

- 906-909.
- [6] 张厂, 张世宇, 张立军. 大秦芩汤对急性脑血管病的应用价值分析[J]. 中国中医急症, 2009, 18(12): 1997-1998, 2045.
- [7] 晁利芹, 聂志玲, 韩倩倩, 等. 大秦芩汤对急性脑梗死患者血清炎症因子水平的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(4): 664-666.
- [8] 陈健安, 郑禹, 余康潮, 等. 董氏奇穴配合康复训练治疗脑卒中后上肢痉挛性偏瘫的临床观察[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(7): 715-717.
- [9] 邱毅, 吴波, 白昌春, 等. 脑卒中患者血清 Hcy、NSE、PAF 水平变化及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(4): 347-350.

(责任编辑: 冯天保)

补肾填精益髓方联合西药治疗阿尔茨海默病临床研究

迟淑梅¹, 沈涌²

1. 杭州市第七人民医院神经内科, 浙江 杭州 310013; 2. 杭州市中医院神经内科, 浙江 杭州 310007

[摘要] 目的: 观察补肾填精益髓方联合西药治疗阿尔茨海默病(AD)的临床疗效。方法: 将94例AD肾虚髓亏证患者按照随机数字表法分为治疗组和对照组各47例。治疗组以补肾填精益髓方与盐酸多奈哌齐片治疗, 对照组予盐酸多奈哌齐片治疗。2组均治疗6月。比较2组的疗效, 观察患者治疗前后的认知功能[阿尔茨海默病评定量表-认知部分(ADAS-cog)、严重障碍量表(SIB)]、行为能力[痴呆行为量表(BEHAVE-AD)、日常生活能力量表(ADL)]及负面情绪[汉密顿焦虑量表(HAMA)、康奈尔痴呆抑郁量表(CSDD)]等评分的变化情况。结果: 治疗6月后, 治疗组总有效率(93.62%)高于对照组(76.60%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组ADAS-cog评分均较治疗前降低, SIB评分则较治疗前升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组ADAS-cog评分低于对照组($P < 0.05$)。2组BEHAVE-AD评分、ADL评分、HAMA评分、CSDD评分均较治疗前降低, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 治疗组4项分值均低于对照组($P < 0.01$)。结论: 补肾填精益髓方不仅可有效提高AD患者的认知功能和行为能力, 还能减轻其焦虑抑郁等负面情绪, 联合盐酸多奈哌齐片可作为临床治疗AD的方案。

[关键词] 阿尔茨海默病(AD); 肾虚髓亏证; 中西医结合疗法; 补肾填精益髓方; 认知功能; 行为能力; 焦虑; 抑郁

[中图分类号] R277.791*6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 07-0071-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.07.020

Clinical Study on Bushen Tianjing Yisui Prescription Combined with Western Medicine for Alzheimer's Disease

CHI Shumei, SHEN Yong

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Bushen Tianjing Yisui prescription combined with western medicine for Alzheimer's disease(AD). **Methods:** Divided 94 cases of AD patients with syndrome of kidney marrow deficiency into the treatment group and the control group according to random number table method, 47 cases in each group. The treatment group received Bushen Tianjing Yisui prescription and donepezil hydrochloride tablets for treatment, while the control group received donepezil hydrochloride tablets. The treatment of the two groups lasted for six months. Compared the curative effect in the two groups. Observed the changes of scores of cognitive function which includes the Alzheimer's disease assessment scale-cognitive portion(ADAS-Cog) and severe impairment battery(SIB), the changes of scores of behavioral ability which includes behavior rating scale for dementia(BEHAVE-AD) and activities of daily living scale(ADL) as well as the changes of scores of negative emotion which includes Hamilton anxiety scale(HAMA) and Cornell scale for depression in dementia(CSDD) of patients before and after treatment. **Results:** After treatment of six months, the total effective rate was 93.62% in the

[收稿日期] 2018-03-09

[作者简介] 迟淑梅(1980-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 阿尔茨海默病的诊断与治疗。

