

六味地黄丸联合西药治疗轻、中度阿尔茨海默病的临床观察

张 力 李方玲 马 丽

(北京老年医院精神心理一科,北京,100095)

摘要 目的:观察六味地黄丸联合常规西药治疗轻、中度阿尔茨海默病(AD)的临床效果,初步探讨六味地黄丸治疗 AD 的机制。方法:选取 2015 年 3 月至 2016 年 8 月北京老年医院接受治疗的髓海不足、肾阴亏虚型轻、中度 AD 患者 76 例作为研究对象,随机分为对照组和联合组,每组 38 例。其中对照组患者给予盐酸多奈哌齐片治疗,联合组患者在此次基础上给予六味地黄丸。比较 2 组患者的治疗效果及治疗前后中医症状积分、简易智能状态检查表(MMSE)评分、AD 评估量表认知部分(ADAS-cog)评分、日常生活能力量表评分(ADL)变化情况。结果:联合组治疗总有效率明显高于对照组($P < 0.05$);治疗后 2 组患者的 MMSE、ADAS-cog 及 ADL 评分均明显得到改善,且治疗后联合组上述指标均明显优于对照组($P < 0.05$);治疗后对照组患者中医症状积分无明显变化($P > 0.05$),联合组则明显降低,且与对照组比较具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:六味地黄丸联合常规西药治疗轻中度 AD 效果显著,可明显改善患者的智力情况和生活能力,同时还可见显著改善患者的中医症候,值得临床推广应用。

关键词 阿尔茨海默病;肾阴亏虚;六味地黄丸;多奈哌齐

Clinical Observation on Liuwei Dihuang Pill Combined with Western Medicine in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease

Zhang Li, Li Fangling, Ma Li

(First Department of Mental Psychology, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effects of Liuwei Dihuang Pill combined with western medicine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease (AD), and to explore the mechanism of the treatment of AD with the Liuwei Dihuang pill.

Methods: A total of 76 cases of insufficient marrow and deficiency of kidney yin syndrome mild and moderate AD patients who were treated in our hospital from March 2015 to August 2016 were randomly divided into control group and combination group, with 38 cases in each group. The control group was treated with Donepezil Hydrochloride Tablets, and the combined group was given Liuwei Dihuang pill. The treatment effects and the TCM symptoms integral, Mini Mental State Examination (MMSE) score, AD cognitive assessment scale (ADAS-cog) score, ADL score (ADL) changes of 2 groups before and after treatment were compared.

Results: The total effective rate of treatment group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$); MMSE, ADAS-cog and ADL scores of 2 groups were significantly improved after treatment, and the control group were significantly better than the group ($P < 0.05$); TCM symptoms integral of control group had no significant change ($P > 0.05$), and was significantly reduced in the combination group with significant difference when compared with control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Liuwei Dihuang pills combined with conventional western medicine in the treatment of mild and moderate AD has significant efficacy, can significantly improve the intelligence and life ability of patients, but also can significantly improve the symptoms of patients, which is worthy of clinical application.

Key Words Alzheimer's disease; Kidney yin deficiency; Liuwei Dihuang Pill; Donepezil

中图分类号:R277.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.023

阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)是临床常见的发生在老年前期和老年期的一种神经系统变性病,其主要病理变化为以进行性的行为损害和认知功能障碍为特征的神经系统退行性病变,其临床症状为出失语、记忆障碍、视空间功能损害、失

认、计算力和精神行为异常、人格变化等症状^[1]。随着人口老龄化的到来,我国乃至全球 AD 患者数量及增长速度明显升高,AD 已经成为导致人类患者死亡的第 3 大原因,而且给患者及其家庭带来了沉重的负担,因此重视 AD 的治疗研究,提高其治疗效果

