

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.06.010

阿尔茨海默病患者证候演变规律及 fNIRS 脑血流动力学特征研究

张梦雪¹, 曲彦洁², 李倩³, 顾超¹, 张立敏¹, 丁敏芮¹, 张彤¹, 甄蓉蓉¹, 安红梅¹✉

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 200032; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院; 3. 上海市徐汇区长桥街道社区卫生服务中心

[摘要] **目的** 探讨阿尔茨海默病 (AD) 发展过程中各阶段患者证候虚、痰、瘀的变化规律和功能性近红外光谱 (fNIRS) 脑血流动力学特征。**方法** 共纳入主诉记忆减退患者 497 例, 分为主观认知下降 (SCD) 组 198 例、轻度认知障碍 (MCI) 组 228 例和 AD 组 71 例。采集患者的一般资料及神经心理学评价结果, 进行中医证候调查, 采集大脑前额叶 fNIRS 数据。描述统计分析各组患者的中医证候分布情况, 比较各组中医证候积分, 采用 Logistic 回归分析中医证候对患者的影响, 采用 Apriori 算法进行证候间的关联规则分析, 并分析各组患者的大脑前额叶 fNIRS 血流动力学特征。**结果** 肾精亏虚证是 AD 各阶段最主要的证候, 各组间患者的肾精亏虚、痰浊阻窍、瘀血阻络、气血亏虚、热毒内盛、腑滞浊留证分布差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 且各组间的肾精亏虚证候积分差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。Logistic 回归分析发现, 肾精亏虚、气血亏虚证是 SCD 组的主要危险因素 ($P < 0.05$); 痰浊阻窍证是 MCI 组的主要危险因素 ($P < 0.05$); 热毒内盛、腑滞浊留证是 AD 组的主要危险因素 ($P < 0.05$)。关联规则分析发现, SCD 组以肾精亏虚+痰浊阻窍组合支持度 (33.33%) 最高, MCI 组和 AD 组均以肾精亏虚+瘀血阻络组合支持度 (32.90% 和 52.13%) 最高。前额叶 fNIRS 结果表明, 各组间患者的平均 ΔHbO_2 浓度在左前额叶背外侧区依次下降 ($P < 0.05$), 且各组间左前额叶背外侧区平均 ΔHbO_2 浓度与 MoCA 分数呈负相关 ($r = -0.142$, $P < 0.05$)。进一步分析发现, 各组间患者肾精亏虚证的左前额叶背外侧区平均 ΔHbO_2 浓度差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 肾虚是 AD 发病的基础, 关键损伤脑区为左前额叶背外侧皮层, 痰、瘀等浊邪是疾病加重的病理因素, 其证候呈现“肾虚→痰浊→血瘀→浊毒”的虚实演变规律, 基于 fNIRS 检测的前额叶血流动力学变化与证候变化特点相一致, 可用于 AD 患者认知损伤的程度评估。

[关键词] 阿尔茨海默病; 中医证型; 证候演变; 浊邪害清; 功能性近红外光谱

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种不可逆且目前无法治愈的神经退行性疾病, 其发展经历了从主观认知下降 (subjective cognitive decline, SCD) 到轻度认知损害 (mild cognitive impairment, MCI) 再到痴呆的连续过程^[1]。目前的抗痴呆药物主要用来改善患者的症状, 但却不能延缓或逆转病情进展, 因此在 AD 早期阶段进行合理有效的防治十分重要^[2-3]。AD 属于中医学“痴呆”

范畴, 中医药早期防治痴呆具有一定的优势, 其可以改善患者的认知功能、延缓病程、提高患者的生活质量^[4-5], 而防治的关键在于正确辨证。现代医家早期多从虚论治, 重在补肾填精益髓^[6], 但研究表明, 随着疾病的进展, 痰、瘀是认知障碍加重的重要病理因素, 其证候也出现相应的变化^[7-8]。

功能近红外光谱 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 是一种基于光学原理的新兴无创神经活动成像技术, 其工作原理是通过大脑神经与血管间的动态交流机制, 监测大脑皮层的血流动力学变化和氧化情况^[9-10]。既往研究表明, 通过 fNIRS 检测到的低频、自发血氧信号可以反映大脑静息态

基金项目: 上海市科技计划项目 (21Y11920900); 上海市医院中药制剂产业化协同创新中心项目 (2093); 龙华医院科技创新项目 (CX202052)

✉ 通讯作者: lshoatp@163.com

神经网络的变化以及各个脑区间的同步性、同质性,与认知功能密切相关^[11-12],故结合fNIRS可以直观地体现出AD等认知障碍疾病进展过程中脑血流变化情况。本研究以AD发展过程中的虚、痰、瘀变化特点为核心,探讨AD的证候虚实演变规律和fNIRS脑血流动力学特征,从而为中医药精准化防治AD提供理论依据和客观化指标。本研究经上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会批准(批准号:2021LCSY118)。

1 临床资料

1.1 研究对象

研究病例来源于2021年11月至2023年6月在上海中医药大学附属龙华医院神经内科就诊的主诉记忆减退患者。

1.2 诊断标准

SCD诊断标准参照2014年Jessen等提出的SCD叠加综合征诊断框架^[13]:1)主观记忆下降,并且接受神经心理学测试时自我报告了认知方面的担忧或者有知情者证实;2)神经心理量表测评正常。