[通信作者] 沈涌, E-mail: wj_791216@163.com。

treatment group, higher than that in the control group, which was 76.60%, the difference being significant ($P < 0.05$). ADAS-Cog scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, while the SIB scores were increased when compared with those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$). ADAS-Cog score in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Scores of BEHAVE-AD, ADL, HAMA and CSDD in the two groups were all decreased when compared with those before treatment, differences being significant ($P < 0.01$). The above four scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Bushen Tianjing Yisui prescription can not only effectively improve cognitive function and behavioral ability of AD patients, but also relieve negative emotions as anxiety and depression, and its combination of donepezil hydrochloride tablets can be a treatment for AD in clinical practices.

Keywords: Alzheimer's disease(AD); Syndrome of kidney marrow deficiency; Integrated Chinese and western medicine therapy; Bushen Tianjing Yisui prescription; Cognitive function; Behavioral ability; Anxiety; Depression

阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿、进展缓慢的中枢神经系统疾病, 又称老年性痴呆, 早期不易察觉, 随病情进展会出现记忆、认知功能障碍等症状, 若不及时治疗, 会影响生活质量和社交功能。我国 60 岁以上老年人群中, AD 患病率较高, 是痴呆的常见类型。AD 患者常伴随心理行为障碍, 不仅影响自身的工作和生活, 还会直接给照料者造成生活负担和压力, 因此, 采取合适的治疗手段对患者及其家属均有积极意义。目前, AD 的发病机制尚不明确, 有研究表示该病的发生与脑内神经递质改变有关, 也可能与遗传、环境、免疫等因素相关^[1]。盐酸多奈哌齐作为第二代胆碱酯酶抑制剂(AChEI), 可通过抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)对乙酰胆碱(ACh)的水解作用, 增加突触部位 ACh 浓度, 进而改善痴呆症状, 是治疗 AD 的常见长效药物。虽然此类药物在临床上已取得一定疗效, 但对 AD 患者精神行为症状和认知功能的改善作用有限, 尚有提升空间。近年来, 中医药治疗 AD 是临床研究热点。本研究旨在探究补肾填精益髓方对 AD 患者的治疗效果, 为临床安全用药提供依据, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2013 年 9 月—2016 年 9 月杭州市第七人民医院神经内科收治的 94 例 AD 患者为研究对象。将 94 例患者用随机数字表法分为治疗组和对照组各 47 例。治疗组男 27 例, 女 20 例; 平均年龄(75.36 ± 10.28)岁; 平均病程(4.93 ± 1.02)年; 小学及以下学历 10 例, 初高中 35 例, 大专及以上学历 2 例。对照组男 24 例, 女 23 例; 平均年龄(74.17 ± 9.31)岁; 平均病程(5.27 ± 1.15)年; 小学及以下学历 12 例, 初高中 31 例, 大专及以上学历 4 例。2 组性别、年龄、病程、文化程度等数据经统计学处理, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 参考中华医学会拟定的《中国痴呆与认知障碍诊治指南》, 以及美国国立老化研究所(NIA)和阿尔茨海默病协会(AA)制定的 AD 诊断标准(NIA-AA 标准)^[2]: 认知功能明显下降, 且影响患者的日常生活和工作; 学习、记忆能力, 语言功能, 空间感知, 执行能力等认知领域中至少有 2 项损害, 或

存在人格、行为异常; 排除谵妄、抑郁等精神类疾病; 经实验室检查和影像学检查进一步确定痴呆病因; 起病隐匿, 症状逐渐出现并加重; 有明确认知功能损害病史或记忆障碍; 排除其他疾病引起的痴呆症状。

1.3 辨证标准 参考《中医临床诊疗术语·证候部分》^[3]拟定肾虚髓亏证辨证标准, 可见腰酸骨疼, 头晕耳鸣, 健忘痴呆, 舌红、少苔, 脉细数等。

1.4 纳入标准 ①年龄 60 ~ 85 岁; ②简易精神状态量表(MMSE)^[4]评分 8 ~ 25 分; ③Hachinski 缺血量表(HIS)^[5]评分 ≤ 4 分; ④CT 或 MRI 检查显示脑萎缩; ⑤患者及家属知情同意。

