

轻度认知障碍中医辨证分型与自由基代谢和胆碱酯酶的相关性研究

宋 萍* 王学美* 富 宏* 刘庚信*

摘要 目的:研究轻度认知障碍(MCI)的症状特点及中医辨证分型,揭示 MCI 的中医辨证分型与自由基代谢和胆碱酯酶的关系。方法:参考目前国际公认的 MCI 诊断标准,筛选出 44 名 MCI 患者,另选 20 名健康者为对照,进行相关神经心理学量表的测试,结合中医辨证确定证型。检测血清中乙酰胆碱酯酶(AChE)、超氧化物歧化酶(SOD)活性,血清丙二醛(MDA)含量及白细胞线粒体 DNA 缺失率。结果:MCI 患者中虚证 27 例(61.4%),虚实夹杂证 17 例(38.6%),93.18% 的 MCI 患者均有肾虚髓空的症状。MCI 的虚证、虚实夹杂证组血清中 MDA、AChE 的含量及白细胞线粒体 DNA 缺失率较健康对照组明显增高,SOD 含量、记忆商较健康对照组明显降低。除白细胞线粒体 DNA 缺失率外,虚实夹杂证组记忆商、血清中 MDA、AChE 含量又较虚证组明显增高,SOD 含量较虚证组明显降低。结论:MCI 患者中医证型有其客观的物质基础,即存在不同程度记忆损伤、自由基代谢和胆碱酯酶代谢的紊乱。

主题词 认知障碍/代谢 自由基/代谢 辨证分型

Study on correlativity of TCM Syndrome Types of Mild Cognitive Impairment with Metabolism of Free Radicals and Cholin Esterase

Song Ping, Wang Xuemei, Fu Hong, et al.

(Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, First Hospital of Peiking Univerrisity, Beijing 100034)

Objective: To study on symptom characteristics and TCM syndrome types of mild cognitive impairment(MCI), and reveal the relation of TCM syndrome types of MCI with metabolism of free radicals and cholin esterase. **Methods:** With reference to internationally acknowledged criteria for MCI diagnosis at present, 44 cases of MCI were selected and 20 healthy persons were used as controls. Relative neuropsychological scales tests were conducted and TCM syndrome types were established. Serum acetylcholin esterase(AChE), superoxide dismutase(SOD)activities, serum malondialdehyde(MDA)content and DNA defect rate in mitochondria of white cells were determined. **Results:** 27 cases(61.4%) of deficiency syndrome, 17 cases(38.6%) of coexistence of deficiency and excess syndromes and 93.18% patients of MCI had the symptoms of kidney-deficiency and hollow marrow. Serum MDA level and AChE activity and the DNA defect rate of mitochondria in white blood cells in the patients of deficiency syndrome and coexistence of deficiency syndrome and excess syndrome increased significantly and SOD activity and memory quotient significantly decreased as compared with the healthy persons. Memory quotient, serum MDA level and AChE activity in the patients of coexistence of excess and deficiency syndromes increased significantly and SOD activity decreased significantly as compared with the patients of deficiency syndrome. **Conclusion:** TCM syndrome types of the patient of MCI have objective substance basis, i. e. varying degrees of memory impairment and disturbances of metabolism of free radicals and AChE.

Key Words Cognitive impairment/metabolism; Free radicals/metabolism; TCM syndrome types

近年来,由于人口向老龄化发展,老年性痴呆(AD)的发病率逐年增加,对其前期病变即轻度认知障碍(MCI)的临床研究越来越为国际医学界所关注。但有关 MCI 的中医证型及其与自由基代谢和胆碱酯酶关系的研究却报道很少。本研究参考国际公认的 MCI 诊断标准,结合中医辨证,对 MCI 的中医证型与记忆、自由基代谢和胆碱酯酶的关系进行初步探讨,以期临床防治 MCI 提供指导。

1 临床资料

我们从 2001 年 12 月~2002 年 12 月,调查了北京市 10 个国家机关的家属宿舍区,对近 600 名 50~80 岁的老年人进行了 MCI 的筛查,参照 1999 年 Peteresen^[1]等提出的 MCI 诊断标准,筛选出符合诊断标准的 MCI 患者 44 例,其中男性 15 例,女性 29 例,年龄 50~80 岁,平均 65.91 岁,平均受教育年限 11.34 年。健康对照组选自上述家属宿舍区,记忆、认知检查等均正常的健康者 20 例,其中男 11 例,女 9 例。平均年龄 67.10 岁,平均受教育年限 12.55 年。两组年龄、性别及受教育程度差异无显著性($P>0.05$)。

