·综述·

路易体痴呆中西医治疗现状及展望

张禹[1],柴金秀[1],徐冰[2*]

([1]陕西中医药大学第一临床医学院中西医结合系,陕西 咸阳 712046;[2]陕西中医药大学附属医院脑病医院功能康复区,陕西 咸阳 712000)

【摘 要】 路易体痴呆(DLB)是由大脑神经元内α-突触核蛋白积聚引起继阿尔兹海默症(AD)之后常见的神经退行性痴呆,表现出波动性认知功能障碍、帕金森症及视觉幻觉等症状,与AD相比具有更早的死亡率和更高的发病率。但大众对其认识局限,学术研究相对不足加之发病机制不清,治疗手段匮乏,成为当今世界亟待解决的医学难题。祖国医学与现代医学在DLB的认识上具有差异,但临床均能取得良好的治疗效果。本文就近年来路易体痴呆中西医诊疗现状进行汇总并提出展望,为临床治疗及相关研究提供参考。

【关键词】 路易体痴呆;治疗;中医;西医

【中图分类号】 R741.05 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.02.029

Status quo and prospect of integrative treatment for dementia in Lewy bodies

Zhang Yu[1], Chai Jinxiu[1], Xu Bing[2*]

([1]Department of Integrative Traditional Chinese and Western Medicine, First Clinical College of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; [2]Functional Rehabilitation Ward, Hospital of Brain Diseases, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China)

【Abstract】 Dementia with Lewy bodies (DLB), the second most common neurodegenerative dementia after Alzheimer's disease (AD), is caused by the accumulation of α-synuclein in brain neurons and is characterized by fluctuating cognitive dysfunction, Parkinson's disease, visual hallucinations and other symptoms. It has an earlier mortality and a higher incidence than AD. Currently, the disease has become a medical tough problem to be solved urgently with the limited public understanding of it, the inadequate academic research, unclear pathogenesis, and unavailability of treatments. Chinese medicine and modern medicine have different understandings of DLB, but both can achieve good clinical results. In this article, we summarized the status quo of treatment of Lewy body dementia with integrative Chinese and Western medicine in recent years and presented the outlook for clinical treatment and related research.

【Key words】 dementia with Lewy bodies; treatment; traditional Chinese medicine; Western medicine

This work was supported by Key Laboratory Project of Shaanxi Provincial Education Bureau (20JS036), *Research and Development Plan for Science and Technology of Shaanxi Province* (2013k12-01-19) *and Scientific Research Project of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine* (2013CX13).

Corresponding author: *Xu Bing*, *E-mail*: *Xu1623953898@163.com*

路易体痴呆(dementia with Lewy bodies,DLB)是一种神经退行痴呆。较其他痴呆类型除智能障碍还表现出特殊的震颤麻痹等帕金森症表现、复发性视觉幻觉及睡眠行为障碍等。其典型病理表现为脑神经元内α-突触核蛋白(α-synuclein,α-Syn)异常积聚,这些蛋白聚集体被称为路易小体(Lewy body,LB)。DLB患者大脑皮层及皮层下核团LB广泛分布,这与其发病具有高度的相关性。在中国DLB的总患病率约为1%,约占痴呆人口比例的10%,并随着年龄的增长而显著增加[1],且因国内DLB的流行病学相关调查较少,其患病率很有可能被低估。与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)相比DLB

收稿日期:2022-03-23;**接受日期**:2022-05-27

基金项目:陕西省教育厅重点实验室项目(20JS036);陕西省科学技术研究发展计划项目(2013k12-01-19);陕西中医药大学校级科研课题立项项目(2013CX13)

