遍存在毒副作用大、作用谱窄等不足,加上AD病程具有不可逆性,因此严重影响着老年人群的生命健康<sup>[4]</sup>。据国内流行病学调查统计,我国AD患者约为1 000万,AD已成为继心血管疾病、中风、癌症外位居第4位的致死病因<sup>[5]</sup>,AD已成为目前国际公共卫生学亟待解决的重要疾病。近年来,采用中医药补肾化痰益智法有效防治AD显示出良好的前景<sup>[6]</sup>。AD归属中医“痴呆”、“痴狂”、“神呆”、“呆病”、“善忘”等范畴<sup>[7]</sup>,补肾化痰益智方为现代临床经验方,目前已有文献报道补肾化痰益智方可能通过下调血清Tau水平以及降低神经纤维缠结数量达到治疗AD的目的<sup>[8]</sup>,历代医家对本病病因病机的论述很多,总体可归纳为虚实两端,以本虚标实为其根本<sup>[9-10]</sup>。虚证主要包括肾精亏虚和气血衰少;实证主要包括瘀血痹阻和痰湿蒙闭,其中以肾虚为本、痰凝血瘀为标。补肾化痰益智方由王清任《医林改错》中补阳还五汤化裁而成,但目前临床关于其联合丁苯酞对AD患者氧化应激、血流变学及认知功能的影响未曾研究。鉴于此,本次研究以补肾化痰益智方作为研究药物,对127例AD患者进行临床治疗并观察对其氧化应激、血流变学及认知功能的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2014年3月—2016年4月齐齐哈

尔医学院附属第三医院共收治127例AD患者,以该批患者为研究对象,按随机数字表法分为治疗组(63例)、对照组(64例)。其中,治疗组患者63例中男-女36:27,年龄为(67.3±4.8)岁,病程(7.4±4.3)年;对照组患者64例中男-女37:27,年龄为(68.6±5.3)岁,病程(7.6±3.9)年。两组患者以上各基线资料方面均无统计学差异,有可比性,本次研究未出现中途停药等影响治疗者,研究过程中,无病例脱落,本研究经齐齐哈尔医学院附属第三医院医学伦理委员会批准(批号2014-04-12),患者或家属自愿签署知情同意书。

**1.2 西医诊断标准** 参考《神经病学》<sup>[11]</sup>有关标准制定,①神经心理学检查患者情节记忆受损;②认知功能受损超过半年以上;③简易智力状态检查法(MMSE)量表评分介于6~20分;④工作、生活能力降低;⑤神经影像学检查显示海马体积明显缩小。

**1.3 中医诊断标准** 参考《实用老年病临床手册》<sup>[12]</sup>有关标准制定,主证,智能降低,表情淡漠,眩晕,耳鸣;次证,倦怠乏力,耳聋,行走困难;舌脉,舌苔薄白,脉弱。

**1.4 纳入标准** ①符合中西医诊断者;②年龄介于60~80岁;③磁共振成像(MRI)检查结果支持;④经齐齐哈尔医学院附属第三医院伦理委员会对患者病例资料审核通过,患者及家属同意按照本次研究要求执行者。

**1.5 排除标准** ①研究前曾服用干扰作用药物者;②合并心、肝、肾等严重功能不全者;③理化因素所致AD者;④资料不全等对疗效评价有影响者。

**1.6 治疗方法** 两组患者同时口服丁苯酞软胶囊

(石药恩必普药业, 国药准字 H20050299, 100 mg/粒), 2 粒/次, 每日 4 次; 对照组同时予珍龙醒脑胶囊(青海金诃藏药药业股份有限公司, 国药准字 Z20026000) 口服, 1 次 2 粒, 1 日 2 次。治疗组在此基础上加服补肾化痰益智方, 组成: 黄精、肉苁蓉、益智仁、丹参、茯神各 30 g, 郁金、石菖蒲、杜仲各 20 g, 远志、川芎、天麻各 15 g, 紫河车 10 g, 炙甘草 12 g。药物来源于齐齐哈尔医学院附属第三医院中草药房, 由本院药剂科主管药师赵晶鉴定为正品, 以上药味加水 1 200 mL 浸泡 20 min, 煎煮 1 h, 弃掉滤渣合并 2 次滤汁约 500 mL, 分早晚 2 次服用, 每日 1 剂, 3 个月为 1 个疗程。治疗期间均给予患者合理饮食, 并进行适当的康复运动。

