

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.22.019

补肾益智活血汤联合穴位贴敷佐治阿尔茨海默病临床评价*

张玉涛¹, 赵赞^{2△}, 冯永¹, 袁晓亮¹, 刘建¹

(1. 开滦总医院赵各庄医院, 河北 唐山 063101; 2. 河北省唐山市中医医院, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨补肾益智活血汤联合穴位贴敷佐治阿尔茨海默病(AD)的临床疗效及对患者脑损伤标志物水平的影响。方法 选取开滦总医院赵各庄医院2018年1月至2020年1月收治的AD患者88例,按随机数字表法分为试验组和对照组,各44例。两组患者均予常规西医治疗,试验组患者加用补肾益智活血汤、穴位贴敷。两组均连续治疗12周。结果 试验组总有效率为90.91%,明显高于对照组的72.73% ($P < 0.05$);治疗后,试验组患者的老年痴呆量表-认知评分量表(ADAS-cog)、匹兹堡睡眠质量评分(PSQI)及神经烯醇化酶(NSE)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、血清同型半胱氨酸(HCY)水平均明显低于对照组,日常生活活动能力量表(ADL)评分明显高于对照组 ($P < 0.05$);试验组与对照组不良反应发生率相当(15.91%比9.76%, $P > 0.05$)。结论 补肾益智活血汤联合穴位贴敷治疗AD,能改善认知功能和睡眠质量,提高生活质量,降低脑损伤标志物水平。

关键词:阿尔茨海默病;穴位贴敷;中药;临床疗效;辅助治疗

中图分类号:R932;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)22-0060-03

Clinical Evaluation of Bushen Yizhi Huoxue Decoction Combined with Acupoint Application in the Adjuvant Treatment of Alzheimer's Disease

ZHANG Yutao¹, ZHAO Zan², FENG Yong¹, YUAN Xiaoliang¹, LIU Jian¹

(1. Zhaogezhuang Hospital of Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei, China 063101; 2. Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Bushen Yizhi Huoxue Decoction combined with acupoint application in the adjuvant treatment of Alzheimer's disease(AD) and its effect on the level of brain injury markers. **Methods** Totally 88 patients with AD admitted to Zhaogezhuang Hospital of Kailuan General Hospital from January 2018 to January 2020 were selected and randomly divided into the experimental group and the control group according to the random number table method, 44 cases in each group. The patients in the two groups were treated with conventional Western medicine, the patients in the experimental group were treated with Bushen Yizhi Huoxue Decoction combined with acupoint application. Both groups were continuously treated for 12 weeks. **Results** The total effective rate of the experimental group was 90.91%, which was significantly higher than 72.73% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of Alzheimer's scale cognitive(ADAS-cog) and Pittsburgh sleep quality index(PSQI), the levels of neuron enolase(NSE), glial fibrillary acidic protein(GFAP), serum homocysteine(HCY) in the experimental group were significantly lower than those in the control group, and the activities of daily living(ADL) score in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the experimental group was similar to that in the control group (15.91% vs. 9.76%, $P > 0.05$). **Conclusion** Bushen Yizhi Huoxue Decoction combined with acupoint application in the treatment of AD can improve cognitive function, sleep quality and life quality of patients, reduce the levels of brain injury markers.

Key words: Alzheimer's disease; acupoint application; traditional Chinese medicine; clinical efficacy; adjuvant treatment

阿尔茨海默病(AD)又称老年性痴呆,易发于老年人,是一种起病隐匿的进行性神经系统退行性疾病^[1]。患病后表现为失语、健忘、记忆障碍、认知功能减退、视觉空间技能损害、执行力降低等临床特征。严重影响生活质量,且病情进展到后期还会引起多种临床并发症,导致昏迷,严重者可导致死亡^[2]。目前临床对于该病尚无特效治疗手段,多采取西药缓解病情,以改善认知功能和生活质量^[3],但主要是通过药物治疗控制伴发的精神病理症状及改善认知功能,对症状的缓解效果欠佳,

患者的痴呆症状和生活质量并未得到显著改善^[4]。仍有必要采取相应的辅助干预措施提高疗效。中医在AD等难治性疾病的治疗中积累了丰富的经验,并可发挥整体观念和辨证论治的特点^[5]。本研究中观察了补肾益智活血汤联合穴位贴敷佐治AD的临床疗效及对患者脑损伤标志物水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中国医师协会神经内科医师分会认

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划课题[2015232]。

第一作者:张玉涛,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)vvzeb5e@163.com。

△通信作者:赵赞,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhaozan1130@126.com。

知障碍疾病专业委员会《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南》相关诊断标准^[6]并确诊;年龄不小于 60 岁;对本研究治疗方式耐受。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:经头颅 CT、核磁共振(MRI)检查确诊合并颅脑实质性损伤;原发性精神疾病;肝、肾功能不全,不能完成药物治疗;严重的认知功能障碍,不能配合各项评分量表评估调查;临床资料缺失或不完整。

脱落/剔除标准:各种原因导致终止治疗;未严格按治疗方案服药。

病例选择与分组:选取医院 2018 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 AD 患者 88 例,按随机数字表法分为试验组和对照组,各 44 例。两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。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 44$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	基础疾病(例)		
					高血压	糖尿病	高脂血症
试验组	24/20	69.78 ± 8.27	22.38 ± 2.56	5.12 ± 1.96	9	8	7
对照组	21/23	68.87 ± 8.33	22.89 ± 2.71	5.69 ± 1.98	7	10	9
χ^2/t 值	0.409	0.514	0.907	1.357	0.643		
P 值	0.522	0.608	0.367	0.178	0.725		

