

大明汤联合多奈哌齐治疗轻中度老年性痴呆患者的临床疗效

文洁 陈根成

(广州中医药大学第三附属医院中西医结合脑病内科,广州,510360)

摘要 目的:观察大明汤联合多奈哌齐对老年性痴呆患者(AD)生活能力和认知功能的影响。方法:选取2013年1月至2017年1月广州中医药大学第三附属医院收治的AD患者60例为研究对象,按随机数字表分为对照组和观察组,每组30例。对照组给予盐酸多奈哌齐治疗;观察组在对照组基础上给予大明汤治疗,每剂煎药200 mL,分早晚2次口服,每日1剂。3个月为1个疗程,共治疗2个疗程,比较2组患者治疗前、治疗3个月、治疗6个月的简易精神状态检查(MMSE)、日常生活自理力量表(ADL)、痴呆程度量表(CDR)以及认知功能评定量表(ADAS-cog)评分,比较治疗前后2组患者的血清同型半胱氨酸(Hcy)、尿酸(UA)水平及临床疗效。结果:治疗3个月、治疗后6个月后;2组患者MMSE显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),CDR、ADL、ADAS-cog显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后6个月的MMSE明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),CDR、ADL、ADAS-cog明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组Hcy、UA水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组总有效率为77.14%,明显高于对照组的48.57%,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.668, P < 0.05$),观察组患者的生活能力、认知能力改善好于对照组。结论:大明汤联合多奈哌齐对治疗轻中度AD的疗效显著。

关键词 老年性痴呆;中医药疗法;多奈哌齐;认知功能;生活能力

Observation on Clinical Efficacy of Daming Decoction Combined with Donepezil in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease

Wen Jie, Chen Gencheng

(Encephalopathy Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510360, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Daming Decoction combined with donepezil on the living ability and cognitive function in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods:** A total of 60 patients with AD admitted to the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine from January 2013 to January 2017 were enrolled in the study. They were divided into control group and observation group by the random number table, with 30 cases in each group. The control group was treated with donepezil. On this basis, the observation group was treated with Daming Decoction. Each dose of the decoction was 200 mL, which was taken orally twice a day, and daily 1 agent. There were 3 months in 1 course of treatment, with a total of 2 courses of treatment. Scores of Mini-Mental State Examination (MMSE), Activity of Daily Living Scale (ADL), Clinical Dementia Rating (CDR) and Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Section (ADAS-cog) in the 2 groups before the treatment, at 3 months and 6 months after the treatment were compared. Levels of serum homocysteine (Hcy), uric acid (UA), and clinical efficacy between the 2 groups before and after the treatment were compared. **Results:** After 3 months and 6 months of the treatment, the MMSE was significantly increased in both groups ($P < 0.05$). The CDR, ADL and ADAS-cog were significantly decreased ($P < 0.05$). The MMSE of the observation group was significantly higher than that of the control group at 6 months after the treatment ($P < 0.05$), while the CDR, ADL and ADAS-cog were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of Hcy and UA in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 77.14%, significantly higher than that of the control group (48.57%) ($\chi^2 = 6.668, P < 0.05$). The improvement of the living ability and cognitive function of patients in the observation group was better than that in the control group. **Conclusion:** Daming Decoction combined with donepezil has significant efficacy in mild to moderate AD and is suitable for clinical promotion.

Key Words Alzheimer's disease; Traditional Chinese medicine therapy; Donepezil; Cognitive function; Living ability

中图分类号:R242;R741 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.037

基金项目:广东省教学基地临床改革项目(2017JD056)

作者简介:文洁(1981.09—),女,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合脑病内科,脑病内科,E-mail:e3nn@21cn.com

