养生益智汤联合盐酸美金刚口服液治疗老年阿尔茨海默病临床研究

赵丽娜，朱满连，崔佳佳，郑学堂，傅雪丽

丽水市第二人民医院老年精神科，浙江 丽水 323060

［摘要］**目的：**观察养生益智汤联合盐酸美金刚口服液治疗老年阿尔茨海默病的临床疗效。**方法：**采用随机数字表法将110例老年阿尔茨海默病患者分为治疗组与对照组各55例。对照组给予盐酸美金刚口服液治疗，治疗组给予盐酸美金刚口服液联合养生益智汤治疗。比较2组治疗前后简易智力状态检查量表（MMSE）、日常生活活动能力量表（ADL）、中医证候评分及血浆同型半胱氨酸（Hcy）含量，并评估2组临床疗效及不良反应发生情况。**结果：**治疗期间，脱落5例，共105例完成研究，其中治疗组52例，对照组53例。治疗组总有效率84.62%，高于对照组66.04%（$P<0.05$）。2组治疗后ADL、MMSE评分较治疗前升高（$P<0.05$），中医证候评分、血浆Hcy含量低于治疗前（$P<0.05$）；治疗组治疗后ADL、MMSE评分高于对照组（$P<0.05$），中医证候评分、血浆Hcy含量低于对照组（$P<0.05$）。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**养生益智汤联合盐酸美金刚口服液治疗老年阿尔茨海默病疗效确切，能够有效改善患者认知功能与日常生活能力，安全性较高。

［关键词］阿尔茨海默病；老年；养生益智汤；盐酸美金刚口服液；认知功能；日常生活能力

［中图分类号］R749.1 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）15-0064-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.15.011

Clinical Study on Yangsheng Yizhi Decoction Combined with Memantine Hydrochloride Oral Solution for Alzheimer´s Disease in Seniors

ZHAO Li´na, ZHU Manlian, CUI Jiajia, ZHENG Xuetang, FU Xueli

Department of Geriatric Psychiatry, The second Second People's Hospital of Lishui, Lishui Zhejiang 323060, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of therapy of Yangsheng Yizhi Decoction combined with Memantine Hydrochloride Oral Solution on Alzheimer's disease in seniors. **Methods:** A total of 110 seniors with Alzheimer's disease were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 55 cases in each group. The control group was given Memantine Hydrochloride Oral Solution for treatment, and the treatment group was treated with Memantine Hydrochloride Oral Solution combined with Yangsheng Yizhi Decoction. Before and after treatment, the scores of Mini-Mental State Examination (MMSE) and Activity of Daily Living (ADL) scale, and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and content of homocysteine (Hcy) in plasma were compared between the two groups; the clinical effects and incidence of adverse reactions in both groups were evaluated. **Results:** During treatment, 105 cases in total finished the experiment with 5 cases dropped out, and that was, finally 52 cases in the treatment group and 53 cases in the control group. The total effective rate was 84.62% in the treatment group, higher than that of 66.04% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of ADL and MMSE in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the TCM syndrome scores and Hcy content in plasma were

［收稿日期］2022-12-16
［修回日期］2023-05-24
［作者简介］赵丽娜（1995-），女，住院医师，E-mail：Z17816013515@163.com。

decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the scores of ADL and MMSE in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$); and the TCM syndrome score and Hcy content in plasma were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: The therapy of Yangsheng Yizhi Decoction combined with Memantine Hydrochloride Oral Solution has a definite curative effect on Alzheimer's disease in seniors, which can effectively improve the cognitive function and activities of daily living of patients with good safety.

