

金思维改善社区可疑痴呆老年人 记忆减退症状的随访研究

朱爱华* 田金州* 钟 剑* 杨承芝* 时 晶* 尹军祥*

摘要 目的:观察金思维对可疑痴呆老年人记忆减退的作用。方法:应用临床痴呆评定表在社区老年及老年前期人群中筛选出可疑痴呆患者 75 例,采用随机双盲双模拟对照法给药观察,在基线点、3 个月和 1 年后进行神经心理学评价。结果:服用 3 个月后,金思维组与脑复康组疗效差异无显著性;而 1 年后随访,金思维组记忆分值的提高明显优于脑复康组($P < 0.05$)和安慰剂组($P < 0.01$)。结论:金思维具有改善和延缓可疑痴呆老年人记忆衰退的作用。

主题词 阿尔茨海默病/中医药疗法 @ 金思维

A Follow-up Study on Jinsiwei in Improving Hypomnesia in the Elderly with Questionable Dementia in Community

Zhu Aihua, Tian Jinzhou, Zhong Jian, et al.

(¹. Dongzhimen Hospital of Beijing University of TCM, Beijing 100700)

Objective: To observe therapeutic effect and delaying action of Jingsiwei on hypomnesia in the elderly with questionable dementia (QD). **Methods:** Seventy-five cases of QD were screened by clinical dementia evaluating scale in senile and pre-senile population in community, and neuropsychologic evaluation was carried out at the basic line point, 3 months and one year later with random double blind method and double simulation controlled administration. **Results:** After medication of 3 months, there was no significant difference between the Jinsiwei group and the Piracetam group in the therapeutic effect; and after follow-up for one year, the increase of memory score in Jinsiwei group was significantly superior to that in the Piracetam group ($P < 0.05$) and the placebo group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Jinsiwei has the action of improving and delaying hypomnesia in the elderly with questionable dementia.

Key Words Alzheimer's disease/TCM therapy; @ Jinsiwei

健忘个体是最有可能发展为阿尔茨海默病(AD)的一个公认状态,这些个体接受药物治疗对 AD 的预防是十分有益的。本研究组采用随机双盲双模拟对照观察的方法,对社区记忆障碍患者进行了中药干预随访研究,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:在北京市北新桥地区育树社区和南小街社区的老年及老年前期人群中筛选出 75 例可疑痴呆患者,均为自愿者,并符合纳入标准。采用随机双盲双模拟方法,将符合纳入标准的 75 例可疑痴呆患者随机分为金思维组 30 例,脑复康组 30 例,安慰剂组 15 例。金思维组男性 7 例,女性 23 例;年龄 45~70 岁,平均(57.23 ± 8.14)岁;受教育时间 3~14 年,平均(7.83 ± 3.57)年。脑复康组男性 10 例,女性 20 例;年龄 45~70 岁,平均(60.43 ± 7.05)岁;受教育时间 1~16 年,平均(8.03 ± 3.96)年。安慰剂组男性 4 例,女性 1 例;年龄 45~70 岁,平均(59.29 ± 7.88)岁;受教育时间 4~12 年,平均(8.67 ± 3.25)年。各组性别、年龄、

受教育程度等差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断及纳入标准:诊断标准依据 1999 年 Petersen 等公开发表并得到肯定的轻度认知损害(MCI)的诊断标准^[1]。即具有以下临床特征可诊断为 MCI:(1)自我记忆障碍主诉,最好由家属证实;(2)可查出的与年龄不相等的记忆缺陷(约比正常值低 1.5SD);(3)除记忆力外一般认知功能正常;(4)能完成基本的日常生活(如开车、开支票等);(5)没有痴呆。纳入标准采用国际通用标准即 1997 年 Devanand 等公开发表的可疑痴呆的病例纳入标准和排除标准^[2]:(1)年龄 ≥ 45 岁而 ≤ 70 岁;(2)轻度不恒定的健忘,或轻度持续的健忘,对事情能部分回忆,属良性健忘;(3)痴呆程度评定为非痴呆或可疑痴呆(CDR 值=0.0 和/或 0.5),“非痴呆”要求在临床或神经心理学评价中至少有轻度不恒定健忘的证据,那些被判断为完全正常的病例应被除外;(4)修订简易精神状态评分(MMSE 评分 > 24 分/范围 0~30 分);(5)基于临床、家庭成员或作为患者亲密朋友(律师或报告者)提供的有记忆减退的信息。