通信作者:陈根成(1962.05—),男,博士研究生,主任医师,研究方向:中医脑病,E-mail:wenjie@163.com

老年性痴呆又称为阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD),是以记忆力缺失、人格改变、认知障碍为临床特征,其中出现老年斑、丢失选择性神经元和缠结神经元纤维是AD的3大病理学特征^[1]。近年来,人口老龄化进程使AD的发病率逐年升高,仅次于癌症和心脑血管疾病,严重影响老年群体的生命质量。因此,对AD患者的治疗在当今老年医学领域中是一个急待解决的课题^[2]。AD的发病机制目前尚未十分明确,有学者认为神经细胞凋亡、蛋白质代谢失常、中枢神经递质失调为AD发病机制、也有学者认为氧自由基损伤和钙代谢紊乱也能引起AD^[3]。近年来中药提取物主要围绕清除自由基、减轻A β 的神经毒性、控制胆碱能水平、抑制神经细胞凋亡等多个病理环节展开研究,辨证施治是中医治疗的精髓,中药复方体现了整体治疗的优势^[4]。

AD患者认知能力、生活能力、社交能力均会受到不同程度的影响,给社会和个人都带来了极大负担。由于其发病机制不明确,单一西药治疗AD,疗效并不显著,因而,多途径干预是目前防治AD的主要措施^[5]。中医药治疗AD有着悠久的历史,诊疗经验丰富,其疗效确切、安全高,具有广阔的应用前景。中药凭借其多靶点、多途径的特点在治疗AD方面有着独特的优势。如果能切中病机,正确立法,合理组方,将能明显改善患者症状和体征。寻找更为有效的防治AD的中药,从而提高患者生命质量,是临床研究的主要方向^[6],大明汤为导师陈根成多年心得所成,在临床疗效明显,予以大明汤联合多哌奈齐治疗AD,疗效显著。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2017年1月广州中医药大学第三附属医院收治的60例AD患者作为研究对象,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组30例。对照组中男19例,女11例,年龄61~85岁,平均年龄(73.1 \pm 6.3)岁,病程(11.9 \pm 5.5)年,体质量指数(26.9 \pm 10.5)kg/m²,受教育 \leq 5年19例,受教育 $>$ 5年11例;观察组中男18例,女12例,年龄60~87岁,平均年龄(74.2 \pm 5.9)岁,病程(12.8 \pm 5.2)年,体质量指数(27.5 \pm 9.4)kg/m²,受教育 \leq 5年21例,受教育 $>$ 5年9例,2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

1.2 诊断标准 符合DSM-IV(美国精神病协会制订的《精神障碍诊断与统计手册》第4版)AD的诊断标准。

1.3 纳入标准 1)符合DSM-IV(美国精神病协会制订的《精神障碍诊断与统计手册》第4版)AD的诊断标准者;2)患者MMSE评分为10-26分,痴呆程度较轻;3)患者未服用其他干扰认知能力的药物;4)患者自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)文盲;2)重度痴呆患者或存在可致痴呆的其他疾病(如血管性痴呆等);3)有精神疾病史(抑郁、焦虑、谵妄);4)合并有严重心、肝、肾功能不全等疾病;5)存在干扰药物评价的其他疾病或其他药物(毒品、乙醇性药物等)使用者。

1.5 脱落与剔除标准 1)失访;2)误诊;3)患者主动撤回知情同意书;4)违反用药方案者;5)存在干扰药物评价的其他疾病或其它药物(毒品、酒精性药物等)使用者。

1.6 治疗方法 对照组给予盐酸多奈哌齐治疗,睡前口服,5 mg/d;观察组在对照组基础上给予中药大明汤。大明汤组方由熟地黄30 g、山药30 g、山茱萸15 g、当归10 g、黄芪45 g、枸杞子15 g、茯苓30 g、制远志15 g、鹿角胶12 g、煨苦杏仁10 g、紫河车15 g、炙甘草10 g、白术15 g、肉桂5 g、蒸陈皮10 g、盐杜仲20 g、盐巴戟天15 g。每剂煎药200 mL,分早晚2次口服,每日1剂。3个月为1个疗程,2组患者均治疗2个疗程。