Keywords: Alzheimer's disease; Seniors; Yangsheng Yizhi Decoction; Memantine Hydrochloride Oral Solution; Cognitive function; Activities of daily living

阿尔茨海默病是以记忆力衰退、行为障碍、日常生活能力下降为临床表现的脑部退行性病变，高发于老年人，严重影响患者生活质量与健康[1]。盐酸美金刚口服液是治疗阿尔茨海默病的常用临床药物，临床应用中发现，单一用药疗效有限，部分患者在服药后会出现头晕、恶心、幻觉、意识不清等不良反应[2]。中医将阿尔茨海默病归属于痴呆范畴，病机为肾精不足，髓海亏虚，血气瘀滞所致，治疗以补肾活血为主。养生益智汤具有补气活血、养肾化瘀之功。本研究采用养生益智汤与盐酸美金刚口服液联合治疗老年阿尔茨海默病，取得较好疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《精神障碍诊断与统计手册》[3]相关诊断标准拟定。有相关临床症状，且经神经心理学检查，如简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知测验(MoCA)、认知筛查量表等确定存在认知障碍；无意识障碍，但是伴有行为或精神异常：存在2项或以上认知领域损伤；近期记忆出现进行性加重，或存在其他认知障碍；排除其他原因所致认知障碍与记忆力损伤。

1.2 辨证标准 参照文献[4]中肾虚血瘀型的辨证标准拟定。主症：神情困倦，智力减退，腰膝不适；次症：表情不智，呆板，思维较为迟钝，性情易怒，步履沉重，行走困顿，面色晦暗，大小便失禁，面颊潮红，舌质暗淡，脉沉且细弱。患者满足智力减退加其他任意1项主症及2项次症即可辨证。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄≥60岁；痴呆程度为轻度或中度[3]；患者家属表示严格遵照医嘱辅助患者接受治疗；患者具有参与各项量表测评的能力；入组治疗前1个月内未接受相关治疗。

1.4 排除标准 血管性痴呆、继发性痴呆或混合性痴呆；存在头部外伤史或接受过颅脑手术；合并精神类疾病；合并器官功能衰竭或有恶心症状；对研究药物存在严重不良反应。

1.5 脱落标准 实验期间未严格遵照医嘱进行治疗；治疗期间出现脑梗死类心脑血管疾病；自愿脱离试验。

1.6 一般资料 选取2021年6月—2022年6月丽水市第二人民医院收治的110例老年阿尔茨海默病患者为研究对象，采用随机数字表法分为治疗组、对照组各55例。治疗期间，脱落5例，共105例患者完成试验，其中治疗组52例，对照组53例。治疗组男20例，女32例；病程5～9年，平均(7.12±1.11)年；年龄68～82岁，平均(75.00±6.35)岁；痴呆程度：轻度31例，中度21例；基础疾病：高血压病17例，高脂血症15例，糖尿病20例。对照组男19例，女34例；病程5～9年，平均(7.09±1.08)年;年龄70～82岁，平均(76.32±5.68)岁；痴呆程度：轻度30例，中度23例；基础疾病：高血压病16例，高脂血症18例，糖尿病19例。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 给予盐酸美金刚口服液(海达舍画阁药业有限公司，国药准字H20183420)治疗，每次10 mg，每天2次，连续服用3个月。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用养生益智汤治

疗，处方：山萸肉、郁金、枸杞子、肉苁蓉、大枣、川牛膝、茯苓各10 g，太子参15 g，炙远志6 g。所有药材均选用免煎颗粒。温水冲服，每天1剂，分早晚2次服用。连续治疗3个月。

