清心开窍方联合盐酸多奈哌齐片治疗痰浊蒙窍型早期阿尔茨海默病临床研究

金嘉俊[1]，陈志裕[1]，朱小来[2]，孙国强[1]，诸葛建成[1]

1. 衢州市中医医院，浙江 衢州 324000；2. 义乌市第二人民医院，浙江 义乌 322000

［摘要］**目的：**观察清心开窍方联合盐酸多奈哌齐片对痰浊蒙窍型早期阿尔茨海默病（AD）患者认知功能、中医证候和神经损伤指标的影响。**方法：**选取2023年2月—2024年4月衢州市中医医院收治的104例痰浊蒙窍型早期AD患者，按随机数字表法分为联合组和西医组各52例。西医组给予盐酸多奈哌齐片治疗，联合组在此基础上加用清心开窍方治疗，2组均连续治疗12周。比较2组认知功能［AD评估量表-认知量表（ADAS-cog）、简易精神状态量表（MMSE）评分］、中医证候（头重如裹、痰多体胖、无欲无语、抑郁淡漠、多梦早醒）积分、神经损伤指标［神经元特异性烯醇化酶（NSE）、钙结合蛋白B（S100B）］、临床疗效及不良反应发生率。**结果：**治疗12周后，2组ADAS-cog评分、各项中医证候积分以及NSE、S100B水平均较治疗前降低，联合组ADAS-cog评分、各项中医证候积分以及NSE、S100B水平均低于西医组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。2组MMSE评分均较治疗前升高，联合组MMSE评分高于西医组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。总有效率联合组89.80%（44/49），高于西医组73.47%（36/49），差异有统计学意义（$P<0.05$）。不良反应发生率联合组12.24%（6/49），对照组8.16%（4/49），2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**与单独使用盐酸多奈哌齐片治疗比较，清心开窍方联合盐酸多奈哌齐片治疗痰浊蒙窍型早期AD可提高临床疗效，进一步改善认知功能、减轻神经损伤，且安全性好。

［关键词］阿尔茨海默病；痰浊蒙窍型；清心开窍方；盐酸多奈哌齐片；认知功能；中医证候；神经损伤
［中图分类号］R277.7 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2025）02-0063-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.02.012

Clinical Study on Qingxin Kaiqiao Prescription Combined with Donepezil Hydrochloride Tablets for Early-Onset Alzheimer's Disease of Orifices Confused by Phlegm Type

JIN Jiajun[1], *CHEN Zhiyu*[1], *ZHU Xiaolai*[2], *SUN Guoqiang*[1], *ZHUGE Jiancheng*[1]

1. Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quzhou Zhejiang 324000, China; 2. The Second People's Hospital of Yiwu, Yiwu Zhejiang 322000, China

Abstract: Objective: To observe the effect of the therapy of Qingxin Kaiqiao Prescription combined with Donepezil Hydrochloride Tablets on the cognitive function, traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and nerve damage indexes of patients with early-onset Alzheimer's Disease (AD) of orifices confused by phlegm type. **Methods:** A total of 104 patients with early-onset AD of orifices confused by phlegm type admitted to Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2023 to April 2024 were selected and divided into the combination group and the western medicine group according to the random number table method, with 52 cases in each group. The western medicine group was treated with Donepezil Hydrochloride Tablets, and the combination group was additionally

［收稿日期］2024-07-28
［修回日期］2024-10-22
［基金项目］浙江省中医药科技计划项目（2023ZL758）；衢州市指导性科技攻关项目（2021077）
［作者简介］金嘉俊（1992-），男，主管技师，E-mail：jjj593656507@163.com。
［通信作者］诸葛建成（1973-），男，主任医师，E-mail：qzzhugejiancheng@163.com。