MCI诊断标准参照《2018年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》^[14]中诊断标准:1)主诉记忆减退,并经他人证实记忆困难,有客观的认知功能损害;2)简易精神状态检查(MMSE)^[15]评分24~30分;3)临床痴呆分级量表(CDR)^[15]评分为0.5分;4)日常生活能力量表(ADL)评分^[16]<16分,海金斯基缺血量表(HIS)得分^[17]≤4分;5)汉密尔顿抑郁评定量表(HAMD)评分^[15]≤12分。

AD诊断标准参照2011年美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会制定的AD痴呆核心临床诊断标准^[18]:1)隐匿起病,症状逐渐发生(几个月或几年);2)有明确的认知恶化病史,认知功能有两项及以上损害;3)MMSE评分(大学文化≤26分,中学以下≤23分,文盲≤22分)^[16],CDR评分≥1分^[19];4)记忆以外的其他认知功能持续恶化;5)无意识障碍;6)ADL≥16分^[16];7)无明显的脑血管疾病,HIS<7分^[17]。

1.3 纳入标准

1)分别符合上述SCD或MCI或AD诊断标准;2)年龄40~85岁,性别不限;3)具有足够的视觉和听觉分辨力以接受神经心理学测试;4)签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)有明确的卒中史;2)合并严重抑郁(HAMD^[15]>24分);3)合并其他与认知受损相关的神经系统疾病,如脑肿瘤、帕金森病、脑炎和癫痫;4)有精神病史或者先天性智力发育迟缓;5)不能配合研究程序。

2 方法

2.1 分组方法

根据诊断结果分配至SCD组、MCI组和AD组。

2.2 资料采集

采集患者的一般资料,包括性别、年龄、教育年限及神经心理学评价结果。神经心理学评价由受过神经心理学测评培训的医师使用MMSE^[20]和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[21]评估患者的整体认知功能,CDR量表^[22]评定患者的认知障碍程度,ADL量表^[23]评估患者的生活自理能力。

2.3 中医证候调查

由两名受过课题培训的中医医师参照轻度认知损害中医辨证量表^[15]对受试者做出证候诊断。若意见不一致,则与课题组指定的1名主任医师进行商议确定。该量表共有7个证候:肾精亏虚证、痰浊阻窍证、瘀血阻络证、肝阳上亢证、气血亏虚证、热毒内盛证、腑滞浊留证。由医师对证候所包含的项目分别打分,各项目所得积分值相加即为该证候的积分(最高分为30分),总分≥7分则该证候诊断成立。同一受试者的证候可由多个证型构成,以最高分为主证,其余均为兼证。统计各组受试者的中医证候分布情况,计算各中医证候积分,并进一步分析中医证候对患者的影响以及各组受试者的两证、三证等复合证候组合模式。

2.4 fNIRS数据采集与分析

采用韩国OBELAB公司生产的便携式近红外脑成像(NIRSIT)设备记录各组受试者静息状态下大脑前额叶的血流动力学改变,包括氧合血红蛋白(HbO₂)和脱氧血红蛋白(HbR)的浓度变化信息。该设备具有24个激光源和32个光源探测器,采样率为8.138 Hz,使用波长为780 nm与850 nm的连续波,为了获得最佳的空间分辨率,激光和探测器之间使用了3 cm的距离,因此形成48个通道。基于Brodmann分区,可将48个通道分为8个区域:左右前额叶背外侧皮层(DLPFC)、腹外侧前额叶皮层(VLPFC)、额极前额叶皮层(FPC)、眶额叶皮层(OFC)。

采用系统自带的NIRSIT Analysis工具v3.7.5

(OBELAB Inc.) 对数据进行预处理。分别使用 0.005 Hz 低通和 0.1 Hz 高通滤波器对检测到的原始光信号进行滤波,以消除心血管伪信号和环境噪声的影响。在提取血流动力学数据前,选择信噪比 >30 dB 的通道排除伪迹后进行下一步分析,然后利用改进的比尔-朗伯定律^[24](MBLL)将光强度信号转换为 ΔHbO_2 和 ΔHbR 浓度数据,正负代表前额叶皮层激活方向。由于 HbO_2 信号是区域性脑血流最敏感的指标^[25],因此本研究采用 ΔHbO_2 浓度进行后续分析。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布及方差齐性的数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,三组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 多重比较;不符合正态分布的数据以中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料用频数(构成比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用二元 Logistic 回归分析分析中医证候对疾病的影响,使用 SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 算法进行证候间的关联规则分析;采用多元线性回归分析比较各组间平均 ΔHbO_2 浓度的差异,以排除性别、年龄和教育程度的影响; ΔHbO_2 浓度与 MMSE、MoCA 评分的相关性分析采用 Spearman 相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组患者一般资料比较

共纳入 497 例患者,其中 SCD 组 198 例, MCI 组 228 例, AD 组 71 例。表 1 示,各组患者性别总体比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),但年龄和

受教育年限总体比较差异均有统计学意义 ($P<0.01$),且认知障碍越严重,其年龄越大,受教育程度越低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。认知评估结果表明,各组受试者间 MMSE 和 MoCA 分数总体比较差异均有统计学意义 ($P<0.01$),且认知障碍越严重,MMSE 和 MoCA 分数越低 ($P<0.01$)。

3.2 各组患者中医证候分布情况比较

表 2 示,各组间患者的肾精亏虚、痰浊阻窍、瘀血阻络、气血亏虚、热毒内盛、腑滞浊留证分布差异均具有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与 SCD 组患者比较, MCI 组和 AD 组患者的痰浊阻窍、瘀血阻络、热毒内盛、腑滞浊留证分布差异均具有统计学意义 ($P<0.05$), AD 组患者的肾精亏虚、气血亏虚证分布差异有统计学意义 ($P<0.05$);与 MCI 组患者比较, AD 组患者的瘀血阻络、气血亏虚、热毒内盛、腑滞浊留证分布差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。其中,肾精亏虚证均是各组最常见的证候, SCD 组分布频率从高到低前三位依次为肾精亏虚、气血亏虚、痰浊阻窍证, MCI 组依次为肾精亏虚、痰浊阻窍、气血亏虚证, AD 组依次为肾精亏虚、痰浊阻窍、瘀血阻络证。

