

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.06.010

地黄益智方联合盐酸多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病患者 50 例临床观察

顾超¹, 袁灿兴¹, 沈婷², 叶青¹, 柳涛¹, 安红梅^{*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海市宛平南路 725 号, 200032; 2. 上海市中医医院)

基金项目: 上海市科学技术委员会科研项目 (10DZ1971200); 上海市专项中医药三年行动计划—海派中医流派传承研究基地建设项目; 全国名老中医专家传承工作室建设项目; 上海中医药大学预算内项目 (2012JW34)

摘要 目的 观察地黄益智方联合盐酸多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病 (AD) 肾精亏虚兼痰瘀阻络证的临床疗效及安全性。方法 100 例 AD 肾精亏虚兼痰瘀阻络证患者随机分为治疗组和对照组各 50 例, 对照组给予盐酸多奈哌齐片, 每次 5~10 mg, 每天 1 次口服; 治疗组在对照组基础上加用地黄益智方口服, 每日 1 剂, 两组均治疗 6 个月。两组于治疗前后分别进行简易智能量表 (MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (MOCA)、AD 评定量表认知部分 (ADAS-Cog)、日常生活活动量表 (ADL)、中医症状积分量表评分。结果 与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 MMSE、MOCA 评分升高, ADAS-Cog、ADL、中医症状积分降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后两组间比较, 各量表评分差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 地黄益智方联合盐酸多奈哌齐片治疗 AD 肾精亏虚兼痰瘀阻络证能明显提高患者认知能力, 改善临床症状及日常生活能力, 优于单用盐酸多奈哌齐片。

关键词 阿尔茨海默病; 肾精亏虚; 痰瘀阻络; 地黄益智方; 盐酸多奈哌齐片

阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是一种慢性进行性发展的神经变性疾病^[1]。多起病于老年期, 起病隐匿, 病程缓慢且不可逆, 临床上表现为进行性认知功能障碍和精神异常。2005 年我国首次流行病学调查统计, 65 岁以上老年人痴呆的患病率为 7.8%, 其中 AD 的患病率为 4.8%^[2], 如何有效预防 AD 的产生和控制其发展已经成为国际学术界关注的焦点。我们在“肾生髓, 脑为髓海”的理论指导下提出了以“补肾填精、化痰通络、醒脑开窍法”为主治疗 AD, 形成了地黄益智方。前期研究证实, 该方能够明显改善 AD 模型大鼠行为学表现, 改善脑生化、神经递质变化、延缓海马神经细胞衰变过程; 提高衰老模型大鼠脑组织抗氧化能力, 延缓模型大鼠脑衰老^[3-4], 已获国家发明专利授权 (专利号: ZL200810204715.3)。本研究旨在观察地黄益智方联合盐酸多奈哌齐片对 AD 肾精亏虚兼痰瘀阻络证患者的干预效果, 现报道如下。

1 资料

1.1 一般资料

100 例 AD 患者来自 2010 年 10 月至 2012 年 9 月上海中医药大学附属龙华医院神经内科老年痴呆专病门诊及神经内科门诊, 根据随机数字表法分为两组。治疗组 50 例, 男 27 例, 女 23 例; 年龄 60~76 岁, 平均 (67.3 ± 8.3) 岁; 病程 6 个月~10 年, 平均 (41.3 ± 10.7) 个月; 受教育程度 0~15 年, 平均 (6.7 ± 3.9) 年。对照组 50 例, 男 26 例, 女 24 例; 年龄 59~77 岁, 平均 (66.9 ± 8.7) 岁; 病程 7 个月~10.3 年, 平均 (40.6 ± 10.1) 个月; 受教育程度 0~13 年, 平均 (7.0 ± 3.3) 年。两组患者临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照文献 [5] 中有关 AD 的诊断标准。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[6] 及《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准》^[7] 制定。肾精亏虚兼痰瘀阻络证: 主

* 通讯作者: soatp@yahoo.com.cn, 13636348861

症: 智能减退。次症: 神情呆滞或反应迟钝, 腰膝酸软, 头晕耳鸣, 目涩咽干, 纳呆脘闷, 少寐多梦。舌脉: 舌质淡或紫暗, 苔白或白腻, 脉细, 或兼弦、滑或涩。以上主症必备, 具备次症中任意 2 项以及舌脉象中任意 1 项, 即可确诊。

1.3 纳入标准

符合西医诊断及中医辨证标准者; Hachinski 评分 (HIS) ^[8] ≤ 4 分, 按照 AD 行为病理评定量表 (BEHAVE-AD) 评分 ^[9] 确诊为轻、中度; 患者视力、听力及精神状态允许合作完成神经心理学测试; 营养状况良好, 血糖、血脂及肝、肾功能正常; 患者签署知情同意书。

