

● 临床论著 ●

肾脑复元汤治疗阿尔茨海默病40例临床观察

尹美美¹, 胡国恒², 刘侃², 盛望²

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙, 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙, 410007)

[摘要] 目的: 观察肾脑复元汤治疗阿尔茨海默病肾虚血瘀证的临床疗效及安全性。方法: 将80例阿尔茨海默病肾虚血瘀证患者随机分为治疗组和对照组各40例, 对照组予盐酸多奈哌齐片治疗, 治疗组在对照组治疗的基础上加用肾脑复元汤治疗, 治疗周期为8周, 比较2组患者治疗前后简易智能状态量表(MMSE)、AD评定量表认知部分(ADAS-Cog)、日常生活能力量表(ADL)评分及综合疗效。结果: 总有效率治疗组为80.0%, 对照组为67.5%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组MMSE、ADAS-Cog、ADL评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 肾脑复元汤治疗阿尔茨海默病肾虚血瘀证有较好的临床疗效。

[关键词] 阿尔茨海默病; 肾虚血瘀证; 中西医结合疗法; 肾脑复元汤

[中图分类号] R277.791⁺.6 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.09.001

Clinical efficacy of Shennao Fuyuan decoction in treatment of Alzheimer's disease: An analysis of 40 cases

YIN Mei-mei¹, HU Guo-heng², LIU Kan², SHENG Wang²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China)

Abstract: Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of Shennao Fuyuan decoction in the treatment of Alzheimer's disease (AD) with syndrome of kidney deficiency and blood stasis. Methods: A total of 80 AD patients with syndrome of kidney deficiency and blood stasis were equally and randomly divided into treatment group and control group. The control group was given donepezil hydrochloride tablets, while the treatment group was given Shennao Fuyuan decoction in addition to the treatment for the control group. The course of treatment was 8 weeks for both groups. The following indices were compared between the two groups: Mini-Mental State Examination (MMSE) score, Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale (ADAS-Cog) score, and Activities of Daily Living Scale (ADL) score before and after treatment, as well as overall response rate after treatment. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group (80.0% vs 67.5%, $P < 0.05$). After treatment, both groups showed significant improvements in MMSE score, ADAS-Cog score, and ADL score ($P < 0.05$), and there were significant differences in these indices between the two groups ($P < 0.05$). Conclusion: Shennao Fuyuan decoction has good clinical efficacy in the treatment of AD with syndrome of kidney deficiency and blood stasis.

Key words: Alzheimer's disease; syndrome of kidney deficiency and blood stasis; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; Shennao Fuyuan decoction

阿尔茨海默病 (Alzheimer Disease, AD) 是老年人最常见的痴呆, 临床上常表现为记忆减退、失语、失用、失认、视空间能力损害、抽象思维和计算能力

损害、人格和行为改变等^[1]。经调查显示, 在我国65岁以上人群中AD发病率约为3%~7%, 与西方发达国家(4%~8%)相差不多, 以女性偏多, 其发

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81573941)

第一作者: 尹美美, 女, 2015级硕士研究生, 研究方向: 心脑血管疾病的防治研究

通讯作者: 胡国恒, 男, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 心脑血管疾病的防治研究, E-mail: hugh9198@163.com

