

[文章编号] 1007-0893(2023)18-0006-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.18.002

# 阿尔茨海默病中医证型与焦虑抑郁情绪及认知功能障碍的关系

徐明超 李春雷\* 樊书岭 吴红举 李尽义

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

**[摘要]** 目的: 探讨阿尔茨海默病(AD)中医证型与焦虑抑郁情绪及认知功能障碍的关系。方法: 选择2018年3月至2022年3月南阳市中心医院收治的AD患者100例。参照中医证型诊断标准分为肾精亏虚证、瘀血阻窍证、痰浊阻窍证。采用简易智力状态检查量表(MMSE)、日常生活自理能力量表(ADE)、Hamilton焦虑量表(HAMA)、Hamilton抑郁量表(HAMD)和匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)对患者进行行为学评估。结果: 纳入的100例AD患者中, 以肾精亏虚证为主, 共计48例(48.00%); 其次为瘀血阻窍证34例(34.00%)和痰浊阻窍证18例(18.00%)。肾精亏虚证组认知功能障碍患者比例明显高于痰浊阻窍证组和瘀血阻窍证组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。痰浊阻窍证组焦虑状态患者和睡眠障碍患者的比例显著高于瘀血阻窍证和肾精亏虚证, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 瘀血阻窍证组焦虑状态患者的比例高于肾精亏虚证组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 肾精亏虚证易出现认知功能障碍, 痰浊阻窍证和瘀血阻窍证易出现焦虑状态, 临床借助精神心理评估辅助AD患者的中医辨证可能为疾病的个性化治疗提供一定参考价值。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 中医证型; 焦虑; 抑郁; 认知功能障碍

**[中图分类号]** R 742 **[文献标识码]** B

## Relationship between Traditional Chinese Medicine Syndrome of Alzheimer's Disease and Anxiety-Depressive Mood and Cognitive Dysfunction

XU Mingchao, LI Chunlei\*, FAN Shuling, WU Hongju, LI Jinyi

(Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between traditional Chinese medicine (TCM) syndromes of Alzheimer's disease (AD) and anxiety, depression and cognitive dysfunction. **Methods** A total of 100 AD patients admitted to Nanyang Hospital from March 2018 to March 2022 were selected. According to the diagnostic criteria of TCM syndromes, they were divided into kidney essence deficiency syndrome, blood stasis obstruction syndrome and phlegm turbidity obstruction syndrome. Behavioral assessment of the patients were performed using the mini-mental state examination (MMSE), the activity of daily living scale (ADL), the Hamilton anxiety scale (HAMA), the Hamilton depression Scale (HAMD) and the Pittsburgh sleep quality Index (PSQI). **Results** Among the 100 AD patients included, 48 were mainly due to kidney essence deficiency syndrome, accounting for the total 48.00% of the number. It was followed by 34 cases (34.00 %) of syndrome of blood stasis obstruction and 18 cases (18.00 %) of syndrome of phlegm turbidity obstruction. The proportion of patients with cognitive dysfunction in kidney essence deficiency syndrome group was significantly higher than that in phlegm turbidity obstruction syndrome group and blood stasis obstruction syndrome group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients with anxiety and sleep disorder in phlegm turbidity obstruction syndrome group was significantly higher than that in blood stasis obstruction syndrome and kidney essence deficiency syndrome, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients with anxiety in the blood stasis obstruction syndrome group was higher than that in the kidney essence deficiency syndrome group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The syndrome of kidney essence deficiency is prone to cognitive dysfunction, and the syndrome of phlegm turbidity obstruction and blood stasis obstruction are prone to anxiety. The clinical use of psychopsychological assessment to assist the TCM syndrome differentiation of AD patients may provide certain reference value for the personalized

[收稿日期] 2023 - 07 - 16

[基金项目] 南阳市科技发展计划项目 (KJGG102)

[作者简介] 徐明超, 男, 主治医师, 主要研究方向是中西医结合脑病、痴呆。

[\*通信作者] 李春雷 (E-mail: lichunlei202307@163.com; Tel: 13683912966)

treatment of the disease.

