

临床 研究

益肾补脑片治疗老年性痴呆 46 例临床观察

胡金城¹ 汪学军² 朱成全³

摘要 目的:探讨益肾补脑片对老年性痴呆(AD)的疗效。方法:将 91 例 AD 患者随机分为治疗组 46 例,给予益肾补脑片治疗;对照组 45 例,给予石杉碱甲片治疗。观察治疗前后两组临床疗效,检测超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)等的变化情况。结果:两组总体疗效差异无显著性;治疗组治疗后语言理解及命令服从计分较治疗前显著提高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),对照组治疗后各主要症状计分虽有改善,但与治疗前比较差异无显著性($P>0.05$)。治疗组治疗后 SOD 明显上升,MDA 和 NO 明显下降($P<0.01$),且 SOD、MDA 的变化较对照组明显($P<0.01$)。结论:益肾补脑片可促进 AD 患者智能康复,提高 AD 患者生活质量,其近期疗效可能优于石杉碱甲片。

主题词 阿尔茨海默病/中医药疗法 @ 益肾补脑片

Clinical Observation on 46 Cases of Alzheimer's Disease Treated with Yishen Bunao Tablet

Hu Jincheng, Wang Xuejun, Zhu Chengquan

(Nanhai Hospital of TCM, Guangdong Province 528200; 2. Medical College of Jinan University; 3. PLA 421 Hospital)

Objective: To investigate the effect of Yishen Bunao Tablet on Alzheimer's Disease (AD). **Methods:** 91 cases of AD were randomly divided into a treatment group ($n=46$) treated with Yishen Bunao Tablet and a control group ($n=45$) treated with huperzine A. Their clinical therapeutic effects, changes of superoxide dismutase (SOD) activity, malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) contents before and after treatment were determined. **Results:** There was no significant difference between the two groups in the total therapeutic effect; After treatment, the scores for language comprehend and order obey in the treatment group increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$); After treatment, the scores for main symptoms improved but with no significant difference in the control group ($P>0.05$). SOD activity increased significantly, and contents of MDA and NO decreased significantly in the control group ($P<0.01$), and the changes of SOD and MDA were more significant in the treatment group than those in the control group ($P<0.01$). **Conclusion:** Yishen Bunao Tablet can promote intelligence recovery and increase quality of life for the patient of AD, and the short-term therapeutic effect is better than that of huperzine A.

Key Words Alzheimer's disease/TCM therapy; @ Yishen Bunao Tablet

老年性痴呆(AD)是最常见的痴呆,在 65 岁老人中发病率在 6% 以上,并且随年龄增加发病率亦增加,迄今为止尚缺乏理想的治疗方法。我们发现 AD 多表现为“气虚”、“血瘀”、“痰浊”的病理特征,并据此系统观察了以纯中药制成的益肾补脑片对 AD 的疗效,同时与对照组有关实验指标进行比较分析,现报告如下。

1 临床资料

1.1 病例选择标准:符合美国国立神经病学会《语言机能障碍和中风研究可能的 AD 标准》(NINCDS-ADROA)^[1]和美国精神病学会《精神病的诊断和统计手册(第 4 版)》(DSM-IV-RAD)^[2]诊断标准;精神状态简易速检表(MMSE)总分为 13~24 分的轻、中度痴呆患者;年龄 ≥ 50 岁的男性或绝经后女性;Hachinski 缺

血指数 ≤ 4 分;无重大躯体疾病;排除脑外伤、抑郁性障碍、研究前 1 个月曾使用精神药物或血管活性药物者。

1.2 一般资料:入组 AD 患者共 91 例,均来自广东省佛山市南海区中医院神经内科 2000 年 8 月~2004 年 7 月的住院患者,按随机表分为治疗组和对照组。治疗组 46 例,男性 21 例,女性 25 例;年龄 54~85 岁,平均(69.5 $\pm$ 7.6)岁;文化程度:文盲 4 例,小学 20 例,中学 18 例,大学 4 例。对照组 45 例,男性 20 例,女性 25 例;年龄 56~83 岁,平均(70.4 $\pm$ 6.9)岁;文化程度:文盲 3 例,小学 17 例,中学 19 例,大学 6 例。两组患者的年龄、病情及病程等各项指标经统计学处理差异均无显著性($P>0.05$)。