通信作者:徐冰,E-mail:Xu1623953898@163.com

因跌倒、呼吸道感染等不良事件住院或死亡的风险更大,从确诊到死亡的时间更短[2]。因其发病及患病率逐年增加,发病机制不清,临床诊断困难,治疗手段局限且疗效有限,终末死亡率高,加之尚未制定规范化临床指南,DLB 成为一种棘手疾病。在疾病认识层面祖国医学和现代医学有显著差异,但近年来二者在其治疗领域均取得了一定程度的新认知,为提供临床治疗以参考,为未来研究提供新方向,本文就 DLB 中西医治疗现状及展望予以综述。

1 现代医学认识

自 20 世纪初 Lewy 在帕金森病患者脑神经元中发现以 α-Syn 为主构成的蛋白小体[3]到 20 世纪末 Kosaka 首次提出病发于老年人群以智能障碍与帕金森症为核心的神经变性病即 DLB[4],此过程历经近 1 个世纪,容纳了数以学者在数个领域的成就贡献。但至今 DLB 的具体发病机制仍尚未清楚。目前公认的是 α-Syn 神经毒性学说,DLB 患者神经元中广泛存在可溶性细胞质蛋白 α-Syn,错误折叠聚集成为 LB。LB 内 90%以上的 α-syn 被磷酸化,磷酸化的 α-syn 以突触前末端为主要位点对神经元产生显著毒性作用[5,6]。LB 毒性作用是 DLB 病理生理学的关键[7]。其外 DLB 患者大脑神经元中有神经纤维缠结,Tau 蛋白是神经纤维缠结的主要成分,也是稳定神经元内部微管结构的蛋白质[8]。证据表明 α-Syn 可促进 Tau 聚集,Tau 反向可增强 α-Syn 的聚集,这支持蛋白协同作用的观点。同时随着 DLB 病程进展,LB 不断发育,从外围吸引线粒体,积累的 α-Syn 与核 DNA 相互作用[9],导致腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)耗尽,DNA 受损,细胞死亡和神经元丢失,因此线粒体消耗和细胞能量损失也被认为是 DLB 的可能机制。研究还发现在 DLB 轻度阶段,炎症因子水平显著较高[10],与轻、中度相比,重度患者白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-6)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-12(interleukin-12)等炎症因子水平降低[11]。表明 DLB 患者存在较明确的外周炎症反应,且炎症标志物随着疾病进展而减少,但尚不清楚全身炎症与 DLB 发生的关系。除以上机制外,脂蛋白 *E* 基因(*APOE*4)的 *ε*4 等位基因等遗传因素也逐渐得到认可[12]。

1.1 药物治疗

DLB 的病情是进展性的,一旦确诊所有可用的药物仅以延缓疾病发展与对症治疗为主要目的,因此往往需要多学科综合治疗。因其与 AD、帕金森病等疾病具有高度重叠的临床表现以及病理特点,因而 AD 及帕金森病等相关治疗药物被广泛应用在 DLB 的临床治疗。

1.1.1 胆碱酯酶抑制剂 胆碱酯酶抑制剂是 DLB 的核心药物。胆碱酯酶抑制剂能抑制 DLB 患者的胆碱能活性,增加大脑中乙酰胆碱的水平。多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀三种胆碱酯酶抑制剂均能有效改善 DLB 患者认知障碍[13]。其中多奈哌齐是胆碱酯酶抑制剂中研究最充分、使用最广泛的药物,被证明能改善患者精神状态、整体行为及认知功能,且长期使用不会加剧锥体外系症状[14]。在 DLB 的轻、中度阶段,多奈哌齐、加兰他敏和利伐斯的明等还可有效降低妄想和幻觉的发生率及严重程度[15]。

1.1.2 美金刚 美金刚通过减轻谷氨酸在大脑中的毒性作用改善 DLB 患者的痴呆症状,能有效增强患者的注意力和记忆水平[16]。随机对照试验指出美金刚对快速动眼睡眠障碍疗效显著[17]。但较胆碱酯酶抑制剂,美金刚对于 DLB 的疗效证据有限,且质量较低[18]。故与胆碱酯酶抑制剂联用成为更优的治疗选择。尽早联用美金刚和加兰他敏对于改善患者症状比单用具有更清晰的作用,且无不良反应[19]。