1.4 排除标准

其他原因有引起痴呆如帕金森病、亨廷顿病、皮克病等; 有难以控制的急性疾病者; 近 1 个月内服用银杏叶制剂等干扰药物疗效评价者。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均给予盐酸多奈哌齐片 (江苏豪森制药有限公司, 国药准字 H20030472, 规格: 每片 5 mg) 每次 5 ~ 10 mg, 每日 1 次口服。

治疗组在此基础上加用地黄益智方, 组成: 熟地黄 12 g, 紫河车 4.5 g, 丹参 15 g, 石菖蒲 12 g, 龟甲胶 15 g, 茯神 15 g, 益智仁 12 g, 每日 1 剂。两组均治疗 6 个月。

2.2 观察指标及方法

①两组患者治疗前后均进行简易智能量表 (MMSE) ^[10]、蒙特利尔认知评估量表 (MOCA) ^[11] 评定总体智能的变化, AD 评定量表认知部分 (ADAS-Cog) ^[12] 评定语言、记忆和其他认知功能的变化, 日常生活活动量表 (ADL) ^[13] 检测。②中医症状积分参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[14] 有关内容, 对于证候所包含的项目分别计分, 无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分。③安全性评价: 两组治疗前后均进行血、尿、便常规, 肝、肾功能及心电图等检查。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件包进行统计学处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医症状积分比较

表 1 示, 治疗组治疗后中医症状积分较治疗前显著减少 ($P < 0.01$); 对照组治疗前后中医症状积分差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后中医症状积分显著减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 两组 AD 患者治疗前后中医症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医症状积分
对照组	治疗前	50	16.73 ± 4.33
	治疗后	50	16.37 ± 4.76
治疗组	治疗前	50	17.03 ± 5.01
	治疗后	50	10.07 ± 3.13 ^{*△}

注: 与本组治疗前比较, $* P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

3.2 两组患者治疗前后 MMSE、MOCA、ADAS-Cog、ADL 量表评分比较

表 2 示, 与本组治疗前比较, 两组治疗后 MMSE、MOCA 评分升高, ADAS-Cog、ADL 评分降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后组间比较 MMSE、MOCA、ADAS-Cog、ADL 评分差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3.3 两组患者不良反应比较

对照组有 3 例患者出现恶心、呕吐, 3 例出现失眠, 1 例出现腹泻; 治疗组有 3 例出现恶心, 均症状较轻, 对症治疗后消失。两组患者治疗后血、尿、便常规, 肝、肾功能及心电图等指标均未见明显异常。

4 讨论

中医学将 AD 归属于“呆病”、“文痴”、“善忘”、“郁证”、“癫证”等范畴^[14]。其病因病机多

表 2 两组 AD 患者治疗前后 MMSE、MOCA、ADAS-Cog、ADL 量表评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	MMSE	MOCA	ADAS-Cog	ADL
对照组	治疗前	50	15.91 ± 3.13	16.33 ± 4.15	19.91 ± 8.91	53.37 ± 7.02
	治疗后	50	16.72 ± 4.01 [*]	17.23 ± 4.31 [*]	18.03 ± 7.32 [*]	40.74 ± 4.33 [*]
治疗组	治疗前	50	16.13 ± 3.65	16.75 ± 4.33	20.33 ± 7.96	52.97 ± 6.79
	治疗后	50	17.96 ± 4.13 ^{*△}	18.93 ± 4.76 ^{*△}	15.11 ± 8.73 ^{**△}	37.78 ± 7.39 ^{**△}

注: 与本组治疗前比较, $* P < 0.05$, $** P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

为肾精亏虚,痰浊瘀血闭阻,脑髓空虚。顾超等^[13]通过归纳整理,认为 AD 最常见证型为痰浊阻窍、肾精亏虚、气血瘀滞。无论从组织结构上看,还是从物质基础上看,AD 与肾精亏虚、痰瘀阻络都关系密切^[14],从组织结构上看,肾与脑通过经络相互络属,联系紧密,早在《黄帝内经》中就有“肾主骨,生髓,通于脑”的说法;从物质基础上看,《灵枢·海论》中就有“脑为髓海”之说。唐容川在《中西医汇通医经精义》中指出:“事物之所以不忘,赖此记性,记在何处,则在肾精。益肾生精化为髓,而藏之于脑中”。近年来王永炎院士认为,“毒损脑络”也是 AD 的重要病机之一^[17],损络之毒当源于痰浊瘀血闭阻日久,正所谓“治风先治血,血行风自灭”^[18-19]。