1.7 观察指标 在治疗前、治疗3个月、治疗6个月后分别采用进行简易精神状态检查(MMSE)^[7]、日常生活自理能力量表(ADL)^[8]、痴呆程度量表(CDR)^[9]及认知功能评定量表(ADAS-cog)^[10]评估2组患者。MMSE从记忆力、定向力、计算力、语言表达、注意力、读写能力等因子进行评定,分值越低,痴呆越严重;痴呆程度量表(CDR)从定向力、记忆力、判断力、社交能力、家庭生活与兴趣爱好、独立生活能力等方面来评估,得分越高,病情越严重;日常生活自理能力量表(ADL)包括进食、修饰、洗澡、大小便控制、穿衣、行走能力等10项内容,分值越高,日常生活能力越差。认知功能评定量表(ADAS-cog)包括单词回忆、结构性练习、命令、指令意向性练习等12项内容,得分越低则认知能力越好。

治疗前后分别于2组患者空腹时采集静脉血4 mL,4 000 r/min,离心10 min,取上清液保存,采用比色法测定血清同型半胱氨酸(Hcy)水平,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定血清尿酸(UA)水平(英国Randox公司)。

1.8 疗效判定标准 根据阿尔茨海默病行为评定量表(BEHAVE-AD)进行疗效评定^[3]。基本控制:

治疗后 BEHAVE-AD 评分减少 75%~100%;显著进步:治疗后 BEHAVE-AD 评分减少 50%~74%;进步:治疗后 BEHAVE-AD 评分减少 25%~49%;无变化:治疗后 BEHAVE-AD 评分减少小于 25%。治疗有效率=(基本控制例数+显著进步例数+进步例数)/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较行配对 *t* 检验,组间比较用成组 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后 MMSE 和 CDR 评分比较 治疗后 3 个月、6 个月后,观察组和对照组的 MMSE 评分明显升高,CDR 评分明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗 6 个月后,MMSE 显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),CDR 显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后 MMSE 和 CDR 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	MMSE 评分	CDR 评分
对照组 ($n = 30$)		
治疗前	17.8 ± 4.6	1.90 ± 0.28
治疗后 3 个月	20.6 ± 4.9*	1.25 ± 0.30*
治疗后 6 个月	23.5 ± 5.4*	1.00 ± 0.24*
观察组 $n = 30$		
治疗前	18.0 ± 5.0	1.88 ± 0.29
治疗后 3 个月	22.1 ± 4.9*	1.08 ± 0.23*
治疗后 6 个月	29.1 ± 5.9* [△]	0.76 ± 0.18* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时间比较,[△] $P < 0.05$

2.2 2 组患者治疗前后 ADL、ADAS-cog 量表评分比较 与治疗前比较,观察组和对照组治疗后 3 个月、治疗后 6 个月的 ADL、ADAS-cog 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 6 个月的 ADL、ADAS-cog 明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

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

组别	ADL 评分	ADAS-cog 评分
对照组 ($n = 30$)		
治疗前	51.6 ± 6.3	47.13 ± 7.15
治疗后 3 个月	48.3 ± 5.8*	40.45 ± 5.88*
治疗后 6 个月	45.1 ± 5.9*	35.21 ± 6.23*
观察组 $n = 30$		
治疗前	51.8 ± 3.5	46.45 ± 8.16
治疗后 3 个月	46.4 ± 3.4*	37.24 ± 5.78*
治疗后 6 个月	38.2 ± 3.8* [△]	30.65 ± 5.51* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时间比较,[△] $P < 0.05$

2.3 2 组患者治疗前后 Hcy、UA 水平比较 治疗后,2 组患者的 Hcy、UA 水平均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组 Hcy、UA 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后 Hcy、UA 水平比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	Hcy	UA
对照组 ($n = 30$)		
治疗前	23.65 ± 3.55	372.14 ± 66.33
治疗后 3 个月	20.33 ± 3.68*	341.21 ± 55.45*
治疗后 6 个月	17.66 ± 2.65*	322.45 ± 48.13*
观察组 $n = 30$		
治疗前	22.37 ± 3.84	375.61 ± 62.65
治疗后 3 个月	18.55 ± 2.68*	335.25 ± 61.55*
治疗后 6 个月	12.12 ± 2.15* [△]	290.46 ± 67.16* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时间比较,[△] $P < 0.05$