1.1.3 多巴胺类药物 DLB 的帕金森症通常对左旋多巴有反应,但需要保持低剂量以避免视幻觉加重、激越现象以及白天过度嗜睡等。左旋多巴干预后患者运动症状改善,但也带来了神经精神症状出现及加重的风险[20]。最新研究发现多巴胺 D1 受体亚型的选择性阳性变构调节剂美维达仑,在改善与 DLB 相关的运动症状同时能改善或不恶化与传统多巴胺能治疗相关的非运动症状[21]。

1.1.4 抗癫痫药 唑尼沙胺可阻断钠和 T 型钙通道,抑制碳酸酐酶和谷氨酸的释放成为 DLB 帕金森症的辅助治疗。唑尼沙胺可能通过与其原始适应证无关的机制作用于 DLB[22]。日本一项研究在 DLB 患者中进行了临床试验,表明唑尼沙胺显著改善了患者帕金森病综合评分量表(unified Parkinson´s disease rating scale,UPDRS)第三部分(UPDRS-Ⅲ),而不影响智能状态检查量表(mini-mental state examination,MMSE)[23]。2018 年,唑尼沙胺获得了日本监管机构的批准,正式用于 DLB 帕金森症。

1.1.5 抗精神病药物 DLB 患者对抗精神病药的超敏反应发生率约为 35%。DLB 患者接受抗精神病药物治疗的死亡风险增加[24]。但在抗精神病药物中匹莫范色林和氯氮平相对安全,并且对精神症状改善具有一定疗效。匹莫范色林减少了运动功能

恶化的风险,氯氮平具有最可靠的证据基础,但其使用受到粒细胞缺乏症风险和频繁血细胞计数监测需求的限制。阿立哌唑作为一种新兴非典型抗精神病药物不仅有效减少DLB的精神症状,且不会恶化锥体外系症状,患者耐受性亦较为良好,成为一种临床新选择[25]。

1.1.6 其他 褪黑素可减少α-Syn的神经毒性,这与其抑制α-Syn纤维形成,并破坏预先形成的α-Syn纤维的稳定性,保护神经元免受损伤有关[26]。新兴药物酪氨酸激酶抑制剂尼罗替尼、博舒替尼通过清除α-Syn、tau蛋白神经毒性提供神经保护机制[27],改善DLB相关症状。

1.2 非药物治疗

重复经颅磁刺激治疗(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)长期以来被认为是DLB的辅助疗法,采用rTMS干预DLB患者的运动症状及抑郁程度均有疗效[28]。电休克疗法有效控制DLB重度抑郁发作,减轻精神神经症状[29]。除此之外DLB非药物疗法包括但不限于护理人员教育、心理干预、体育锻炼及积极生活方式等。非药物疗法对DLB是有效且必要的,但是在该领域研究较少,证据不足也突出了非药物疗法研究明确且紧迫的必要性。

2 祖国医学认识

2.1 病因病机

高级皮层功能障碍、帕金森症及视觉幻觉是DLB相比于其他痴呆类型的特异性表现。祖国医学视其病位在脑,与肾相关,病机总属肾精不足,髓海失充。同时肝肾阴虚、肺肾亏虚及肝郁脾虚等亦是导致DLB发生发展的重要机制。

2.2 辨证论治

2.2.1 认知障碍——补肾填髓治呆 DLB的患病率在65岁及以上人群中显著提升,并多以认知障碍为首发表现[30],这与年老者先天之精耗竭具有不可分割的关系。《灵枢》记载"肾生髓通于脑""精成而脑髓生"。DLB患者认知障碍以补肾填髓为法,髓海充,呆症治。故多以厚味使肾精得以补,髓海得以充。左归丸重用熟地、龟板胶、牛膝及山茱萸等滋补肾中真阴,同时配伍鹿角胶以阳中求阴,为壮水之主第一方,临床治疗DLB患者认知障碍疗效显著[31]。现代研究亦证实左归丸与多奈哌齐治疗DLB认知障碍疗效水平相当[32]。且方中山茱萸可以抑制tau蛋白的过度磷酸化从而改善DLB患者认知障碍水平[33]。

