

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.12.017

文献研究

中药治疗痴呆随机对照文献治法及用药规律分析

韩德军¹, 杨锡燕^{1*}, 时晶², 田金洲²

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193; 2. 北京中医药大学东直门医院)

摘要 目的 通过文献总结中药治疗痴呆 [阿尔茨海默病 (AD) 和血管性痴呆 (VD)] 的治法及用药特点。方法 检索中国知网、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库中中药治疗 AD 和 VD 随机对照临床研究文献。提取、统计纳入文献的文献特征、中医治法、药物使用情况, 并对高频药物进行聚类分析。结果 共纳入 265 篇文献, 中药治疗 AD 的文献 58 篇, 中药治疗 VD 的文献 207 篇。纳入文献中共有 74 篇明确中医证候类型, 共涉及中医治法 16 种, 其中中药治疗 AD 所用治法前 5 位依次为益精填髓 (46 次)、化痰 (39 次)、活血 (33 次)、健脾 (15 次)、益气 (14 次); 中药治疗 VD 所用治法前 5 位依次为活血 (178 次)、化痰 (147 次)、益精填髓 (128 次)、益气 (92 次)、平肝潜阳 (60 次)。中药治疗 AD 高频药物共计 34 味, 前 10 位依次为石菖蒲、川芎、丹参、远志、何首乌、山茱萸、茯苓、枸杞子、熟地黄、益智仁, 共获得 9 个聚类方; 中药治疗 VD 高频药物共计 38 味, 前 10 位依次为石菖蒲、川芎、远志、丹参、何首乌、黄芪、水蛭、当归、茯苓、黄精, 共获得 9 个聚类方。结论 中药治疗痴呆常用治法为补肾益精、活血、化痰, 其中 AD 侧重于补虚, 以补肾益精为主; VD 侧重于祛邪, 多用活血化痰、化痰之药。

关键词 痴呆; 阿尔茨海默病; 血管性痴呆; 中医药疗法; 文献研究

痴呆是老年人常见的器质性精神障碍之一, 以记忆力和认知损害为特征, 其损害的程度足以影响患者职业和社会活动, 或与个人以往相比活动能力明显降低。调查显示, 我国 65 岁及以上老年人中痴呆患病率约为 7.8%^[1], 阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 患病率为 4.8%、血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 患病率为 1.1%^[2]。据估计, 目前我国痴呆患者人数已超过 1000 万, 并且每年新增病例约 100 万, 到 21 世纪 40 年代我国老年人口达到顶峰即 3.2 亿, 占总人口的 22%, 痴呆患者人数将超过 2400 万, 占全球痴呆人数的 1/3^[3]。由此增加的疾病负担将对我国家庭和社会发展都产生重大影响。

痴呆属于中医学“善忘”、“呆病”等范畴, 近年来随着研究者对本病的重视, 中医药防治老年痴呆的研究也逐渐增多, 并取得了一定进展, 但仍缺乏统一的中药治疗痴呆用药规范。我们对现有已

发表的文献资料进行整理, 挖掘其潜在的用药规律, 以期对中医药认识和防治老年痴呆提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索从建库到 2012 年 12 月的中文数据库, 包括中国知网 (CNKI)、重庆维普中文科技期刊数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库。文献检索采用主题词、题名进行, 检索词包括两组, 第一组为“海默 (或阿尔茨海默病, 或阿尔兹海默病)”、“呆病”、“痴呆”及“血管性痴呆”; 第二组为“汤”、“丹”、“丸”、“散”、“方”、“法”、“颗粒”、“片”、“胶囊”、“剂”、“液”、“膏”, 检索策略为“第一组 and 第二组”。