1.5 排除标准 ①合并心血管疾病或肾功能不全者; ②对治疗药物过敏者; ③入组前 4 周内服用过盐酸多奈哌齐; ④合并意识障碍或无法正常沟通者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予以盐酸多奈哌齐片(生产企业: 重庆植恩药业有限公司, 规格: 每盒 5 mg × 7 片)口服, 起始剂量为每天 5 mg, 1 月以后增加剂量至每天 10 mg, 每天 1 次, 服用 6 月。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用补肾填精益髓方, 处方: 黄芪、紫珠草各 30 g, 党参、薏苡仁各 20 g, 制何首乌 18 g, 茯苓、山茱萸、补骨脂、仙茅、鸡血藤、淫羊藿、当归、焦山楂、菟丝子、熟地黄、山药、黄精、仙鹤草各 15 g, 防风 12 g, 鹿角片、生地榆各 10 g, 巴戟天 9 g, 肉桂 6 g。每天 1 剂, 水煎后服用, 连续服用 6 月。每月复诊 1 次。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①比较 2 组的疗效。②采用阿尔茨海默病评定量表-认知部分(ADAS-cog)和严重障碍量表(SIB)评价患者的认知功能。ADAS-cog 包括语言、观念的运用、定向等 11 个评分项, 总分 0 ~ 70 分, 得分越高表示认知功能越差; SIB 包括记忆、行为、语言等 51 项评分项, 总分 0 ~ 100 分, 得分越高表示认知功能越好。③采用痴呆行为量表(BEHAVE-AD)和日常生活能力量表(ADL)评价患者的行为能力。BEHAVE-AD 包括行为紊乱、情感障碍、偏执等 25 个评分项, 总分 0 ~ 100

分,评分越高表示行为障碍越严重;ADL包括躯体生活自理量表和工具性日常生活活动量表,最高分64分,得分越低表示自理能力越强。④采用汉密顿焦虑量表(HAMA)评价患者的焦虑情绪,HAMA包括失眠、紧张、胃肠道症状等14个评分项,总分0~56分,评分越高表示焦虑症状越严重。⑤采用康奈尔痴呆抑郁量表(CSDD)评价患者的抑郁情绪,CSDD包括情绪、行为障碍、观念障碍等19个评分项,得分≥8分则表明有抑郁症状。

3.2 统计学方法 用统计学软件SPSS21.0进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行*t*检验;计数资料以率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 痊愈:临床症状、体征基本消失,定向健全,神志清楚,生活可自理;显效:症状、体征有所改善,定向基本健全,生活可基本自理;好转:症状、体征部分减轻,生活可基本自理,但反应迟钝、智力有障碍;无效:症状、体征无改善甚至加重。

4.2 2组疗效比较 见表1。治疗组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组疗效比较 例(%)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	好转	无效	总有效
治疗组	47	21(44.68)	17(36.17)	6(12.77)	3(6.38)	44(93.62)
对照组	47	10(21.28)	18(38.30)	8(17.02)	11(23.40)	36(76.60)
χ^2 值						5.371
<i>P</i> 值						0.020

4.3 2组治疗前后认知功能比较 见表2。治疗6个月后,2组ADAS-cog评分均较治疗前降低,SIB评分则较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组ADAS-cog评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后认知功能比较 $(\bar{x} \pm s, n=47)$ 分

组别	ADAS-cog评分		SIB评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	24.79±4.63	21.31±3.97 ^①	60.37±10.34	71.83±12.89 ^①
对照组	25.12±4.82	23.13±4.21 ^①	61.52±11.23	66.31±11.87 ^①
<i>t</i> 值	0.338	2.156	0.516	2.160
<i>P</i> 值	0.736	0.034	0.607	0.334