2.2.2 帕金森症——疏肝健脾止颤 七情内伤是DLB的重要病因病机。肝主情志,《景岳全书》记载"郁结、不遂、思虑或以惊恐渐至痴呆"。脾藏营,营舍意,思维活动的能量由脾所提供。DLB患者的认知障碍与肝、脾两脏密不可分。同时肝主筋,脾主肉,肝郁脾弱致筋肉失于濡养,疏肝健脾是治疗肝郁脾虚型DLB帕金森表现的手段。黑逍遥区别于逍遥散独加一味熟地,旨在填精益髓,配伍逍遥散原方起到补肾为本,疏肝健脾之用。其机制与抑制大脑Tau蛋白过磷酸化保护神经细胞功能有关[34],但是否可以通过抑制Tau蛋白过磷酸化来抑制LB形成还需更多数据支持。

2.2.3 帕金森症——滋水涵木止颤 DLB多为老年患者,年老体衰、久病耗损致肾阴不足,阴不制阳,筋脉失养,表现出强直、运动迟缓且笨拙等表现。肾阴虚化风、肝阳失于制约化风,内风流窜肢体,表现出肢体震颤。柴胡龙骨牡蛎汤重用龙骨、牡蛎滋阴潜阳之品,配伍小柴胡汤滋补肝肾,平肝潜阳。肾阴充则髓海填,内风止则震颤除。现代研究证实该方抑制鱼藤酮神经毒性,对肝肾阴虚型DLB运动症状有改善[35]。

2.2.4 视觉幻觉——安魂定魄止幻 视幻觉为DLB三大临床表现之一,患者常出现痛苦或欣乐的幻觉场景。《人身通考》说:"阳神曰魂,阴神曰魄,以及意智思虑之类皆神也"。DLB患者此种恶梦、惊骇、欣乐病状归结起来为魂魄的异常。《内经》记载:肝藏魂,肺藏魄。故中医将视幻觉与肝、肺两脏紧密联系。肝血不足、肺气不充、魂魄难宁及出入失常为其主要机制。目前暂无中药成方针对于DLB视觉幻觉的治疗,但在临床上多予当归、党参、白芍等药,意在气血复原,魂魄所安[36]。临床证据指出七福饮以滋补气血为法,对于DLB患者的视幻觉有明显的改善[37]。

3 中西医结合治疗展望

传统中医以经验传承为主,缺乏科研数据支撑。近年来,随着中西医结合领域的不断发展,中医理论及中药作用机制获得了有数据支持的科学解释。目前,多项研究证实传统中药治疗DLB背后的分子机制。如丹参活血安神之药,枳椇滋肾养阴之药,临床应用于DLB治疗疗效确切;丹酚酸B是从中药丹参中提取的主要水溶性成分,二氢杨梅素是枳椇的主要提取物,研究证实两者均能强烈抑制α-syn聚集,同时二氢杨梅素还具有分解α-syn合成原纤维的能力[38]。西医认为α-syn聚集产生的神经毒性是DLB主要的发病机制,因而传统中药抑制合成

α-syn 的原纤维形成及细胞毒性是未来治疗 DLB 的替代和可行方法。但是目前针对于 DLB 的相关中医药治疗靶点机制研究相对匮乏,这就需要更多横跨传统医学和现代医学的研究来改善现状。