病率仅低于心脑血管疾病和恶性肿瘤而位居老年人常发疾病第3位,并随着年龄增长而增加。有统计认为,85岁以上的老年人中,大约每3~4人中就有1人患有AD,而到2050年,全球范围内的AD患者将达1.5亿。AD因其严重的认知及行为损害,无论是在患者的心身健康、生活质量方面还是家庭、社会经济负担方面都造成了巨大的影响,引起了人们的广泛关注。而AD发病的病因病机比较复杂,当前西医关于此方面研究尚未完全明确,亦未找到根治之法,故而从中医中寻求新的突破已经成为近年来的研究热点。本研究认为AD以肾虚血瘀证为多见,笔者采用肾脑复元汤治疗AD肾虚血瘀证40例,取得较好疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取湖南中医药大学第一附属医院2015年9月至2017年12月脑病一科门诊及住院患者80例,随机分为2组各40例。治疗组中,男21例,女19例;年龄60~83岁,平均 (69.51 ± 5.36) 岁;病程1~6.1年,平均 (3.05 ± 1.08) 年;受教育时间0~9年,平均 (3.71 ± 1.19) 年。对照组中,男19例,女21例;年龄60~84岁,平均 (69.83 ± 4.79) 岁;病程0.7~7.5年,平均 (3.81 ± 0.78) 年;受教育时间0~9年,平均 (3.68 ± 1.55) 年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 采用《美国精神障碍诊断与统计手册》修订第四版(DSM-IV-R)及美国神经病学、语言障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病学会工作组制定的AD诊断标准^[2]。(1)临床症状及检查结果确认痴呆,并采用简易智能状态量表检查(MMSE)、Blessed行为量表或其他精神心理测试进一步确认;(2)具有2种或2种以上的认知功能缺损;(3)进行性加重的记忆力障碍和其他认知功能障碍;(4)无明显意识障碍;(5)患病年龄多>60岁;(6)排除导致进行性记忆和认知功能缺损的全身性疾病或神经系统其他疾病;(7)脑电图未提示特异性改变,颅脑CT及MRI提示弥散性皮质萎缩。

1.2.2 中医诊断标准 采用1990年中华全国中医学会老年医学学会及中华全国中医学会内科学会修订的“老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准讨论稿”中的标准^[3],辨证属肾虚血瘀者。(1)主

症:呆傻愚笨,失认失算,记忆减退;(2)次症:神情淡漠或烦躁,行为异常,性格孤僻,词不达意,腰膝酸软,齿枯发焦,头部刺痛难愈;(3)舌脉:舌暗瘦,或有瘀斑,苔薄白,脉沉细或沉涩。

1.3 纳入标准 (1)符合AD中医及西医诊断标准;(2)年龄60~85岁,性别不限;(3)入组前未使用过治疗本病的任何药物;(4)患者或家属已知该研究风险,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)不符合AD诊断标准;(2)AD晚期;(3)合并严重心、肝、肾和造血功能等全身性原发性疾病或抑郁症、老年精神病等其他精神疾患;(4)对观察药物过敏。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予口服盐酸多奈哌齐片治疗。盐酸多奈哌齐片(卫材中国药业有限公司生产,批准文号:国药准字H20020978),前4周为每次5mg,每天1次,4周后改为每次10mg,每天1次。

2.2 治疗组 在对照组的基础上,加用肾脑复元汤治疗。处方:熟地黄10g,山茱萸10g,淮山药15g,丹皮10g,黄芪30g,红景天20g,归尾10g,赤芍10g,地龙10g。每天1剂,水煎分2次服。由湖南中医药大学第一附属医院药剂中心煎制。

2组均以4周为1个疗程,治疗2个疗程后统计疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标 2组治疗前后均采用MMSE^[4]、AD评定量表认知部分(ADAS-Cog)^[5]和日常生活能力量表(ADL)^[6]进行评分。治疗前后均进行三大常规,肝、肾功能,电解质,心肌酶及心电图等检查,并记录有无不良反应。

3.2 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]进行评定。疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。痊愈:疗效指数 $\geq 85\%$,主症基本恢复,记忆认知功能改善,意识较清楚,定向可,对答切题,生活自理;显效:疗效指数 $\geq 50\%$ 、但 $< 85\%$,主症大部分恢复,记忆认知功能基本得到改善,定向基本正确,问答基本切题,反应一般,生活可自理;有效:疗效指数 $\geq 25\%$ 、但 $< 50\%$,主症部分恢复或有所减轻,记忆认知功能稍改善,问答尚可,但反应较迟钝,生活基本自理;无效:疗效指数 $< 20\%$,主症无改善或者病情加重。

3.3 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件分析数据,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表

示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验,等级资料采用有序变量的两独立样本比较的秩和检验,以 $P < 0.05$ 表示其差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组综合疗效比较 总有效率治疗组为80.0%,对照组为67.5%,组间比较,差异有统计学意义。(见表1)

表1 2组综合疗效比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	40	0(0.0)	14(35.0)	18(45.0)	8(20.0)	32(80.0) ^a
对照组	40	0(0.0)	12(30.0)	15(37.5)	13(32.5)	27(67.5)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组MMSE、ADAS - cog、ADL评分比较 2组各项评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义。(见表2)

