



中藥新發現 3

坊間的求醫經驗，往往是「急病找西醫，慢病求中醫。」像阿茲海默症（Alzheimer's disease，下稱AD）這樣的慢性病，或許更需要中醫藥的支援。

香港大學生物醫學學院首席講師宋又強與香港大中醫藥學院名譽首席講師曹克儉，耗時五年完成臨床前研發，開發出一種預防和治療AD的中藥組合物「益智方」。與西藥不同，它的優勢在於在藥效與西藥相若

的基礎上，其安全性更佳、經濟成本更低，攻守兼備。據介紹，在AD診斷、治療方面皆有重大突破。該中藥組合物在香港已註冊專利，十年內有望作為新藥上市。

大公報記者 趙之齊、湯嘉平



▼曹克儉（右）與宋又強（左）這對「中西醫拍檔」，自15年前就萌生合作研發治療阿茲海默症的藥物。大公報記者蔡文豪攝

港大研發 病因歸脾腎兩虛 認知障礙有藥醫 「益智方」攻守兼備

欲找到治療AD的方法，對AD病因的了解是關鍵。現代醫學一般認為，AD主要有兩種核心病機，即腦組織中澱粉樣蛋白斑塊Aβ沉積，以及Tau蛋白異常磷酸化造成的神經纖維纏結。

香港大學生物醫學學院首席講師宋又強介紹，澱粉蛋白被酶切斷後，在神經細胞外形成了斑塊沉積，「就像清潔工人罷工了，這些垃圾堆積在那兒不清理，幾十年的堆積最後就導致神經細胞死亡。」而神經細胞裏的Tau蛋白「就像鐵路一樣在神經細胞內運輸物質」，Tau蛋白被高度磷酸化後從「軌道」上脫落，形成纖維纏結。這兩種過程都會引起大腦長期慢性發炎及神經細胞凋亡，此過程長達二十、三十年。

人參皂苷可抑制澱粉蛋白產生

這種澱粉蛋白的沉積，在中醫裏意味着什麼？香港大中醫藥學院名譽首席講師、中醫師曹克儉介紹，過去中醫學有許多人把AD的病因概括為血淤、火毒等，但他認為這都不是最初的基本病因，而是後期發展形成的。經過研究和辨證，他認為這種病理表現與中醫的「痰症」相近，而痰又與脾關係最為密切，因此把AD的病因歸為「脾腎兩虛」。

揭示基本病理後，團隊在一個以健脾補腎法治療健忘和失智的藥方基礎上，又加了幾味能對這些病機起效用的、針對性強的藥，如能抑制澱粉蛋白產生的人參皂苷等，研究形成新配方的中藥組合物「益智方」，達到「重點進攻加整體辨證治療」的效果。但由於藥物尚在研發階段，因此具體成分暫不宜公開。

至於藥效方面，宋又強和曹克儉亦對此展開了一系列實驗。團隊把小鼠分為高劑量服藥小組、低劑量服藥小組及對照組，六個月後對小鼠的大腦切片染色，發現高劑量組的小鼠澱粉蛋白斑塊的沉積，較沒有喝藥的AD小鼠降低了50%，且其大腦裏的沉積與正常小鼠基本無異；即便是低劑量組，斑塊沉積亦降低了30%至40%。

現時部分西藥可致顱內出血

在這基礎上，宋又強團隊進一步研究發現該藥物的作用機理分為四種路徑。第一是澱粉樣前體蛋白APP的降低，即本來會被酶切斷的蛋白減少了，「原材料沒有了，沉積就少了」。其次是ADAM10蛋白酶的上調，「使得APP不再朝着沉積的那條代謝途徑走」。第三是P62蛋白的下調，引起細胞自噬。宋又強補充道，這幾條途徑減少澱粉蛋白產生的同時，清除的能力也增加了。最後是GSK3β這一磷酸化酶顯著增高，抑制Tau蛋白的磷酸化，「運輸通道的鎖釘不會脫掉，運輸也就通暢了。」

在證明藥物有效性的基礎上，安全性亦是需要關注的問題。FDA在2021年批准了「Aducanumab」為治療AD的新藥後，亦於今年7月批准了「Lecanemab」，這兩款藥都屬澱粉蛋白標靶藥物，但宋又強了解到其導致顱內出血的可能性約20%。

而宋又強團隊對營養中藥組合物5個月的小鼠進行肝腎染色切片，發現喝藥小鼠的細胞結構密度及大小，相比喝水的AD小鼠都無顯著變化，體重亦無顯著變化，初步證明了在動物身上用藥的安全性。