### 1.7 观察指标

**1.7.1 氧化应激指标** 分别于治疗前后对所有受试患者采集清晨空腹血液样本, 室温静置 1 h 后以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 用移液枪吸取上清液备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA) 检测两组患者血清中超氧化物歧化酶(SOD), 谷胱甘肽过氧化物酶(GPX-3), 过氧化氢酶(CAT), 丙二醛(MDA) 的含量, ELISA 试剂盒购于上海拜沃生物科技有限公司, 批号分别为 20140180, 20140508, 20140114, 20140106。

**1.7.2 血液流变学指标** 应用 LG-R-80A 系列血液黏度仪测定全血高、低切黏度, 红细胞聚集指数与红细胞压积在治疗前后的变化情况, 用 GD3LBY-N6

型全自动自清洗旋转式黏度计(80 孔)[西化仪(武汉)科技有限公司] 进行检测。

**1.7.3 认知功能评价** MMSE 量表评分<sup>[13]</sup> 是国内外学者进行痴呆筛查的首选量表, 可全面、准确反映 AD 患者认知功能与智力状态的受损程度, 采用 MMSE 量表评分对 AD 患者接受治疗 1 个疗程后 MMSE 总分与记忆力、注意力和计算力、定向力、语言能力、回忆能力等进行评估。

**1.8 疗效评估**<sup>[14]</sup> 治疗 3 个月后对两组 AD 患者 MMSE 评分进行评估, ①临床控制, MMSE 评分提高值 > 10 分; ②显效, MMSE 评分提高值 5 ~ 10 分; ③有效, MMSE 评分提高值 < 5 分; ④无效, MMSE 评分无变化或降低。本研究总有效率 = 临床控制率 + 显效率 + 有效率。

**1.9 安全性评价** 治疗后对两组患者白细胞、血红蛋白、肝肾功水平进行检测; 对患者用药后发生不良反应的发生情况进行检测。

**1.10 统计分析** 采取统计软件 SPSS 19.0 进行数据统计分析, 计数资料采用  $\chi^2$  检验(以 % 表示), 计量资料采用 *t* 检验(以  $\bar{x} \pm s$  表示), *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者疗效评估比较** 治疗后, 治疗组总有效率为 93.65%, 对照组总有效率 81.25%, 治疗组总有效率高于对照组 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者疗效对比

Table 1 Comparison of efficacy between two groups

组别	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
治疗	18	29	12	4	59(93.65) <sup>1)</sup>
对照	13	19	20	12	52(81.25)

注: 与对照组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05。

**2.2 两组患者氧化应激指标比较** 治疗前两组 SOD, GSH-Px, CAT, MDA 水平比较均无统计学差异; 通过治疗, 两组患者 SOD, GSH-Px, CAT 水平

明显提高, 且治疗组明显高于对照组 (*P* < 0.05); 两组患者 MDA 明显降低 (*P* < 0.05), 且治疗组明显低于对照组 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后氧化应激指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of oxidative stress before and after treatment in two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	SOD/U·mL <sup>-1</sup>	GSH-Px/U·mL <sup>-1</sup>	CAT/U·mL <sup>-1</sup>	MDA/μmol·L <sup>-1</sup>
治疗	63	治疗前	61.74 ± 8.53	85.17 ± 12.48	18.37 ± 2.05	5.03 ± 1.31
		治疗后	85.70 ± 15.64 <sup>1,2)</sup>	128.21 ± 21.19 <sup>1,2)</sup>	32.27 ± 5.91 <sup>1,2)</sup>	2.53 ± 1.79 <sup>1,2)</sup>
对照	64	治疗前	62.01 ± 7.87	85.25 ± 12.69	18.41 ± 2.12	5.07 ± 1.42
		治疗后	73.27 ± 14.82 <sup>1)</sup>	106.54 ± 21.07 <sup>1)</sup>	25.49 ± 4.65 <sup>1)</sup>	3.48 ± 1.33 <sup>1)</sup>

