

益智聪脑颗粒联合多奈哌齐片治疗老年痴呆临床研究*

Clinical Research on Yizhi Congnao Granule Combined with Donepezil Hydrochloride Tablets in Treating Senile Dementia

邵静 Shao Jing¹, 曹淑丽 Cao Shuli²

1. 河南中医学院第一附属医院, 河南 郑州 450000

The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

2. 沈阳军区总医院, 辽宁 沈阳 110016

The General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang Liaoning China 110016

摘要:目的:探讨益智聪脑颗粒联合盐酸多奈哌齐片对老年痴呆患者认知功能和行为能力的改善作用及其安全性。方法:将60例老年痴呆患者随机分为对照组22例和治疗组38例,对照组口服盐酸多奈哌齐片,每晚睡前服用5 mg,连续服用4周后改为10 mg,继续服12周;治疗组在对照组治疗基础上加用益智聪脑颗粒,每日1剂,温开水冲服,分2次服用,连服16周。服药期间停用有关其他抗痴呆和促智药。两组分别在治疗前和治疗16周后进行简易精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、日常生活活动能力量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)和临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)评分。并进行两组患者治疗后中医证候疗效比较。结果:对照组治疗后MMSE评分为(19.0±4.8)分,ADL评分为(31.2±10.3)分,治疗组MMSE评分为(21.8±3.5)分,ADL评分为(26.8±10.8)分,与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组CDR评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:益智聪脑颗粒联合多奈哌齐片可以显著改善老年痴呆患者的总体功能、认知障碍及日常生活能力,疗效优于单纯服用西药组。

文献引用:邵静,曹淑丽.益智聪脑颗粒联合多奈哌齐片治疗老年痴呆临床研究[J].中医学报,2013,28(10):1558-1560.

Abstract: Objective: To explore the improvement effect of cognitive function and behavior and safety of Yizhi congnao Granule combined with Donepezil Hydrochloride Tablets in treating senile dementia. Methods: 60 patients with senile dementia were randomly divided into two groups, the control group of 22 cases and the treatment group of 38 cases. The control group was given oral Donepezil Hydrochloride Tablets, taking 5 mg before sleep every night, then changing to 10 mg after continuous administration for four weeks, and continuous administration for 12 weeks. The treatment group was additionally given Yizhi Congnao Granule on the basis of the control group, daily 1 agent, dissolving with boiled warm water, continuous taking medicine for 16 weeks. Stopped taking other anti-senile dementia drug and nootropic drugs during taking medication. Before treatment and 16 weeks after treatment, patients of the two groups were scored by mini-mental state examination (MMSE), activity of daily living scale (ADL) and clinical dementia rating (CDR). Results: After treatment, MMSE score and ADL score of the control group were (19±4.8) and (31.2±10.3) respectively, and MMSE score and ADL score of the treatment group were (21.8±3.5) and (26.8±10.8) respectively, and the comparisons of the two groups showed that the differences both were statistically significant ($P<0.05$). Comparison of CDR score of the two groups showed that the difference was no statistical significance ($P>0.05$). Conclusion: Yizhi Congnao Granule combined with Donepezil Hydrochloride Tablets can effectively improve the overall function, cognitive impairment and daily life ability of senile dementia patients, and the curative effect is superior to pure western medicine group.

Reference citation: Shao Jing, Cao Shuli. Clinical Research on Yizhi Congnao Granule Combined with Donepezil Hydrochloride Tablets in Treating Senile Dementia [J]. China Journal of Chinese Medicine, 2013, 28(10): 1558-1560.

关键词:老年痴呆;益智聪脑颗粒;多奈哌齐片;阿尔茨海默病;血管性痴呆

Key words: senile dementia; yizhi congnao granule; donepezil hydrochloride tablets; alzheimer's disease; vascular dementia

中图分类号 CLC number: R259.491.6 文献标志码 Document code: A 文章编号 Article ID: 1674-8999(2013)10-1558-03

老年痴呆是一组慢性进行性精神衰退性疾病,可分为阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆(vascular dementia, VaD)以及二者并存的混合性痴呆。随着我国人均寿命的不断增高,人口老龄化日益加重,老年痴呆的发病率也

