

临床研究

固元醒脑汤联合奥拉西坦治疗轻度认知功能障碍效果分析

杨 成¹ 朱才丰¹ 刘丽丽²

(1 安徽中医药大学第二附属医院急诊科, 合肥, 230061; 2 安徽中医药大学第一附属医院感染科, 合肥, 230031)

摘要 目的:观察固元醒脑汤联合奥拉西坦对 MCI 患者临床疗效。方法:将 60 例 MCI 患者随机分成 2 组,治疗组采用固元醒脑汤联合奥拉西坦,对照组单用奥拉西坦,采用 MMSE、MoCA、ADL 量表评定,观察血清 A β 及 IL-6 变化,3 周后考察其疗效。结果:治疗后治疗组 MMSE、MoCA 量表评分及 A β 、IL-6 优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 2 组 MMSE、MoCA、ADL 量表评分及 A β 、IL-6 较治疗前有降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且治疗组降分程度高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:固元醒脑汤联合奥拉西坦能明显降低 MCI 患者 A β 与 IL-6 水平,并可显著提高认知功能。

关键词 固元醒脑汤;奥拉西坦;轻度认知功能障碍;A β ;IL-6

Research of Guyuan Xingnao Decoction Combined with Oxiracetam in the Treatment of Mild Cognitive Impairment

Yang Cheng¹, Zhu Caifeng¹, Liu Lili²

(1 The Emergency Department of the Second Affiliated Hospital of Anhui TCM University, Hefei 230061, China;

2 Department of Infectious Diseases of the First Affiliated Hospital of Anhui TCM University, Hefei 230031, China)

Abstract Objective: To observe the curative effect of Guyuan Xingnao Decoction combined with oxiracetam in patients with MCI. **Methods:** Sixty patients with MCI were randomly divided into two groups. The observation group was given Guyuan Xingnao Decoction and oxiracetam, and the control group was solely given oxiracetam. MMSE, MoCA, ADL were employed to assess the levels of A β and IL-6. Treatment duration lasted for three weeks. **Results:** After treatment, the MMSE, MoCA scale score and levels of A β and IL-6 were all better than those of the control group, and the results is of statistical difference ($P < 0.05$). Compared with before, MMSE, MoCA, ADL scale score and A β , IL-6 of both groups were lower ($P < 0.05$). Besides, the treatment group reduction degree of scores were larger than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Guyuan Xingnao Decoction combined with oxiracetam can significantly decrease the A β and IL-6 levels in patients with MIC and improve their cognitive function.

Key Words Guyuan Xingnao Decoction; Oxiracetam; Mild cognitive impairment; A β ; IL-6

中图分类号:R277.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.06.009

调查表明,我国 22 省的老年人轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)发病率为 26.42%^[1],Persson 认为 MCI 患者中平均每年约 15% 可转化为老年性痴呆(即阿尔茨海默病,Alzheimer's Disease, AD)^[2],而正常老年人每年只有 1% ~ 2% 转化为痴呆。MCI 是指有轻度记忆或其他认知功能损害的临床综合征,是脑正常老化向 AD 转化的过渡期^[3],它存在超过其年龄所允许范围的记忆障碍,但仍能维持功能完好,虽达不到痴呆的诊断标准^[4],但均有 AD 样的神经病理学改变^[5],严重影响

患者的生活质量。目前众多研究者的注意力正逐渐转向如何对痴呆的临床前期状态进行早期识别诊断和早期干预治疗,以期阻止痴呆的临床前期状态进展为痴呆,这正符合中医学一贯倡导的“治未病”的预防思想。本研究采用客观公认的疗效评价体系,观察中西医结合治疗 MCI 患者的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 采用中国防治认知功能障碍专家共识专家组《中国防治认知功能障碍专家共识》^[6]

的诊断标准:1)以记忆障碍为主诉,且有知情者证实;2)其他认知功能相对完好或轻度受损;3)日常生活能力不受影响;4)达不到痴呆诊断标准;5)排除其他可引起脑功能衰退的系统疾病;6)总体衰退量表(GDS)评分为2~3,临床痴呆量表(CDR)评分为0.5,记忆测查分值在年龄和教育匹配对照组1.5SD以下,且简易精神状态检查表(MMSE)至少24分或Mattis痴呆评价表(DRS)至少123分。

1.2 纳入标准 所有病例均选自我院自2013年3月至2015年3月的门诊及住院患者,符合MCI诊断标准;研究得到医院医学伦理委员会审核通过,所有患者在知情同意,签署知情同意书的情况下随机分为治疗组($n=30$ 例)与对照组($n=30$ 例)。治疗组:男20例,女10例,年龄(65.2 ± 20)岁;对照组:男19例,女11例,年龄(66.3 ± 19.5)岁。2组患者的性别、年龄、病情严重程度等方面无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