**[Keywords]** Alzheimer's disease; Traditional Chinese medicine syndrome; Anxiety; Depression; Cognitive dysfunction

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 作为一种年龄相关的神经退行性疾病, 是老年人最常见的痴呆类型<sup>[1]</sup>。AD 是一种渐进的、不可逆转的疾病, 起病隐匿, 其特征是非认知神经精神症状以及慢性进行性认知退化。继心脏病、恶性肿瘤和中风之后, AD 已上升为老年人第 4 位常见的死亡原因。随着中国人口老龄化, AD 的患病率逐年上升, 给家庭和社会带来了巨大的经济和社会负担。近年来, 中医药治疗在改善早期 AD 患者症状、延缓疾病进展方面突出其独特的优势<sup>[2]</sup>。中医药治疗的基础和核心是辨证施治<sup>[3-4]</sup>。中医辨证是基于传统的分类方法来区分中医证候。AD 与中医“痴呆”“呆病”“健忘”“癡病”“郁证”等相类, 主要属“呆病”范畴, 其病位在脑髓。中医学者多认为本虚标实为 AD 发病的基本病机, 本虚是肾精气亏虚, 标实为痰浊、瘀血阻滞经脉, 二者相伴发为本病。根本在肾, 肾气化失司则生痰浊瘀血。然而, 中医辨证分型存在主观依赖性的缺点。如何将中医证候与现代医学客观指标结合、使中医辨证客观化, 对更好地指导中医药在 AD 中的应用具有重要意义。本研究通过对 100 例符合标准的 AD 患者进行中医证候分析, 探讨 AD 中医证型与认知功能及精神心理状态的关系, 以期为疾病的临床辨证诊治和预防提供一定参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2022 年 3 月南阳市中心医院收治的 100 例 AD 患者的一般资料, 其中男性 48 例, 女性 52 例, 平均年龄 (73.54 ± 2.84) 岁。

### 1.2 中医证型诊断标准

参照《国际中医临床实践指南·阿尔茨海默病》<sup>[5]</sup>,

(1) 肾精亏虚证: 主症为年老渐呆、智力下降、神情呆滞、反应迟钝、沉默寡言、活动欠利, 或只有遇事遗忘, 近期记忆力减退; 次症为头晕耳鸣、发堕齿槁、腰膝酸软、倦怠思卧、步行艰难。(2) 痰浊阻窍证: 主症为智力低下、神情呆滞, 口中喃喃自语或沉默不语, 或喜怒无常; 次症为着重如裹、倦怠流涎、纳呆嗜卧、脘腹胀满或痞满。(3) 瘀血阻窍证: 主症为智力低减、神情呆滞; 次症为四肢酸胀、麻木不仁, 或兼胸闷、喜太息, 口唇、爪甲色暗, 心烦失眠。

### 1.3 纳入标准及排除标准

1.3.1 纳入标准 (1) 符合《精神障碍诊断与统计手册》<sup>[6]</sup>中关于 AD 的诊断标准; (2) 初次诊断为

AD; (3) 简易智力状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分为 10 ~ 26 分<sup>[7]</sup>; (4) 年龄 60 ~ 80 岁; (5) 临床表现和实验室检查提示无脑梗死、脑出血等可能引起认知功能障碍的疾病; (6) 依从性良好, 可配合量表评估; (7) 患者家属知情同意本研究。

### 1.3.2 排除标准 (1) 有颅脑外伤及手术史;

(2) 伴脑梗死或严重脑白质病变; (3) 伴路易体痴呆、额颞叶痴呆、原发性进行性失语的显著特征或核心症状; (4) 伴严重心肺功能不全等躯体疾病; (5) 合并其他引起进行性记忆和认知功能损害的神经系统或非神经系统疾病; (6) 合并自身免疫性疾病、感染性疾病或恶性肿瘤; (7) 入组前 3 个月内服用过影响精神活动的药物; (8) 有药物过量史及药物滥用史。

### 1.4 评价方法和指标

(1) 采用 MMSE 评估患者的认知功能。总分 30 分, 根据文化程度将认知功能障碍定义为: 文盲 ≤ 17 分, 小学文化程度 ≤ 20 分, 中学 (或中专) 文化程度 ≤ 22 分, 大学 (或大专) 及其以上文化程度 ≤ 23 分。(2) 采用日常生活自理力量表 (activity of daily living scale, ADL) 评估患者的日常生活自理能力<sup>[7]</sup>, 满分 100 分, ≤ 60 分则提示存在生活处理能力缺陷。(3) 采用 Hamilton 焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA) 评估患者的焦虑状况<sup>[8]</sup>, ≥ 7 分则提示存在焦虑状态。(4) 采用 Hamilton 抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评估患者的抑郁情况, ≥ 8 分则提示存在抑郁状态。