3.3 各组患者中医证候积分比较

表 3 示,各组间患者的肾精亏虚证候积分差异具有统计学意义 ($P<0.01$);与 SCD 组患者比较, MCI 组和 AD 组患者肾精亏虚证候积分均明显增高 ($P<0.01$), MCI 组和 AD 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$);其余证候积分各组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.4 各组患者疾病危险因素二元 Logistic 回归分析结果

以年龄、教育年限、中医证候为自变量,以是

表 1 SCD 组、MCI 组、AD 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia groups

特征	SCD 组 (198 例)	MCI 组 (228 例)	AD 组 (71 例)	χ^2/H 值	P 值
性别/例 (%)				0.097	0.959
男	74 (37.4)	86 (37.7)	28 (39.4)		
女	124 (62.6)	142 (62.3)	43 (60.6)		
年龄/例 (%)				73.232	<0.001
<65 岁	143 (72.2)	96 (42.1) ^{a)}	13 (18.3) ^{a) c)}		
≥ 65 岁	55 (27.8)	132 (57.9) ^{a)}	58 (81.7) ^{a) c)}		
教育年限/年, $M(P_{25}, P_{75})$	15 (12, 16)	10 (8, 12) ^{b)}	9 (6, 12) ^{b)}	114.437	<0.001
MMSE/分, $M(P_{25}, P_{75})$	30 (29, 30)	28 (27, 29) ^{b)}	21 (17, 23) ^{b) d)}	283.365	<0.001
MoCA/分, $M(P_{25}, P_{75})$	27 (26, 29)	23 (21, 25) ^{b)}	15 (10, 16) ^{b) d)}	411.006	<0.001

注: SCD, 主观认知下降; MCI, 轻度认知损害; AD, 阿尔茨海默病; MMSE, 简易精神状态检查; MoCA, 蒙特利尔认知评估量表。

a) 与 SCD 组比较, $P<0.05$; b) 与 SCD 组比较, $P<0.01$; c) 与 MCI 组比较, $P<0.05$; d) 与 MCI 组比较, $P<0.01$ 。

表2 SCD组、MCI组、AD组患者中医证候分布情况比较

Table 2 Comparison of distribution of traditional Chinese medicine syndromes of patients in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia groups [例(%)]								
组别	例数	肾精亏虚	痰浊阻窍	瘀血阻络	肝阳上亢	气血亏虚	热毒内盛	腑滞浊留
SCD组	198	158 (79.8)	66 (33.3)	16 (8.1)	60 (30.3)	108 (54.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
MCI组	228	190 (83.3)	146 (64.0) ^{a)}	75 (32.9) ^{a)}	55 (24.1)	102 (44.7)	26 (11.4) ^{a)}	11 (4.8) ^{a)}
AD组	71	66 (93.0) ^{a)}	55 (77.5) ^{a)}	37 (52.1) ^{a) b)}	14 (19.7)	14 (19.7) ^{a) b)}	25 (35.2) ^{a) b)}	21 (29.6) ^{a) b)}
χ ² 值		6.506	58.960	64.220	3.783	25.623	67.593	73.494
P值		0.037	<0.001	<0.001	0.152	<0.001	<0.001	<0.001

注：SCD，主观认知下降；MCI，轻度认知损害；AD，阿尔茨海默病。
a) 与SCD组比较， $P<0.05$ ；b) 与MCI组比较， $P<0.05$ 。

表3 SCD组、MCI组、AD组患者中医证候积分比较

Table 3 Comparison of scores of traditional Chinese medicine syndromes of patients in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia groups [分, $M(P_{25}, P_{75})$]								
组别	例数	肾精亏虚	痰浊阻窍	瘀血阻络	肝阳上亢	气血亏虚	热毒内盛	腑滞浊留
SCD组	198	10 (9, 13)	10 (8, 12)	8 (8, 9)	9 (7, 10)	9 (7, 11)	/	/
MCI组	228	13 (11, 15) ^{a)}	10 (8, 13)	9 (8, 10)	10 (8, 10)	9 (7, 11)	8 (7, 9)	8 (7, 12)
AD组	71	14 (11, 15) ^{a)}	11 (8, 15)	9 (8, 12)	9 (9, 11)	8 (8, 11)	9 (8, 12)	10 (8, 12)
H/Z值		44.683	5.604	2.260	4.926	0.137	-1.946	-1.156
P值		<0.001	0.061	0.323	0.085	0.934	0.052	0.130

注：SCD，主观认知下降；MCI，轻度认知损害；AD，阿尔茨海默病；/，例数少不支持统计描述。
a) 与SCD组比较， $P<0.01$ 。

否SCD、MCI、AD为因变量，采用二元Logistic回归分析年龄、教育年限、中医证候对受试者发病的影响。表4示，65岁及以上人群发生为AD的风险是65岁以下人群的2.676倍，教育年限每增加1年，发生为SCD的可能性增加1.361倍，发生为MCI和AD的可能性分别增加0.846倍和0.921倍($P<0.05$)。此外，肾精亏虚和气血亏虚证患者发生为SCD的风险增加，OR值分别为2.812和1.738，而痰浊阻窍、瘀血阻络和热毒内盛证患者发生为SCD的风险减少，OR值分别为0.404、0.318和