treated with Qingxin Kaiqiao Prescription based on the treatment of the western medicine group. Both groups were treated for 12 weeks. The cognitive function indexes [scores of Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale (ADAS-cog) and Mini-Mental State Examination (MMSE) scale], TCM syndrome (the head feels heavy as if wrapped, accompanied by obesity and abundant phlegm, a lack of desire and speech, depression and indifference, as well as frequent dreams and early waking) scores, nerve damage indexes [neuron-specific enolase (NSE) and calcium-binding protein B (S100B)], clinical effects and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results**: After 12 weeks of treatment, the ADAS-cog scores, various TCM syndrome scores, and levels of NSE and S100B in the two groups were lower than those before treatment, and the ADAS-cog scores, various TCM syndrome scores, and levels of NSE and S100B in the combination group were lower than those in the western medicine group, differences being significant ($P<0.05$). The MMSE scores in the two groups were higher than those before treatment, and the MMSE score in the combination group was higher than that in the western medicine group, differences being significant ($P<0.05$). The total effective rate was 89.80% (44/49) in the combination group, higher than that of 73.47% (36/49) in the western medicine group, the difference being significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 12.24% (6/49) in the combination group and 8.16% (4/49) in the control group, there being no significance in the difference ($P>0.05$). **Conclusion**: Compared with the single use of Donepezil Hydrochloride Tablets, the combination use of Qingxin Kaiqiao Prescription and Donepezil Hydrochloride Tablets can enhance the clinical effect on early-onset AD of orifices confused by phlegm type, which can improve the cognitive function and reduce the nerve damage with great safety.

Keywords: Alzheimer's disease; Orifices confused by phlegm type; Qingxin Kaiqiao Prescription; Donepezil Hydrochloride Tablets; Cognitive function; Traditional Chinese medicine syndromes; Nerve damage

阿尔茨海默病(AD)发病率随着人口老龄化加剧而不断上升，且病情随着病程延长而逐渐加重。根据病程长短，AD分为早期(初始期)、中期(进展期)、晚期(恶化期)，早期病情轻，干预效果好，及早识别、干预对于减缓疾病进展、改善预后具有重要意义[1-2]。目前，早期AD的治疗方法主要包括药物治疗和非药物治疗，以多奈哌齐为代表的乙酰胆碱酯酶抑制剂是临床治疗AD的主要药物，可在一定程度上改善症状，但无法阻止或逆转疾病进展，且常伴有恶心、腹泻等不良反应[3]。

中医学认为，AD归属于呆病、善忘等范畴，疾病早期以痰浊蒙窍证多见，脾失健运、聚湿生痰、清窍受阻是其基本病机，治疗应以健脾益气、豁痰化浊、清心开窍为主。清心开窍方是由衢州市中医医院医师结合痰浊蒙窍证的病机特点拟定的经验方，全方重在健脾化痰、清心开窍，兼顾清热化瘀、通阳扶正。前期动物实验研究发现，清心开窍方对AD大鼠学习记忆能力有显著的改善作用[4-5]。本研究观察清心开窍方联合盐酸多奈哌齐片对痰浊蒙窍型早期AD患者认知功能、中医证候和神经损伤指标的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考文献[3]中AD的诊断标准：隐性起病，具有明确的认知功能恶化史，存在学习和记忆力下降、言语障碍、视空间障碍、执行功能障碍等认知损害表现，排除脑血管病、额颞叶痴呆、路易体痴呆等其他疾病所致的认知功能障碍。

1.2 辨证标准 符合文献[6]中痰浊蒙窍型AD的辨证标准：头重如裹，痰多体胖，无欲无语，抑郁淡漠，多梦早醒，亲疏不辨，洁秽不分，舌淡、苔厚腻，脉濡滑。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；临床痴呆分级量表(CDR)[7]评分为1分；简明精神状态检查量表(MMSE)评分[8]21～26分；近1个月未接受过AD相关治疗；患者知情同意。

1.4 排除标准 对本研究所用药物过敏者；合并恶性肿瘤，消化系统、血液系统、感染性疾病者；有脑部手术史、脑外伤、脑血管疾病者；长期服用精

神类药物者；有精神分裂症、抑郁症等精神系统疾病者。

1.5 剔除与脱落标准 未按照研究方案用药者；突发重大疾病或出现严重不良反应者；自行退出研究者；疗效指标不全者。

1.6 一般资料 采用前瞻性研究方法，选取2023年2月—2024年4月衢州市中医医院收治的104例痰浊蒙窍型早期AD患者，按照随机数字表法分为联合组和西医组各52例。联合组因未按照研究方案用药剔除2例、自行退出研究1例，最终纳入49例患者，其中男26例，女23例；年龄53～80岁，平均(67.83±7.50)岁；病程2～8年，平均(5.74±1.36)年；受教育年限1～9年，平均(5.88±1.62)年。西医组因疗效指标不全剔除2例、未按照研究方案用药剔除1例，最终纳入49例患者，其中男29例，女20例；年龄54～80岁，平均(68.23±7.37)岁；病程1～6年，平均(4.16±1.30)年；受教育年限2～7年，平均(4.30±1.25)年。2组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经过衢州市中医医院医学伦理委员会批准(审批号：2023-02-014)。