(5) 采用匹兹堡睡眠质量指数量表 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评估患者最近 1 个月的睡眠质量<sup>[7]</sup>, 总分为 21 分, > 5 分则提示睡眠障碍。其中, ≥ 16 分则提示睡眠质量很差, ≥ 11 分且 < 16 分则提示睡眠质量一般, ≥ 6 分且 < 11 分则提示睡眠质量尚可, < 6 分则提示睡眠质量很好。

### 1.5 质量控制

研究人员在所有患者入院时以面对面的形式发放问卷, 解释研究目的并指导受试者独立完成相关的问卷评估。每份问卷均以匿名方式填写, 并立即收回, 收到问卷后对其完成情况进行评估。问卷填写时间统一为 1 h。中医证型的辨证由 2 位主治医师或主治以上资历医师进行判断。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 中医证型分布

纳入的 100 例 AD 患者中, 以肾精亏虚证为主, 共计 48 例 (48.00%) ; 其次为瘀血阻窍证 34 例 (34.00%) 和痰浊阻窍证 18 例 (18.00%) 。

### 2.2 各中医证型与认知功能障碍和生活自理能力的关系

肾精亏虚证组认知功能障碍患者比例明显高于痰浊阻窍证组和瘀血阻窍证组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。痰浊阻窍证、瘀血阻窍证和肾精亏虚证三组间的生活自理能力缺陷比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) , 见表 1。

表 1 各中医证型与认知功能障碍和生活自理能力的关系 [n(%)]

组别	n	认知功能障碍	生活自理能力缺陷
痰浊阻窍证	18	9(50.00)	6(33.33)
瘀血阻窍证	34	18(52.94)	12(35.29)
肾精亏虚证	48	39(81.25) <sup>a</sup>	17(35.42)

注: 与痰浊阻窍证、瘀血阻窍证比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 各中医证型与焦虑和抑郁状况的关系

痰浊阻窍证组焦虑状态者的比例显著高于瘀血阻窍证和肾精亏虚证, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ; 瘀血阻窍证组焦虑状态者的比例高于肾精亏虚证组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。痰浊阻窍证、瘀血阻窍证和肾精亏虚证三组间的抑郁状态比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) , 见表 2。

表 2 各中医证型与焦虑和抑郁状况的关系 [n(%)]

组别	n	焦虑状态	抑郁状态
痰浊阻窍证	18	13(72.22)	7(38.89)
瘀血阻窍证	34	12(35.29) <sup>b</sup>	15(44.12)
肾精亏虚证	48	6(12.50) <sup>bc</sup>	21(43.75)

注: 与痰浊阻窍证比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与瘀血阻窍证比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 各中医证型与睡眠障碍的关系

痰浊阻窍证组睡眠障碍者的比例显著高于瘀血阻窍证和肾精亏虚证组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) , 见表 3。

表 3 各中医证型与睡眠障碍的关系 [n(%)]

组别	n	睡眠障碍
痰浊阻窍证	18	14(77.78)
瘀血阻窍证	34	14(41.18) <sup>d</sup>
肾精亏虚证	48	22(45.83) <sup>d</sup>

注: 与痰浊阻窍证比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

随着人口老龄化, AD 的高发病率、高致残率和高死

亡率对人们的生活质量产生了严重的负面影响。AD 是一种神经退行性疾病, 发病机制复杂, 影响因素众多, 仅从单一靶点研究其发病机制具有挑战性<sup>[9]</sup>。AD 是一种由慢性疾病引起的全身性疾病, 与机体动态平衡紊乱有关, 而非传统意义上的中枢神经系统疾病。机体动态平衡的破坏可能是由潜在的内源性和外部变量及相互作用引起的, 因此 AD 可能具有潜在的多种病因和发展轨迹。拓宽 AD 病理研究领域对于探索有效的干预方法具有重要意义。