1.3 病例排除标准:(1)已确诊为痴呆和临床痴呆分级表分值(CDR) ≥ 1.0 ;(2)目前患有精神分裂症、分裂情感性障碍或原发性成人情感性障碍,包括先前有成

基金项目:教育部长江学者奖励基金

* 北京中医药大学东直门医院老年病科,北京市东直门内大街 73 号,100700

收稿日期:2005-02-25;修回日期:2005-08-01

人情感障碍病史者;(3)在过去6个月内接受过电惊厥疗法;(4)据美国精神病协会精神疾病诊断与统计手册第3版修订版(DSM-III-R)标准,目前或最近(过去6个月)有酒精或药物依赖史,但早年酒精滥用或药物滥用史不作为排除条件;(5)临床中风或中风病史,磁共振成像(MRI)扫描出现在深部、脑室周围,或皮质下区域有“腔隙”或“血管”性损害的影像学证据的患者,如果这些无临床症状和病史的则不除外;梗死在任何部位直径大于2cm或中风明显地伸入皮层(放射学家评估)者则当除外;(6)伴随的药物疗法被认作记忆损害的可能病因;(7)中枢神经系统感染、创伤后痴呆、中毒代谢性脑病、Huntington病、多发性硬化、帕金森病的诊断在记忆衰退之前,精神发育不全、原发的未经治疗的内分泌疾病如Cushing病或原发的下丘脑功能减退(已治好的甲状腺机能减退不除外);(8)合并有心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发疾病患者;(9)年龄<45岁或>70岁;(10)对本药过敏者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:金思维组给予金思维丸(河南宛西制药股份有限公司提供,批号:20000101,由菟丝子、枸杞子、桑椹、全瓜蒌、竹沥、酒大黄、肉苁蓉等组成,每克浸膏相当于生药10g),每次4丸,每日3次,加安慰剂每次2片,每日3次,温开水送服。脑复康组给予脑复康片(东北制药总厂提供,批号:20000403),每次2片(每片400mg),每日3次,加安慰剂每次4丸,每日3次,温开水送服。安慰剂组给予安慰剂每次4丸和2片口服,每日3次。安慰剂由淀粉组成,经河南宛西制药股份有限公司按照《中国药典》要求生产包装,批号:20000102。服药前半年及服药和观察期间不使用其他具有亲智作用的药物,3组疗程均为12周。

2.2 观察指标及方法:一般资料的收集采用定式检查表,选择基线点(治疗前)、终末点(治疗后)、随访点(1年后)作为观察时点,对每例对象分别记录症状、体征、神经心理学检查积分等指标。治疗前、治疗后和随访点的记忆功能评定采用:(1)英国布里斯托尔大学记忆障碍研究中心提供的最新神经心理学测验量表,包括情景记忆功能测验(即刻故事回忆和延迟故事回忆)、词语学习和词语再认、视觉再认^[3]。(2)MMSE检查表^[4],包括定向力(时间、地点)、即刻记忆、计算力和注意力、延迟回忆、语言等共16项认知领域。用即刻故事回忆、延迟故事回忆、词语学习、词语再认和MMSE的即刻、延迟回忆3个单词来测评词语记忆功能,满分166分,非词语记忆用Bristle最新神经心理学成套量表的视觉再认单元测定,满分10分,总记忆分值满分

200分(MMSE中的定向力、计算力和注意力、语言执行功能、语意理解等满分为24分)。由专职人员在同一测验室施测和评分。

2.3 统计学方法:采用SPSS 10.0统计软件对金思维组、脑复康组和安慰剂组进行组内和组间比较,用独立样本 t 检验分别对各项记忆认知测评分值进行比较。

3 治疗结果

3.1 各组MMSE评分比较:表1示,1年后随访,金思维组MMSE评分比治疗前降低约0.6分,脑复康组和安慰剂组分别降低约0.5分和约1.2分,与自身治疗前比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。随访后MMSE评分两用药组之间差异无显著性,而与安慰剂组比较差异均有显著性($P<0.05$)。表明3组对象在1年的时间里,认知记忆均在减退,两用药组较安慰剂组缓慢,且两组疗效相近。