1.2 文献纳入标准

①国内医学期刊公开发表的中药治疗痴呆的随机对照临床研究文献; ②有明确国际认可的诊断标准及以心理学测评结果为疗效判定标准的文献; ③

* 通讯作者: yangxiyan888@aliyun.com

提供具体药物组成的文献。

1.3 文献排除标准

①无具体病例的临床经验介绍、个案报道、理论探讨、综述、实验研究、资料汇编等非临床研究文献；②重复发表及使用重复病例资料的文献。

1.4 研究方法

首先对纳入文献的文献特征、中医治法、方药组成进行提取；然后对纳入文献的文献特征进行描述性分析，统计中医治法的使用频次，并对 AD 及 VD 常用治法的使用频率进行比较，统计常用药物的使用频次；最后对高频药物进行聚类分析，从而探索其用药规律。中药分类以《中药学》^[4]为标准。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 13.0 统计软件进行单变量频数统计分析。分别统计出每味药物的出现次数 (N)、处方数 (N_R)、总药物数 (N_I)、药物频率 (F) 和累计药物频率 (F_a)。处方频率为 N/N_R ，F 为 N/N_I ， $F_a = F_1 + F_2 + F_3 \cdots + F_j$ 。根据 R 由高到低对药物进行排序，选择 $F_a > 70\%$ 的药物为高频药物。聚类分析采用 R 型聚类、Pearson 相关、组间联接方法进行。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果

初检文献 4576 篇，通过阅读标题和摘要，排除系统评价、综述、病例报告、基础研究、临床经验及无对照组病例研究和重复研究 3625 篇，初筛纳入文献 951 篇，其中关于 AD 的文献 236 篇、关于 VD 的文献 715 篇。进一步阅读全文，排除不符合纳入标准及符合排除标准的文献 686 篇，其中关于 AD 的文献 178 篇、关于 VD 的文献 508 篇，最终纳入文献 265 篇，其中关于 AD 的文献 58 篇、关于 VD 的文献 207 篇。

2.2 纳入文献特征

2.2.1 纳入文献发表年份 表 1 示，中药治疗痴呆的大部分文献是在近 10 年发表的，2000 年以前关于 AD 和 VD 的研究文献均仅占 7%。

2.2.2 纳入文献特征 265 篇文献都采用随机对照方法并有明确的诊断标准，具体文献特征见表 2。

2.3 中药治疗痴呆治法使用频次分布

265 篇文献中有 74 篇文献明确指出具体的中医证候类型，其中 AD 14 篇，VD 60 篇，共涉及治法 16 种。中药治疗 AD 所用治法按照频次由高到低依次为益精填髓 (46)、化痰 (39)、活血

表 1 中药治疗痴呆文献发表年份分布情况 (篇)

年份	AD 文献	VD 文献	年份	AD 文献	VD 文献
2012	2	29	2004	3	15
2011	7	22	2003	5	8
2010	6	18	2002	3	7
2009	4	22	2001	3	5
2008	8	19	2000	1	7
2007	3	22	1999	2	3
2006	6	15	1998	1	2
2005	4	11	1997	0	2

表 2 中药治疗痴呆纳入文献特征 篇 (%)

指标	AD 文献 (58 篇)	VD 文献 (207 篇)	总计 (265 篇)
纳入标准	46 (79.31)	186 (89.86)	232 (87.55)
排除标准	43 (74.14)	178 (85.99)	221 (83.40)
随机方法	10 (17.24)	41 (19.81)	51 (19.25)
双盲	4 (6.90)	22 (10.63)	26 (9.81)
单盲	2 (3.45)	7 (3.38)	9 (3.39)
性别构成	42 (72.41)	127 (61.35)	169 (63.77)
年龄均值	55 (94.83)	183 (88.41)	238 (89.81)
痴呆程度构成	24 (41.38)	103 (49.76)	127 (47.92)
基线统一性	42 (72.41)	178 (85.99)	220 (83.02)

(33)、健脾 (15)、益气 (14)、补肾阴 (11)、补肝阴 (9)、养血 (9)、清热泻火 (5)、理气 (5)、补肾气 (2)、滋阴 (2)、平肝潜阳 (1)、温阳 (1)；中药治疗 VD 所用治法按照频次由高到低依次为活血 (178)、化痰 (147)、益精填髓 (128)、益气 (92)、平肝潜阳 (60)、补肾阴 (41)、熄风 (35)、健脾 (33)、补肾气 (31)、养血 (28)、补肝阴 (27)、理气 (15)、清热泻火 (12)、滋阴 (12)、补肾阴 (7)、温阳 (3)。两组使用频次最高的 3 个治法均为益精填髓、化痰、活血，在 AD 组中的频次为益精填髓 > 化痰 > 活血，在 VD 组为活血 > 化痰 > 益精填髓。