与同组治疗前比较,① $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后行为能力比较 见表3。治疗6个月后,2组BEHAVE-AD评分、ADL评分均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组2项分值均低于对照组($P < 0.01$)。

4.5 2组治疗前后负面情绪评分比较 见表4。治疗6个月后,2组HAMA评分、CSDD评分均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组2项分值均低于对照组($P < 0.01$)。

表3 2组治疗前后行为能力比较 $(\bar{x} \pm s, n=47)$ 分

组别	BEHAVE-AD评分		ADL评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	13.58±2.63	8.47±1.93 ^①	40.21±7.23	32.28±5.87 ^①
对照组	13.12±2.39	10.84±2.35 ^①	39.14±6.92	35.81±6.64 ^①
<i>t</i> 值	0.887	5.343	0.733	2.731
<i>P</i> 值	0.377	0.000	0.465	0.008

与同组治疗前比较,① $P < 0.01$

表4 2组治疗前后负面情绪评分比较 $(\bar{x} \pm s, n=47)$ 分

组别	HAMA评分		CSDD评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	18.24±3.37	8.27±2.03 ^①	12.34±2.36	5.28±1.67 ^①
对照组	17.64±3.16	11.83±2.48 ^①	12.07±2.21	8.47±1.95 ^①
<i>t</i> 值	0.890	7.615	0.573	8.518
<i>P</i> 值	0.376	0.000	0.568	0.000

与同组治疗前比较,① $P < 0.01$

5 讨论

AD是一种发病率较高且严重影响患者及家属生活质量的神经系统疾病,因疾病进展缓慢不易被察觉,虽其发病机制尚未阐明,但相关研究表明与中枢神经递质有关,临床上以药物治疗为主。

ACh是一种广泛存在且与记忆、认知功能密切相关的中枢神经递质,AD患者的临床症状与脑内ACh浓度降低有关。而盐酸多奈哌齐作为一种高效AChEI,对AChE分解ACh有较强的抑制作用,使受体部位ACh浓度升高,进而改善患者的痴呆症状,是治疗AD的一线临床用药^[9]。本研究结果显示对照组患者服用盐酸多奈哌齐后,痴呆症状有所改善,证实了此类药物治疗AD具有较好疗效。

中医学认为,痴呆病变部位在脑,气血亏虚、脑失所养或诸邪蒙蔽等原因均能导致痴呆症状,而肾脏与脑关系紧密。肾藏精、主骨生髓,肾精的盛衰直接影响髓盈盈亏。老年人脏腑功能衰退,肾虚可导致髓空,脑功能失调,进而发展成痴呆症状。而脾主运化精微与水液,为气血生化之源,脾虚则无以生化气血,脑失所养,或脾虚失运,痰湿内生,清窍受蒙。故治法以补肾填精、健脾益气为主。本研究所应用的补肾填精益髓方中,黄芪、党参具有补脾益气之功效,薏苡仁、茯苓有健脾渗湿的功效,制何首乌、山茱萸有补益肝肾、收敛固涩的作用,补骨脂、仙茅、当归、淫羊藿、鹿角片、巴戟天有补肾壮阳、益精血、强筋骨的作用,鸡血藤、焦山楂有舒筋活络、健脾开胃之功效,菟丝子、熟地黄则有滋肝补肾、益精填髓的功能,山药、黄精、仙鹤草可补虚、润肺生津。诸药合用,有补益肝肾、益精填髓、健脾益气、生化气血之功效。AD患者具有 β -淀粉样蛋白(A β)沉积形成的老年斑和神经元丢失伴胶质细胞增生等特征性病理变化。而现代药理研究表明,补肾健

脾方所含中药对脑组织中的 $A\beta$ 有清除作用,且能减少淀粉样病变形成的斑块数量,进而可抑制神经细胞的凋亡,阻止脑组织进一步损伤^[7]。此外,有研究指出,补肾填精益髓方还有增强免疫力、改善微循环的功能^[8]。本研究结果亦显示,加用补肾填精益髓方的治疗组患者疗效优于对照组,证实了此药方对AD肾虚髓亏证患者有较好的功效。