1.3 中医辨证标准:参照《老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准》^[3]分为髓海不足、肝肾亏虚、脾肾两虚、心肝火盛、痰浊阻窍、气滞血瘀 6 型。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组口服益肾补脑片(鳖甲、石菖

1 广东省佛山市南海区中医院神经内科,广东省佛山市南海区桂城南五路 16 号(528200)

2 暨南大学医学院中医系

3 中国人民解放军第四二一医院中医科

收稿日期:2004-11-26;修回日期:2005-01-09

蒲、当归、远志、红花、核桃仁、女贞子各 15g, 枸杞子、人参、熟地黄各 20g, 益智仁 30g, 每片含生药 0.5g, 广东省佛山市南海区中医院药剂科院内制剂), 每次 4 片, 每天 3 次。对照组服用石杉碱甲片(每片 0.05mg, 上海红旗制药厂生产, 批号 990501), 每次 3 片, 每天 2 次。研究期间禁用神经营养剂或脑功能代谢促进剂, 允许使用相当氟哌啶醇 1.5mg 效价以内的抗精神病药物或相当于地西泮 10mg 效价以内的抗焦虑药物。两组患者均以 8 周为 1 个疗程, 在院治疗 8 周, 出院后随访 8 周。

2.2 观察方法: 入组前 1 周内进行检查, 测脉搏、血压、心、脑电图、血、尿常规、肝、肾功能检查, 各量表测评。符合要求者随机进入治疗组和对照组, 在治疗前、治疗后第 2、4、8 周末均进行临床检查, 记录脉搏、血压, 合并用药及药物不良反应, 各量表评定, 第 8 周末加做实验室检查(同入组前)。

2.3 临床表现评定标准: 痴呆表现按《长谷川痴呆修改量表》(HDS-R)^[4]进行计分评定。为便于分项统计, 将主要内容归纳于远近记忆力(9.5 分)、语言理解(7.5 分)、时空定向力(5.5 分)、计算能力(5 分)、命令服从(2.5 分)等部分进行。

2.4 统计学方法: 全部数据输入计算机, 对各评定结果进行比较, 两组治疗有效率采用 χ^2 检验, 治疗前后及组间对照采用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效判断: 按照 MMSE 治疗前后提高分率为判断疗效标准, 提高分率为: (治疗末分值 - 治疗前分值) / 治疗前分值 $\times 100\%$ 。显效: 提高分率 $\geq 20\%$; 有效: 提高分率 $12\% \sim 19\%$; 无效: 提高分率 $< 12\%$ 。

3.2 两组总疗效比较: 表 1 示, 根据 MMSE 评分标准, 治疗组 46 例经过 2 个疗程治疗后, 大多数症状明显减轻或基本消失, 少数无效或无变化, 总有效率为 86.96%; 对照组 45 例经相同疗程治疗后, 有些症状有所改善, 但个别症状反而加重, 总有效率为 82.22%。两组间差异无显著性 ($P > 0.05$)。

3.3 两组超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)变化比较: 表 2 示, 两组治疗前各指标差

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	46	18(39.13)	22(47.83)	6(13.04)	40(86.96)
对照组	45	11(24.44)	26(57.78)	8(17.78)	37(82.22)

表 2 两组治疗前后 SOD、MDA、NO 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SOD($\mu\text{mol} \cdot \text{s/L}$)	MDA($\mu\text{mol/L}$)	NO($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	治疗前	46	605.82 $\pm$ 329.64	9.98 $\pm$ 1.80	105.26 $\pm$ 24.39
	治疗后	46	987.25 $\pm$ 343.67*	3.49 $\pm$ 1.85*▲	68.74 $\pm$ 13.71*
对照组	治疗前	45	612.92 $\pm$ 315.28	8.85 $\pm$ 1.64	93.68 $\pm$ 21.60
	治疗后	45	652.73 $\pm$ 218.69	5.59 $\pm$ 1.72*	74.57 $\pm$ 18.83*

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ▲ $P < 0.01$

异无显著性 ($P > 0.05$)。治疗后, 治疗组的 SOD 上升, MDA 和 NO 下降且差异均有显著性 ($P < 0.01$), 而对照组仅 MDA、NO 变化差异有显著性 ($P < 0.05$)。治疗组 SOD、MDA 的改变较对照组明显 ($P < 0.01$)。