1.3 排除标准 排除患精神病以及痴呆的人群;试验过程中,受试者依从性差,影响疗效和安全性评价者。

1.4 一般资料 按上述诊断标准、纳入标准和排除标准,确定合格受试者,采用随机方法,将患者按照1:1的比例随机分配到对照组和治疗组,总数为60例。

1.5 治疗方法 在治疗基础疾病基础上分别予以单用奥拉西坦及固元醒脑汤联合奥拉西坦治疗。

1.5.1 对照组 静脉滴注奥拉西坦(倍清星,广东世信药业有限公司,生产批号:1302005),每次2~6g,1次/d,用前加入到5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250 mL中,摇匀后静脉滴注,3周1个疗程。

1.5.2 治疗组 在对照组治疗基础上,另外给予固元醒脑汤(淫羊藿10g、党参15g、茯苓12g、酸枣仁9g、丹参12g、红花9g、川芎9g、菖蒲9g),1剂/d,水煎约200 mL,早晚分服,3周1个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 神经心理学量表认知功能检测 1)临床疗效评定:以简易精神状态检查(MMSE)量表积分改变判定症状改善结果。疗效指数=(治疗后积分-治疗前积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。临床基本控制:疗效指数 $\geq 85\%$;显效:疗效指数 $\geq 50\%$, $<85\%$;有效:疗效指数 $\geq 20\%$, $<50\%$;无效:疗效指数 $\geq -20\%$, $<20\%$;恶化:疗效指数 $<-20\%$ 。治疗3周后MMSE加分4分及以上者为显著改善,加分1~3分者为改善,不变或减分2分者为无效,减分2分以上

者为加重。2)蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态检查(MMSE)量表、日常生活能力(ADL)量表治疗前后总分变化。

1.6.2 血清 $A\beta$ 与IL-6的测定 由本院实验中心采用放免法测定 $A\beta$ 水平(试剂盒购自美国Sigma公司),ELISA法测定IL-6水平(试剂盒购自上海百沃科贸有限公司),具体方法参照试剂盒说明书。

1.7 安全性观测 安全性评价分级。1级:安全,无任何不良反应。2级:比较安全,有轻度不良反应,不需任何处理可继续治疗。3级:有安全性问题,有中等程度不良反应,做处理后可继续治疗。4级:因不良反应中止本研究。

1.8 统计学分析 采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;一般情况采用描述性统计分析(最小值、最大值、均数、标准差、百分比等);2组间比较用 t 检验,非正态分布或方差不齐时采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组MMSE临床疗效比较 治疗3周后,MMSE评分治疗组30例中,显著改善19例,改善8例,无效3例,总有效率90.0%;对照组30例,显著改善14例,改善7例,无效9例,总有效率70.0%,2组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组治疗后临床疗效比较

组别	例数	显著改善	改善	无效	总有效率(%)
治疗组	30	19	8	3	90.0*
对照组	30	14	7	9	70.0

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 2组治疗前后MMSE、MoCA、ADL总分变化比较 治疗前2组MMSE、MoCA、ADL量表评分统计学无统计学意义($P>0.05$);治疗后治疗组MMSE、MoCA量表评分优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后2组MMSE、MoCA、ADL量表评分较治疗前有降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),并且治疗组降分程度高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 2组治疗后MMSE、MoCA、ADL总分变化比较

组别	治疗组($n=30$)		对照组($n=30$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MMSE	24.5 $\pm$ 0.6	28.5 $\pm$ 1.7* Δ	24.1 $\pm$ 0.4	25.9 $\pm$ 2.2 Δ
MoCA	24.4 $\pm$ 1.1	27.6 $\pm$ 1.4* Δ	24.1 $\pm$ 1.1	25.8 $\pm$ 0.8 Δ
ADL	82.9 $\pm$ 2.0	91.8 $\pm$ 1.2 Δ	82.8 $\pm$ 2.0	84.2 $\pm$ 1.7

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

2.3 血清 Aβ 与 IL-6 指标变化情况 2 组治疗后 Aβ、IL-6 均低于本组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组治疗后 Aβ、IL-6 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 Aβ 与 IL-6 指标变化情况($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	治疗组(n=30)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Aβ	203.8±26.9	146.2±17.7* [△]	208.9±27.2	193.3±25.6 [△]
IL-6	237.0±21.8	168.9±14.5* [△]	208.9±27.2	194.3±24.6 [△]