0.039 ($P<0.05$)；痰浊阻窍患者发生为MCI的风险增加，OR值为2.135，而肾精亏虚和腑滞浊留证患者发生为MCI的风险减少，OR值分别为0.548和0.222 ($P<0.05$)；热毒内盛和腑滞浊留证患者发生为AD的风险增加，OR值分别为5.410倍和11.770，而气血亏虚证患者发生为AD的风险减少，OR值为0.191 (均 $P<0.01$)。

3.5 各组患者证候间关联规则分析结果

设置支持度 $\geq 15\%$ ，置信度 $\geq 90\%$ ，最大前项数为4，提升度 >1 ，共得到SCD组证候-证候关联

表4 SCD组、MCI组、AD组患者危险因素的Logistic回归分析结果

Table 4 Results of logistic regression analysis of risk factors of patients in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia groups						
项目	SCD组		MCI组		AD组	
	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值
年龄 (≥ 65 岁)	0.668 (0.393~1.134)	0.135	1.301 (0.829~2.042)	0.252	2.676 (1.235~5.795)	0.013
教育年限	1.361 (1.260~1.470)	<0.001	0.846 (0.800~0.894)	<0.001	0.921 (0.848~1.000)	0.049
肾精亏虚证	2.812 (1.499~5.277)	0.001	0.548 (0.316~0.951)	0.032	0.634 (0.211~1.906)	0.417
痰浊阻窍证	0.404 (0.249~0.654)	<0.001	2.135 (1.411~3.231)	<0.001	1.185 (0.584~2.406)	0.639
瘀血阻络证	0.318 (0.160~0.631)	0.001	1.632 (0.987~2.697)	0.056	1.270 (0.645~2.501)	0.489
肝阳上亢证	1.570 (0.917~2.688)	0.100	1.043 (0.662~1.644)	0.855	0.482 (0.210~1.015)	0.085
气血亏虚证	1.738 (1.080~2.796)	0.023	1.285 (0.862~1.915)	0.219	0.191 (0.088~0.415)	<0.001
热毒内盛证	0.039 (0.005~0.311)	0.002	0.772 (0.392~1.520)	0.454	5.410 (2.393~12.234)	<0.001
腑滞浊留证	0.127 (0.015~1.098)	0.061	0.222 (0.095~0.517)	<0.001	11.770 (4.318~32.081)	<0.001

注：SCD，主观认知下降；MCI，轻度认知损害；AD，阿尔茨海默病。

2 个, 其中痰浊阻窍→肾精亏虚组合支持度最高; MCI 组证候-证候关联 2 个, 其中瘀血阻络→肾精亏虚组合支持度最高; AD 组证候-证候关联 15 个, 其中瘀血阻络→肾精亏虚组合支持度最高, 见表 5。

3.6 各组患者 fNIRS 脑血流动力学特征结果比较

3.6.1 各组患者大脑前额叶平均 ΔHbO_2 浓度水平比较 表 6 示, 各组患者的平均 ΔHbO_2 浓度在左前额叶背外侧皮层从 SCD 组→MCI 组→AD 组逐渐下降; 与 SCD 组比较, MCI 组和 AD 组平均 ΔHbO_2 浓度均下降 ($P<0.05$), MCI 组与 AD 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。其余各脑区平均 ΔHbO_2 浓度各组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6.2 全部患者大脑前额叶平均 ΔHbO_2 浓度水平与 MMSE、MoCA 评分的相关性分析结果 表 7 示, 全部患者的左前额叶背外侧皮层脑区平均 ΔHbO_2 浓度水平与 MoCA 评分呈负相关 ($r=-0.142$, $P<0.05$), 与 MMSE 评分无相关性 ($P>0.05$)。其余脑区间的平均 ΔHbO_2 浓度水平与 MMSE、MoCA 评分均无相关性 ($P>0.05$)。

3.7 各组患者各证型间左前额叶背外侧皮层脑区平均 ΔHbO_2 浓度水平比较

各组患者的腑滞浊留证例数均较少, 无统计分析意义, 故未进行分析。表 8 示, 各组间患者肾精亏虚证的平均 ΔHbO_2 浓度差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 与 SCD 组比较, MCI 组和 AD 组平均 ΔHbO_2 浓度均下降 ($P<0.05$), MCI 组与 AD 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。此外, MCI 组气血

表 5 SCD 组、MCI 组、AD 组患者证候关联规则分析结果
Table 5 Results of association rule analysis of patients in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia groups

组别	前项	后项	支持度/%	置信度/%
SCD 组	气血亏虚+痰浊阻窍	肾精亏虚	17.68	94.29
	痰浊阻窍	肾精亏虚	33.33	90.91
MCI 组	痰浊阻窍+瘀血阻络	肾精亏虚	25.44	100.00
	瘀血阻络	肾精亏虚	32.90	98.67
AD 组	瘀血阻络	肾精亏虚	52.13	100.00
	瘀血阻络+痰浊阻窍	肾精亏虚	43.66	100.00
	热毒内盛	肾精亏虚	35.21	100.00
	腑滞浊留	肾精亏虚	29.58	100.00
	热毒内盛+痰浊阻窍	肾精亏虚	29.58	100.00
	腑滞浊留+痰浊阻窍	肾精亏虚	28.17	100.00
	热毒内盛+瘀血阻络	肾精亏虚	21.13	100.00
	腑滞浊留+瘀血阻络	肾精亏虚	19.72	100.00
	肝阳上亢	肾精亏虚	19.72	100.00
	热毒内盛+瘀血阻络+痰浊阻窍	肾精亏虚	18.31	100.00
	腑滞浊留+瘀血阻络+痰浊阻窍	肾精亏虚	18.31	100.00
	腑滞浊留	痰浊阻窍	29.58	95.238
	腑滞浊留+肾精亏虚	痰浊阻窍	29.58	95.238
	腑滞浊留+瘀血阻络	痰浊阻窍	19.72	92.857
	腑滞浊留+瘀血阻络+肾精亏虚	痰浊阻窍	19.72	92.857