逐年上升,中国2005年有痴呆患者598万例,到2020年将达1 020万例,到2040年将至2 250万例,我国将成为AD第一大国。由于老年痴呆严重威胁着老年人的身心健康和生活质量,给家庭和社会造成了极大的负担,因此加强对老年痴呆的研究,并寻求治疗老年痴呆更为有效的药物和方法,有着极其重要的医学和社会意义,已成为医药领域研究的热点。

中医学对该病早有认识,相当于“痴证”“癡证”“呆病”

* 基金项目:国家中医药管理局科技专项课题(编号:06-07LP30)

“类中”等病证。综合古今医家对老年痴呆病因病机的认识，老年痴呆的发病以脾肾亏虚为本，并涉及心、肺、肝三脏，因此治疗注重以健脾补肾填精充髓为治则。

胆碱酯酶抑制剂(ACHEI)是治疗老年痴呆的一线药物。目前使用最多的是盐酸多奈哌齐，但由于许多患者难以耐受胆碱酯酶抑制剂这类药物^[1]，中医学对该病有着独特的理论认识和丰富的治疗方法。笔者采用益智聪脑颗粒联合盐酸多奈哌齐治疗脾肾两虚证老年痴呆患者，取得了较好的疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

60例病例均为2009年4月至2010年4月在河南中医学院第一附属医院老年病科住院及门诊就诊患者，包括AD 38例，VaD 22例；男40例，女20例；年龄60~91岁。采用随机数字表法分成两组，治疗组38例，男22例，女16例；年龄为(74.0±15.8)岁；MMSE评分为(16.2±6.9)分；ADL评分为(35.6±13.3)分；CDR评分为(1.9±0.9)分。对照组22例，男18例，女4例；年龄为(74.0±14.8)岁；MMSE评分为(16.7±5.4)分；ADL评分为(35.4±13.5)分；CDR评分为(1.9±0.8)分。两组患者一般资料经统计学处理，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。见表1。

表1 老年痴呆患者两组患者治疗前性别、年龄及MMSE和ADL及CDR评分比较 (分)

组数	n	性别		年龄(岁)	MMSE评分	ADL评分	CDR评分
		男	女				
对照组	22	18	4	74.0±14.8	16.7±5.4	35.4±13.5	1.9±0.8
治疗组	38	22	16	74.0±15.8	16.2±6.9	35.6±13.3	1.9±0.9

注：MMSE(Mini-Mental State Examination)为简易精神状态量表，ADL(Activity of Daily Living Scale)为日常生活活动力量表，CDR(Clinical Dementia Rating)为临床痴呆评定量表

1.2 病例纳入标准

①符合美国精神病学学会《精神疾病诊断和统计手册》第四版(DSM-IV)痴呆诊断标准^[2]简易精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分为0~26分；汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分<17分，排除抑郁症；②诊断为阿尔茨海默病(AD)；同时符合美国神经病学、语言障碍、卒中研究所——阿尔茨海默病和相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)的可能或很可能的AD诊断标准；③诊断为血管性痴呆(VaD)的患者同时参照美国国立神经疾病与卒中研究院(NINDS)制定的VaD的诊断标准和全国第四届脑血管病学术会议制定的VaD的诊断标准^[3]。

中医诊断参考1990年中华全国中医学老年医学会及中华全国中医学内科学会修订的《老年痴呆的诊断》^[4]。中医辨证属脾肾两虚证。

1.3 病例排除标准

①除AD和VaD外其他可能导致痴呆的疾病者；②急性谵妄状态等意识障碍者；③汉密尔顿抑郁量表评分≥17分，

有明显抑郁症状的患者；④癫痫患者；⑤过敏体质及对多奈哌齐片和奥拉西坦过敏者；⑥有严重心、肝、肾、血液、内分泌系统等疾病的患者；⑦排除近1个月内服用过胆碱酯酶抑制剂、银杏叶制剂等可干扰药物评价者；⑧中医证候不属脾肾两虚证。