及其重要。由于 AD 目前发病机制尚不明确,导致西医方面主要是通过控制症状和改善认知功能入手进行治疗,缺乏可有效逆转患者认知功能损伤的药物^[2]。而通过多年的临床经验,中医药对于 AD 的治疗则已经形成了系统化且丰富的治疗方法。本院在结合现代医学和中医辨证理论的基础上,对髓海不足、肾阴亏虚型轻、中度 AD 患者应用了六味地黄丸及常规西药治疗,取得了良好的效果,现将具体结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2016 年 8 月在我院接受治疗的 76 例髓海不足、肾阴亏虚型轻、中度 AD 患者作为研究对象。将所有患者采用随机数字表法随机分为对照组和联合组,每组 38 例。其中对照组中男 17 例,女 21 例,年龄 58~87 岁,平均 (69.4 ± 6.3) 岁;受教育程度:小学及以下 15 例,中学及以上 23 例。联合组中男 19 例,女 19 例,年龄 55~86 岁,平均 (70.3 ± 5.8) 岁;受教育程度:小学及以下 20 例,中学及以上 18 例。2 组患者性别构成、年龄、受教育程度比较均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 所有患者根据美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会制定的痴呆标准确认为 AD 患者,采用 Morris 修订的临床痴呆分级表判定为轻中度痴呆患者,且参照中国痴呆临床实践指南工作组制定的《中国痴呆诊疗指南》^[3]中痴呆症候分型量表进行辨证分型为髓海不足、肾虚不足。

1.3 纳入标准 1)符合诊断标准;2)无药物过敏史;3)病情稳定,无意识障碍;4)近 3 个月内未服用过抗精神病药物者;5)患者或者家属知情同意。

1.4 排除标准 1)血管性痴呆者,因头部损伤或其他物理化学因素引起的认知功能障碍者,假性痴呆者;2)患有严重心、肝、肾等代谢疾病者;3)患有老年良性健忘症者,精神发育迟滞者以及治疗依从性差者。

1.5 脱落与剔除标准 1)受试者依从性差、自行退出者;2)发生严重不良反应等不宜继续接受试验者;3)资料不全、失访或者死亡的病例。

1.6 治疗方法 所有患者均给予盐酸多奈哌齐片(卫材中国药业有限公司,国药准字 H20050978,5 mg/片)治疗,初始是 5 mg/次,1 次/d,临睡前口服,连续服用 4 周后,增加为 10 mg/次,1 次/d,临睡前口服,继续服用 20 周。联合组患者在此基础上给予六味地黄丸(仲景宛西制药股份有限公司,国药准字

Z41022128)治疗:六味地黄丸口服,8 粒/次,3 次/d。连续治疗 24 周后评价 2 组患者治疗效果。

1.7 观察指标 观察并比较 2 组患者的治疗效果及治疗前后中医症状积分、简易智能状态检查表(MMSE)评分、AD 评估量表认知部分(ADAS-cog)评分、日常生活能力量表评分(ADL)评分变化情况。

1.8 疗效判定标准^[4] 临床控制:患者神志清楚,反应灵敏,定向健全,主要症状恢复,生活可自理,回答问题正确且能进行一般的社会活动;显效:定向基本健全,主要症状大部分恢复正常,生活可自理,回答问题基本切题,但反应一般;有效:部分症状恢复,或主要症状缓解,生活基本自理,回答问题基本切题,但反应迟钝,人格和智力仍存在障碍;无效:治疗后症状无改善,甚至病情加重。治疗总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件对本研究中记录所得的数据进行统计学分析,采用百分率表示治疗效果,组间比较进行 χ^2 检验;采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示各项观察指标评分等计量资料,同组间不同时间点比较采用配对资料 t 检验,不同组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后中医证候评分比较 对照组治疗后中医证候评分与治疗前比较无统计学意义($P > 0.05$),联合组患者则明显低于治疗前($P < 0.05$),且治疗后联合组与对照组比较有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后
对照组($n=38$)	17.2 ± 3.8	16.7 ± 3.4
联合组($n=38$)	17.4 ± 4.0	$10.1 \pm 2.7^*$
P	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