3.4 两组临床症状疗效比较: 表 3 示, 语言理解及命令服从方面, 治疗组计分治疗前后比较差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而在远近记忆力、时空定向力及计算能力方面, 治疗后虽有一定改善, 但差异无显著性 ($P > 0.05$); 对照组治疗后各方面计分虽有不同程度改善, 但与治疗前比较差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

3.5 不良反应: 91 例患者中, 治疗组和对照组各 2 例在治疗 4 周时出现轻度恶心, 未停药, 对症处理后好转。两组均未出现肝、肾功能损害等严重不良反应, 实验室检查均无明显异常。

4 讨论

AD 属中医学“呆病”、“健忘”、“虚劳”等范畴, 病机主要与老年人肝肾已亏、水不涵木有关。从病邪来看, 以上三证又与痰湿、瘀滞、气血逆乱有关, 病程长, 症状多, 虚实夹杂。心、肝、脾、肾虚为本, 痰瘀内生, 气血逆乱为标。益肾补脑片主要由鳖甲、枸杞子、石菖蒲、核桃仁、益智仁、当归、远志、红花、人参等组成, 具有补肾填精、益髓健脑、益气健脾、活血化瘀、化痰开窍等功效, 与 AD 的病机基本吻合。从本研究结果看, 益肾补脑片可显著提高语言理解及命令服从方面的计分。石

表 3 两组治疗前后主要症状分值变化比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	远近记忆力	语言理解	命令服从	时空定向力	计算能力
治疗组	46	治疗前	5.32 $\pm$ 1.65	4.46 $\pm$ 1.55	1.62 $\pm$ 0.50	3.45 $\pm$ 1.33	2.72 $\pm$ 1.22
		治疗后	5.91 $\pm$ 1.80	5.18 $\pm$ 1.60*	2.05 $\pm$ 0.53**	3.87 $\pm$ 1.42	2.85 $\pm$ 1.33
对照组	45	治疗前	5.35 $\pm$ 1.68	4.64 $\pm$ 1.63	1.69 $\pm$ 0.61	3.51 $\pm$ 1.38	2.86 $\pm$ 1.31
		治疗后	5.95 $\pm$ 1.82	4.82 $\pm$ 1.85	1.82 $\pm$ 0.66	3.65 $\pm$ 1.44	2.97 $\pm$ 1.45

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

杉碱甲作为一种胆碱酯酶抑制剂, 临床治疗 AD 有一定的疗效^[3], 益肾补脑片与石杉碱甲片比较, 疗效可能相当, 而在语言理解及命令服从方面可能略优于石杉碱甲片。

研究证实, 自由基是 AD 神经细胞损害的重要发病因素, 自由基攻击质膜使细胞膜、细胞内微环境、能量代谢和遗传等方面均发生了破坏性的变化, 从而导致神经细胞的死亡^[6,7]。SOD 则为机体直接清除自由基的重要酶类, 其主要功能是阻断自由基损伤和降解 NO^[8]。NO 与衰老有着密切的关系, NO 生成增加可能导致 AD 中敏感神经元损伤及神经细胞死亡, 加速脑的衰老^[9,10]。因此, 抗氧化剂可能有治疗 AD 的作用, 通过消除活性氧或阻止其形成, 以延缓、阻止神经细胞的退行性变化。本研究发现, 益肾补脑片可促进 SOD 上升, 降低 MDA 和 NO 水平, 而石杉碱甲片仅降低 MDA 的水平。因此, 益肾补脑片治疗 AD 的作用机理可能与其能清除自由基、维护脑组织, 改善和延缓脑的衰老等密切相关。同时, 现代药理研究证实, 益肾补脑片中的石菖蒲对记忆获得和记忆巩固有增强作用, 对记忆障碍有改善作用^[11]。枸杞子中的枸杞多糖能显著缩短果蝇从卵到蛹及卵到成虫的发育期, 并能显著提高小鼠和果蝇的平均寿命; 其提取液在试管内能明显抑制小鼠肝匀浆过氧化脂质(LPO)的生成, 体内实验也能明显抑制肝 LPO 生成, 并使血中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力和红细胞超氧化物歧化酶(RBC-SOD)活性增高^[12]。核桃仁可增强老龄小鼠脑、肾 K⁺-Na⁺-ATP 活性和 RBC-SOD 活性, 降低血清过氧化产物 LPO 及胆固醇水平, 从而延缓机体衰老。人参含有的人参皂甙 Rb₁ 和 Rg₁ 能使中枢 M 胆碱受体密度明显增高, 显著增加脑内蛋白质含量。经临床双盲验证,