注: 与本组治疗前相比<sup>1)</sup> *P* < 0.05; 与对照组治疗后相比<sup>2)</sup> *P* < 0.05(表 3, 4 同)。

**2.3 两组患者血液流变学指标比较** 与治疗前比较,两组患者治疗后全血高、低切黏度,红细胞聚集指数与红细胞压积水平明显下降 ( $P < 0.05$ );与对

照组治疗后比较,治疗组各指标明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of hemorheology indexes before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	全血高切黏度/mPa·s	全血低切黏度/mPa·s	红细胞聚集指数	红细胞压积
治疗	63	治疗前	5.37 ± 1.03	11.57 ± 3.41	5.47 ± 1.05	0.49 ± 0.10
		治疗后	4.18 ± 0.74 <sup>1,2)</sup>	8.14 ± 2.19 <sup>1,2)</sup>	4.32 ± 0.91 <sup>1,2)</sup>	0.34 ± 0.09 <sup>1,2)</sup>
对照	64	治疗前	5.41 ± 1.07	11.65 ± 3.39	5.49 ± 1.12	0.48 ± 0.12
		治疗后	5.06 ± 0.72 <sup>1)</sup>	9.34 ± 3.27 <sup>1)</sup>	4.87 ± 0.65 <sup>1)</sup>	0.42 ± 0.11 <sup>1)</sup>

比较,治疗后两组 MMSE 评分及记忆力、注意力和计算力、定向力、语言能力、回忆能力均明显升高

( $P < 0.05$ );治疗后治疗组 MMSE 各项评分明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 MMSE 评分及各项能力比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of MMSE score before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	MMSE 评分	记忆力	注意力和计算力	定向力	语言能力	回忆能力
治疗	63	治疗前	18.16 ± 4.31	2.23 ± 0.37	1.39 ± 0.09	6.31 ± 0.65	6.27 ± 0.91	0.34 ± 0.05
		治疗后	23.23 ± 5.22 <sup>1,2)</sup>	2.94 ± 0.76 <sup>1,2)</sup>	2.64 ± 0.48 <sup>1,2)</sup>	8.57 ± 0.91 <sup>1,2)</sup>	8.63 ± 0.78 <sup>1,2)</sup>	1.22 ± 0.32 <sup>1,2)</sup>
对照	64	治疗前	18.13 ± 4.72	2.26 ± 0.45	1.41 ± 0.12	6.27 ± 0.62	6.31 ± 0.93	0.38 ± 0.06
		治疗后	19.35 ± 5.13 <sup>1)</sup>	2.63 ± 0.53 <sup>1)</sup>	2.07 ± 0.76 <sup>1)</sup>	6.94 ± 0.65 <sup>1)</sup>	7.52 ± 0.61 <sup>1)</sup>	0.76 ± 0.24 <sup>1)</sup>

**2.5 安全性评价** 对照组治疗过程中出现 2 例腹泻,1 例头晕,1 例皮疹,治疗组出现 2 例胃肠道不适,2 例头晕,1 例腹泻,两组不良反应比较,差异无统计学意义。

### 3 讨论

AD 是一种与年龄密切相关的神经变性疾病,国内外学者阐明 AD 的发病机制比较复杂,主要学说有①胆碱能神经异常假说,②代谢障碍学说,③基因遗传学说,④兴奋性氨基酸毒性假说,⑤自由基与凋亡学说等<sup>[15]</sup>。目前,西医针对 AD 的治疗主要从两方面入手,其一主要采用抗抑郁、抗精神病药物等对症支持治疗手段,以有效控制 AD 患者的精神病理状态,另一方面主要通过服用能够加强中枢胆碱能活动使记忆力提升的药物,以改善认知功能或提高智能水平,该类药物虽收效一时,但其极易发生反复,且毒副作用极强,患者依从性较差,加上费用昂贵,难以在临床推广应用。近年来,在临床西医治疗 AD 的基础上合并应用中医药对提高 AD 临床疗效等方面突显出一定的优势,已有越来越多的报道证实,中药复方在临床上可以取得更令医护满意的效果。