2 研究方法

2.1 西医诊断标准:主要参考 1999 年 Peteresen^[1]等

基金项目:北京大学“985”资助项目;首都医学发展科研基金重点资助项目(03-I-04)

* 北京大学第一医院中西医结合研究所,北京市西城区西安门大街 1 号(100034)

收稿日期:2003-12-22;修回日期:2004-01-12

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

提出的 MCI 诊断标准: (1) 存在由患者、家属或知情者提供的记忆力减退主诉。 (2) Blessed 日常行为量表 < 4 分。 (3) Hachinski 缺血指数量表 < 4 分。 (4) 简易精神状态量表 (MMSE) 为 24~27 分。 (5) 有与年龄不相称的记忆缺陷 (临床记忆量表可查出比正常值低 1.5 SD)。 (6) 除外痴呆或任何可以导致脑功能紊乱的躯体和精神疾患。符合以上 6 项者入选 MCI 组。

健康对照组 20 例, 随机取自筛查中符合下列条件者: (1) Blessed 日常行为量表 < 4 分。 (2) Hachinski 缺血指数量表 < 4 分。 (3) MMSE 量表为 28~30 分。 (4) 除外痴呆或任何可以导致脑功能紊乱的躯体和精神疾患。

2.2 中医诊断标准及积分标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》中提出的老年期痴呆中医诊断标准^[2], 将证候分为 5 型: (1) 肾虚髓减证 (肾虚): 以腰膝酸软、倦怠思卧为主症, 兼见善惊易恐、脑转耳鸣、二便失禁。偏肾阴虚者, 舌红少苔, 脉细数; 偏阳虚者, 舌淡苔薄, 脉沉细。 (2) 心肝阴虚证 (心肝虚): 以喜怒不定、心悸为主, 兼见烦躁不安、二目昏花、四肢拘急、少寐、耳鸣耳聋、舌红少苔、脉弦细数。 (3) 心脾两虚证 (心脾虚): 以面色苍白、体倦思卧为主, 兼见神情淡漠、心悸、气短乏力、四肢不温、不欲饮食、舌淡苔薄白、脉细弱。 (4) 痰浊阻窍证 (痰浊): 以头重如裹、纳呆脘胀、痰多吐涎为主, 兼见形体肥胖、脘闷不饥、泛恶欲吐, 或狂燥不轨, 舌胖大, 舌淡, 苔白腻, 脉滑。 (5) 气滞血瘀证 (血瘀): 头痛如刺, 口唇爪甲青紫, 兼见少欢寡言或躁动不安, 语言错乱, 口齿不清, 面色晦暗。肌肤干燥, 午后夜间低热, 心悸, 舌紫暗或由瘀斑点, 舌下脉络紫暗, 脉沉迟或涩。辨证标准为主症具备 2 项, 次症至少具备 2 项以上。将每个症状又分成轻度、中度及重度。轻度为症状轻微或偶尔出现, 辨证积分为 2 分; 中度为症状时轻时重, 积分 4 分; 重度为症状由患者主动说出或显著、持续, 积分 6 分。中医辨证统一由 1 位中医师完成。

2.3 方法

2.3.1 记忆力的检测: 应用中国医学科学院心理研究所许淑莲主编的临床记忆量表 (CMS) 1996 年版^[3]。

2.3.2 SOD、MDA 及 AchE 检测: 于早晨空腹抽取肘静脉血 3ml, 2000 转/分钟离心 10 分钟, 取血清分装 3

份, 置 -80°C 冷冻保存。SOD、MDA 及 AchE 测定方法均为化学比色法, 采用南京建成生物工程研究所提供的试剂盒。严格按照试剂盒说明要求去做, 各项指标均有室内质控作为质量保证。

2.3.3 白细胞线粒体 DNA 缺失的检测: 早晨空腹抽取肘静脉血 0.5ml (EDTA 抗凝), 用聚合酶链反应检测 mtDNA 缺失, 检测方法参照文献进行^[4]。

每位受试者均进行血、尿常规, 生化, 心电图, CT 检查。

2.4 统计学方法: 使用 SPSS 8.0 统计软件的 SNK 统计学处理、 F 检验, 对数据分析处理。数据用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