注: SCD, 主观认知下降; MCI, 轻度认知损害; AD, 阿尔茨海默病。

亏虚证平均 ΔHbO_2 浓度较 SCD 组下降 ($P<0.05$)。其余各证候的平均 ΔHbO_2 浓度各组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 6 SCD 组、MCI 组、AD 组患者大脑前额叶 8 个脑区的平均 ΔHbO_2 浓度比较

Table 6 Comparison of mean ΔHbO_2 concentrations in eight prefrontal brain regions of patients in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia groups [$\times 10^{-6}\text{mmol}$, $\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	右前额叶背外侧皮层	右腹外侧前额叶皮层	右额极前额叶皮层	右眶额叶皮层
SCD 组	123	-0.244 (-1.218, 0.559)	-0.405 $\pm$ 1.581	-0.327 $\pm$ 1.151	-0.079 $\pm$ 1.352
MCI 组	142	-0.163 (-0.963, 0.499)	-0.497 $\pm$ 1.446	-0.359 (-1.162, 0.282)	-0.116 (-0.636, 0.492)
AD 组	52	-0.323 $\pm$ 1.261	-0.268 $\pm$ 1.530	-0.169 (-0.717, 0.458)	0.127 $\pm$ 0.810
F 值		1.965	0.917	1.863	1.327
P 值		0.084	0.470	0.101	0.252
组别	例数	左前额叶背外侧皮层	左腹外侧前额叶皮层	左额极前额叶皮层	左眶额叶皮层
SCD 组	123	-0.514 $\pm$ 1.317	-0.315 (-1.211, 0.631)	-0.451 (-1.238, 0.379)	0.155 $\pm$ 1.174
MCI 组	142	-0.084 (-0.601, 0.497) ^{a)}	-0.179 (-1.090, 0.838)	-0.224 (-1.051, 0.318)	0.020 $\pm$ 1.234
AD 组	52	-0.008 $\pm$ 0.771 ^{a)}	-0.006 $\pm$ 1.540	-0.258 (-0.749, 0.316)	0.525 $\pm$ 1.059
F 值		3.061	1.266	0.710	0.204
P 值		0.010	0.279	0.616	0.961

注: HbO_2 , 氧合血红蛋白; SCD, 主观认知下降; MCI, 轻度认知损害; AD, 阿尔茨海默病; 正负代表激活方向。

a) 与 SCD 组比较, $P<0.05$ 。

表7 全部患者大脑前额叶各脑区平均 ΔHbO_2 浓度水平与MMSE、MoCA的相关性分析结果

Table 7 Results of correlation analysis between mean ΔHbO_2 concentration levels in the prefrontal lobes of the brain and MMSE and MoCA in all patients

脑区	MMSE 评分		MoCA 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
右前额叶背外侧皮层	0.003	0.956	-0.032	0.574
右腹外侧前额叶皮层	-0.066	0.243	-0.048	0.398
右额极前额叶皮层	-0.004	0.949	-0.002	0.969
右眶额叶皮层	-0.011	0.845	-0.047	0.404
左前额叶背外侧皮层	-0.075	0.181	-0.142	0.011
左腹外侧前额叶皮层	-0.065	0.246	-0.080	0.153
左额极前额叶皮层	0.005	0.923	-0.033	0.558
左眶额叶皮层	0.029	0.613	0.016	0.775

注：MMSE，简易精神状态检查；MoCA，蒙特利尔认知评估量表。

4 讨论

《灵枢·经脉》曰：“脑为髓之海，人始生，先成精，精成而脑髓生。”随着年龄的增长，肾精亏损，脑髓失充，导致脑窍失养、智力减退，出现健忘、善忘的症状，故AD是在衰老进程中与肾虚密切相关的疾病。然而，AD是一个动态进展的疾病，其发生发展经历了SCD、MCI和AD三个阶段，早期以肾虚为主，随疾病进展可出现痰浊、血瘀等病理产物蒙蔽脑窍，晚期可酿生毒邪，损伤脑络^[26-27]，故肾虚病机不能很好地概括疾病发展全过程。而“浊邪害清”理论内涵丰富，目前已被广泛应用于阐释认知障碍^[28-29]、中风^[30]等中枢神经系统疾病的病机探讨与治疗原则。“浊邪害清”一词首见于叶天士《温热论》，即“湿与温合，蒸郁而蒙蔽于上，清窍为之壅塞，浊邪害清也”。浊为痰之轻，浊凝为痰；浊滞则为瘀^[31]，故痰、瘀皆属浊邪。脑为清窍，痰瘀沉积于脑，阻滞脑络，可导致神经

血管功能障碍。《景岳全书》言：“浊则为痰”，《血证论》言：“血在上则浊蔽而不明矣”，表明痰浊、瘀血皆属浊邪。“清”代指“脑窍”，脑窍贵在清灵通利，一旦闭阻，则脑神失养而变证丛生；而痰瘀浊邪其性浑浊，易胶着脉道、脑窍，阻滞脑络，致使清气不升，浊邪不降，脑失清灵，表现为认知障碍的逐渐加重，这与AD的发展病程相一致。一项关于AD的大样本人群证候研究^[32]指出，肾虚贯穿AD整个进程，轻度AD以肾虚和脾虚为主要证候，中度AD以痰浊、火热、血瘀为主，重度AD则以毒盛、虚极为主，表明AD发展过程中的证候呈现一定的虚实演变规律。