1.4 治疗方法

对照组给予口服盐酸多奈哌齐片(卫材药业有限公司生产，每片5mg)，每晚睡前服用5mg，连续服用4周后改为10mg，续服12周。治疗组在对照组治疗基础上加用益智聪脑颗粒(药物组成：熟地黄20g，巴戟天10g，肉苁蓉10g，石菖蒲6g，黄芪10g，白术10g，川芎6g，佛手6g，郁金10g，红花6g，泽泻10g，龙眼肉3g，当归10g，酸枣仁6g。由河南中医学院第一附属医院中药房提供新型浓缩颗粒剂)，每日1剂，温开水冲服，分2次服用，连服16周。服药期间停用有关其他抗痴呆和促智药，对于具有血管性危险因素(糖尿病、高脂血症等)的患者均进行积极有效的控制(一级、二级预防)。

1.5 观察指标

两组分别于治疗前以及治疗16周后进行简易精神状态量表(MMSE)、日常生活活动力量量表(ADL)和临床痴呆评定量表(CDR)的评分。并进行两组患者治疗后中医证候疗效比较。

1.6 疗效判定标准

两组分别在治疗前基线评估和治疗16周后进行MMSE评分(得分高表示认知功能改善)、日常生活活动力量量表(ADL)评分(得分高表示日常生活能力下降)和临床痴呆评定量表(CDR)的测评。CDR的分数1~4分，用于评定痴呆严重程度，通过临床半定式详细访谈患者和看护者来获得信息，分值越高，痴呆越重。

中医证候疗效判断根据《中药新药临床指导原则》^[5]标准拟定。临床控制：主要症状基本恢复，神志清楚，定向健全，回答问题正确，反应灵敏，生活自理能进行一般社会活动；显效：主要症状大部分恢复正常，定向基本健全，回答基本切题，反应一般，生活可以自理；有效：主要症状有所减轻或部分恢复正常，回答基本切题，生活基本自理，但反应仍迟钝，智力和人格仍有部分障碍；无效：主要症状无改变或病情加重。

1.7 安全性指标

用药前和用药16周后均检查血常规、肝肾功能、心电图等，同时观察不良事件的发生与药品的关系及采取的措施。

1.8 统计学方法

所有数据采用SPSS 10.0统计软件进行统计处理，计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验、F检验，计数资料采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后MMSE、ADL和CDR评分比较

治疗后治疗组和对照组MMSE和ADL评分比较，差异

均有统计学意义($P < 0.05$) ,两组 CDR 评分比较 ,差异无统计学意义($P > 0.05$) ,见表 1。

表 1 老年痴呆两组患者治疗后 MMSE、

ADL 和 CDR 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组数	n	MMSE 评分	ADL 评分	CDR 评分
对照组	22	19.0±4.8	31.2±10.3	1.8±0.8
治疗组	38	21.8±3.5	26.8±10.8	1.9±0.7

2.2 两组患者治疗后中医证候疗效比较

见表 2。

表 2 老年痴呆两组患者治疗后中医证候疗效比较

例(%)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	有效率
对照组	22	8(36.36)	4(18.18)	3(13.64)	7(31.82)	15(68.18)
治疗组	38	16(42.11)	8(21.05)	9(23.68)	5(13.16)	33(86.84)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 不良反应

两组患者治疗前后血常规、尿常规、肝肾功能治疗均无明显变化,其中对照组有 2 例患者出现头昏、出汗、胃部不适,1 例患者早期出现易激,均为轻度且都自行缓解,10 例患者均有不同程度的食欲低下、呕吐、腹泻、头晕、失眠、憋气等不良反应发生。

3 讨论

老年痴呆是一种中枢神经系统原发性退行性疾病,主要表现为痴呆综合征,以记忆、认知、智力障碍及人格情感改变为主,患者的感觉、运动、语言、生活能力、社会交往受到影响^[6-7]。其病理改变以老年斑、神经纤维缠结和神经元丢失为主。痴呆的发病机制,一个主要的学说是淀粉样肽假说:凝聚态 AB 在脑实质的沉积启动病理级联,导致 NFI 形成,神经元丢失和痴呆表现。其中在 AD 发病机制的学说中,炎症机制学说占有重要的地位,随着研究的深入,逐渐成为 AD 研究的焦点。该学说认为,AD 是一种慢性的中枢神经系统炎症反应,包括局灶性的脑损伤和高度难溶性的淀粉样蛋白^[8]。老年痴呆的病理改变主要有:神经细胞钙稳态失衡和自由基代谢失常、细胞凋亡;相关基因突变和多形性等有关。老年痴呆虽然是一种复杂的综合性病理改变,目前尚无可以治愈的现代药物,盐酸多奈哌齐(安理申)是经美国食品与药品管理局批准的一种可逆的相对特异性乙酰胆碱酯酶抑制剂(ACHEI),可有效选择性抑制中枢神经系统乙酰胆碱酯酶的降解,增高乙酰胆碱在神经细胞突触间隙的浓度,改善老年痴呆患者的认知功能,且很少产生外周不良反应,有显著的临床效果和一定的安全性在服药过程中会有部分患者出现心慌、头昏、口干、恶心、呕吐等胆碱能兴奋表现,但程度轻,经处理后好转^[9]。