3 结果

3.1 MCI 的全身症状发病率: 在中医辨证所涉及到的 40 种症状中, 我们发现 7 种全身症状的发病率较高, 分别为腰膝酸软 35 例 (79.55%), 头晕和二目昏花均为 30 例 (各占 68.18%), 耳鸣 28 例 (63.64%), 心悸 24 例 (54.55%), 少寐 18 例 (40.91%)。

3.2 MCI 的中医辨证及其中医积分: 5 种中医证候中, 以肾虚证最多见, 44 例患者中有肾虚髓减症状者达 41 例 (93.18%), 心肝阴虚证 33 例 (75%)。虚证 27 例, 占 61.4% (肾虚 11 例、肾虚兼心肝阴虚 13 例、心肝阴虚兼心脾两虚 3 例)。虚实夹杂证 17 例, 占 38.6% (均有肾虚和心肝阴虚症状, 少数尚有心脾两虚。兼见痰浊 7 例, 气滞血瘀 9 例, 痰浊血瘀均兼有者 1 例)。虚实夹杂证的中医辨证积分为 (29.76 ± 10.34), 较虚证 (23.11 ± 7.13) 的积分明显增高 ($P < 0.05$)。

3.3 MCI 患者记忆功能、SOD、MDA、mtDNA 及 AchE 与健康对照组比较: 表 1 示, MCI 组的记忆商较健康对照组明显降低 ($P < 0.01$)。MCI 组血清中 MDA、AchE 含量及白细胞线粒体 DNA 缺失率较健康对照组明显增高, SOD 的含量较健康对照组明显降低 ($P < 0.01$)。

3.4 MCI 不同证候患者记忆功能、SOD、MDA、mtDNA 及 AchE 变化比较: 表 2 示, MCI 组虚证、虚实夹杂证患者血清中 MDA、AchE 的含量及白细胞线粒体 DNA 缺失率较健康对照组明显增高, SOD 含量、记忆商较健康对照组明显降低 ($P < 0.01$)。除白细胞线

表 1 MCI 组与健康对照组记忆商、血清 SOD、MDA 及 AchE 含量变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	记忆商	SOD ($\times 10^3 \text{ NU/L}$)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	AchE (nmol/L)	缺失 mtDNA / 内参 mtDNA (%)
健康对照组	20	107.40 $\pm$ 6.68	121.74 $\pm$ 24.81	3.07 $\pm$ 0.62	34.78 $\pm$ 5.63	2.51 $\pm$ 0.91
MCI 组	44	84.59 $\pm$ 8.07*	92.39 $\pm$ 22.64*	4.81 $\pm$ 1.34*	48.85 $\pm$ 8.72*	8.05 $\pm$ 3.62

与健康对照组比较, * $P < 0.01$

表 2 MCI 不同证型患者的记忆商、血清 SOD、MDA、AChE 含量变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	记忆商	SOD($\times 10^3$ NU/L)	MDA(μ mol/L)	AChE(mmol/L)	缺失 mtDNA/ 内参 mtDNA(%)
健康对照组	20	107.40 $\pm$ 6.68	121.74 $\pm$ 24.81	3.07 $\pm$ 0.62	34.78 $\pm$ 5.63	2.51 $\pm$ 0.91
虚证组	27	87.04 $\pm$ 7.18*	98.79 $\pm$ 22.43*	4.46 $\pm$ 1.18*	46.89 $\pm$ 8.10*	7.39 $\pm$ 2.65
虚实夹杂证组	17	80.71 $\pm$ 8.08* $\Delta\Delta$	82.23 $\pm$ 19.52* Δ	5.37 $\pm$ 1.42* Δ	51.96 $\pm$ 9.00* Δ	9.08 $\pm$ 4.67*

与健康对照组比较,* $P<0.01$;与虚证组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

粒体 DNA 缺失率外,虚实夹杂证组的血清 MDA、AChE 含量又较虚证组明显增高,SOD 的含量、记忆商较虚证组明显降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。

4 讨论

轻度认知障碍系正常老化过程与早期老年性痴呆(AD)之间的一种过渡状态,目前已成为国内外学者研究的热点。流行病学调查发现每年大约有 10%~15% 的 MCI 患者转化为痴呆,5 年随访发现 MCI 演化为痴呆的比例是非痴呆的 4.5 倍,因此对 MCI 进行有效的干预,对降低痴呆的发病率及提高老年生活质量具有重要价值。