表2 2组MMSE、ADAS - Cog、ADL评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	时间	MMSE	ADAS - Cog	ADL
治疗组	40	治疗前	14.93 $\pm$ 5.22	20.6 $\pm$ 7.87	25.91 $\pm$ 9.74
		治疗后	19.85 $\pm$ 5.28 ^{ab}	9.56 $\pm$ 8.35 ^{ab}	7.53 $\pm$ 8.79 ^{ab}
对照组	40	治疗前	14.89 $\pm$ 5.14	20.30 $\pm$ 8.72	25.85 $\pm$ 9.89
		治疗后	18.06 $\pm$ 5.35 ^a	17.94 $\pm$ 7.21 ^a	16.87 $\pm$ 7.47 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.5 安全性评价 在观察期间,对照组中有6例,治疗组中有2例出现腹胀、腹泻及胃脘部不适,经处理后,上述症状均有缓解或者基本消失。对治疗均未造成影响。所有患者治疗后各种常规生化指标及心电图均无明显改变。

4 讨论

AD作为一种渐进性损害的神经系统变性疾病,以认知功能障碍为主要临床表现,是老年性痴呆的常见类型。目前关于AD的研究尚不多,有研究认为临床上AD的主要病理改变为老年斑、神经元纤维缠结、颗粒细胞变性及 β -淀粉样肽沉淀^[8],其发病主要与年龄、性别、遗传、学历、饮食、吸烟、雌激素水平、糖尿病、高血脂、高同型半胱氨酸、血管因素等有关。对于AD的发病机制,目前则出现了多种学说,其中以 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)瀑布学说和tau蛋白学说影响最为广泛。另外,还有学者提出了神经血管、细胞周期调节蛋白障碍、氧化应激、炎性机制和线粒体功能障碍等多种假说^[1]。临床试验研究已证实,胆碱酯酶抑制剂

的代表药物多奈哌齐,能有效地增加受体部位的乙酰胆碱含量,对轻、中度AD患者的认知功能、总体印象和日常生活能力均有改善作用^[9],并且已被2010年《中国痴呆诊疗指南》作为A级推荐应用于临床,但其疗效有随治疗时间的延长而递减的趋势。由此可见,目前临床上治疗AD的医药均未能针对病因治疗,只能适当延缓疾病的进展和改善部分症状,对已经损害的神经无法进行逆转和修复^[10]。近年来,研究发现很多中药的活性成分对于治疗AD具有良好的疗效^[11],因此,从中医入手治疗AD逐渐受到人们的重视。

AD属于中医学“痴呆”“呆证”等范畴。“脑为元神之府”,故中医学认为其病位主要在脑。管子曰:“肾生脑”,《灵枢·经脉》载“人始生,先成精,精成而脑髓生”,由此可知脑与肾联系密切,肾精是生成脑髓的物质基础,《素问·逆调论》载“肾不生,则髓不能满”,而AD多发于老年人,年老则肾精日涸,髓海逐渐空虚,元神失养、灵机失常而渐成痴呆,故认为本病以肾虚为本;肾精不足则气血乏源,气虚则无力推动血液,血行不畅则瘀血生成,瘀入阻脑络,脑气及脏气不相顺接,神机失用,使痴呆加重,故本病以瘀血为标。综上所述,肾精不足、瘀血内阻、脑髓空虚是AD的主要病因病机,治疗应以标本兼顾、益肾填髓、活血化瘀为法,胡国恒教授根据长期的临床经验,以及“从肾治脑、肾脑同治”理论而拟定的肾脑复元汤正中其法,在临床上屡获良效。肾脑复原汤方中熟地黄补血滋阴、填精益髓,黄芪大补脾胃之元气,使气行则血行,二者合为君药;淮山药健脾益气养阴,山茱萸补益肝肾填髓,并能固涩肾精,助熟地黄益肾生髓,为臣药;丹皮、赤芍活血化瘀兼凉血,制温涩之山茱萸,红景天、归尾活血化瘀通络,兼能益气养血,使瘀去而血不伤,为佐药;地龙为虫体,善于走络而行气血,能引药入经,为使药。全方合用,使精旺则气生,气旺则血行,瘀去而不伤正,共奏益肾填髓、活血通络之功。