2.4 中药治疗痴呆药物使用频次分布

265 篇文献提取中药处方 248 首，其中治疗 AD 55 首，治疗 VD 193 首。

在中药治疗 AD 的 55 首处方中， $F_a > 70\%$ 时药物共有 34 味，具体见表 3。其功效大部分为补肾益精、活血化瘀、化痰，其中补肾益精的中药有何首乌、山茱萸、熟地黄、枸杞子、益智仁、淫羊藿等 12 味，活血化瘀的中药有川芎、丹参、水蛭、地龙、三七等 7 味，化痰的中药有石菖蒲、远志、茯苓、郁金、半夏等 7 味，三类药物共 26 味，占 76.47%，并且前 10 味中药均为这三类药物。

在中药治疗 VD 的 193 首处方中， $F_a > 70\%$ 时药物共有 38 味，具体见表 4。其功效大部分为补肾益精、活血化瘀、化痰，其中补肾益精的中药有

何首乌、山茱萸、枸杞子、熟地黄、益智仁、黄精等 13 味，活血化瘀的中药有川芎、丹参、水蛭、当归、赤芍、桃仁、红花等 10 味，化痰的中药有石菖蒲、远志、茯苓、郁金、胆南星等 7 味，三类药物共 30 味，占 77.32%。另外较多的中药为益气类药物，如黄芪、甘草、党参、人参、白术。

表 3 中药治疗 AD 药物使用频次分布情况

药物名称	N	N/N _R (%)	F _a (%)	药物名称	N	N/N _R (%)	F _a (%)
石菖蒲	28	50.91	5.58	地龙	9	16.36	51.59
川芎	23	41.82	10.16	三七	9	16.36	53.39
丹参	21	38.18	14.34	胆南星	8	14.55	54.98
远志	19	34.55	18.13	肉苁蓉	8	14.55	56.57
何首乌	17	30.91	21.51	山药	8	14.55	58.17
山茱萸	14	25.45	24.30	黄芪	7	12.73	59.76
茯苓	14	25.45	27.09	半夏	7	12.73	61.16
枸杞子	14	25.45	29.88	甘草	7	12.73	62.55
熟地黄	14	25.45	32.47	巴戟天	6	10.91	63.94
益智仁	13	23.64	35.06	陈皮	6	10.91	65.14
当归	12	21.82	37.45	龟甲	6	10.91	66.33
人参	11	20.00	39.64	白芍	5	9.09	67.53
五味子	11	20.00	41.83	桃仁	5	9.09	68.53
郁金	11	20.00	44.02	黄连	5	9.09	69.52
水蛭	11	20.00	46.22	黄精	5	9.09	70.52
白术	9	16.36	48.01	泽泻	5	9.09	71.51
淫羊藿	9	16.36	49.80	补骨脂	5	9.09	72.51

表 4 中药治疗 VD 药物使用频次分布情况

药物名称	N	N/N _R (%)	F _a (%)	药物名称	N	N/N _R (%)	F _a (%)
石菖蒲	133	68.91	6.85	黄精	24	12.44	60.30
川芎	99	51.30	11.95	甘草	28	14.51	56.39
远志	81	41.97	16.12	半夏	27	13.99	57.78
丹参	72	37.31	19.82	三七	25	12.95	59.06
何首乌	68	35.23	23.33	菟丝子	24	12.44	61.53
黄芪	56	29.02	26.21	肉苁蓉	22	11.40	62.67
水蛭	53	27.46	28.94	陈皮	21	10.88	63.75
当归	50	25.91	31.51	天麻	21	10.88	64.83
茯苓	48	24.87	33.99	巴戟天	20	10.36	65.86
山茱萸	48	24.87	36.46	葛根	18	9.33	66.79
郁金	46	23.83	38.83	山药	17	8.81	67.66
枸杞子	45	23.32	41.14	淫羊藿	16	8.29	68.49
赤芍	42	21.76	43.31	杜仲	16	8.29	69.31
熟地黄	41	21.24	45.42	牛膝	16	8.29	70.13
桃仁	40	20.73	47.48	党参	14	7.25	70.85
红花	39	20.21	49.49	人参	14	7.25	71.58
益智仁	37	19.17	51.39	白术	14	7.25	72.30
地龙	37	19.17	53.30	全蝎	14	7.25	73.02
胆南星	32	16.58	54.94	女贞子	14	7.25	73.74