2 治疗方法

2.1 西医组 给予盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司，国药准字H20050978、H20070181，规格：每片5 mg或每片10 mg]口服，初始剂量为每天1次，每次5 mg，1个月后根据临床反应调整剂量，若对药物反应不明显，则增加至每天1次，每次10 mg，连续治疗12周。

2.2 联合组 在西医组基础上给予清心开窍方治疗。处方：人参30 g，生地黄20 g，法半夏15 g，赤芍、柏子仁、丹参、酸枣仁各12 g，当归、石菖蒲各10 g，茯神、陈皮各9 g，远志、甘草各6 g，附子3 g。每天1剂，水煎取汁200 mL，早晚温服，每次100 mL，连续治疗12周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①认知功能。治疗前、治疗12周后，采用AD评估量表-认知量表(ADAS-cog)[9]和MMSE评估认知功能，ADAS-cog包括语言表达、定向力、注意力等12个项目，总分0～70分，得分越高说明认知功能损害越严重；MMSE包括记忆力、语言能力、计算力等维度，总分0～30分，得分越低说明认知功能越差。②中医证候积分。治疗前、治疗12周后，对头重如裹、痰多体胖、无欲无语、抑郁淡漠、多梦早醒等中医证候进行评估，根据无、轻度、中度、重度分别计0、1、2、3分，得分越高表示症状越严重。③神经损伤指标。治疗前、治疗12周后，采用电化学发光法检测血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、钙结合蛋白B(S100B)水平。④临床疗效。治疗12周后评价疗效。⑤不良反应。监测患者治疗期间胃肠道反应、头痛头晕、乏力、失眠等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0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，同组治疗前、治疗12周后比较采用配对样本t检验，组间比较采用独立样本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 参考文献[10]评估疗效。显效：主要症状基本消失或显著减轻，神志清醒，反应灵敏；有效：主要症状有所减轻，反应稍显迟钝；无效：未达上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

4.2 2组治疗前后认知功能比较 见表1。治疗前，2组ADAS-cog、MMSE评分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周后，2组ADAS-cog评分均较治疗前降低，联合组ADAS-cog评分低于西医组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。2组MMSE评分均较治疗前升高，联合组MMSE评分高于西医组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后认知功能比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	ADAS-cog评分		MMSE评分	
		治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后
联合组	49	20.25±2.30	14.25±2.81①	22.90±1.16	25.54±2.11①
西医组	49	19.79±2.14	16.18±3.15①	23.11±1.30	24.38±2.20①
t值		1.025	-3.201	-0.844	2.664
P值		0.308	0.002	0.401	0.009

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前，2组头重如裹、痰多体胖、无欲无语、抑郁淡漠、多梦早醒积分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周后，2组各项中医证候积分均较治疗前降低，联合组各项中医证候积分均低于西医组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	时　间	例数	头重如裹	痰多体胖	无欲无语	抑郁淡漠	多梦早醒
联合组	治疗前	49	2.00±0.67	2.16±0.68	1.67±0.45	2.12±0.52	1.88±0.66
	治疗12周后	49	1.02±0.33①②	1.14±0.36①②	0.88±0.36①②	1.21±0.43①②	0.95±0.40①②
西医组	治疗前	49	1.96±0.54	2.20±0.46	1.81±0.51	2.17±0.60	1.75±0.50
	治疗12周后	49	1.42±0.39①	1.58±0.61①	1.30±0.42①	1.64±0.55①	1.22±0.47①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与西医组治疗12周后比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后神经损伤指标比较　见表3。治疗前，2组NSE、S100B水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周后，2组NSE、S100B水平均较治疗前降低，联合组NSE、S100B水平均低于西医组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表3　2组治疗前后神经损伤指标比较

组　别	例数	NSE/(ng·mL^{-1})		S100B/(pg·mL^{-1})	
		治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后
联合组	49	37.20±8.69	25.74±7.37①	528.54±128.90	310.47±95.11①
西医组	49	36.79±10.22	29.60±8.56①	519.78±114.53	348.60±83.46①
t值		0.214	−2.392	0.356	−2.109
P值		0.831	0.019	0.723	0.038