基于上述研究，本研究系统地以AD发展过程中不同阶段（SCD、MCI和AD）患者为研究对象，并深入探讨疾病严重程度与证候的相关性。结果发现，肾精亏虚证为AD各阶段最主要的证候，SCD阶段证候以肾精亏虚和气血亏虚证为主，痰浊、瘀血等浊邪相对较少；MCI阶段证候以肾精亏虚、痰浊阻窍、气血亏虚和瘀血阻络证为主；AD阶段证候类型大致同MCI阶段，但证候分布频率有差异，证候组合复杂，且瘀血阻络、热毒内盛、腑滞浊留证的实证分布频率更高，气血亏虚证的分布频率更低，体现了“实证越实，虚证越虚”的证候本质。此外，MCI组和AD组患者肾精亏虚证候积分均较SCD组增加，其余各组间患者的各证候积分均呈现由SCD→MCI→AD逐渐增加的趋势，表明各证候的邪实虚损程度可在一定程度上反映疾病的严重程度。

进一步通过Logistic回归分析发现，在各组受试者中，肾精亏虚证患者为SCD的可能性最大，为MCI的可能性较小；痰浊阻窍证患者为MCI的可能性最大，为SCD的可能性较小；瘀血阻络证患者为SCD的可能性较小；气血亏虚证患者为SCD

表8 SCD组、MCI组、AD组患者各证候间左前额叶背外侧皮层脑区平均 ΔHbO_2 浓度比较
Table 8 Comparison of mean ΔHbO_2 concentrations in the left dorsolateral prefrontal cortex of patients with different syndromes in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia groups ($\times 10^{-6}\text{mmol}$, $\bar{x}\pm s$)

证型	例数	肾精亏虚	痰浊阻窍	瘀血阻络	肝阳上亢	气血亏虚	热毒内盛
SCD组	123	-0.551±1.256	-0.544±1.602	0.143±0.912	0.058±1.029	-0.873±1.403	/
MCI组	142	-0.163±1.159 ^{a)}	-0.138±1.213	-0.378±0.632	-0.407±1.404	0.400±1.404 ^{a)}	-0.587±0.888
AD组	52	0.050±0.729 ^{a)}	-0.049±0.627	-0.412±1.245	0.224±0.244	/	0.650±0.256
F/t 值		3.454	0.762	0.650	0.403	-2.371	-2.291
P 值		0.034	0.472	0.533	0.675	0.025	0.071

注：SCD，主观认知下降；MCI，轻度认知损害；AD，阿尔茨海默病；/，例数少不支持统计描述；正负代表激活方向。
a) 与SCD组比较， $P<0.05$ 。

的可能性最大,为AD的可能性较小;热毒内盛和腑滞浊留证患者为AD的可能性最大,其中热毒内盛证患者为SCD的可能性较小,腑滞浊留证患者为MCI的可能性较小。以上结果提示SCD阶段的主要证候危险因素为肾精亏虚和气血亏虚证,MCI阶段的主要危险因素为痰浊阻窍证,AD阶段的主要危险因素为热毒内盛和腑滞浊留证。关联规则分析发现,SCD阶段证候组合出现最多的为痰浊阻窍→肾精亏虚证、气血亏虚+痰浊阻窍→肾精亏虚证;MCI阶段证候组合最多的为瘀血阻络→肾精亏虚证、痰浊阻窍+瘀血阻络→肾精亏虚证;AD阶段证候组合最多的为瘀血阻络→肾精亏虚证、瘀血阻络+痰浊阻窍→肾精亏虚证、热毒内盛→肾精亏虚证、腑滞浊留→肾精亏虚证、热毒内盛+痰浊阻窍→肾精亏虚证等。以上结果表明,肾虚为AD的发病基础,痰、瘀等浊邪是疾病加重的病理因素,疾病晚期,痰瘀浊邪,可酿生浊毒,毒损脑络,促进病情的恶化。

为了更加直观地反映AD进展过程中虚、痰、瘀的变化,本研究采用fNIRS设备测量各组受试者大脑前额叶皮质的血流动力学变化,结果发现,各组间患者的左前额叶背外侧皮层脑区平均 ΔHbO_2 浓度由SCD→MCI→AD逐渐减少,均为负向,且与MoCA评分呈负相关,表明左前额叶背外侧皮层为AD损伤的关键脑区,其血氧浓度变化与认知损害呈正相关。既往研究表明,神经血管功能障碍与AD的发生发展密切相关,其能够导致AD患者神经变性及其认知能力下降^[33-35]。前额叶皮质是人类认知皮层区域^[36],通常与执行高级认知功能,如记忆力、注意力、情绪控制和元认知等关系密切^[37-38],其中,背外侧前额叶主要参与工作记忆、注意和执行功能,与双重任务能力及运动控制密切相关^[39]。进一步分析发现,各组患者肾精亏虚证的左前额叶背外侧皮层脑区血流量呈现由SCD→MCI→AD逐渐下降的趋势,MCI和AD组患者脑区血流量变化均较SCD组下降;此外,MCI组气血亏虚证的左前额叶背外侧皮层脑区血流量变化也较SCD组下降,然而各组患者痰浊阻窍、瘀血阻络证等证候的左前额叶背外侧皮层脑区血流量变化不明显,可能与样本量大小有关系。以上结果表明,各组间患者的平均 ΔHbO_2 浓度变化与AD进展过程中的证候变化具有一致性。