中医诊断中虽没有轻度认知障碍的病名,但在古籍中早已对相关症状进行了描述和总结。《素问·五脏生成篇》有记载,“肾为先天之本,封藏之本,藏精生髓,髓乃肾精所化。”髓海不足就会出现耳鸣、眩晕、倦怠乏力、嗜卧。另外在《医方集解》中所述“肾精不足,则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也。”说明几千年前,人们已经认识到认知障碍与肾虚髓空关系密切。

在此次研究中,我们也发现轻度认知障碍患者以肾虚髓空者居多,占总病例的 93.18%。其次为心肝阴虚、心脾两虚、痰浊阻窍、气滞血瘀。其中又以肾虚髓空合并心肝阴虚为多,即肾、肝、心虚的虚证 27 例占 61.4%,在此基础上兼见痰浊血瘀的虚实夹杂证居于其次,为 17 例,占 38.6%。从中可以看出 MCI 与以往研究者对 AD 的认识相似,即脏腑虚衰为本,痰浊血瘀为标,虚主为肾、心亏虚^[6]。因此治疗 MCI 在补肾益心的基础上,根据兼证的不同,应适当配以活血、祛痰等方药。

研究证明,MCI 患者存在着胆碱能神经系统功能缺乏、 β -淀粉样蛋白上升等类似 AD 的改变。尽管发病机理的学说众多,但自由基生成增多、线粒体 DNA 氧化损伤被认为是各种发病机理的交会点和神经退行性变及神经细胞死亡的“必经之路”^[7,8]。记忆功能减退为 MCI 患者的主要症状^[5]。本研究结合中医辨证发现 MCI 的虚证、虚实夹杂证组血清 MDA、AChE 含量及白细胞线粒体 DNA 缺失率较健康对照组明显增高,SOD 的含量、记忆商较健康对照组明显降低。且虚实夹杂证组除白细胞线粒体 DNA 缺失率外,其记忆商、

血清 MDA、AChE 含量又较虚证组明显增高,SOD 含量较虚证组明显降低,其中医辨证积分也较虚证明显增高。此结果提示,MCI 虚证、虚实夹杂证患者均存在自由基代谢和胆碱酯酶代谢的紊乱,虚实夹杂证组明显重于虚证组,这可能是 MCI 中医证型的物质基础之一,也为今后 MCI 的辨证、治疗提供了较为客观的检测指标。

参考文献

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol, 1999, 56(3): 303~308.
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 91~99.
- 许淑莲, 吴振云, 孙长华, 等. 临床记忆量表手册. 北京: 中国科学院心理研究所编印, 1996: 27~35.
- 王学美, 富宏, 刘庚信. 五子衍宗丸对男性老年肾虚者外周血白细胞线粒体 DNA 缺失及线粒体呼吸链酶复合体活力的影响. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(2): 101~103.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol, 2001, 58(12): 1985~1992.
- 杨柏灿, 刘仁人, 薛人华, 等. Alzheimer 候痴呆的中医证型研究. 上海中医药杂志, 2000, (4): 12~14.
- 宋守军, 王传馥. 轻度认知障碍的研究进展. 国外医学老年医学分册, 2001, 22(4): 176~180.
- 邱小忠, 陈媛, 周玫. 阿尔茨海默病与线粒体 DNA 变化的氧应激. 中华神经科杂志, 2000, 33(1): 48~50.



您想快速提高临床疗效吗?

您想有 2000 个数字名医作您的高参吗?

“慈方名医系统”“复活”了张仲景、孙思邈、张景岳等古代名医,运用群体智能优化技术实现了历代 2000 多位临床各科数字名医联合会诊,自动给出疑难病优化中药处方、需要重点排查的疾病和相关检查,可显著提高临床疗效,减少漏诊、误诊。使用时,医生通过客户端计算机提交患者的疾病信息,经互联网传至远程服务器,经过系统会诊后返回结果,即可打印出带有医院或诊所名称的咨询报告。该系统具有全科医生的功能,广泛适用于内、外、妇、儿、眼、耳鼻喉、口腔、皮肤性病、男等各科。这是一套真正帮助医院、诊所和医生提高临床疗效的高级全科诊治咨询系统!在中国、英国和日本已有多家医院和诊所在使用。

欢迎免费试用! (方法详见慈方中医网 www.cifang.com), 北京慈方医药科技有限公司热线电话: 010-80794581