新藥安全可靠成本低

曹克儉表示，用補腎健脾的方式來化痰益髓，以此治療健忘與失智的理論在AD病理的分子水平上得到了證實，進一步印證了脾腎兩虛是AD發病的根本病因。

「與西藥相比，中藥有一很大的優點即其安



◀曹克儉博士和宋又強博士研發的阿茲海默症中藥組合物，通過這台濃縮中藥製藥機，製成「益智方」沖劑。受訪者供圖

「益智方」藥效及安全性實驗

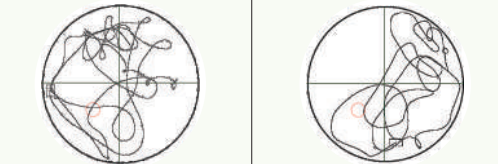
- 一 團隊把老年痴呆的基因移植到小鼠體內，待小鼠成長至三個月，已有許多澱粉樣斑塊Aβ的沉積，六個月時其行為和認知學習能力已明顯降低。
- 二 團隊把小鼠分成五組，其中三組對照組分別是野生型小鼠（即正常小鼠）、AD小鼠和每日餵水的AD小鼠；而餵藥的AD小鼠則分為低劑量組和高劑量組，每天餵以不同劑量的中藥組合物。
- 三 六個月後，對五組小鼠進行「水下迷宮」的行為學檢測。團隊把一個水池分為四個象限，其中一個象限水下藏有撒了奶粉的平台。團隊把小鼠放到任意象限裏讓牠自行尋找該平台，訓練五天以學習記憶平台所在的位置。第六天團隊把平台撤走，記憶力好的小鼠能一下找到平台所在的象限，反之則一直四處打圈。

四 結果

野生型小鼠的行為學習路徑

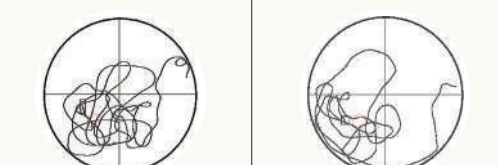
● 野生型小鼠在學習了五天後，找平台的時間從40秒降低到20秒，且在第六天平台撤走後也基本只在平台所在的象限裏打轉，顯示其對位置有所記憶。

AD小鼠的行為學習路徑



● 沒有喝藥的AD小鼠以及有持續餵水但沒有喝藥的AD小鼠，學習五天後尋找平台需要的時間依然是30多秒，沒有太多長進，且第六天會在四個象限裏遊蕩，可見其對平台位置沒有記憶。

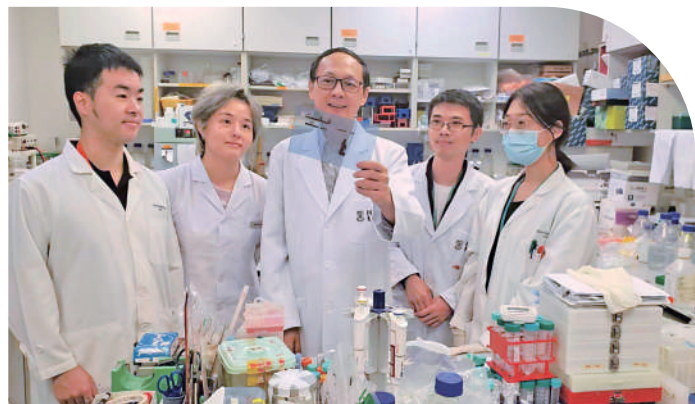
服用低劑量中藥組合物的AD小鼠的行為學習路徑



● 低劑量組和高劑量組的小鼠每天都在進步，尤其是高劑量組，五天後花20多秒就能找到平台，且亦只在平台所在的象限裏尋找平台，與正常的小鼠沒區別，表明小鼠喝藥後其學習認知能力得到了改善。

全性較高，如許多中藥同時是食材，因此具有較好的安全保障。」曹克儉又指出，團隊研發的中藥組合物的藥材均為傳統中草藥材，原料易得，有利於進行大規模生產，預計全藥價會是FDA批准新藥的五分之一甚至十分之一。

據介紹，上述研究團隊在2021年12月份已申請了專利，於今年7月14日被中國專利局批准，在香港也成功註冊了專利。



◀宋又強博士團隊討論與阿茲海默症有關的實驗結果。受訪者供圖

先推保健食品 助改善大腦功能

普惠大眾

曹克儉研究團隊計劃下一步把藥物進行臨床試驗，目前已提交「產學研1+」計劃的申請，預計真正能成為新藥上市仍要六、七年時間。為了能盡快普惠大眾，團隊亦考慮把藥物首先做成保健食品，以協助人們改善大腦功能。「近年來全球AD研究專家都公認的一個觀點，即認為AD的治療機會在病理的早期。」曹克儉博士表示，病理損傷始而功能尚保留之時，是最有可能治療，甚至能阻擊疾病的進展。「其實我們的工作恰恰就是在这个節點上取得了一個很好的突破。」