中医证候是中医理论中不可或缺的重要组成部分, 除建立微观层面的诊断途径外, 还将疾病分为不同亚型, 为个体化治疗提供依据。中医认为, 脏腑功能失调、脑部气血逆乱、脑髓失养是 AD 的发病因素, 可导致毒素内生、脑髓受损、神机失常<sup>[10]</sup>。AD 的病位辨证包括肾、心、肝、脾、络; 病机辨证包括延髓不足、阴虚、精亏、阳虚、气虚、血虚、瘀血、痰浊。张学凯等<sup>[7]</sup>提出了 AD 证候级联假说, 认为 AD 始于肾虚, 进展于痰瘀火盛, 恶化于毒盛虚极。根据《国际中医临床实践指南·阿尔茨海默病》<sup>[5]</sup>, 痴呆患者主要被分为肾精亏虚、痰阻血瘀、肝阳上亢、火热内蕴、脏腑气滞、气血两虚等证型。根据中医对疾病证候和证素的流行病学研究, 老年痴呆症的证候主要分为髓海不足、肾精亏损、痰浊阻滞、痰瘀互结、脾肾亏虚、肾阴虚等<sup>[11]</sup>。通过对中医治疗痴呆文献的整理和分析, 最近的许多研究认为“虚、痰、瘀”是本病的主要病因, 相关研究证实, 肾精亏虚、痰浊内阻、瘀血阻络是痴呆的主要病因。因此, 肾精不足、痰浊内阻、瘀血阻滞是中医认为的三种最典型的痴呆病因<sup>[12]</sup>。本研究发现, 100 例 AD 患者中医证型的分布以肾精亏虚证所占比例最高。随着年龄增长, 阴气自半或肾精亏虚不能生髓, 髓减脑消, 而为健忘或痴呆。因此, 肾精不足是 AD 患者的主要特征。脾肾两脏各司其职, 但脾肾互为表里。脾的运化功能有赖于肾阳的温煦作用, 肾精的充盈需要依靠脾的运化以补充水谷精微。血、气等生命物质是脏腑生化的营养来源, 是脏腑正常运行的必要条件。而脾胃运化失常以及肾脏气化功能失常导致聚湿生痰, 痰浊蒙窍, 清窍受蒙则出现健忘。医者可根据不同的中医证型对 AD 患者进行辨证治疗。

中医药在改善 AD 患者临床症状和生活质量方面具有独特优势。然而, 目前中医治疗相关的作用机制研究相对较匮乏, 高水平的循证医学依据仍缺失。科学、客观的辨证分型是中医诊断、治疗 AD 的关键, 但由于患者临床症状的复杂性和医师评判的主观性, 仅使用中医辨证分型仍不够准确。目前, 多项研究通过分析中医证型与临床指标的相关性为中医诊断治疗 AD 提供了参考

依据<sup>[13-14]</sup>。既往研究已证实,抑郁状态、焦虑状态、睡眠障碍和认知功能障碍与 AD 的发生与否独立相关<sup>[15]</sup>。本研究发现,肾精亏虚证、痰浊阻窍证和瘀血阻窍证之间的日常生活质量和抑郁状态无明显差异,但在认知功能、焦虑状态和睡眠障碍方面具有显著差异。其中,肾精亏虚证患者认知功能障碍比例显著高于痰浊阻窍证和瘀血阻窍证( $P < 0.05$ );痰浊阻窍证患者中出现睡眠障碍和焦虑状态的比例显著高于瘀血阻窍证和肾精亏虚证( $P < 0.05$ );相较于肾精亏虚证,瘀血阻窍证出现焦虑状态的比例较高。由此可见,肾精亏虚证患者则易出现认知功能障碍,痰浊阻窍证患者更易出现焦虑状态和睡眠障碍,瘀血阻窍证患者更易出现焦虑状态。这与中医学辨证条目相符合。就虚实而言,肾精亏虚证属虚证。在脏腑理论中,肾为先天之本,肾精不足所致的髓海空虚是 AD 病机中最主要的发病因素。正气不足,百病乘虚而入,导致脑清除功能减退。正气不足可解释为 A $\beta$  积聚、Tau 蛋白过度磷酸化、炎症反应等内生之邪。内邪积聚进一步削弱正气,导致神经元功能失调甚至死亡,这些都是损害认知的病理机制。根据一项关于 AD 证据变化与认知结果之间关系的研究,肾脏疾病引起的证据变化与 AD 的认知结果有关。此外,肾虚证候评分的变化可反映认知功能的变化,在一定程度上可用于衡量 AD 的疗效<sup>[16]</sup>。痰浊阻窍证、瘀血阻窍证属实证。《辨证录》中论痴呆时提到酿生痰湿的病因,“肝郁则木克土,而痰不能化,胃衰则土不制水,而痰不能消,于是痰积胸中,盘踞于心外,使神明不清,而成呆病矣”。脏腑功能失调,气血运行不畅,会导致机体生理或病理变化的无法及时释放。而内生浊毒可进一步损害内脏和经络,使脏腑虚衰、气血运转不良,导致痰瘀生成,损害机体。因此,痰与瘀作为致病因素,都可蒙蔽脑窍而致神机失用,皆可出现喜怒无常、行为怪异、喃喃自语等行为,甚至伴心烦意乱、睡眠颠倒等症。