2.5 中药治疗痴呆高频药物聚类分析

对中药治疗 AD 的 34 味高频药物进行聚类分析，共获得 9 个聚类方，具体见表 5。对中药治疗 VD 的 38 味高频药物进行聚类分析，共获得 9 个聚类方，具体见表 6。

表 5 中药治疗 AD 34 味高频药物聚类分析结果

编号	聚类药物	聚类方功效
F1	当归 - 白芍 - 茯苓 - 白术 - 熟地黄	健脾益气养血
F2	胆南星 - 陈皮 - 益智仁 - 半夏 - 甘草 - 郁金	化痰益智
F3	川芎 - 黄芪 - 水蛭 - 黄连	益气活血
F4	山茱萸 - 山药 - 泽泻	补肾益精
F5	何首乌 - 枸杞子 - 桃仁	补肾活血
F6	牡丹皮 - 地龙 - 淫羊藿 - 肉苁蓉 - 巴戟天 - 石菖蒲 - 远志	补肾活血化痰
F7	三七 - 黄精	补肾活血
F8	补骨脂	补肾
F9	五味子 - 龟甲 - 人参	益气养阴填精

表 6 中药治疗 VD 38 味高频药物聚类分析结果

编号	聚类药物	聚类方功效
F1	半夏 - 陈皮 - 红花 - 桃仁 - 赤芍	活血化痰法
F2	何首乌 - 黄芪 - 熟地黄 - 枸杞子 - 郁金 - 胆南星 - 川芎 - 当归 - 白术	补肾健脾、活血化痰
F3	山茱萸 - 茯苓 - 山药 - 石菖蒲 - 远志 - 肉苁蓉 - 巴戟天	补肾填精、化痰开窍
F4	丹参 - 地龙 - 甘草 - 黄精 - 淫羊藿 - 葛根	补肾活血通络
F5	菟丝子 - 女贞子 - 杜仲 - 牛膝 - 党参	补益肝肾
F6	水蛭 - 全蝎	祛风止痉、活血通络
F7	益智仁 - 天麻	平抑肝阳、补肾益智
F8	人参	补元气、补五脏
F9	三七	活血化痰

3 讨论

纳入文献中治法的频次分析结果显示，两组使用治法的前三位均为益精填髓、化痰、活血，治疗 AD 排序依次为益精填髓、化痰、活血，治疗 VD 排序依次为活血、化痰、益精填髓。药物的使用频次及聚类分析结果显示，两组治疗药物及方法均以补肾益精、活血、化痰为主。由此可得知，肾虚精亏、痰瘀内阻可能是痴呆发病的重要病机，但两组的侧重点有所不同，AD 以补肾益精为主，多因 AD 是由肾精亏虚不能上充于脑所致，兼有痰浊、瘀血阻滞之标实；而 VD 以活血化瘀、祛痰为主，多因本病常发生于中风之后，肝肾阴虚、肝阳上亢，虚风内动，导致痰瘀阻络，标实之证较 AD 更为显著。

治法及药物使用频次分析结果显示，治疗 VD 采用平肝熄风的频次明显高于治疗 AD；聚类分析结果显示，用虫类对药水蛭 - 全蝎以通络止痉为治疗 VD 的常用组合及治法，益气、活血（如人参、三七等）也为 VD 治疗的常用治法，说明益气活血、平肝熄风、通络止痉为 VD 的常用治法。VD

常发于脑血管病之后,如脑卒中、多发腔隙性脑梗死、皮层及皮层下小血管梗死和缺血性脑血管病等均可引起本病,因此 VD 的病因病机包含了脑血管病发病的病因病机。张海梅等^[5]根据体质学理论在研究缺血性脑卒中时发现,气虚质、阴虚质、痰湿质和瘀血质为缺血性脑卒中的高危组。石玉如等^[6]研究发现,腔隙性认知功能损害的主要证候要素和证候类型为风、火、痰、瘀、肝肾阴虚、脾肾阳虚。结合本研究结果可知,气虚血瘀、肝肾阴虚及肝风内动多为 VD 的重要发病原因。其病机为气虚无力推动血液运行,致气虚血瘀,瘀血阻滞脑络,神机失用,发为痴呆。