治疗期间，2组原本降糖、降压、调脂类药物正常服用。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①认知功能。使用MMSE对2组治疗前后认知功能进行评估，该量表包含时间定向力、地点定向力、即刻记忆、注意力与计算力、延迟记忆、语言、视空间7个维度内容，分值0~30分，患者得分越低提示其认知功能越差[5]。②日常生活能力。使用日常生活活动能力量表(ADL)对2组治疗前后日常生活能力进行评估，该量表共10项内容，总分0~100分，分数越高患者日常自理能力越强[6]。③中医证候评分。使用中医证候评分量表对2组治疗前后中医证候进行评估，总分0~30分，分数越低患者症状越轻[4]。④血浆同型半胱氨酸(Hcy)。取患者空腹肘静脉血3 mL，离心取血浆，采用酶联免疫吸附法检测2组治疗前后血浆Hcy含量。⑤不良反应。记录2组头晕、嗜睡、便秘等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS25.0统计学软件处理数据，计量资料采用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验，数据符合正态分布用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较用独立样本t检验，组内治疗前后比较行配对样本t检验；计数资料用百分比(%)表示，行χ^2检验，所有等级资料均行秩和检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[4]中相关标准拟定。临床控制：患者症状、体征消失或基本消失，中医证候评分减少率≥95%；显效：患者症状、体征明显改善，70%≤中医证候评分减少率<95%；好转：患者症状、体征有所好转，30%≤中医证候评分减少率<70%；无效：临床症状无改善，甚至出现进行性加重的现象，中医证候评分减少率<30%。中医证候评分减少率=(治疗前中医证候评分-治疗后中医证候评分)/治疗前中医证候评分×100%。总有效率=(临床控制+显效+好转)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率84.62%，高于对照组66.04%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	临床控制	显效	好转	无效	总有效
治疗组	52	17(32.69)	15(28.85)	12(23.08)	8(15.38)	44(84.62)①
对照组	53	11(20.75)	12(22.64)	12(22.64)	18(33.96)	35(66.04)

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后MMSE、ADL、中医证候评分比较 见表2。治疗前，2组MMSE、ADL、中医证候评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。2组治疗后MMSE、ADL评分高于治疗前($P<0.05$)，中医证候评分低于治疗前($P<0.05$)，且治疗组治疗后MMSE、ADL评分高于对照组($P<0.05$)，中医证候评分低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后MMSE、ADL、中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	时间	例数	MMSE评分	ADL评分	中医证候评分
治疗组	治疗前	52	19.67±2.29	50.12±4.08	25.90±1.90
	治疗后	52	23.40±2.17①②	63.71±6.71①②	16.73±3.10①②
对照组	治疗前	53	19.58±2.04	51.30±4.44	26.32±2.21
	治疗后	53	21.17±1.79①	56.17±7.32①	20.72±3.10①

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组治疗前后血浆Hcy含量比较 见表3。治疗前，2组血浆Hcy含量比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。2组治疗后血浆Hcy含量低于治疗前($P<0.05$)，且治疗组治疗后血浆Hcy含量低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后血浆Hcy含量比较($\bar{x}\pm s$) mmol/L

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	52	19.77±4.70	15.70±3.18①②
对照组	53	19.64±4.16	17.28±4.31①

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。治疗组、对照组不良反应发生率分别为15.38%、18.87%，2组比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	头晕	嗜睡	便秘	总发生
治疗组	52	2(3.85)	3(5.77)	3(5.77)	8(15.38)
对照组	53	1(1.89)	6(11.32)	3(5.66)	10(18.87)

5 讨论

随着全球老龄人口的增多，阿尔茨海默病的发生率呈现逐年上升趋势，严重影响老年人健康。本研究采用的对照药物为盐酸美金刚口服液，研究发现其主要通过非特异性结合患者体内N-甲基-D-天冬氨酸受体抑制细胞凋亡来提高阿尔茨海默病患者的认知功能[7]。中医认为阿尔茨海默病以肾虚髓亏为本，气滞血瘀为标。肾主骨生髓通脑，七情内伤、久病不健，致肾精不足，脑髓失养，久之，神机不控，阴阳失调，患者表现为呆滞愚笨、心神涣散、智能不佳、动作缓滞；七情内伤，伤其气脉运行之本，致气循不畅，不畅则血运不顺，久则生瘀，瘀堵致清窍蒙蔽，脑脉不通，神明被扰，故性情烦厌。治法应以补肾、活血、益气为原则。养生益智汤方中太子参补气固本、安神益智，郁金活血、行气，肉苁蓉补肾、益精血。枸杞子补肾益气，茯苓健脾安神，川牛膝活血化瘀，大枣补气血，山萸肉补益肝肾，炙远志安神益智。全方共奏补肾、益气、活血之效。在本研究中，治疗组总有效率、MMSE、ADL评分高于对照组，中医证候评分低于对照组，提示养生益智汤联合盐酸美金刚口服液治疗的临床疗效优于单纯盐酸美金刚口服液治疗，能够有效改善患者认知功能与日常生活能力，缓解临床症状。