2.2 2 组治疗前后 MMSE、ADAS-cog 及 ADL 评分变化情况比较 2 组患者治疗后 MMSE 评分、ADAS-cog 评分、ADL 评分均明显改善($P < 0.05$),且治疗后联合组上述评分均明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组疗效比较 对照组临床控制者 2 例,显效者 11 例,有效者 16 例,无效者 9 例,治疗总有效率 76.3%;联合组临床控制者 4 例,显效者 13 例,有效者 17 例,无效者 4 例,治疗总有效率为 89.5%。2 组比较有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后 MMSE、ADAS-cog 及 ADL 评分变化比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	MMSE	ADAS-cog	ADL
对照组($n=38$)			
治疗前	13.1 $\pm$ 5.8	44.0 $\pm$ 13.8	42.5 $\pm$ 13.1
治疗后	15.2 $\pm$ 5.9*	41.2 $\pm$ 12.4	40.6 $\pm$ 12.3*
联合组($n=38$)			
治疗前	13.3 $\pm$ 5.4	43.7 $\pm$ 14.1	43.1 $\pm$ 13.6
治疗后	17.3 $\pm$ 6.2* Δ	38.4 $\pm$ 12.9* Δ	38.5 $\pm$ 12.7* Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 3 2 组疗效比较[例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组($n=38$)	0(0.0)	13(34.2)	16(42.1)	9(23.7)	29(76.3)
联合组($n=38$)	0(0.0)	17(44.7)	17(44.7)	4(10.5)	34(89.5)
P					<0.05

3 讨论

中医认为 AD 属于痴呆、善忘、呆病的范畴,是一种神志性疾病,病位在脑^[5]。古代医学家对导致 AD 发生的病因病机描述较多^[6-7]:1)肾精亏虚,导致脑失所养:肾为先天之本,肾藏精,脑则为髓之海,因为先天不足,或后天脏腑虚衰,或年老体衰,致使肾精亏虚,脑髓渐空,而致痴呆;2)情志不畅:思虑、郁结、疑惑、不遂、惊恐等渐致痴呆,肝气郁结,痰不能消化,积于胸中,痰浊阻窍,蒙蔽清阳,而致元神失聪。

现代医学家在此基础上有对 AD 的病因病机有了更多的认识:1)肾精亏虚,脑失所养,内生浊毒而致脑消髓减,神机失用;2)脾虚血瘀,痰瘀互结,脑窍瘀阻,脑髓失养,进而神机失用;3)年老体弱,肾精衰竭,气血不足,七情内伤,心、肝、脾、肺、肾等脏腑功能失调,致内生痰浊,不化不消,气滞血瘀而发痴呆^[8-9]。总之,多数医学家认为 AD 是一种全身疾病,和心、肝、脾、肺、肾五脏功能均密切相关,但其基本病机在于肾亏髓虚,加之痰浊、血瘀,因虚致实,虚实夹杂,共同作用导致老年痴呆的发生和发展^[10]。

基于上述众多医家对 AD 病因和病机的认识,在中医理论和辨证施治原则的基础上,多数医者采用了补肾填精、益气补血、养心健脾、行气活血、祛痰开窍等治疗方法,并且在改善患者症状、提高其认知水平方面获得了良好且可靠的效果。六味地黄丸作为传统经方也开始在 AD 的治疗中有所应用。六味地黄丸中含有熟地黄、山药、山茱萸、牡丹皮、泽泻、茯苓等药物,其中熟地黄具有益精填髓、滋阴补血之功效,可用于治疗腰膝酸软、肝肾阴虚、眩晕等症,药理学分析表明其在神经系统、心脑血管系统、免疫、