总之,补肾益精、活血、化痰为 AD 及 VD 的共同常用治法,但侧重点有所不同:AD 侧重于补虚,以补肾益精为主;VD 侧重于祛邪,多用活血化瘀、化痰之药。另外 VD 的病机可能包含中风的发病机制,因此益气活血、平肝熄风、通络止痉也

为 VD 的重要治法之一。

参考文献

- [1] 张振馨,魏镜,洪霞,等.北京市城乡痴呆及其主要亚型的患病率[J].中华神经科杂志,2001,34(4):7-11.
- [2] Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu[J]. Arch Neurol, 2005, 62(3): 447-453.
- [3] Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study[J]. Lancet, 2006, 366(9503): 2112-2117.
- [4] 高学敏. 中药学[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 33-110.
- [5] 张海梅, 张云云, 郭德莹, 等. 不同体质类型缺血性脑卒中患者临床特点的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(8): 1409-1412.
- [6] 石玉如, 张允岭, 戴中, 等. 腔隙性脑梗死认知缺损证候学观察与分析[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(5): 350-354.

Analysis on Therapies and Medications in Randomized Controlled Trials of TCM for Dementia

HAN Dejun¹, YANG Xiyan¹, SHI Jing², TIAN Jinzhou²

(1. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To summarize the therapies and medications of TCM for Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD) through literature. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of TCM for AD and VD were searched in China National Knowledge Infrastructure, VIP Database, Chinese Biomedical Literature Database and Wanfang Database. The literature feature, TCM therapies and medications in the included articles were extracted and analyzed. The high frequent used herbs were analyzed as well. **Results** Totally 265 articles were included and 58 articles related to TCM for AD and 207 articles related to TCM for VD. There were 74 articles with clear TCM syndromes. Sixteen TCM therapies were involved. The top 5 TCM therapies for AD were nourishing essence and replenishing the marrow (46), dissipating phlegm (39), quickening blood (33), strengthening the spleen (15) and benefiting qi (14). The top 5 TCM therapies for VD were quickening blood (178), dissipating phlegm (147), nourishing essence and replenishing the marrow (128), benefiting qi (92) and suppressing hyperactive liver and subsiding yang (60). There were 34 high frequency herbs for AD and 9 clustering formulas were gained. The top 10 herbs for AD were Shichangpu (*Rhizoma Acori Tatarinowii*, 石菖蒲), Chuanxiong (*Rhizoma Chuanxiong*, 川芎), Danshen (*Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae*, 丹参), Yuanzhi (*Radix Polygalae*, 远志), Heshouwu (*Radix Polygoni Multiflori*, 何首乌), Shanzhuyu (*Fructus Corni*, 山茱萸), Fuling (*Poria*, 茯苓), Gouqizi (*Fructus Lycii*, 枸杞子), Shudihuang (*Radix Rehmanniae Praeparata*, 熟地黄) and Yizhiren (*Alpiniae Oxyphyllae Fructus*, 益智仁). There were 38 high frequency herbs for VD and 9 clustering formulas were gained. The top 10 herbs for VD were Shichangpu, Chuanxiong, Yuanzhi, Danshen, Heshouwu, Huangqi (*Radix Astragali*, 黄芪), Shuizhi (*Hirudo*, 水蛭), Danggui (*Radix Angelicae Sinensis*, 当归), Fuling and Huangjing (*Rhizoma Polygonati*, 黄精). **Conclusion**

The common TCM therapies for AD and VD are nourishing essence and replenishing the marrow, quickening blood and dissipating phlegm, but mainly nourishing essence and replenishing the marrow for AD and quickening blood and dissipating phlegm for VD.

Keywords dementia; Alzheimer's disease; vascular dementia; TCM therapy; literature study

(收稿日期: 2013-12-13; 修回日期: 2014-02-21)

编辑: 崔京艳