中医认为,AD 病位在于脑,但其发病的主要病机为五脏亏虚,尤以肾精亏虚为甚,无以生髓充脑,神志减退,同时,五脏俱亏致使气、血、津液运行输布无力,痰、瘀互结,发为本病<sup>[16]</sup>。故临床上应从补肾、清痰、化瘀等方面作为主要治则。补肾化痰益智方为现代临床经验方,方中黄精味甘性平,可补气养阴、健脾、润肺、益肾,安五脏;肉苁蓉入肾经,能补肾阳,益精血;益智仁可温脾止泻,暖肾固精;丹参活血化瘀,凉血消肿,清心除烦;茯神入心、脾经,具有宁心安神,利水健脾之效;郁金入心、肺、肝经,能行气解郁,凉血破瘀;石菖蒲可化湿开胃,开窍豁痰,醒神益智;杜仲入肾经,可补益肝肾,强筋壮骨;远志宁心安神,祛痰止咳,消散痲肿;川芎活血行气;天麻明目增智;紫河车入肺、心、肾经,有补肾益精,益气养血之功;炙甘草补中益气,兼调和诸药。全方立足虚、痰、瘀等病机,标本兼顾,脑肾同治,共奏补肾、清痰、化瘀等功效。目前已有研究表明在临床上对 AD 运用补肾化痰益智方治疗后疗效显著提高<sup>[7-8]</sup>,但对 AD 患者氧化应激、血流变学及认知功能的影响却鲜有研究,为了丰富补肾化痰益智方在治疗 AD 的循证依据,本课题组进行了研究,从结果可明显看到,将补肾化痰益智方给予 AD 患者后,临床总有效率可高达 94.23%,相对于对照组的 81.55%,疗效

明显提高。从认知功能角度探讨补肾化痰益智方对 AD 的作用,结果显示,治疗后 MMSE 总分与记忆力、注意力、定向力、语言能力、回忆能力均得到显著改善,证实了补肾化痰益智方联合丁苯酞可以明显改善 AD 患者的认知功能,提高 AD 患者临床疗效。

近年来,国内外大量研究表明,由自由基代谢失衡的病理状态所引起的氧化应激损伤与多种神经退行性疾病密切相关<sup>[17]</sup>,ROS 为含氧化物的统称,正常情况下 ROS 的产生量与清除量保持动态平衡,当人脑因老化等内部或某些不利刺激时,ROS 含量过多而 SOD,GPX-3 等抗氧化系统难以清除时,可攻击细胞膜脂质发生氧化反应,继而产生 MDA 等细胞毒性物质,造成蛋白质,DNA 等生物大分子过氧化,致使患者出现老年斑大量积聚,神经细胞凋亡和缺失,进而导致学习和记忆障碍,最终导致出现或加重 AD 的不可逆损害。因此,MDA 含量的高低可以反映出 ROS 系统被激活的严重程度,SOD,GPX-3,CAT 等抗氧化系统的活性可以反映出神经细胞清除自由基能力的高低。本次研究表明,将补肾化痰益智方联合丁苯酞给予 AD 患者后,两组患者 SOD,CAT,GPX-3 明显提高,治疗组显著高于对照组,而 MDA 明显降低,治疗组明显低于对照组,证实了补肾化痰益智方联合丁苯酞可以明显降低 AD 患者的氧化应激水平,逆转由氧化应激所造成的脑部损伤。