地黄益智方是根据补肾生髓、佐以醒脑开窍的治则治法确立的中药复方。方中熟地黄味甘,性温,归肝、肾经,有滋阴补血,益精填髓的功效。张景岳曰“凡欲治病者必以形体为主,欲治形者必以精血为先,此实医家之大门路也”,又言“形体之本在精血,熟地以至静之性,以至甘至厚之味,实精血形质中第一品纯厚之药”。紫河车味甘、咸,性温,入肺、心、肾经,有补肾益精,益气养血之功。《本草纲目》中记载“儿孕胎中,脐系于母,胎系母脊,受母之荫,父精母血,相合而成。虽后天之形,实得先天之气,显然非他金石草木之类所比。其滋补之功极重,久服耳聪目明,须发乌黑,延年益寿”,与熟地黄共为君药。丹参苦,微寒,归心、肝经,有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痛、清心除烦、养血安神功效;石菖蒲辛、苦,性温,归心、胃经,有化湿开胃、开窍豁痰、醒神益智的功效。《神农本草经》云“主风寒湿痹,咳逆上气,开心孔,补五脏,通九窍,明耳目,出音声”,与丹参共为臣药,可祛瘀止痛,活血通经,开窍宁神。龟甲胶咸、甘,微寒,归肝、肾、心经,滋阴潜阳,益肾强骨,养血补心;茯神性味甘、淡平,归心、脾经,有宁心、安神、利水等功能。《名医别录》言其“疗风眩,风虚,五劳,口干。止惊悸,多悲怒,善忘。开心益智,养精神”,《药性论》曰“主惊痫,安神定志,补劳乏;主心下急痛坚满,小肠不利”,两药共为佐药,以滋阴潜阳,补肾健骨,宁心安神。益智仁为使药,其性味辛、温,入脾、肾经,可益脾胃,摄涎液,暖肾,而脾主智。诸药合用,互相调和以达到补肾生髓、活血化痰、醒脑开窍的功效。

MMSE 是目前应用最广泛的认知功能测评量表,被推荐用于 AD 的筛查;MOCA 评定总体智能的变化;ADL 量表用以评价调查对象的日常生活能力;ADAS-Cog 总分可作为评价 AD 进展及药物治疗的一个相对敏感的指标。本研究结果显示,地黄益智方联合盐酸多奈哌齐片在治疗 AD 肾精亏虚兼痰瘀阻络证时,MMSE、MOCA 评分升高,ADAS-Cog、ADL 评分降低,治疗后两组间比较差异均有统计学意义,并且在患者的各项中医症状方面也有明显的改善,中医症状积分有明显的降低,其作用机理有待进一步探讨。

参考文献

- [1] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimers disease [J]. Lancet, 2006, 368(9533): 387.
- [2] 田金洲, 时晶, 苗迎春, 等. 阿尔茨海默病的流行病学特点及其对公共卫生观念的影响 [J]. 湖北中医学院学报, 2009, 11(1): 3-7.
- [3] 安红梅, 史云峰, 胡兵, 等. 地黄益智方对 D-半乳糖衰老模型大鼠脑组织 SA- β -gal 活性的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3): 547-549.
- [4] 安红梅, 胡兵, 邢三丽, 等. 地黄益智方对老年性痴呆模型大鼠细胞周期蛋白异常表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(1): 47-49.
- [5] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease [J]. Neurology, 1984, 34(7): 939-944.
- [6] 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: 91-99.
- [7] 田金洲, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用) [J]. 中国老年学杂志, 2002, 22(5): 329-331.
- [8] 母其文, 张鸿燕, 王华丽, 等. Alzheimer 型痴呆临床量表检查与 MRI 边缘系统体积测量的相关研究 [J]. 中国临床心理学杂志, 2008, 8(3): 133-135.
- [9] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学 [M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2952-2955.
- [10] 郑观成. 脑老化与老年痴呆 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 229-231.
- [11] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
- [12] Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease [J]. Am J Psychiatry, 1984, 141(11):

1356-1364.

[[3] 田金洲. 血管性痴呆 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 386-389.

[[4] 朱未名, 胡海燕. 阿尔茨海默病的中医药临床研究概况 [J]. 中医杂志, 2005, 46(5): 389-391.

[[5] 顾超, 安红梅. 轻度认知障碍中医证型和用药规律分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(10): 27-29.

[[6] 雷励, 邓剑波. 血管性痴呆从肾虚血瘀论治 [J]. 中医

杂志, 2012, 53(24): 2092-2094.

[[7] 李澎涛, 王永炎. 毒损络脉病机的理论内涵及其应用 [J]. 中医杂志, 2011, 52(23): 1981-1984.

[[8] 苏芮, 韩振蕴, 范吉平, 等. “毒损脑络”理论在阿尔茨海默病中医研究领域的意义 [J]. 中医杂志, 2011, 52(16): 1370-1372.

[[9] 颜麒麟, 邢斌. 阿尔茨海默病中医治疗目的和方法的拓展 [J]. 中医杂志, 2003, 44(10): 725-726.

