

补肾益智方加减联合常规西药治疗阿尔茨海默病临床研究

朱敬滨, 陈凌

温州市中医院神经内科, 浙江 温州 325800

[摘要] 目的: 观察补肾益智方加减联合常规西药治疗阿尔茨海默病(AD)的疗效及对认知功能的影响。方法: 选取62例AD患者, 按随机数字表法分为对照组和观察组各31例。对照组给予常规西药治疗, 观察组在对照组基础上给予补肾益智方加减治疗。评价2组临床疗效, 比较2组治疗前后认知功能、日常生活能力及氧化应激水平, 统计不良反应发生率。结果: 观察组总有效率为90.32%, 高于对照组67.74% ($P < 0.05$)。治疗后, 2组简易智力精神状态量表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)评分高于治疗前, 阿尔茨海默病评定量表认知分量表(ADAS-cog)评分低于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组MMSE、ADL评分高于对照组, ADAS-cog评分低于对照组 ($P < 0.05$)。2组治疗后超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽二氧化物酶(GSH-Px)水平高于治疗前, 丙二醛(MDA)水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 观察组治疗后SOD、GSH-Px水平高于对照组, MDA水平低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为6.45%, 低于对照组25.81% ($P < 0.05$)。结论: 补肾益智方加减联合常规西药有利于提高AD患者临床疗效, 改善患者痴呆程度及氧化应激反应, 提高认知功能及生活自理能力, 降低不良反应发生率。

[关键词] 阿尔茨海默病; 补肾益智方; 认知功能; 日常生活能力; 氧化应激

[中图分类号] R749.16 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 05-0095-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.05.019

Clinical Study on Bushen Yizhi Prescription Combined with Routine Western Medicine for Alzheimer Disease

ZHU Jingbin, CHEN Ling

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of Bushen Yizhi Prescription combined with routine western medicine for Alzheimer disease (AD) and its effect on cognitive function. **Methods:** A total of 62 cases of AD patients were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 31 cases in each group. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was additionally treated with Bushen Yizhi Prescription based on the treatment of the control group. The clinical effects in the two groups were evaluated. Before and after treatment, the levels of cognitive function, activities of daily living and oxidative stress in the two groups were compared. The incidence of adverse reactions was observed. **Results:** The total effective rate was 90.32% in the observation group, higher than that of 67.74% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of Mini-Mental State Examination (MMSE) and Activities of Daily Living (ADL) were higher than those before treatment, and the scores of Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog) were lower than those before treatment ($P < 0.05$); the scores of MMSE and ADL in the observation group were higher than those in the control group, and the

[收稿日期] 2021-08-09

[修回日期] 2022-11-03

[作者简介] 朱敬滨 (1990-), 女, 中级心理治疗师, E-mail: bin1107@yeah.net。

[通信作者] 陈凌 (1975-), 女, 主任中医师, E-mail: chinglingp@163.com。

score of ADAS-cog was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in the two groups were higher than those before treatment, and the levels of malondialdehyde (MDA) were lower than those before treatment ($P < 0.05$); the levels of SOD and GSH-Px in the observation group were higher than those in the control group, and the MDA level was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 6.45% in the observation group, lower than that of 25.81% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of modified Bushen Yizhi Prescription combined with routine western medicine for AD patients is beneficial to improve the clinical effect, dementia degree, oxidative stress reaction, cognitive function and self-care ability, and reduce the incidence of adverse reactions.