注:与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$,与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 安全性评价 治疗组中 30 例,其中 1 级 28 例,2 级 2 例,3 级 0 例,4 级 0 例,安全系数为 100%。

3 讨论

痴呆是严重且多不可逆转的认知功能损害,早期发现有认知损害但未达到痴呆的患者有重要临床意义^[7]。有许多临床研究表明出现认知功能障碍但尚未达到痴呆程度的患者比例显著高于痴呆患者,且发展为痴呆的可能性高于一般人群。因此早期识别干预和延缓其发展为痴呆已经成为临床医生所关心的一个重要问题^[8]。

β-淀粉样蛋白(β-amyloid Protein,Aβ)是由淀粉样前体蛋白(β-amyloid Precursor Protein,APP)经存在于脑膜血管或周围血小板内的蛋白酶作用水解而成,Aβ 代谢异常是 MCI 向 AD 转化的可靠生物学指标之一^[9-10]。Luterman^[11]等认为 IL-6 mRNA 与神经元内 tau 蛋白异常聚集形成纤维缠结(NFT)形成更相关。因此,降低血浆中 IL-6 水平、阻断 Aβ 的炎症级联效应,在 MCI 的早期干预治疗中应具有尤其重要的意义。

中医古籍中尚无关于 MCI 的专论,本病以神情淡漠,健忘、反应迟钝、呆笨痴傻为主要临床表现,相当于中医痴呆^[12]、呆病^[13]和健忘^[14]等范畴,是由髓海不足,神机失常所导致,与衰老密切相关。其病位在脑,基本病机是本虚标实,虚实错杂,相互作用,以致元神失用,记忆功能障碍,本虚^[15]主要责之于肾虚髓亏和气血亏虚,标实则主要责之于痰浊、血瘀、腑滞、毒邪等。肾为藏精之府,精成而脑髓生,精足则令人能力坚强,智慧灵活。金正希《尚志堂文集·见闻录》说:“人之灵机记忆皆在于脑,小儿精少脑未满,老人精虚脑渐空,故记忆皆少。脑源于肾,非明证乎。”脑为髓之海,髓为肾精所化,《灵枢·海论》中记载的脑髓不足的症状也多与肾精亏损之证有关。本研究结合临床实践基础,提出补肾填精益

髓、活血除痰化浊治疗原则,拟方固元醒脑汤,淫羊藿温肾壮阳、填精益髓,党参补中益气、生津养血和胃,茯苓利水渗湿,有健脾安神的功效,既能健脾渗湿,又可扶正祛邪,酸枣仁养肝、宁心、安神,以上三者合用,健脾补肾,宁心安神。丹参、红花活血化瘀通脉,川芎理气通滞,能引诸药通行血脉,菖蒲理气活血、豁痰醒脑开窍。诸药配伍,共奏补肾填精益髓、活血除痰化浊之功。

奥拉西坦^[16]能透过血脑屏障兴奋乙酰胆碱能通路,加速乙酰胆碱的生理循环速度,使大脑中蛋白质和核酸的合成增加,从而提高患者认知和记忆力。但在实际临床中发现单用奥拉西坦对改善 MIC 预后并不很理想,疗效也并不很确切。

本研究结果显示,治疗组固元醒脑汤联合奥拉西坦治疗 3 周后,总有效率为 90.0%,且安全性好,无不良反应,MMSE、MoCA 量表评分及 Aβ、IL-6 优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后 2 组 MMSE、MoCA、ADL 量表评分及 Aβ、IL-6 较治疗前有降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),并治疗组降分程度高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。综上所述,治疗前应评定患者的认知功能障碍类型及严重程度,制订适宜的康复治疗方

参考文献

[1]丁淑平,陈长香,赵佳,等. 22 省城乡老年人轻度认识障碍现状与对策[J]. 护理研究,2009,23(3):676-677.
[2]Persson J, Nyberg L, Lind J, et al. Structure-Function Correlates of Cognitive Decline in Aging[J]. Cereb Cortex,2006,16(7):907-915.
[3]Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review)[J]. Neurology,2001,56(9):1133-1142.
[4]Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol,2001,58(12):1985-1992.
[5]Davis HS, Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review[J]. Int J Geriatr Psychiatry,2004,19(4):313-319.
[6]中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. 中华内科杂志,2006,45(2):171-173.
[7]王冬欣,张宏伟,张宁,等. 血管性认知障碍的研究进展[J]. 山东医药,2009,41(21):109-111.
[8]徐立,林成仁,刘建勋,等. 塞路通胶囊对多发梗死性痴呆大鼠认知功能障碍的干预作用[J]. 2013,37(19):2943.
[9]李大伟,杨文明. 轻度认知障碍研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(9):848-849.