A Clinical Observation on Dihuang Yizhi Formula (地黄益智方) Combined With Donepezil for 50 Patients with Alzheimer's Disease

GU Chao¹, YUAN Canxing¹, SHEN Ting², YE Qing¹, LIU Tao¹, AN Hongmei¹

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032; 2. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy and safety of Dihuang Yizhi Formula (地黄益智方) combined with Donepezil for Alzheimer's disease (AD) patients with kidney-essence deficiency and phlegm-stasis obstructing network vessels pattern. **Methods** Totally 100 AD patients with kidney-essence deficiency and phlegm-stasis obstructing network vessels pattern were randomized into the treatment group and control group, with 50 in each. Donepezil was given to both groups 5 to 10 mg per time, once daily. Dihuang Yizhi Formula (地黄益智方) was added to the treatment group one package daily. The treatment lasted for 6 months. The efficacy was evaluated with Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MOCA), Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Part (ADAS-Cog), Activities of Daily Living (ADL) Scale and TCM Symptom Score Scale. **Results** The scores of MMSE and MOCA were significantly increased but the scores of ADAS-Cog, ADL Scale and TCM Symptom Score Scale were significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), especially in the treatment group ($P < 0.01$). **Conclusion** Dihuang Yizhi Formula (地黄益智方) combined with Donepezil can obviously increase the cognitive ability, relieve the clinical symptoms and improve the ADL of AD patients with kidney-essence deficiency and phlegm-stasis obstructing network vessels pattern, with a better efficacy as compared with single application of Donepezil.

Keywords Alzheimer's disease; kidney-essence deficiency and phlegm-stasis obstructing network vessels pattern; Dihuang Yizhi Formula (地黄益智方); Donepezil

(收稿日期: 2013-09-25; 修回日期: 2013-11-05)

编辑: 侯建春

图书邮购

●《千金翼方论译》北京中医药大学钱超尘教授主编, 大 32 开, 精装, 1916 页, 每册: 110.00 元 《千金翼方》是唐代孙思邈晚年所著, 且研治者极少, 故读者所见, 唯人民卫生出版社之影印本, 而此书仅有断句, 而无标点, 且异体字甚多, 不便初学。现对该书进行首次论译、校勘、语译。1. 注释: 包括词语、病名、地名、难字等注释。2. 校勘。全书除卷九、卷十两卷以《伤寒论》十二个不同传本详密校勘外, 其余二十八卷以注释为主。何以对卷九、卷十情有独钟而详加校勘呢? 因为此两卷是《伤寒论》之全本, 本书称之为《唐本伤寒论》, 它犹如沟通宋本、六朝《伤寒论》诸多传本之金桥, 此两卷在中医学术史上具有极高的价值, 而此两卷一千多年来, 尚未闻有学者详加校勘者, 故此两卷以“穷尽性”校勘法详校之。3. 语译。语译以直译为主, 在难以连贯晓畅时, 才增加少许词句。4. 后记。本书虽意在普及, 但亦同时注意学术之研究 “后记”以较长篇幅研考孙思邈之生平著作与学术思想。

●《济阴济阳纲目》每册: 140.00 元。该书是《济阴纲目》和《济阳纲目》的首次合刊校注本。精心整理校注, 阴阳相济, 珠联璧合, 是一部具有重要文献价值和较高实用价值的中医临证医学百科全书。其中保存的

八千余首历代名方, 尤其具有极大的开发价值 《济阴纲目》14 卷, 论述经、带、胎产以及妇产科杂病的诊断和治疗。其中汲取并保存了《产宝》《妇人良方大全》《薛氏医案》, 尤其是王肯堂《女科证治准绳》等著名医家医著的大量珍贵治疗经验 《济阴纲目》108 卷, 主要论述内科杂证以及外科、伤科、皮肤、五官、口腔等病证的辨证和治疗。是现存明代医籍中不可多得而又亟待发掘整理的重要著作。至今尚无校勘排印本公世。

●《中医百年百名中医临床家丛书》收录了过去 100 年中为中医药事业做出过巨大贡献、在中医临床方面取得卓越成就、在全国享有崇高威望且具有较高学术造诣的中医临床大家。以每位医家独立成册, 每册按医家小传、专病论治、诊余漫话、年谱四部分编写。本书不仅具有较高的临床参考价值 and 学术价值, 同时还具有前所未有的文献价值。现出版的医家有: 余无言、耿鉴庭、马光亚、赵心波、何炎燊、刘云鹏、单建民、张珍玉、李克绍、胡天雄、夏桂成、施今墨、董建华、于己百、李翰卿、郭士魁、叶心清、胡希恕、丁光迪、潘澄濂、颜德馨、徐志华、孟澍江、宋祚民、李斯炽。每套 340.00 元 (免收邮资)。

以上书价均已含邮资, 欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志海林音像书店, 邮编: 100700。电话: (010) 64035632。