Keywords: Alzheimer disease; Bushen Yizhi Prescription; Cognitive function; Activities of daily living; Oxidative stress

阿尔茨海默病(AD)为老年患者中枢神经系统退行性疾病,患者多以认知障碍、精神与行为状态变化为主要临床表现。AD发病隐匿,病情进展快,若未及时采取有效治疗措施,可导致病情加重,严重影响疾病转归^[1]。现临床治疗AD多以延缓病程、缓解临床症状为主。AD属于中医学呆病范畴,肾精不足、髓海空虚、脑髓不足致记忆及智力失调,临床治疗多以补肾填精、化痰开窍为主。本研究在常规西药治疗的基础上给予补肾益智方加减治疗AD,观察临床疗效及对患者认知功能的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《神经内科学》^[2]中AD的诊断标准。神经心理学检查发现患者情节记忆受损;认知功能障碍,持续时间>6个月;简易智力精神状态量表(MMSE)评分为6~20分;日常生活及工作能力下降,日常生活能力量表(ADL)评分低于60分;神经影像学检查可见海马体积缩小。

1.2 辨证标准 符合《老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)》^[3]中呆病的相关诊断标准,辨证为肾虚血瘀证。主症:智力、认知功能减退,反应迟钝,语言涩滞;次症:腰膝酸软,耳鸣耳聋,呆滞乏力,双目无神,面色晦暗;舌脉象:舌质紫暗有瘀点,脉沉细。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准;60岁<年龄<90岁,男女不限;患者听觉与视觉无障碍,可顺利完成相关试验;患者家属知晓本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 存在颅脑外伤、脑梗死及脑出血等脑血管意外疾病者;存在抑郁、癫痫及谵妄等精神疾病者;因其他因素引发继发性痴呆者;存在酗酒、消化性溃疡者;对胆碱类药物过敏或为过敏体质者;存在严重重要脏器功能障碍者。

1.5 一般资料 选取2019年6月—2021年2月温州市中医院神经内科收治的AD患者62例,按随机数字表法分为观察组和对照组各31例。观察组男19例,女12例;年龄62~84岁,平均(72.56±9.47)岁;病程1~11年,平均(6.34±1.58)年。对照组男22例,女9例;年龄63~87岁,平均(73.58±10.03)岁;病程2~13年,平均(7.25±2.06)年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规西药治疗。给予盐酸多奈哌齐片(重庆植恩药业有限公司,国药准字H20010723)口服,于睡前服用,每次5mg,连用4周后,加量至每次10mg;给予艾地苯醌片(齐鲁制药有限公司,国药准字H10970137)口服,饭后服用,每次30mg,每天3次。

2.2 观察组 在对照组基础上给予补肾益智方加减治疗。处方:茯苓、刺五加各30g,黄芪、淫羊藿各15g,石斛、地龙、丹参、麦冬各10g,红参5g。辨证加减:血瘀重者加红花、丹参、川芎;痴呆严重者加石菖蒲、益智仁;睡眠差者加夜交藤、远志;脾虚兼痰浊者加陈皮、党参、制南星、白术、

半夏。每天1剂,取水1 000 mL常规煎煮30 min,取药汁300 mL,分2次早晚温服。

2组均治疗3个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。治疗结束后根据2组临床症状改善情况评估临床疗效。②认知功能。采用MMSE量表评估2组治疗前后认知功能,检测定向力、记忆、计算力、语言、视空间能力,总分30分,得分越高认知功能越好。③痴呆程度。采用阿尔茨海默病评定量表认知分量表(ADAS-cog)评估2组治疗前后痴呆程度,该量表包括语言、表达、观念、定向、结构及阅读等12项内容,满分75分,评分越低表示患者痴呆程度越轻。④日常生活能力。采用ADL量表评估2组治疗前后日常生活能力,该量表评分为0~100分。<20分:生活完全无法自理,依赖于他人;21~40分:重度功能障碍,日常生活明显依赖于他人;41~60分:中度功能障碍,日常生活需要一定的帮助;>60分:轻度功能障碍,日常生活基本可自理;100分为无功能障碍,生活完全自理。⑤氧化应激反应。治疗前后抽取患者空腹静脉血3 mL,离心分离血清低温存放,检测2组超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽二氧化物酶(GSH-Px)及丙二醛(MDA)水平。⑥不良反应。治疗期间观察2组腹泻、恶心、厌食等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表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 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]拟定。临床控制:临床症状基本消失,神志清晰,问题均可正确回答,反应灵敏,定向健全,生活自理;显效:临床症状显著改善,回答问题基本切题,定向基本健全,反应一般,生活基本可自理;有效:临床症状有所改善,回答问题基本切题,生活基本可自理,反应迟钝,人格与智力存在障碍;无效:主要症状无任何改善或加重,生活无法自理。总有效率=(临床控制+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率为90.32%,高于对照组67.74%($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
观察组	31	15(48.39)	9(29.03)	4(12.90)	3(9.68)	28(90.32) ^①
对照组	31	6(19.35)	10(32.26)	5(16.13)	10(32.26)	21(67.74)