考慮到老年痴呆後期的病人吞嚥功能很差，曹克儉預計，藥物會先做成顆粒沖劑，療程在三個月左右，一般需要二至四個療程。AD的發病過程從無症狀到「AD臨床前期」，即輕度功能認知障礙（MCI），再到有AD特徵性病理改變的早期AD和中晚期AD，耗時二十、三十年。該中藥組合物可在MCI階段便進行治療，改善症狀且阻止其發展成中晚期。

利用血常規數據預測早期AD

然而，過往對AD早期的檢驗十分複雜。曹克儉介紹，這需要非常昂貴的檢查技術，包括腦脊液檢查這種創傷性檢查，「在早期記憶力只是有點不好時就要做一個腦脊液檢查，很多人都不會接受。」

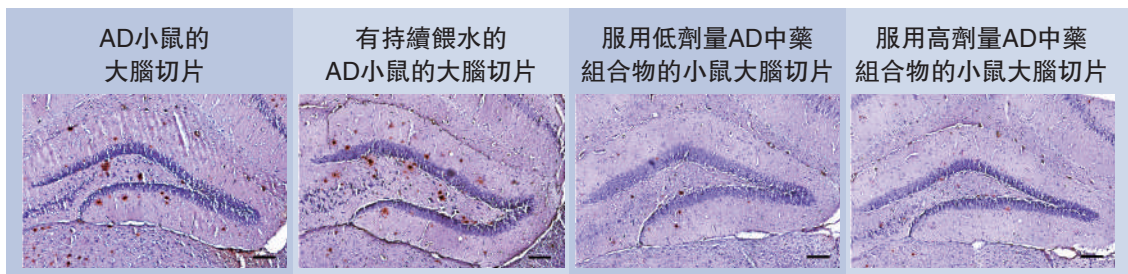
幸運的是，宋又強團隊為該問題提出了新的思路。他們通過醫管局提供的老年痴呆和認知功能障礙的數據，在血常規數據裏發現了一組生物標誌物，能較好預測MCI轉為早期AD的風險。團隊亦正在準備申請專利，若能用血常規數據進行檢測，相信今後病人的開支會降低很多，且讓AD的早期治療更加可行。

五 進一步對小鼠的大腦切片染色，發現：

- 高劑量組小鼠澱粉蛋白斑塊的沉積比沒有喝藥的AD小鼠降低了50%。
- 低劑量組小鼠斑塊沉積亦降低了30%至40%。

對餵藥五個月的小鼠進行肝腎染色切片，發現：

- 喝藥小鼠的細胞結構密度及大小相比喝水的AD小鼠都無顯著的變化，體重亦未顯著變化，初步證明了在動物身上用藥的安全性。



受訪者供圖

在實驗中對小鼠的大腦切片染色，宋又強博士團隊發現服用AD中藥組合物的小鼠，其澱粉蛋白斑塊的沉積比沒有喝藥的AD小鼠要少得多。

現代科技賦能傳統中醫藥

大勢所趨

行政長官李家超在施政報告提出推行中西醫合作及中藥現代化，宋又強及曹克儉都感到認同和欣喜。宋又強認為，西醫和中醫的合作一定要建立在互相尊重、互相信任的基礎上。「我孩子小的時候曾扁肚一個月，去醫院輸液都止不住，後來被中醫的幾服藥治好了。」身為西醫的宋又強從此深刻感受到中醫的神奇，「所以我認同中醫，也相信中醫。」

中醫未來與現代醫學融合已是勢所趨，宋又強認為，中醫現代化發展至少兩大方向：一是直接從中藥方子裏找出一個單位分子，根據西藥的方向去研究，比如青蒿素；第二種是把多味中藥中最主要的成分綜合到一起，但這樣會

失去很多其他成分元素。不過，他表示，本次研究是在保持中藥原汁原味的基礎上，加上幾味明確靶點的新藥，「既保證了中藥原來配方的傳統作用，又增加了主攻兩個分子病理特徵的幾味中藥」，反映中藥治病的多層次、多環節、多靶點的重要特點，效果更顯著。

曹克儉補充，在香港實行中西醫結合的優勢是有一批國際頂尖的專家，尤其是在AD研究方面，「這是我們在香港中西醫結合能有高水平成果的關鍵所在」。他認為，中西醫結合必須用現代科技手段來賦予傳統中醫藥的生命力。

然而，作為研究人員，他亦表示自己對於成果转化其實所知不多，「希望未來能得到政府相關部門的主動支援」。