人参皂甙对老年人智能有明显的改善作用。当然, 作为复方制剂的益肾补脑片治疗 AD 的机制更为复杂, 尚待进一步探讨。

参考文献

- 1 Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 1974, 2(7874): 207 ~ 210.
- 2 贾建平. 神经病学新进展. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 245.
- 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). *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381.
- 4 杨德林. 基础精神医学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1994: 557.
- 5 Camps P, Munoz-Torrero D. Tacrine-huperzine A hybrids (huperines): a new class of highly potent and selective acetylcholinesterase inhibitors of interest for the treatment of Alzheimer's disease. *Mini Rev Med Chem*, 2001, 1(2): 163 ~ 174.
- 6 Ramassamy C, Averill D, Beffert U, et al. Oxidative damage and protection by antioxidants in the frontal cortex of Alzheimer's disease is related to the apolipoprotein E genotype. *Free Radic Biol Med*, 1999, 27(5 ~ 6): 511 ~ 553.
- 7 McIntosh LJ, Trush MA, Troncoso JC. Increased susceptibility of Alzheimer's disease temporal cortex to oxygen free radical-mediated processes. *Free Radic Biol Med*, 1997, 23(2): 183 ~ 190.
- 8 Bonnefoy M, Drai J, Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med*, 2002, 31(25): 1174 ~ 1184.
- 9 Vuolteenaho K, Moilanen T, Hamalainen M, et al. Regulation of nitric oxide production in osteoarthritic and rheumatoid cartilage. Role of endogenous IL-1 inhibitors. *Scand J Rheumatol*, 2003, 32(1): 19 ~ 24.
- 10 Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, et al. The cerebrospinal fluid oxidized NO metabolites, nitrite and nitrate, in Alzheimer's disease and vascular dementia of Binswanger type and multiple small infarct type. *J Neural Transm*, 1998, 105(10 ~ 12): 1283 ~ 1291.
- 11 周大兴, 李昌煜. 石菖蒲对小鼠学习记忆的促进作用. *中草药*, 1992, 23(8): 417.
- 12 王慧琴, 蒋保季, 马忠杰, 等. 枸杞提取液抗衰老作用实验研究. *首都医学院学报*, 1992, 13(2): 83.

北京市东方中医药培训中心 手穴诊疗培训班招生通知

为发掘民族瑰宝、弘扬中医精粹, 满足广大学员开展特色诊疗的需求, 北京市东方中医药培训中心将于 2005 年 10 月 28 日至 11 月 2 日(10 月 28 日报到)在北京举办“手穴诊疗培训班”。由中国老年教授协会医学专业委员会手诊分会副会长、江苏省常州市手穴诊疗研究所所长刘浩兴主讲, 传授“望诊、触诊、压诊”的手穴诊病方法。

该法以中医动态整体观念为基石, 交融西医静态组织解剖论, 率先运用阴阳理论, 将现代基因观点应用于手诊, 数分钟即可概知家族遗传性疾病及自身健康状况, 鉴别诊断及对诸多疑难病症的诊治观点, 方法独特。并能根据掌、指的各种特征预示部分隐患。该手诊法采用中西医结合理论, 直观明了、易学易用。为广大医务工作者诊病寻根、治病求本, 不治已病治未病提供了一条新思路、新方法。

学费 680 元, 学期 5 天, 结业后颁发中英文对照(盖钢印)的结业证书和继续教育学分证书, 凡参加专修班学员的优秀论文, 《中医杂志》将择优发表或在当年增刊上发表。欲学习者请先交报名费 10 元(注明班别)并附个人简况(注明通讯地址、邮政编码、联系电话、从事职业等) 同一地区同时 4 人以上团体报名, 每人可免学费 100 元。我中心收到报名函后即做排名安排, 经审查合格发入学通知

报名联系地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社内北京东方中医药培训中心, 邮编: 100700, 电话: (010) 64013009, 传真: (010) 64050201。联系人: 梅丽。