表1 各组治疗前后及随访点MMSE评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	随访点
金思维组	30	27.50 $\pm$ 1.68	28.27 $\pm$ 1.70	26.90 $\pm$ 1.90* Δ
脑复康组	30	26.73 $\pm$ 2.95	27.30 $\pm$ 2.56	26.27 $\pm$ 3.18* Δ
安慰剂组	15	27.67 $\pm$ 1.03	27.83 $\pm$ 0.75	26.33 $\pm$ 1.03**

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与安慰剂组比较, $\Delta P<0.05$

3.2 各组记忆评分比较:(1)词语记忆:1年后随访,与治疗前比较,除识别力、即刻回忆3词分值差异无显著性外,金思维组即刻故事回忆、延迟故事回忆、词语学习、延迟回忆3词等分值差异均有显著性($P<0.01$)。脑复康组和安慰剂组则只在词语学习单项上差异有显著性($P<0.01$),其他单项差异均无显著性。提示通过自身对照,金思维组显示了可以改善较多单项评分情况的优势。词语记忆各单项评分用药组与安慰剂组之间比较,随访后与治疗前差异均无显著性。但是1年后随访,金思维组、脑复康组与安慰剂组比较,词语记忆总评分差异均有显著性($P<0.05$),即用药组对词语记忆评分有明显的保护作用,而且金思维组延缓词语记忆衰退的作用较脑复康组更为明显($P<0.05$)。(2)非词语记忆:1年后随访,非词语记忆评分两用药组与安慰剂组差异无显著性,未显示用药后对非词语记忆评分有明显的保护作用。(3)记忆总评分:1年后随访,记忆总评分两用药组与安慰剂组差异有显著性($P<0.05$),显示用药后对记忆总评分有明显的保护作用。进一步对两用药组之间进行比较后发现,治疗前与随访后记忆总评分差值两用药组之间差异有显著性($P<0.05$),金思维组延缓总体记忆衰退的作用较脑复康组更为明显,见表2。

表 2 各组治疗前后及随访点记忆评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	词语记忆各单项评分						非词语记忆评分	记忆总分
			即刻故事回忆	延迟故事回忆	词语学习	识别力	即刻回忆 3 词	延迟回忆 3 词		
金思维组	治疗前	30	17.23±11.98	16.30±12.74	19.63±4.94	9.93±1.64	3.00±0	2.63±0.61	68.73±28.74	78.23±28.98
	治疗后	30	28.97±13.12	27.17±13.39	23.63±6.11	10.00±1.98	3.00±0	2.53±0.68	95.30±32.35	105.10±32.47
	随访点	30	25.30±10.86 **	24.40±12.26 **	22.33±5.75 **	9.80±1.56	3.00±0	2.27±0.74 **	87.33±29.78 *△	93.53±35.56 *△▲
脑复康组	治疗前	30	17.13±11.74	16.40±10.73	19.60±6.41	9.53±1.53	3.00±0	2.30±0.92	68.30±30.26	77.93±30.49
	治疗后	30	24.33±11.20	24.87±11.54	23.63±5.51	10.43±1.19	3.00±0	2.33±0.71	88.60±27.57	98.33±27.70
	随访点	30	18.67±9.61	18.60±9.74	22.93±5.97 **	9.40±1.57	3.00±0	2.23±0.68	74.90±25.26 *▲	84.63±25.35 *▲
安慰剂组	治疗前	15	21.67±15.28	19.83±13.44	24.50±5.32	10.50±1.38	3.00±0	2.83±0.41	83.83±34.68	93.83±34.68
	治疗后	15	27.67±12.82	27.33±13.87	24.83±8.52	10.67±1.37	3.00±0	2.83±0.41	96.33±32.90	106.17±33.15
	随访点	15	20.00±113.16	19.00±13.59	21.33±4.63 **	10.50±1.38	3.00±0	2.50±0.55	77.83±29.62	87.67±29.84