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后MMSE、ADAS-cog、ADL评分比较 见表2。治疗前,2组MMSE、ADAS-cog、ADL评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组MMSE、ADL评分高于治疗前,ADAS-cog评分低于治疗前($P < 0.05$);且观察组MMSE、ADL评分高于对照组,ADAS-cog评分低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后MMSE、ADAS-cog、ADL评分比较($\bar{x} \pm s$)						分
组别	时间	例数	MMSE	ADAS-cog	ADL	
观察组	治疗前	31	13.42±4.05	51.67±7.41	43.56±6.85	
	治疗后	31	24.57±5.03 ^②	22.04±4.64 ^②	71.93±8.50 ^②	
对照组	治疗前	31	14.18±4.31	52.85±6.83	44.03±7.21	
	治疗后	31	18.95±4.12 ^①	34.26±5.29 ^①	58.27±8.32 ^①	

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后氧化应激指标比较 见表3。治疗前,2组SOD、GSH-Px、MDA水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后SOD、GSH-Px水平高于治疗前,MDA水平低于治疗前($P < 0.05$);观察组治疗后SOD、GSH-Px水平高于对照组,MDA水平低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	时间	例数	SOD(U/mL)	GSH-Px(U/L)	MDA(μ mol/L)	
观察组	治疗前	31	61.25±13.25	83.16±12.24	4.37±0.92	
	治疗后	31	85.46±12.69 ^②	134.71±15.81 ^②	1.94±0.49 ^②	
对照组	治疗前	31	62.13±11.37	81.97±13.73	4.65±0.83	
	治疗后	31	71.24±10.85 ^①	105.26±14.26 ^①	3.08±0.58 ^①	

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组不良反应发生率比较 见表4。观察组不良反应发生率为6.45%,低于对照组25.81%($P < 0.05$)。

表4 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	腹泻	恶心	厌食	合计
观察组	31	0	1(3.22)	1(3.22)	2(6.45) ^①
对照组	31	2(6.45)	3(9.68)	3(9.68)	8(25.81)

注：①与对照组比较， $P < 0.05$

5 讨论

AD为进展性中枢神经系统疾病，神经纤维缠结(NET)、 β -淀粉蛋白沉积等均为该病的主要病理学特征。中枢胆碱能神经系统与学习记忆存在密切关系，因AD患者大脑代谢功能下降，致脑内神经递质异常。乙酰胆碱为胆碱能系统的主要递质，盐酸多奈哌齐片为高度选择性的乙酰胆碱酯酶抑制剂，可抑制脑内乙酰胆碱降解，使记忆区神经传导得到优化，为临床治疗AD的特效药物^[5]。艾地苯醌为一种脑代谢激活剂，可通过激活线粒体呼吸活性，对脑缺血时脑能量代谢和线粒体功能神经元的氧化应激状态起到改善作用，并能抑制脑线粒体生成过氧化脂质，起到延缓神经细胞退行性改变和修复脑损伤作用，可有效改善患者精神症状^[6]。