血液等系统代谢方面均有一定影响。山茱萸则具有涩精固脱、补益肝肾之功效,可用于治疗体虚欲脱、眩晕耳鸣、肾虚气喘等症,实验证明其具有增强记忆力、抗氧化、调节免疫反应等作用。山药则具有生津益肺、健脾养胃、补肾涩精之功效,可用于治疗肺虚咳喘、脾虚泄泻、肾虚遗精等症,具有抗衰老、增强机体免疫力等药理作用^[11]。泽泻则具有泄热通淋、利水渗湿之效果,可用于治疗水肿、遗精、痰饮眩晕等症,具有降压、抗炎、降血脂作用。牡丹皮则具有活血化瘀、清热凉血的功效,主治闭经痛经、湿毒发斑等,具有降压、调节免疫功能、降血糖、抗动脉硬化等作用。茯苓则均具有健脾和胃、利水渗湿、宁心安神之效,可用于治疗、泄泻、痰饮咳逆、小便不利等症,具有免疫调节、利尿、镇静及抗肿瘤的作用。方中熟地黄填精益髓,滋补肾阴,为君药;山药和山茱萸补益肝肾和脾阴,均为臣药,三要联合可共同滋补肾、肝、脾,配伍茯苓、牡丹皮和泽泻,为佐药,平其偏胜,三补三泻同起补肾阴益精髓,调和阴阳,填精养神之效果^[12-13]。因此本研究中对观察组患者在常规西药治疗基础上应用六味地黄丸治疗,结果显示,联合组治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$);治疗后 2 组患者的 MMSE、ADAS-cog 及 ADL 评分均得到改善,且治疗后联合组上述指标均明显优于对照组($P<0.05$);治疗后对照组患者中医症状积分无明显变化($P>0.05$),联合组则明显降低,且与对照组比较具有统计学意义($P<0.05$)。提示六味地黄丸联合西药在改善 AD 患者智力情况方面效果更为明显。

综上所述,六味地黄丸联合常规西药治疗轻中度 AD 效果显著,可明显改善患者的智力情况和生活能力,同时还可显著改善患者的中医症候,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 杜国亮,李虎,刘冬,等.六味地黄丸在老年痴呆症辅佐治疗中的应用及效果[J].河北医药,2015,6(37):1661-1665.
[2] 寻园,庞来祥.中医药治疗老年痴呆的研究进展[J].中国医药咨讯,2010,11(1):20-21.
[3] 刘江红. β 淀粉样蛋白致神经细胞损伤和保护因素拮抗损伤的机制及信号转导通路初步研究[D].北京:中国协和医科大学,2004.
[4] Yan JJ,Cho JY,Kim HS,et al. Protection against beta-amyloid peptide toxicity in vivo with long-term administration of ferulic acid. British Journal of Pharmacology. 2001.
[5] 张越颖.六味地黄丸对阿尔茨海默病细胞凋亡的影响[J].中国实用医药,2015,10(1):236-237.

证。现代药理发现^[16],季德胜蛇药片中含有黄酮类和甾体皂苷,可显著增加抗疱疹病毒的作用。高度白酒调制蛇药片,可使药物有效成分溶解,加强渗透性,使患部扩张的毛细血管收缩,从而促进疱液干燥、疱疹结痂,高度白酒外用有活血化瘀、舒筋通络的功效,并能促进机体新陈代谢,两者调和后直接外敷可使药效直达病所,加速疱疹结痂、愈合。

本研究中,观察组治愈率、总有效率高于对照组;通过对 2 组治疗前及治疗后 1、2、4 及 8 周后 VAS 评分,观察组治疗后 VAS 评分与对照组同一时间段比较明显降低,同时观察组在止疱、结痂、愈合时间 3 个方面亦明显优于对照组,说明季德胜蛇药片联合 TPVB 治疗带状疱疹急性期神经痛有明显抑制作用,可明显减轻患者疼痛,皮损愈合快,后遗神经痛发生率明显降低,疗效确切。

通过 TPVB 及时阻断痛觉的神经传导通路,神经痛减轻,药物直达病所,起到抗病毒抗炎止痛的作用,并且减少 PHN 的发生率,季德胜蛇药片外敷,起到保护疮面、改善局部环境、增加药物与皮肤接触时间,有利于药物吸收的效果,两者治疗手段相辅相成,临床疗效显著,达到标本兼治。本研究表明,季德胜蛇药片联合超声引导下 TPVB 能有效治疗带状疱疹神经痛,缩短带状疱疹疾病病程,并能明显减少 PHN 的发生率。