与本组治疗前比较, * $p<0.05$, * * $p<0.01$;与脑复康组比较,△ $p<0.05$;与安慰剂组比较,▲ $p<0.05$

4 讨论

记忆减退在老年人群中的发生率很高,长久以来被认为是正常的增龄性改变,未引起人们的重视,从而导致许多有认知损害的老年人不能被及时发现并得到治疗。对 MEDLINE 医学文献检索联机系统 1990~2000 年的文献分析发现,健忘个体是最有可能发展为 AD 的一个公认状态,大部分健忘个体最终被诊为 AD 或其他型的痴呆,而这些个体接受药物治疗对 AD 的预防是十分有益的^[5]。目前,这一阶段相关的概念有 MCI^[6]和可疑痴呆^[2]。药物是否可以截断从 MCI 向痴呆发展的进程,目前尚待试验证实^[6]。随着我国逐渐步入老年型国家的行列,在社区老年群体中研究认知功能,尤其是可疑痴呆患者记忆功能,及早发现这些患者并给予适当的治疗,具有临床实际意义。

中医认为,脑为髓海,肾藏精,主志,主骨生髓,肾精不足,则髓海渐空,因此,肾精不足应是髓减脑消的基本证候。流行病学研究发现,可疑痴呆的中医证候中,肾虚证占 77.05%,是最多见的一个证候^[9];实验研究也证实,补肾中药可以降低拟痴呆小鼠大脑组织中抑制性氨基酸神经递质 GABA 的含量,升高兴奋性氨基酸神经递质 Glu 的含量,从而增进拟痴呆小鼠大脑兴奋性,促进记忆功能^[10];在治疗 AD、血管性痴呆(VD)及混合型痴呆的临床研究中也发现,用单纯补肾法对轻中型的疗效较好,从治疗角度说明痴呆早期病机为肾精不足,所以用补肾填精法治疗效果明显。补肾药和健脾化痰药有增强记忆力和运算力的作用也已经得到临床验证。我们在临床工作中,从脏虚腑实方面对记忆减退做了一系列的研究探讨,拟定了补肾化痰通腑复方,方中菟丝子、枸杞子、桑椹滋补肝肾,滋阴补血,生津润肠;瓜蒌、竹沥、酒大黄清热化痰,滑肠通便;肉苁蓉补肾助阳,润肠通便;诸药合用,达到化痰补肾,通腑降浊之目的。补肾可以填髓,使脏虚得补;化痰通腑降浊,使腑实得泻,营卫得以循行上下,元神得以濡

养,从而改善记忆。

本研究主要探讨了中医药对记忆障碍进程的干预作用,经随访发现中药复方制剂金思维对记忆有明显的保护作用。短期用药可以达到即时改善记忆状态的目的,1年后随访仍对记忆功能有保护作用。尤其值得注意的是,金思维组对记忆的保护作用优于脑复康组,其对记忆的改善明显集中在延缓词语记忆衰退的作用方面。而以往的研究认为,词语记忆的减退是 AD 认知损害中预测性较强的指标。金思维在 AD 的干预治疗中是否有较其他药物更明显的效果,尚需进一步研究。

参考文献

1 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment clinical characterization and outcome. Arch Neurol, 1999, 56(3) : 303~308.

2 Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, et al. Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. J Am Geriatr Soc, 1997, 45(3) : 321~328.

3 Brandt J. The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms. Clin Neuropsychol, 1991, 5: 125~142.

4 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975, 12(3) : 189~198.

5 Sramek JJ, Veroff AE, Cutler NR. Mild cognitive impairment: emerging therapeutics. Ann Pharmacother, 2000, 34(10) : 1179~1188.

6 Forstl H, Bickel H, Lautenschlager N, et al. Forgetfulness and light cognitive impairment. What can the physician still tolerate? MMW Fortschr Med, 2001, 143(23) : 23~27.

7 Koivisto K, Reinikainen KJ, Hanninen T, et al. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. Neurology, 1995, 45(4) : 741~747.

8 孟琛,王拥军. 社区老年人认知功能的研究. 国外医学老年医学分册, 2000, 21(2) : 73~76.

9 杨承芝, 钟剑, 朱爱华, 等. 老年人轻度认知损害的中医证候研究. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2003, 10(2) : 12~16.

10 秦红友, 蒋林男, 宋菊敏, 等. 补肾中药对拟痴呆小鼠大脑组织中 γ -氨基丁酸和谷氨酸含量的影响. 中医杂志, 1998, 39(8) : 490~491.