4 总结与展望

DLB 治疗手段有限,预后差,且确诊后的平均寿命仅为 5~8 年,患者常死于多种临床并发症。因与其他类型的痴呆症状相近,临床确诊缺乏可用生物标志物,但国内报道病例少,学术研究匮乏,常因为失治误治而加重疾病的进程。随着国际人口基数不断扩大以及社会老年化的倾向,DLB 无疑成为当今乃至未来世界一个亟待解决的医学难题。现代医学认为最主要的机制为 LB 的神经元毒性,以对症处理为主要干预手段,缺乏特异性治疗药物。祖国医学视其病位在脑,与肝脾肾肺功能受损息息相关,临床上左归丸、黑逍遥散及七福饮等使用效果明确,但缺乏可靠的数据支持。二者起到良好的临床疗效的同时也都存在着难以忽视的局限性。所以为传统中医治疗探寻其作用机制,同现代医学治疗有效结合,减少药物的毒副作用,制备更优临床药物,延缓 DLB 疾病发展进程,确定新型治疗靶点的多组学研究势必成为未来研究的新方向。

【参考文献】

[1] Yue W, Wang XD, Shi Z, *et al*. The prevalence of dementia with Lewy bodies in a rural area of China[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 29: 72-77. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.022.

[2] Breitve MH, Chwiszczuk LJ, Hynninen MJ, *et al*. A systematic review of cognitive decline in dementia with Lewy bodies *versus* Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2014, 6(5-8): 53. DOI: 10.1186/s13195-014-0053-6.

[3] Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis[J]. Annu Rev Pathol, 2011, 6: 193-222. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130242.

[4] 岳伟, 纪勇. 路易体痴呆百年史[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(7): 514-517. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.003.
Yue W, Ji Y. A centenary history of dementia with Louis bodies[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2015, 15(7): 514-517. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.003.

[5] Bridi JC, Hirth F. Mechanisms of α-synuclein induced synaptopathy in Parkinson's disease[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 80. DOI: 10.3389/fnins.2018.00080.

[6] Liu W, Zhang Q, Xing H, *et al*. Characterization of a novel monoclonal antibody for serine-129 phosphorylated α-synuclein: a potential application for clinical and basic research[J]. Front Neurol, 2022, 13: 821792. DOI: 10.3389/fneur.2022.821792.

[7] Barba L, Paolini Paoletti F, Bellomo G, *et al*. Alpha and beta synucleins: from pathophysiology to clinical application as biomarkers[J]. Mov Disord, 2022, 37(4): 669-683. DOI: 10.1002/mds.28941.

[8] Tsuboi Y, Wszolek ZK, Graff-Radford NR, *et al*. Tau pathology in the olfactory bulb correlates with Braak stage, Lewy body pathology and apolipoprotein epsilon4[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2003, 29(5): 503-510. DOI: 10.1046/j.1365-2990.2003.00453.x.

[9] Power JH, Barnes OL, Chegini F. Lewy bodies and the mechanisms of neuronal cell death in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies[J]. Brain Pathol, 2017, 27(1): 3-12. DOI: 10.1111/bpa.12344.

[10] King E, O'Brien JT, Donaghy P, *et al*. Peripheral inflammation in prodromal Alzheimer's and Lewy body dementias[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(4): 339-345. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317134.

[11] Motta M, Imbesi R, Di Rosa M, *et al*. Altered plasma cytokine levels in Alzheimer's disease: correlation with the disease progression[J]. Immunol Lett, 2007, 114(1): 46-51. DOI: 10.1016/j.imlet.2007.09.002.

[12] Martens YA, Zhao N, Liu CC, *et al*. ApoE cascade hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related dementias[J]. Neuron, 2022, 110(8): 1304-1317. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.03.004.

[13] Hershey LA, Coleman-Jackson R. Pharmacological management of dementia with Lewy bodies[J]. Drugs Aging, 2019, 36(4): 309-319. DOI: 10.1007/s40266-018-00636-7.