目前研究表明 AD 的发病与血管性因素高度相关,AD 患者调节血管运动的中枢神经功能发生部分失调,血管脉络处于长期高黏血状态,血液黏滞度发生异常,血流缓慢,血液黏稠度增加致使脑血流量下降,供血不足,脑部脉络缺血缺氧,最终造成大脑的学习与记忆功能受损,证见善忘、性情改变、表情淡漠等<sup>[18]</sup>,血液流变学表现为红细胞积压、全血黏度及血小板聚集率等血液流变学指标均出现异常增高<sup>[19]</sup>。从本研究结果发现,经过治疗,AD 患者血液流变学各项指标逐渐恢复正常,证实了补肾化痰益智方联合丁苯酞可以明显调节血液流变学指标,改善 AD 患者的血液循环。

综上,补肾化痰益智方联合丁苯酞可以明显提高 AD 患者的认知功能,改善患者血液流变学,逆转由氧化刺激引发的损伤,因此对 AD 具有积极的治疗效果。

#### [参考文献]

[1] 黄洁茹,傅雷,刘涛. 中医药治疗老年痴呆病的研究进展[J]. 中医学报,2013,28(5):729-730.

[2] 赵赞,林琳,张玉涛,等. 补肾益智活血法对老年痴呆患者认知功能及其血管炎性反应影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(7):185-187.

[3] 孙磊,杨莹,窦彩艳. 阿尔兹海默病治疗的研究进展[J]. 医学信息,2010,23(7):1969-1970.

[4] 周蕾. 老年痴呆病中医与西医研究进展[J]. 中国现代药物应用,2015,9(20):282-284.

[5] 孙凌,邱霞. 中西医疗老年痴呆症的研究进展[J]. 中国疗养医学,2015,24(3):232-234.

[6] 胡增晓,黄晏,刘港,等. 中药复方治疗老年痴呆的用药规律分析[J]. 中药药理与临床,2012,28(5):252-256.

[7] 孔明望,赵健邦,石和元,等. 补肾化痰益智方对 APPV7171 小鼠学习记忆能力和海马神经元 Tau 蛋白磷酸化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(12):96-102.

[8] 臧文举,张志军,顾媛媛. 补肾化痰益智方联合盐酸多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病 20 例[J]. 中医研究,2016,29(12):31-32.

[9] 李文彪,和姬苓,巧扬莲. 天竺醒脑胶囊治疗老年性痴呆临床观察与疗效评价[J]. 实用老年医学,2006,20(6):380-381.

[10] 刘剑刚,姚明江,黄志斌,等. 还脑益聪方对老年大鼠脑组织炎症因子及海马核因子- $\kappa$ B 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(1):156-160.

[11] 吴江,贾建平,崔丽英. 神经病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:331-336.

[12] 刘勤社. 实用老年病临床手册[M]. 北京:中国中医药出版社,2015:124-126.

[13] 廖宝霞,朱爱琴,郗爱旗,等. 藏药七十味珍珠丸对阿尔茨海默病患者认知功能及氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志,2009,29(19):2437-2439.

[14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:人民卫生出版社,1995:206-209.

[15] 何建军,罗明佑,张俊,等. 老年痴呆症的病因及发病机制研究进展[J]. 中国老年学杂志,2014,34(20):5924-5926.

[16] 刘文奇. 阿尔茨海默病的中医辨治[J]. 中国社区医师,2016,32(33):14-15.

[17] 邱海鹏,张晓璇,申兴斌,等. 补肾益智方联合丁苯酞对阿尔茨海默病患者  $A\beta$ ,GSH-Px,SOD 及 MDA 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(14):187-191.

[18] 高永哲,章军建. 阿尔兹海默病的血管因素[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2012,39(6):558-561.

[19] 李浩,张国玺,涂人顺,等. 还脑益聪方对老年痴呆大鼠学习记忆、海马组织形态学及血液流变学改变的影响[J]. 中国血液流变学杂志,2008,18(1):4-7.

[责任编辑 张丰丰]