综上所述,肾精亏虚证 AD 患者发生认知功能障碍可能性更大,痰浊阻窍证 AD 患者出现焦虑状态和睡眠障碍的可能性较大,瘀血阻窍证 AD 患者出现焦虑状态的可能性更大。因此,临床上可借助精神心理评估辅助 AD 患者的中医辨证,以求精准、个体化的施治方案。

#### [参考文献]

[1] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's

Disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18 (11): 1106-1125.

- [2] 刘长宁, 张立娟, 侯翰如, 等. 中医药调控 mTOR 信号通路治疗阿尔茨海默病的研究进展 [J]. *海南医学院学报*, 2023, 29 (8): 628-634.
- [3] 宋云峰, 陶春霞, 宋池, 等. 在现代医学诊断分型基础上再纯中医辨证施治: 中医药守正与发展思路 [J]. *中文科技期刊数据库 (引文版) 医药卫生*, 2022, 14 (5): 0279-0282.
- [4] 陈启龙, 苏式兵. 中医证候及辨证施治复杂性研究的思路与方法 [J]. *山东中医药大学学报*, 2020, 44 (1): 1-7.
- [5] 世界中医药学会联合会, 中华中医药学会. 国际中医临床实践指南·阿尔茨海默病 (2019-10-11) [J]. *世界中医药*, 2021, 16 (8): 1181-1187.
- [6] BATTLE D E. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) [J]. *Codas*, 2013, 25 (2): 191-192.
- [7] 张学凯, 时晶, 倪敬年, 等. 阿尔茨海默病证候级联假说探讨 [J]. *中医杂志*, 2019, 69 (9): 741-744.
- [8] MOONEN A J H, MULDER A E P, DEFEBVRE L, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial [J]. *Randomized Controlled Trial*, 2021, 36 (11): 2539-2548.
- [9] 刘伟, 张誉丹, 王梦真, 等. A $\beta$  通道在阿尔茨海默症发病过程中的作用及其机制 [J]. *生理科学进展*, 2022, 53 (3): 167-172.
- [10] 李强, 林翠茹, 张玉莲. 轻度老年性痴呆患者日常生活能力与中医证候相关性研究 [J]. *光明中医*, 2023, 38 (9): 1617-1620.
- [11] 李琼, 滕龙, 何建成. 血管性痴呆中医常见证候和证候要素现代文献研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13 (11): 1291-1293.
- [12] 刘宁, 秦亚莉, 韩诚, 等. 基于海马糖皮质激素受体蛋白表达的阿尔茨海默病痰浊证发病机制研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35 (7): 3536-3539.
- [13] 王晶, 于跃怡, 杨宏伟, 等. 路易体痴呆与阿尔茨海默病中医证候及脑葡萄糖代谢对比研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46 (3): 397-405.
- [14] 张雨婷. 阿尔茨海默病不同中医证型与外周血炎症指标以及临床特点的相关性研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [15] 李晶, 周仁华, 侍永伟, 等. 阿尔茨海默病可控性危险因素的临床研究 [J]. *中国现代医药杂志*, 2023, 25 (4): 26-31.
- [16] 时晶, 王永炎, 田金洲, 等. 阿尔茨海默病证候变化与认知结局的关联性 [J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40 (4): 339-343.