由上可知,年老髓虚、脑髓失养是AD的发病基础,痰瘀阻络、蒙闭清窍是AD的病理关键,

“浊邪害清”为AD发展过程中的重要病机,其证候呈现虚、痰、瘀交替出现的虚实演变规律。SCD阶段以虚证为主,痰、瘀等浊邪较轻;MCI阶段痰、瘀浊邪内生,胶结为患,病情渐重;AD阶段痰、瘀浊邪更加明显,酿生浊毒,毒损脑络,损伤脑窍。AD的证候呈现“肾虚→痰浊→血瘀→浊毒”的虚实演变规律,左前额叶背外侧皮层为AD患者损伤的关键脑区,其血流动力学变化与证候变化特点相一致,基于fNIRS检测的静息态前额叶血流动力学变化可用于AD患者认知损伤的程度评估。

本研究还存在一定的局限性:由于纳入的AD各阶段研究对象均来自同一研究中心,故具有一定的选择性偏倚;同时纳入的AD组患者较少,且未按照痴呆期(轻、中、重度)均匀纳入,可导致AD组与MCI组差异减少,故未来可进一步拓展调查范围,增加AD组患者样本量,继续开展大样本、多中心的横断面研究。

参考文献

- [1] JACK CR JR, BENNETT DA, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4):535-562.
- [2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [3] FITZPATRICK-LEWIS D, WARREN R, MUALI, et al. Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. *CMAJ Open*, 2015, 3(4): E419-E427.
- [4] TIAN JZ, SHI J, LI T, et al. Efficacy and safety of an herbal therapy in patients with amnesic mild cognitive impairment: a 24-week randomized phase III trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 4251747. doi: 10.1155/2017/4251747.
- [5] PEI H, MA L, CAO Y, et al. Traditional Chinese medicine for Alzheimer's disease and other cognitive impairment: a review [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(3):487-511.
- [6] 张帅, 韦云, 李浩. 基于肾脑相关理论探讨阿尔茨海默病患者中枢神经再生 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(2): 120-123.
- [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, 60(9): 741-744.
- [8] 张译戈, 梁雨晴, 李雅黎, 等. 从“肾虚痰瘀”浅谈阿尔茨海默病的中医病机演变 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(1): 159-164.

- [9] WATANABE E, YAMASHITA Y, MAKI A, et al. Non-invasive functional mapping with multi-channel near infrared spectroscopic topography in humans [J]. *Neurosci Lett*, 1996, 205(1): 41-44.
- [10] 范晨雨, 谢鸿宇, 吴毅. 功能性近红外光谱技术在轻度认知障碍患者中的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37(6): 830-833.
- [11] COLE MW, ITO T, BASSETT DS, et al. Activity flow over resting-state networks shapes cognitive task activations[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(12): 1718-1726.
- [12] LI X, ZHU Z, ZHAO W, et al. Decreased resting-state brain signal complexity in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a multiscale entropy analysis [J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(4): 1916-1929.
- [13] JESSEN F, AMRIGLIO RE, BOXTEL MV, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical. Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(6): 844-852.
- [14] 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.
- [15] 田金洲, 时晶, 张新卿, 等. 轻度认知损害临床研究指导原则 (草案) [J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(1): 9-14.
- [16] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南 (2020 年版) [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(3): 269-283.
- [17] OVEISGHARAN S, HACHINSK V. No difference in dementia prediction between apolipoprotein E4 and the ischemic score [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(11): 1596-1599.
- [18] MCKHANN GM, KNOPMAN DS, CHERTKOW H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269.
- [19] HUANG HC, TSENG YM, CHEN YC, et al. Diagnostic accuracy of the clinical dementia rating scale for detecting mild cognitive impairment and dementia: a bivariate meta-analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(2): 239-251.
- [20] LI H, JIA J, YANG Z. Mini-mental state examination in elderly Chinese: a population-based normative study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53(2): 487-496.
- [21] YU J, LI J, HUANG X. The Beijing version of the montreal cognitive assessment as a brief screening tool for mild cognitive impairment: a community-based study [J]. *BMC Psychiatry*, 2012, 12: 156. doi: 10.1186/1471-244X-12-156.
- [22] O'BRYAN SE, WARING SC, CULLUM CM, et al. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(8): 1091-1095.
- [23] PERNECZKY R, POHL C, SORG C, et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues [J]. *Age Ageing*, 2006, 35(3): 240-245.
- [24] DELPY DT, COPE M, VAN DER ZEE P, et al. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement [J]. *Phys Med Biol*, 1988, 33(12): 1433-1442.
- [25] GU Y, MIAO S, HAN J, et al. Complexity analysis of fNIRS signals in ADHD children during working memory task [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 829. doi: 10.1038/s41598-017-00965-4.
- [26] 李傅尧, 时晶, 田金洲. 论阿尔茨海默病“病证结合”分期辨治 [J]. *现代中医临床*, 2023, 30(3): 83-87.
- [27] 张占军, 王永炎. 肾虚-痰瘀-酿毒-病络: 中医对老年性痴呆早期发病病机认识 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(3): 244-246.
- [28] 李娜娜, 张芮铭, 沙中玮, 等. 基于“浊邪害清”理论探讨轻度认知障碍的病机与辨治 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(4): 346-349.
- [29] 焦靖淇, 高天舒. 高天舒教授从“浊邪害清”理论论治糖尿病认知功能障碍 [J]. *现代中医药*, 2023, 43(1): 71-73.
- [30] 易泳鑫, 陈茜, 高毅东, 等. “浊邪害清”理论在急性脑卒中的运用研究 [J]. *湖北中医杂志*, 2020, 42(7): 30-31.
- [31] 胡芳, 沈金峰, 邓鹏, 等. 基于中医的“浊”与核因子- κ B 探讨动脉粥样硬化的病机 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(10): 2421-2423.
- [32] 时晶, 滕羽鸥, 魏明清, 等. 基于认知分级的阿尔茨海默病证候演变规律 [J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(12): 1038-1042.
- [33] SWEENEY MD, SAGARE AP, ZLOKOVIC BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 133-150.
- [34] HUSSAIN B, FANG C, CHANG J. Blood-brain barrier breakdown: an emerging biomarker of cognitive impairment in normal aging and dementia [J]. *Front Neurosci*,