AD属于中医学呆病范畴，脑为本病主要病变部位，以肾虚血瘀为主要病机，为本虚标实之证。肾藏精，精生髓，髓通于脑，脑为髓之海，肾精上奉于脑，而生脑髓。肾精足则养脑髓；肾精不足，脑髓失养，髓海空虚，脑神失用，神明失聪，致呆、愚、傻。肾精化为肾气，肾精缺失则肾气亏虚，气虚致血液阻滞，气虚血瘀，营血无法上奉于脑而发病。临床治疗多以补肾填精、化瘀开窍为主。本研究所用补肾益智方中茯苓健脾宁心；刺五加健脾益肾；红参养心安神、补气益血；石斛滋肾阴；黄芪补气固表；地龙通络除痹；淫羊藿补肾阳；丹参活血祛瘀；麦冬益气养阴。诸药合用，有活血化瘀、补肾填精的作用。同时对血瘀重、痴呆严重、睡眠差、脾虚兼痰浊进行辨证加减治疗，有利于提高临床疗效。本研究结果显示，观察组临床疗效优于对照组，且观察组认知功能及生活自理能力优于对照组，痴呆程度改善效果优于对照组($P < 0.05$)。可见补肾益智方加减联合常规西药治疗AD，与仅给予常规西药治疗比较，有利于提高临床疗效，减轻患者痴呆程度，提高其认知功能及生活自理能力。

血清SOD可清除机体内过多的氧自由，可有效防止机体受氧化损伤^[7]；血清GSH-Px可通过催化GSH分解为氧化型的谷胱甘肽，使毒性较高的过氧

化物转变为无毒性的羟基化合物，以有效减少自由基对组织细胞膜结构产生损伤^[8]；血清MDA为氧化应激标志物之一，可反映氧化应激反应程度及氧自由基水平，并能造成组织损伤^[9]。现代药理学研究表明，麦冬含多种甾体皂甙、黄酮类化合物等成分，麦冬多糖对肝肾组织产生氧化应激反应有一定的抑制效果，还可提高抗氧化酶活力^[10]。本研究显示，治疗后观察组SOD、GSH-Px水平高于对照组，MDA水平低于对照组($P < 0.05$)，提示补肾益智方加减联合常规西药治疗AD有利于改善患者氧化应激反应。此外，观察组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)，其多因中药成分安全，与西药相结合，优势互补，在降低西药不良反应的同时促进药效发挥，提高临床治疗效果。

综上所述，补肾益智方加减联合常规西药有利于提高AD患者临床疗效，改善患者痴呆程度及氧化应激反应，提高认知功能及生活自理能力，降低不良反应发生率。

【参考文献】

- [1] 李永宝. 补肾益气治呆汤方联合复方吡拉西坦脑蛋白水解物片治疗阿尔茨海默病临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(1): 74-75.
- [2] 刘鸣, 谢鹏. 神经内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 379.
- [3] 傅仁杰. 老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)[J]. 中医杂志, 1991, 36(2): 56.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 91-99.
- [5] 杨静, 岳文华, 王凌. 补肾法对照盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(3): 411-417, 427.
- [6] 李超, 狄丽丽, 佟久芬, 等. 艾地苯醌联合奥拉西坦治疗老年阿尔茨海默病的疗效观察[J]. 药物评价研究, 2020, 43(12): 2481-2484.
- [7] 吴金隆, 林张良, 杨堃, 等. 阿尔茨海默病患者血清8-OHdG、MnSOD水平与认知功能的相关性分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(10): 1639-1642.
- [8] 刘雅林, 李喜朋, 赵杨. 丁苯酞对阿尔茨海默病患者疗效及对血清A β 、GSH-Px及SOD的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(22): 3406-3408.
- [9] 张雪茹. 硫辛酸对阿尔茨海默病模型大鼠SOD, MDA, P-CREB水平的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [10] 范明明, 张嘉裕, 张湘龙, 等. 麦冬的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(4): 130-134.

(责任编辑: 郑锋玲)