时间较短有关。在综合疗效评价和中医证候的改善上,三黄益肾颗粒明显优于西药对照组,对控制 24 h 尿蛋白定量,延缓 DN 进展有一定作用。生存质量方面,三黄益肾颗粒能有效改善中医证候和临床症状,一定程度上减少疾病的困扰,提高患者生存质量^[18]。

综上所述,益气养阴、化痰泄浊是治疗糖尿病肾病的有效治法,佐以疏风通络药物的使用,具有一定的临床意义。基于这种治法的三黄益肾颗粒能够有效改善糖尿病肾病 IV 期的患者肾功能及中医证候评分。

参考文献

- [1]中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[S]. 2010 年版. 北京:北京大学医学出版社,2011:37.
- [2]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:163-168.
- [3]吕仁和,赵进喜. 糖尿病及其并发症中西医结合诊治学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2009:182-183.
- [4]高菁,李靖,莫士安,等. 益气养阴、活血化痰散结法治疗 2 型糖尿病肾病 III、IV 期气阴两虚夹瘀型 40 例临床研究[J]. 世界中医药,2013,8(5):530-534.
- [5]庞博. 施今墨学派名老中医诊治糖尿病学术思想与经验传承研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.
- [6]庞博,傅强,赵进喜. 赵进喜辨治慢性肾功能不全经验[J]. 北京中医药,2009,28(9):678-680.
- [7]何俊余. 循因医学相关概念探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(2):274-275.
- [8]黄学民,赵进喜,张亚欣. 论糖尿病肾病疏风通络治法及其抗炎免疫损伤作用[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2012,19(1):44-46.
- [9]周玉莲. 运用施今墨药对治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 世界中医药,2014,9(5):574-576.
- [10]任芳,徐厚谦. 黄芪注射液治疗糖尿病肾病有效性及安全性的系统评价[J]. 西部中医药,2014,27(1):77-90.
- [11]方依琳,秦海风,李明,等. 黄芪对减少糖尿病肾病患者 24 h 尿蛋白排泄率的系统评价[A]. 中国中西医结合学会循证医学专业委员会[C]. 第七届中医/中西医结合循证医学方法研讨会会议材料,2013:5.
- [12]田华,胡灵卫,张玉霞,等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾脏的抗氧化应激作用及保护机制[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(6):457-459.
- [13]程玥,陈淑娴,张雪,等. 姜黄素对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用[J]. 陕西中医,2015,36(1):115-117.
- [14]熊智慧. 大黄对糖尿病肾病的临床干预效果及其分子机理研究[D]. 广州:广州中医药大学,2012.
- [15]郭禹,李岩,房卉,等. 大黄酸及大黄素诱导高糖大鼠肾小球系膜细胞的凋亡[J]. 中国组织工程研究,2013,17(44):7739-7744.
- [16]付元元,赵语. 牛蒡子苷对糖尿病微血管病变的作用机制研究进展[J]. 重庆医学,2014,43(21):2813-2815.
- [17]刘冬恋,莫正纪,马松涛,等. 牛蒡子苷对糖尿病肾病大鼠肾小球滤过屏障损伤的保护作用[J]. 华西药学期刊,2011,26(6):536-539.
- [18]周鑫. 基于中医药干预方案的糖尿病肾病生存质量研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

(2015-03-19 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 844 页)

- [10]管叶明,汪青松. 轻度认知障碍的相关生物学标记[J]. 安徽医学,2009,30(2):140-142.
- [11]Luterman JD, Haroutunian V, Yemul S, et al. Cytokine gene expression as a function of the clinical progression of Alzheimer disease dementia[J]. Arch Neurol, 2000, 57(8):1153-60.
- [12]傅仁杰. 老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)[S]. 中医杂志,1991,32(2):56-57.
- [13]周永红. 中医治疗轻度认知障碍的思路和方法[J]. 中国中医药信息杂志,2004,11(6):542-543.

- [14]老膺荣,杨志敏,汤湘江. 开展轻度认知障碍中医病因学研究的设想[J]. 上海中医药大学学报,2006,20(3):77-79.
- [15]李秋俐,王磊,解恒革,等. 非痴呆性血管性认知功能障碍患者记忆功能研究[J]. 中国医药,2013,8(3):342-344.
- [16]Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24 week, double blind, placebo controlled trial of donepezil with Alzheimer disease Donepezil Study Group[J]. Neurology, 2003, 50(1):136-145.
- [17]杨晓国,林一均,范录平. 脑卒中认知功能障碍治疗及对日常生活能力的影响[J]. 中国医刊,2011,46(4):41.

(2015-03-29 收稿 责任编辑:徐颖)