中医学认为,老年痴呆在脑,与五脏关系密切。病机以髓减脑消,五脏气血阴阳虚损为本,痰浊瘀血阻塞脑窍为标。脾肾二脏与脑关系密切,脾胃为后天之本,气血生化之源,脾

胃虚弱则气血生化乏源,精血无以充养脑髓,脑窍失养而发病;肾藏精,生髓,充于脑,肾精盛衰直接影响脑髓的盈亏,肾阳不足,则开合失调,则生痰饮水湿等证;肾阴不足,虚火灼伤津液凝而成痰,痰瘀结于脑络,使脑络闭阻不通,则脑及肢体功能失调,故老年人若脾肾两虚,脑髓亏空,痰浊阻塞脑窍则发痴呆症。张景岳在《景岳全书》中说“凡心有瘀血,亦令健忘。”说明瘀血与痴呆有密切的相关性。另外,人到老年脾肾亏虚,运化和气化功能减退,导致血流缓慢,滞涩沉积于经脉之中而为瘀血,气虚血瘀使气血不能上达于脑,则神明失养智能减退,临床患者表现为表情呆滞,沉默寡言,记忆减退,失认失算,口齿含糊,词不达意,伴腰膝酸软,肌肉萎缩,食少纳差,气短懒言,口涎外溢等症状,该病符合中医的年老体衰、脾肾两虚、髓减脑消的理论。因此,治疗应补肾健脾、扶正祛邪,同时针对病理产物采用化痰祛湿、活血化瘀、开窍醒神等治法。久病则需固护阴血,益精填髓,从而达到治疗全身疾病的目的,体现了中医治本的观念。方中用熟地黄、巴戟天、肉苁蓉、黄芪、白术、川芎补肾健脾、益精填髓;佛手、郁金、红花、泽泻、石菖蒲化痰祛湿、活血化瘀、开窍醒神;龙眼肉、当归、酸枣仁养心安神、固护阴血;治疗的同时,要重视调理情志,避免精神的刺激,合理饮食,家庭护理,智能训练,坚持综合治疗,方可说明中西药联合使用可以更好地改善患者的认知状况,改善痴呆症状,提高患者生活质量,同时可以降低两种药物本身的不良反应,保持病情的稳定。

参考文献:

- [1]陈霞,张振馨,王新德,等.美金刚在阿尔茨海默病患者中的疗效与耐受性多中心研究[J].中华神经科杂志,2007,40(6):364-368.
- [2]Curry D.L. Effects of mannose and fructose on the synthesis and secretion of insulin[J]. Pancreas, 1989, 4(1):2-9.
- [3]Malerbi D.A., Paiva E.S., Duarte A.L., et al. Metabolic effects of dietary sucrose and fructose in type II diabetic subjects[J]. Diabetes Care, 1996, 19(11):1249-1256.
- [4]中医学会老年医学会和内科学会.老年痴呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)[J].中医杂志,1991(2):56.
- [5]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:人民卫生出版社,1995:206-209.
- [6]沈渔屯.精神病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,1999:381.
- [7]梁晓夏.老年痴呆病治疗四法[J].河南中医,2008,28(10):89.
- [8]桑锋,周春祥.苓桂术甘汤对阿尔茨海默病(AD)发病机制的实验研究[J].中医学报,2011,26(6):688.
- [9]周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2003:183.

收稿日期:2013-06-18

作者简介:邵静(1963-),女,河南郑州人,医学学士,教授,主任医师,博士研究生导师,主要从事中医药对老年病的防治。

编辑:魏丹丹