除上述结论外,本研究还对患者的认知功能进行了探讨。结果显示,2组患者经6月的治疗,ADAS-cog评分均较治疗前降低,SIB评分则升高,治疗组的改善程度优于对照组,表明补肾填精益髓方可改善患者的认知功能。韩素静等学者^[9]的研究也得出,补肾填精益髓方可降低AD患者脑内 $A\beta$ 浓度,减少对大脑的损伤,进而促进患者认知功能的恢复。除认知功能障碍外,AD患者常伴随精神行为异常,行为能力的改善情况直接影响患者的生活质量。本研究采用BEHAVE-AD、ADL对患者的行为能力进行评估,结果发现,2组患者治疗后,上述量表评分均降低,治疗组降低幅度更明显,与刘彦廷^[10]研究的结果基本一致。该研究认为,AD患者因脑组织损伤导致精神行为异常,生活自理能力降低,而涤痰化瘀填精益髓方具有抗氧化作用,可保护脑组织、避免再次损伤,因而神经功能逐渐得到恢复,患者的行为能力也逐渐复原。

由于AD患者长期受疾病和服药的困扰,较其他人易产生焦虑抑郁情绪,不仅不利于病情转归,也严重影响患者的生活质量,临床上应予以重视。本研究采用补肾填精益髓方和盐酸多奈哌齐对患者进行治疗,结果显示,治疗组疗法对焦虑抑郁情绪的改善优于对照组,提示补肾填精益髓方可帮助AD患者减轻焦虑抑郁症状,于病情转归有利。究其原因,可能与补肾填精益髓方对AD患者痴呆症状、行为能力、认知功能的良好改善作用有关^[11]。

综上所述,补肾填精益髓方不仅可有效提高AD患者的认知功能和行为能力,还能减轻其焦虑抑郁等负面情绪,联合盐酸多奈哌齐片可作为临床治疗AD的方案。

[参考文献]

- [1] 杨月花,刘全中.温阳补肾祛瘀化痰法治疗阿尔茨海默病临床研究[J].新中医,2014,46(10):55-57.
- [2] 彭丹涛.解析国际阿尔茨海默病指南以指导临床治疗[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2014,21(5):305-307.
- [3] 国家技术监督局.GB/T16751.2—1997 中医临床诊疗术语·证候部分[M].北京:中国标准出版社,1997:41-42.
- [4] 张一,姚秋近,陈超,等.蒙特利尔认知评估量表对简易精神状态量表得分正常的颅脑创伤患者的认知功能评价[J].中华创伤杂志,2015,31(7):604-607.
- [5] 尤劲松,陈日朝,崔娟,等.皮层下缺血所致血管性认知损害患者的临床特征[J].中国老年学杂志,2015,35(5):1176-1177.
- [6] 何群.瑞舒伐他汀联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(8):107-108.
- [7] 娄艳芳,张秀君,都文渊,等.补肾健脾方治疗轻、中度阿尔茨海默病的疗效及对血清 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、 $TNF-\alpha$ 水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(15):1646-1649.
- [8] 吴玉霞,袁忠,马西虎,等.补肾填精益髓方对慢性再生障碍性贫血出血及感染的影响[J].世界中医药,2016,11(8):1497-1499,1503.
- [9] 韩素静,顾耘,黄凯,等.补肾益髓方对老年性痴呆肾虚髓亏证患者 ADAS-cog 积分的影响[J].中医学报,2016,31(6):869-872.
- [10] 刘彦廷.涤痰化瘀填精益髓法治疗血管性痴呆疗效观察[J].四川中医,2017,35(1):113-115.
- [11] 韩素静,顾耘,黄凯,等.补肾益髓法治疗肾虚髓亏型老年性痴呆的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(5):547-548.

(责任编辑:吴凌)