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.5　2组临床疗效比较　见表4。治疗12周后，总有效率联合组89.80%，高于西医组73.47%，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表4　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效
联合组	49	19(38.78)	25(51.02)	5(10.20)	44(89.80)
西医组	49	16(32.65)	20(40.82)	13(26.53)	36(73.47)
χ^2值					4.356
P值					0.037

4.6　2组不良反应发生率比较　见表5。不良反应发生率联合组12.24%，对照组8.16%，2组比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表5　2组不良反应发生率比较　例(%)

组　别	例数	胃肠道反应	头痛头晕	乏力	失眠	总发生
联合组	49	4(8.16)	1(2.04)	0	1(2.04)	6(12.24)
西医组	49	3(6.12)	0	1(2.04)	0	4(8.16)
χ^2值						0.445
P值						0.505

5　讨论

AD属于慢性进展性疾病，在疾病早期进行干预可以延缓疾病进展，阻止病情恶化。目前AD尚缺乏行之有效的治疗方法，西药虽然能在一定程度上改善痴呆症状，但效果有限，且不良反应明显。中医学认为，AD病位在脑，病因与脾、肾等脏腑功能失调关联密切。脾肾亏虚，气血运行不畅，水湿不化，痰浊内生，清窍被阻，致元神失养、神机失用，出现善忘、智能低下等症状。另外，痰浊久积，郁而化热，又可致瘀，瘀阻脑络，痰、热、瘀常相兼为病，既是病理产物，又是致病因素，故治疗应以健脾化痰、清心开窍为主，辅以清热化瘀、通阳扶正。清心开窍方中人参为君药，可健脾益气、扶正固本，脾气得补，则湿运痰消。陈皮理气健脾，法半夏燥湿化痰，当归补血活血，生地黄、赤芍清热凉血，丹参凉血活血、清心除烦，为臣药，可健脾运、化痰湿、清实热、活瘀血，使得气血津液输布有司，则痰、热、瘀均得除。石菖蒲醒脑开窍、安神益智，茯神宁心安神，远志安神益智、祛痰宁心，柏子仁养心安神，酸枣仁养心安神，少佐附子，通阳化痰，六药共为佐药，发挥开窍、宁心安神之功效。甘草为使药，调和诸药。全方配伍，标本同治，共奏豁痰化浊、清心开窍、清热化瘀、通阳扶正之功效。

本研究结果显示，治疗12周后，联合组ADAS-cog评分、中医证候积分均低于西医组，MMSE评分、总有效率均高于西医组，提示清心开窍方联合盐酸多奈哌齐片治疗痰浊蒙窍型早期AD效果良好，可进一步缓解症状，改善认知功能。动物实验研究显示，清心开窍方中的当归挥发油和人参皂苷成分有明显抗AD作用，可抑制AD大鼠海马区细胞凋亡，改善学习记忆能力[4,11]。现代药理学研究显示：人参皂苷可增强神经突触传递、抑制β淀粉样蛋白(Aβ)形成和神经元细胞凋亡，减轻神经损伤[12]；当归挥发油可通过调控神经递质平衡、加速Aβ代谢等途径，改善AD大鼠学习记忆能力[13]；地黄中的多糖和梓醇成分有显著神经保护和抗痴呆作用，可缓解认知障碍[14]；

赤芍中的活性成分可通过抑制Aβ生成、减弱Aβ多肽诱导的神经毒性，发挥抗痴呆作用[15]。

阿尔茨海默病的发病机制涉及多种病理过程，包括Aβ和Tau蛋白的异常积累、神经炎症、氧化应激、胆碱能功能失调等环节，这些机制相互作用引发神经损伤，导致神经元功能障碍，最终引起认知功能下降[16]。因此，减轻神经损伤是治疗AD的重要环节。NSE是一种主要存在于神经元中的糖酵解酶，当神经细胞受损或死亡时，NSE会释放到血液和脑脊液中，故血清NSE水平可以反映神经损伤程度[17]。S100B是一种由星形胶质细胞和少突胶质细胞产生的钙结合蛋白，主要与神经胶质细胞的活化和神经炎症有关，可通过参与神经炎症反应，诱导神经元损伤，加速AD病理过程[18]。本研究结果显示，治疗12周后，2组NSE、S100B水平均较治疗前降低，联合组上述2项指标水平均低于西医组，提示清心开窍方可能通过减轻神经损伤发挥抗AD作用。