2.4 2 组患者临床疗效比较 治疗后,观察组治疗有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.668, P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者临床疗效比较

组别	基本控制 (例)	显著进步 (例)	进步 (例)	无变化 (例)	治疗有效率 (%)
对照组 ($n = 30$)	11	9	3	7	76.7
观察组 ($n = 30$)	15	7	6	2	93.3*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

AD 是一种以近期记忆减退为首发症状,逐渐累及记忆、理解、思维等多种形式的认知功能,是引起 AD 的主要原因。AD 在老年人中发病率较高。目前在老年人群中,严重影响老年群体的身体健康和生命质量,是继脑血管疾病和癌症后导致老年人死亡的第 3 大病因^[11]。中医认为 AD 主要以本虚为主,肾虚精损、心脾两虚为其临床表现。AD 与五脏相关,命门之火衰退,五脏清阳之气不展,五脏所藏诸神伤则痴呆徐至。治疗痴呆宜温养命门,温养五脏。使命门之火温五脏之阳,补五脏之阴,脏腑功能协调,阴阳平衡,神有所藏^[12]。AD 患者使用的复方组成药物,最高使用频次为补益药、活血化瘀药、其次为祛痰止咳药、开窍药以及安神药等。中医学者认为此病属本虚标实,患者气血不畅,痰瘀阻结,生髓通脑,心神不稳,因肾藏精。因此中医治疗 AD 多以益气补精为主,辅以祛瘀活血、去痰解结之药^[13]。

研究发现,胆碱能系统是正常人较重要的和记忆功能有关的神经递质系统,AD 患者脑内的 β -淀粉样蛋白沉积中包括乙酰胆碱酯酶,这使脑内的乙酰

胆碱水平降低,是造成脑皮层胆碱能神经元系统紊乱的主要原因,也是引起人记忆障碍以及其他认知障碍的原因之一。且胆碱能系统功能的衰退会使患者出现一些行为改变和精神不稳定症状,因此胆碱酯酶抑制剂能够提高乙酰胆碱水平,进而改善胆碱能系统功能^[14]。

中药具有多靶点、多层次、多途径治疗 AD 的效应,且不良反应小。肉桂能降低血糖,抗焦虑,促进神经修复,预防心脑血管病的作用。附子为百药长,通行诸经引用药。远志“利九窍,益智慧,耳目聪明,不忘,强志,倍力”。熟地黄“滋阴补血,益精填髓”,紫河车“补气,养血,益精”,鹿角胶“补血,益精”,当归养血和血,补血调经,活血止痛;黄芪为补气利药,具有健脾补肾之功效^[15]。其中黄芪提取物能够改变血流动力学并改善血液流变学,具有抗脑缺血,抗氧化损伤的作用。苦杏仁主治有治疗失语降气止咳平喘,胸满痰多,血虚津枯,润肠通便;制远志具有安神益智、祛痰、消肿的功效;鹿角胶具有滋补肝肾,添精止血的功效;紫河车有补肾益精,益气养血之功;炙甘草具有补脾和胃、益气复脉功效;白术具有健脾益气,燥湿利水的功效;盐杜仲具补肝肾及强筋骨之力。盐巴戟天具强健筋骨、补肾壮阳之力^[16]。枸杞子“补精气诸不足,易颜色,变白,明目安神”,枸杞子有不同程度改善实验性记忆障碍或增加老年人记忆能力作用,相关研究证实枸杞子中的多糖提高网状内皮系统的吞噬能力,其乙醇提取物能提高 SOD 活力,提示枸杞子能促进恢复学习认知能力,促进清除体内自由基^[17]。