研究发现血浆Hcy含量与阿尔茨海默病关系密切，高浓度的Hcy会增加患者颅脑内炎症因子的含量，产生细胞毒性，造成脑神经损伤；另外，Hcy还可降低机体对自由基的清除能力，诱导机体内形成过量的氧化应激反应，进而恶化患者病情[8-9]。本研究中治疗组血浆Hcy含量低于对照组，提示养生益智汤联合盐酸美金刚口服液治疗能够降低患者体内Hcy水平。现代药理学发现枸杞多糖可有效降低患者体内Hcy含量和炎症因子浓度，抑制氧化应激反应和Hcy介导的血管内皮损伤[10-11]。另有研究证明β淀粉样蛋白斑块与患者体内的神经纤维产生病理性连接是阿尔茨海默病的发病基础，而肉苁蓉可抑制β淀粉样蛋白斑块的生成来减少神经元损伤，改善患者认知功能[12-13]。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义，提示养生益智汤联合盐酸美金刚口服液治疗安全性较高。

综上所述，养生益智汤联合盐酸美金刚口服液能有效改善阿尔茨海默病患者的认知功能与日常生活能力，降低Hcy水平，临床疗效显著，安全性较高。

[参考文献]

[1] 张巍. 阿尔茨海默病与神经免疫炎症[J]. 中国医刊，2021，56(1)：5-8.
[2] 康延海，盛莉，李佳，等. 盐酸美金刚联合银杏叶提取物对阿尔茨海默病患者血清BDNF、NGF、DA水平和认知功能的影响[J]. 现代生物医学进展，2020，20(15)：2944-2947.
[3] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 5版. 北京：北京大学出版社，2013：614-618.
[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，2002：91-98.
[5] RAI G S. The Mini-Mental State Examination[J]. J Am Geriatr Soc，1993，41(3)：346.
[6] 巫嘉陵，安中平，王世民，等. 脑卒中患者日常生活活动能力量表的信度与效度研究[J]. 中国现代神经疾病杂志，2009，9(5)：464-468.
[7] 冯丽，来芹美，胡琳，等. 美金刚联合脑电磁治疗阿尔茨海默病痴呆的行为精神症状的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志，2021，31(2)：77-81.
[8] 林剑楠，马强. 阿尔茨海默病患者外周血标记物Aβ42、Aβ40、P-tau蛋白与Hcy的相关性研究[J]. 河北医药，2022，44(7)：965-969.
[9] 汪雅雅. 阿尔茨海默病血清脂蛋白a、胆红素、同型半胱氨酸水平变化及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志，2022，32(8)：1003-1006，1012.
[10] 哈丽娜，赵丽，张辉，等. 枸杞多糖对同型半胱氨酸致THP-1单核细胞源性巨噬细胞脂质沉积及内质网应激的影响[J]. 广东医学，2015，36(18)：2773-2776.
[11] 潘宋斌，陈晓光，潘晓峰，等. 枸杞多糖减轻ox-LDL诱导血管内皮细胞损伤的效应及分子机制研究[J]. 川北医学院学报，2020，35(2)：188-191.
[12] 焦方阳，李薇薇，王延江，等. 阿尔茨海默病脑内β-淀粉样蛋白沉积与血液β-淀粉样蛋白的相关性研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志，2021，41(1)：6-11.
[13] 居博伟，杨建华，胡君萍. 肉苁蓉苯乙醇苷对APP/PS1双转基因模型小鼠海马脑区β淀粉样蛋白表达的影响[J]. 天然产物研究与开发，2019，31(7)：1155-1162.

(责任编辑：冯天保，沈崇坤)