综上所述，与单纯使用盐酸多奈哌齐片治疗比较，清心开窍方联合盐酸多奈哌齐片治疗痰浊蒙窍型早期AD可提高临床疗效，改善认知功能，减轻神经损伤，且安全性良好。虽然本研究取得了初步成效，但鉴于观察时间较短，尚未观察远期疗效，加之并未开展有关神经损伤指标的动物实验和药理研究，关于清心开窍方调节神经损伤的作用机制仍需进一步研究。

[参考文献]

[1] 中国微循环学会神经变性病专委会，中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组，中华医学会神经病学分会神经康复学组. 阿尔茨海默病康复管理中国专家共识(2019)[J]. 中华老年医学杂志，2020，39(1)：9-19.

[2] 潘哲拓，郑旭杰，邵学克，等. 浙江地区60—85岁人群阿尔茨海默病流行病学特征分析[J]. 实用预防医学，2022，29(12)：1525-1528.

[3] 田金洲，解恒革，王鲁宁，等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)[J]. 中华老年医学杂志，2021，40(3)：269-283.

[4] 胡海燕，陈志裕，徐冬梅，等. 清心开窍方3种提取部位改善阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的机制研究[J]. 中国中西医结合杂志，2015，35(5)：595-602.

[5] 胡海燕，张益慧，陈志裕，等. 清心开窍方抑制Aβ1-42纤维聚集的实验研究[J]. 中华中医药学刊，2015，33(7)：1557-1560.

[6] 田金洲，时晶. 阿尔茨海默病的中医诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志，2018，38(5)：523-529.

[7] SPERLING R A，AISEN P S，BECKETT L A，et al. Toward defining the preclinical satages of Alzheimer′s disease：Recommendations from the Nation Institute on Aging-Alzheimers Association work groups on diagnostic guidelines for Alzherimer′s Disease[J]. Alzherimers Dementia，2011，7(3)：280-292.

[8] MYRBERG K，HYDÉN L C，SAMUELSSON C. The mini-mental state examination(MMSE) from a language perspective：an analysis of test interaction[J]. Clin Linguist Phon，2020，34(7)：652-670.

[9] KUEPER J K，SPEECHLEY M，MONTERO-ODASSO M. The Alzheimer′s Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale(ADAS-Cog)：modifications and responsiveness in pre-dementia populations. a narrative review[J]. J Alzheimers Dis，2018，63(2)：423-444.

[10] 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，1991，37(2)：56.

[11] 王逸如，张益慧，陈志裕，等. 清心开窍方有效成分对AD大鼠学习记忆能力及其海马区Bax、Bcl-2、Caspase-3和βAPP表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2017，37(2)：189-197.

[12] 王超楠，赵大庆，严铭铭，等. 人参治疗阿尔茨海默病药理作用及机制研究进展[J]. 中华中医药学刊，2023，42(3)：116-122.

[13] 王虎平. 当归挥发油改善阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆机制初探[J]. 天然产物研究与开发，2022，34(5)：836-841.

[14] 胡鹏跃，李国文，谢燕. 熟地黄、石菖蒲防治阿尔茨海默病作用机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报，2020，34(6)：99-104.

[15] 陶晓倩，张新庄，李娜，等. 网络药理学方法研究赤芍和黄柏干预阿尔茨海默病的作用机制[J]. 中草药，2015，46(11)：1634-1639.

[16] 贾建平，王舒衡. 阿尔茨海默病发病机制及治疗进展[J]. 中风与神经疾病杂志，2023，40(5)：387-390.

[17] 齐洪武，曾维俊，刘岩松，等. 神经元特异性烯醇化酶在中枢神经系统损伤中的应用研究进展[J]. 疑难病杂志，2023，22(10)：1106-1110.

[18] CHIARELLI A M，PERPETUINI D，CROCE P，et al. Evidence of neurovascular un-coupling in mild Alzheimer′s disease through multimodal eeg-fnirs and multivariate analysis of resting- state data[J]. Biomedicines，2021，9(4)：337.

(责任编辑：刘迪成)