[14] Mori E, Ikeda M, Nakagawa M, *et al*. Effects of Donepezil on extrapyramidal symptoms in patients with dementia with Lewy bodies: a secondary pooled analysis of two randomized-controlled and two open-label long-term extension studies[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2015, 40(3-4): 186-198. DOI: 10.1159/000433524.

[15] Hershey LA, Coleman-Jackson R. Pharmacological management of dementia with Lewy bodies[J]. Drugs Aging, 2019, 36(4): 309-319. DOI: 10.1007/s40266-018-00636-7.

[16] Sun C, Armstrong MJ. Treatment of Parkinson's disease with cognitive impairment: current approaches and future directions[J]. Behav Sci (Basel), 2021, 11(4): 54. DOI: 10.3390/bs11040054.

[17] Larsson V, Aarsland D, Ballard C, *et al*. The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2010, 25(10): 1030-1038. DOI: 10.1002/gps.2506.

[18] McShane R, Westby MJ, Roberts E, *et al*. Memantine for dementia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3(3): CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.

[19] Watts KE, Storr NJ, Barr PG, *et al*. Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia[J]. Aging Ment Health, 2022, 2: 1-14. DOI: 10.1080/13607863.2022.2032601.

[20] Turcano P, Stang CD, Bower JH, *et al*. Levodopa-induced dyskinesia in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease with dementia[J]. Neurol Clin Pract, 2020, 10(2): 156-161. DOI:

10. 1212/CPJ. 0000000000000703.

[21] Biglan K, Munsie L, Svensson KA, *et al*. Safety and efficacy of mevidalen in Lewy body dementia: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial[J]. Mov Disord, 2022, 37(3): 513-524. DOI: 10. 1002/mds. 28879.

[22] Tousi B, Leverenz JB. The application of Zonisamide to patients suffering from dementia with Lewy bodies: emerging clinical data[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 1811-1817. DOI: 10. 2147/DDDT. S240865.

[23] Murata M, Odawara T, Hasegawa K, *et al*. Effect of zonisamide on parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies: a phase 3 randomized clinical trial[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 76: 91-97. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2019. 12. 005.

[24] Langballe EM, Engdahl B, Nordeng H, *et al*. Short- and long-term mortality risk associated with the use of antipsychotics among 26,940 dementia outpatients: a population-based study[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2014, 22(4): 321-331. DOI: 10. 1016/j. jagp. 2013. 06. 007.

[25] Sugawara Kikuchi Y, Shimizu T. Aripiprazole for the treatment of psychotic symptoms in patients with dementia with Lewy bodies: a case series[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 543-547. DOI: 10. 2147/NDT. S189050.

[26] Ono K, Mochizuki H, Ikeda T, *et al*. Effect of melatonin on α-synuclein self-assembly and cytotoxicity[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(9): 2172-2185. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2011. 10. 015.

[27] Lee G, Cummings J, Decourt B, *et al*. Clinical drug development for dementia with Lewy bodies: past and present[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(11): 951-965. DOI: 10. 1080/13543784. 2019. 1681398.

[28] Petsani C, Aloizou AM, Siokas V, *et al*. Therapeutic application of rTMS in atypical Parkinsonian disorders[J]. Behav Neurol, 2021, 2021: 3419907. DOI: 10. 1155/2021/3419907.

[29] Fruitman K, Francois D. Role of electroconvulsive therapy in managing major depressive episodes in patients with dementia with Lewy bodies[J]. J ECT, 2022, 38(2): e21-e22. DOI: 10. 1097/YCT. 0000000000000817.

[30] 郭启雯, 许春燕, 邱国真, 等. 14例路易体痴呆的临床特点分析[J]. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2021, 4(4): 275-281. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-5516. 2021. 04. 004.
Guo QW, Xu CY, Qiu GZ, *et al*. Analysis of the clinical characteristics of 14 cases of dementia with Louis bodies[J]. Chin J Alzheimer's Dis Relat Disord, 2021, 4(4): 275-281. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096- 5516. 2021. 04. 004.