参考文献

- [1] Markley HG, Duntelman ED, Kareht S, et al. Real-world experience with once-daily gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia (PHN)[J]. Clin J Pain, 2015, 31(1): 58-65.
- [2] Tajima K, Iseki M, Inada E, et al. The effects of early nerve blocks for prevention of postherpetic neuralgia and analysis of prognostic factors

[J]. Masui, 2009, 58(2): 153-159.

- [3] Chau SW, Soo LY, Lu DV, et al. Clinical experience of pain treatment for postherpetic neuralgia in elderly patients[J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2007, 45(2): 95-101.
- [4] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2006: 7.
- [5] 张加强. 超声引导下胸椎旁神经阻滞应用现状[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(2): 11-112.
- [6] Stein AN, Britt H, Harrison C, et al. Herpes zoster burden of illness and health care resource utilisation in the Australian population aged 50 years and older[J]. Vaccine, 2009, 27(4): 520-529.
- [7] 蔡中民. 皮肤性病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 35-36.
- [8] Johnson R W, McElhaney J. Postherpetic neuralgia in the elderly[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(9): 1386-1391.
- [9] 李浪平, 顾卫东, 顾明红, 等. 带状疱疹后遗痛的临床研究[J]. 上海医学, 2014, 37(12): 1070-1075.
- [10] 曾奇生. 中药治疗带状疱疹 60 例[J]. 光明中医, 2013, 28(12): 2547-2548.
- [11] 周蓉, 严敏, 万政佐, 等. 神经刺激器引导胸椎旁间隙阻滞的麻醉效果分析[J]. 浙江医学, 2012, 34(3): 211-212.
- [12] 张洋. 胸椎旁间隙超声解剖特征与超声引导胸椎旁神经阻滞技术的临床研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(9): 69-70.
- [13] 范瑞强, 邓丙戌. 中医皮肤性病学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 54-60.
- [14] 龚旭初, 曹晓琳. 季德胜蛇药治疗带状疱疹概述[J]. 蛇志, 2016, 28(2): 209-211.
- [15] 龚敏学. 季德胜蛇药外敷治疗带状疱疹疗效观察[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2013, 15(5): 223.
- [16] 黄年平, 李学杰. 季德胜蛇药片联合超激光疼痛治疗仪治疗带状疱疹急性期神经痛临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(9): 1807-1809.

(2017-01-17 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2661 页)

- [6] 沈燕萍. 六味地黄丸和奥氮平对老年痴呆精神行为症状改善作用的比较[J]. 中医药导报, 2013, 19(12): 39-41.
- [7] 朱瑄. 六味地黄丸的药理研究新进展[J]. 中医临床研究, 2010, 2(24): 23-25.
- [8] 黄振东. 观察盐酸美金刚治疗老年帕金森病痴呆患者的临床疗效及不良反应[J]. 中国实用医药, 2014, 12(9): 136-137.
- [9] 陈静, 蒋娟莉, 袁明勇等. 六味地黄丸联合盐酸多奈哌齐治疗肾阴虚型老年痴呆症临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(1): 64-65.
- [10] 张春梅. 六味地黄丸配合治疗老年痴呆症的临床研究[J]. 中医

临床研究, 2012, 21(19): 88-88.

- [11] 苏婧, 贺海波, 石孟琼, 等. 火麻仁油对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆障碍的保护作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(12): 11-12.
- [12] 李君玲, 周恒, 林丽娜. 六味地黄丸辅佐治疗延缓老年痴呆症 40 例观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(1): 13-19.
- [13] 王红梅, 宋彩梅, 刘新民, 等. 六味地黄丸对肾虚型老年痴呆动物模型的改善作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 156-158.

(2017-10-21 收稿 责任编辑: 徐颖)