相关研究表明血清 Hcy 不仅能增加脑梗死、动脉粥样硬化等的发生风险,还会阻碍脑血管循环,当血清中 Hcy 过高时可诱导脑血管病变导致 AD 发生,并参与 AD 发生的病理变化^[18]。血清高水平 UA 可导致认知障碍,研究表明 UA 水平偏高或偏低对认知功能均有一定的影响^[19],本研究结果显示大明汤联合多奈哌齐共同治疗能显著降低血清 Hcy、UA 水平,且能显著改善患者认知和行为功能,具有更好的临床疗效。因此,采用中药组方大明汤联合多奈哌齐共同治疗 AD 患者,有着中西医结合用药的优势,对患者认知和行为功能、能力改善效果良好,并且可以取长补短,发挥中西医结合用药的优势。

参考文献

[1]董贤慧,柴锡庆.阿尔茨海默病发病机制研究进展[J].中国老年学杂志,2014,34(20):5906-5912.
[2]陈庆华,张凤强,李立新,等.阿尔茨海默病发病机制和诊断技术

研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(1):108-110.
[3]凌迎春,周月琴,段迪,等.中枢神经特异蛋白对检测老年性痴呆的临床价值[J].检验医学,2017,32(11):1021-1023.
[4]刘江华,李龙.回阳九针+中药通窍活血汤加减治疗老年性痴呆精神行为症状的效果分析[J].临床医药文献(连续型电子期刊),2017,4(87):17208.
[5]张静,曹艳飞,李文丽.乙酰胆碱酯酶抑制剂类药物联合盐酸美金刚治疗老年痴呆的效果分析[J].实用临床医药杂志,2016,20(21):136-138.
[6]郝二伟,邓家刚,侯小涛,等.复方益智颗粒治疗老年性痴呆有效成分的文献研究[J].世界中医药,2016,11(11):2209-2212.
[7]Fiorenzato E, Weis L, Falup-Pecurariu C, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy[J]. J Neural Transm (Vienna), 2016, 123(12):1435-1442.
[8]Lima-Silva TB, Bahia VS, Carvalho VA, et al. Direct and indirect assessments of activities of daily living in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer disease[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2015, 28(1):19-26.
[9]朱文梅,赖晓晖,袁光固. Mattis 痴呆程度量表在血管性痴呆和 Alzheimer 病中的应用[J].华西医学,2002,17(4):498-499.
[10]Balsis S, Unger AA, Bengtson JF, et al. Gaining precision on the Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive: a comparison of item response theory-based scores and total scores[J]. Alzheimers Dement, 2012, 8(4):288-294.
[11]邵璟.早期家庭护理干预对老年痴呆患者轻度认知功能障碍的影响[J].实用医学杂志,2012,28(21):3654-3656.
[12]李芳,唐鹏,王赫.老年性痴呆的中药治疗及施护[J].中医学报,2002,30(2):11.
[13]黄玉环,刘慧,洪芬芳,等.中药治疗阿尔茨海默病的实验研究进展[J].南昌大学学报:医学版,2019,59(1):100-104,106.
[14]朱黎,成旭东,安燕芳,等.3 种胆碱酯酶抑制剂与复方海蛇胶囊单用或联用治疗阿尔茨海默病的效果比较[J].中国药房,2016,27(26):3681-3683,3684.
[15]张为,胡才友,吕渊,等.复方丹参片联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效研究[J].中国现代医学杂志,2018,28(25):37-40.
[16]孙政华,邵晶,郭玫.黄芪化学成分及药理作用研究进展[J].中医临床研究,2015,7(25):22-25.
[17]孙阔,储夏静,刘影,等.绿茶提取物、枸杞子与番茄红素混合物抗氧化作用实验研究[J].哈尔滨医科大学学报,2017,51(5):409-412.
[18]梁若冰,雷晶,张小宁.帕金森病患者合并认知功能障碍与血清 Aβ₁₋₄₂、胱抑素 C、尿酸水平的关系[J].神经损伤与功能重建,2016,11(2):131-134.
[19]王楠,何远宏,潘双杰.阿尔茨海默病患者认知功能及血清铜、同型半胱氨酸、尿酸水平、tau 和 Aβ₁₋₄₂ 蛋白的检测[J].郑州大学学报:医学版,2015,50(3):407-409.