[31] 王峰, 王中琳. 中药治疗路易体痴呆初探[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(17): 2715-2716. DOI: 10. 12122/j. issn. 1672-1349. 2019. 17. 050.
Wang F, Wang ZL. Preliminary study on the treatment of dementia with Louis body with traditional Chinese medicine[J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovascuiar Dis, 2019, 17(17): 2715-2716. DOI: 10. 12122/j. issn. 1672-1349. 2019. 17. 050.

[32] 杨振博, 姚建平, 封银曼, 等. 左归丸治疗老年疾病的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(4): 146-149. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2779. 2018. 04. 060.
Yang ZB, Yao JP, Feng YM, *et al*. Research progress of Zuogui Pill in treating senile diseases[J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2018, 16(4): 146-149. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2779. 2018. 04. 060.

[33] 甄蓉蓉, 张立敏, 安红梅. 山茱萸及其复方在老年性痴呆治疗中的作用[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 126-128. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2020. 02. 032.
Zhen RR, Zhang LM, An HM. The role of cornus officinalis and its compound in the treatment of senile dementia[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(2): 126-128. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2020. 032.

[34] 王虎平, 米彩云. 基于"三阴并调"探析黑逍遥散调控肠道菌群TMA/FMO3/TMAO代谢通路防治AD的思路与策略[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 248-254. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20220837.
Wang HP, Mi CY. To explores ideas and strategies of Heixiaoyao Powder in regulating intestinal flora TMA/FMO3/TMAO metabolic pathway to prevent and treat AD based on the "three Yin Harmonization"[J]. China J Exp Tradit Med Formulaes, 2022, 28(8): 248-254. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20220837.

[35] 余春兰, 方小忠, 余约军, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤加味治疗帕金森痴呆疗效及对MMSE评分、MoCA评分影响研究[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(11): 985-988. DOI: 10. 13558/j. cnki. issn1672-3686. 2021. 011. 008.
Yu CL, Fang XZ, Yu YJ, *et al*. Study on the therapeutic effect of modified Chaihu Jialonggu Oyster Decoction on Parkinson's dementia and its influence on MMSE score and MoCA score[J]. Gen Pract Educ, 2021, 19(11): 985-988. DOI: 10. 13558/j. cnki. issn1672-3686. 2021011. 008

[36] 刘蔚, 曹俊岭, 荆志伟, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对帕金森病伴发抑郁模型大鼠的神经保护作用及对AMPK/mTOR信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 21-29. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20220838.
Liu W, Cao JL, Jing ZW, *et al*. The neuroprotective effect of Chaihu Jialonggu Oyster Decoction on Parkinson's disease with depression model rats and its effect on AMPK/mTOR signal pathway[J]. China J Exp Tradit Med Formulaes, 2022, 28(8): 21-29. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20220838.

[37] 王晶, 于跃怡, 付东婷, 等. 路易体痴呆的中医病因病机及辨证论治[J]. 吉林中医药, 2021, 41(5): 561-564. DOI: 10. 13463/j. cnki. jlzyy. 2021. 05. 001.
Wang J, Yu YY, Fu DT, *et al*. Etiology, pathogenesis and treatment based on syndrome differentiation of dementia caused by Louis[J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2021, 41(5): 561-564. DOI: 10. 13463/j. cnki. jlzy. 2021. 05. 001.

[38] 代景妍, 赵敏, 张杰, 等. 路易体痴呆1例报道并文献回顾分析[J]. 中医临床研究, 2020, 12(27): 27-28. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7860. 2020. 27. 012.
Dai JY, Zhao M, Zhang J, *et al*. A case report of dementia with Louis bodies and literature review[J]. Clin J Chin Med, 2020, 12(27): 27-28. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7860. 2020. 27. 012.

(编辑: 温玲玲)