- 2021,15:688090. doi: 10.3389/fnins.2021.688090.
- [35] ZLOKOVIC BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration [J]. Trends Neurosci, 2005, 28(4): 202-208.
- [36] 刘淑芳, 陈功香. 基于脑科学的动态元认知监控理论新发展[J]. 教育生物学杂志, 2023, 11(1): 1-6.
- [37] CARLEN M. What constitutes the prefrontal cortex [J]. Science, 2017, 358(6362): 478-482.
- [38] HENRI-BHARGAVA A, STUSS DT, FREEDMAN M. Clinical assessment of prefrontal lobe functions [J]. Continuum, 2018, 24(3): 704-726.
- [39] 高雅新, 王彤, 祁鸣, 等. 认知障碍患者背外侧前额叶功能连接与认知-步行能力的关系研究[J]. 中国康复医学杂志, 2021, 36(12): 1487-1495.

Study on the Evolution Principles of Traditional Chinese Medicine syndromes and fNIRS Cerebral Hemodynamic Characteristics in Patients with Alzheimer's Disease

ZHANG Mengxue¹, QU Yanjie², LI Qian³, GU Chao¹, ZHANG Limin¹, DING Minrui¹, ZHANG Tong¹, ZHEN Rongrong¹, AN Hongmei¹

1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032; 2. Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; 3. Changqiao Street Community Health Service Center of Xuhui District, Shanghai

ABSTRACT Objective To explore the evolution principles of symptoms including deficiency, phlegm and blood stasis, and of the functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) cerebral hemodynamic characteristics at various stages in patients of Alzheimer's disease. **Methods** A total of 497 patients with complaint of memory loss were included, and were divided into subjective cognitive decline (SCD) group (198 participants), mild cognitive impairment (MCI) group (228 participants) and dementia (AD) group (71 participants). Neuropsychological evaluation, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome investigation, and fNIRS data collection of prefrontal cortex were performed in each group. Descriptive statistics were used to analyze the distribution of TCM syndromes and the difference of TCM syndrome scores in each group; logistic regression was used to analyze the influence of TCM syndromes on the incidence of the patients; association rules were used to analyze the TCM syndromes of the patients; the hemodynamic characteristics of fNIRS in the prefrontal cortex of each group were compared. **Results** Kidney essence deficiency syndrome was the dominant syndrome in all stages of AD. There were statistically significant differences in the distribution frequency of kidney essence deficiency, phlegm turbidity obstructing orifices, blood stasis obstructing collaterals, *qi* and blood deficiency, heat toxin in the interior, and *fu*-organ stagnation and turbidity retention syndromes among the three groups ($P < 0.01$), and the scores of kidney essence deficiency syndrome among the three groups were statistically significant ($P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that kidney essence deficiency, and *qi* and blood deficiency syndromes were the main risk factors for the SCD group ($P < 0.05$), phlegm turbidity obstructing orifices syndrome was the main risk factor for the MCI group ($P < 0.05$), and heat toxin in the interior, and *fu*-organ stagnation and turbidity retention syndromes were the main risk factors for the AD group ($P < 0.05$). The association rule analysis showed that the combination of kidney essence deficiency plus phlegm turbidity obstructing orifices had the highest support (33.33%) in the SCD group, and the combination of kidney essence deficiency plus blood stasis obstructing collaterals had the highest support (32.90% and 52.13%) in both the MCI and AD group. The prefrontal fNIRS results showed that the mean ΔHbO_2 concentration in the left dorsolateral prefrontal cortex (LDLPFC) decreased sequentially among the three groups ($P < 0.05$), and the mean ΔHbO_2 concentration in the LDLPFC was negatively correlated with the MoCA score among the three groups ($r = -0.142$, $P < 0.05$). Further analysis showed that the mean ΔHbO_2 concentration in the LDLPFC of patients with kidney essence deficiency syndrome were statistically significant differences among the three groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kidney deficiency is the basis of the pathogenesis of AD, and the key brain area damaged is the LDLPFC. Turbid pathogens such as phlegm and blood stasis are the pathological factors that aggravate the disease, and the syndromes of AD show the evolution law of deficiency and excess as "kidney deficiency $\rightarrow$ phlegm turbidity $\rightarrow$ blood stasis $\rightarrow$ turbid toxin". The changes in prefrontal hemodynamics based on fNIRS are consistent with the changes in the characteristics of symptoms, which can be used to assess the degree of cognitive impairment in AD patients.

Keywords Alzheimer's disease; traditional Chinese Medicine syndrome; syndrome evolution; turbid pathogen affecting clear substance; functional near-infrared spectroscopy

(收稿日期: 2023-08-02; 修回日期: 2023-11-16)

[编辑: 王利芬]