本临床观察结果显示,2组临床疗效、MMSE、ADAS - Cog、ADL评分比较,差异均有统计学意义,说明肾脑复元汤能显著提高AD肾虚血瘀证患者的临床疗效,改善其智能,提高其日常生活自理能力,且安全有效,可广泛应用于临床,为临床上AD治疗提供了一种新思路,具有一定的推广意义。

五脏温阳化瘀汤治疗 肾虚血瘀型老年性痴呆 30 例临床研究

陈 炜¹, 吴 林², 胡跃强¹, 邓 燕², 蒋凌飞², 杨惠丹², 唐 农¹

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023;

2. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530023)

[摘要] 目的: 观察五脏温阳化瘀汤治疗肾虚血瘀型老年性痴呆(AD)的临床疗效。方法: 将 60 例 AD 患者随机分为 2 组各 30 例。2 组均给予基础治疗, 对照组在此基础上给予盐酸多奈哌齐片治疗, 治疗组在对照组治疗的基础上加服五脏温阳化瘀汤颗粒剂治疗。观察 2 组的综合疗效及治疗前后简易精神状态检查量表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)评分。结果: 总有效率治疗组为 86.67%, 对照组为 73.33%, 组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组 MMSE、ADL 评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 五脏温阳化瘀汤治疗老年性痴呆疗效确切。

[关键词] 老年性痴呆; 肾虚血瘀型; 中西医结合疗法; 五脏温阳化瘀汤

[中图分类号] R277.791⁺.6 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.09.002

Clinical efficacy of Wuzang Wenyang Huayu decoction in treatment of Alzheimer's disease with syndrome of kidney deficiency and blood stasis: An analysis of 30 cases

CHEN Wei¹, WU Lin², HU Yue-qiang¹, DENG Yan², JIANG Ling-fei², YANG Hui-Dan², TANG Nong¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China;

2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Objective: To investigate the clinical efficacy of Wuzang Wenyang Huayu decoction in the treatment of Alzheimer's disease (AD) with syndrome of kidney deficiency and blood stasis. Methods: A total of 60 AD patients were equally and randomly divided into treatment group and control group. The control group was given basic treatment and donepezil hydrochloride tablets, while the treatment group was given Wuzang Wenyang Huayu decoction in addition to the treatment for the control group. The following indices were compared between the two groups: Mini-Mental State Examination (MMSE) score and Activities of Daily Living Scale (ADL) score before and after treatment,

参考文献

- [1] 吴江, 贾建平. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 364-369.
- [2] Dubois B, Fledman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 614-629.
- [3] 中华全国中医学会老年医学会和内科学会. 老年痴呆的诊断、辨证分型及疗效评定标准讨论稿[J]. 中医杂志, 1991(2): 56.
- [4] 阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家小组. 阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家共识[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2016, 3(1): 1-11.
- [5] Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease [J]. Am J Psychiatry, 1984, 141(11): 1356-1364.
- [6] 张丽丽. 美金刚与多奈哌齐治疗阿尔茨海默病临床疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(6): 103-104.
- [7] 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: 91-99.
- [8] 中华医学会. 维生素矿物质补充剂在防治阿尔茨海默病中的临床应用: 专家共识[J]. 中华临床营养杂志, 2013, 21(2): 124-127.
- [9] 陆卉, 刘帅, 刘淑玲, 等. 国产与进口多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病的疗效比较[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(1): 47-50.
- [10] 李祥鹏, 姚文, 赵杉杉, 等. 阿尔茨海默症治疗药物的研究进展[J]. 齐鲁药事, 2011, 30(8): 475-477, 480.
- [11] 孟烨, 张庆林. 防治阿尔茨海默病的中药活性成分研究进展[J]. 生物技术通讯, 2015, 26(4): 587-590.

(收稿日期: 2018-03-12)

基金项目: 广西壮族自治区中医药民族医药传承创新专项课题(编号: GZLC16-10)

第一作者: 陈炜, 男, 讲师, 研究方向: 脑血管疾病的中西医防治

通讯作者: 唐农, 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 脑血管疾病的中西医防治, E-mail: 564027542@qq.com