1.2 方法

两组患者均予常规西医治疗,包括利培酮片(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20041808,规格为每片 1 mg)口服,每次 1 mg,每日 2 次,以控制伴发的精神病理症状;重酒石酸卡巴拉汀胶囊(瑞士诺华制药有限公司,进口药品注册证号 H20150650,规格为每粒 3 mg)口服,每次 1 粒,每日 2 次,以益智及改善认知功能。试验组患者加用补肾益智活血汤及穴位贴敷。补肾益智活血汤组方:枸杞、何首乌、紫河车、补骨脂各 15 g,丹参、益智仁、远志、黄芪、川芎、党参各 10 g,陈皮、甘草各 5 g。每日 1 剂,水煎取汁 200 ~ 300 mL,早晚分服。穴位贴敷时将枸杞、熟地、石菖蒲各 20 g,地龙、杜仲各 10 g,打成粉末状,加适量醋调制成糊状,制成 2 cm × 2 cm 的药饼,选取患者的百会穴、四神聪穴、风府穴进行穴位敷贴,每 1 ~ 2 d 换药 1 次。两组患者均以 4 周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)相关量表评分。采用老年痴呆量表-认知评分量表(ADAS-cog)评估认知功能,该量表共 14 项,采用 5 级评分法,满分 70 分,得分越低表明认知功能越好;采用日常生活活动能力量表(ADL)评价生活质量,满分 100 分,得分越高表明生活质量越好;采用匹兹堡睡眠质量指数评分(PSQI)评价睡眠质量,满分 21 分,得分越高表明睡眠质量越差。2)脑损伤标志物水平。治

疗前后采集患者空腹静脉血各约 3 mL,加入抗凝管中,离心、分离得血清,采用酶联免疫吸附试验法,以 MDR96A 型多功能酶标仪检测神经元烯醇化酶(NSE)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、同型半胱氨酸(HCY)水平。试剂盒均购自上海药明康德科技有限公司,操作步骤按仪器操作规程和试剂盒说明书进行。

疗效判定^[7]:显效,各项症状消失,生命体征平稳,ADAS-cog 评分减少 $\geq 70\%$;有效,各项症状明显减轻,生命体征改善,ADAS-cog 评分减少 40% ~ 69%;无效,各项症状无改善,ADAS-cog 评分减少 $< 40\%$ 。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察治疗期间患者恶心呕吐、腹泻、食欲降低、皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 44$]

组别	显效	有效	无效	总有效
试验组	25(56.82)	15(34.09)	4(9.09)	40(90.91)*
对照组	19(43.18)	13(29.55)	12(27.27)	32(72.73)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.889$,* $P = 0.027 < 0.05$ 。

表 3 两组患者相关量表评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 44$)

组别	ADAS-cog		PSQI		ADL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	51.28 ± 5.97	24.73 ± 4.12*	14.78 ± 3.87	5.22 ± 1.97*	57.90 ± 6.12	80.42 ± 6.92*
对照组	50.41 ± 5.89	29.04 ± 4.45*	14.01 ± 3.90	7.16 ± 2.03*	58.82 ± 6.16	76.03 ± 7.02*
t 值	0.688	4.714	0.930	4.549	0.703	2.954
P 值	0.493	0.000	0.355	0.000	0.484	0.005

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 同。

表 4 两组患者脑损伤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 44$)

组别	NSE(ng/L)		GFAP(ng/L)		HCY(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	121.23 ± 12.32	64.72 ± 8.31*	24.31 ± 5.02	9.76 ± 2.87*	37.09 ± 6.16	14.28 ± 3.98*
对照组	120.09 ± 11.98	71.15 ± 9.34*	23.19 ± 5.62	12.03 ± 2.91*	38.02 ± 6.53	16.62 ± 4.02*
t 值	0.440	3.412	0.986	3.684	0.687	2.744
P 值	0.661	0.001	0.327	0.000	0.494	0.007

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 44$]

组别	恶心呕吐	腹泻	食欲降低	皮疹	合计
试验组	2(4.55)	2(4.55)	2(4.55)	1(2.27)	7(15.91)*
对照组	1(2.27)	1(2.27)	1(2.27)	1(2.27)	4(9.09)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.935$,* $P = 0.334 > 0.05$ 。

3 讨论

目前,治疗AD仍以西药治疗缓解精神类伴发症状,改善患者神经活动功能和认知水平为主,但对患者症状的缓解能力较差,且多数药物均为对症治疗,需长时间给药,易引起较多不良反应。中医将AD归为“健忘”“痴呆”范畴,认为病因是肝肾不足、气血两亏及素有瘀血痰浊内停,并受情志、饮食、劳累、气候等因素刺激,内虚邪中导致气血逆乱、脏腑功能失调^[8]。其病位在脑,脏器功能失调引起的髓海不足、神机失用及肾精不足等,从而导致脑转耳鸣、脑海空虚、神明无主等痴呆症状。因此,根据中医理论对该病的病机解释,中医治疗应以补肾填精、益智醒脑、活血补气、健脑宁心为主^[9]。

本研究中,试验组的临床疗效显著优于对照组,充分体现了中医辅治的显著优势。补肾益智活血汤组方中,枸杞、何首乌、紫河车、补骨脂共为君药,有补肾阳、益精血功效;丹参、益智仁、川芎为臣药,有活血祛瘀、通经止痛、行气开郁、祛风燥湿、填精益髓、醒脑调神功效;远志能安神益智、醒脑开窍,黄芪能补肾益气、壮脾胃,党参补中益气,陈皮理气健脾、和脾胃,共为佐药;甘草理气和中,调和诸药,共为使药^[10-11]。全方共奏补肾填精、醒脑安神、健脾宁心、活血祛瘀、补中益气功效,对AD有良好疗效。同时,枸杞滋阴补肾益气,熟地活血填髓,石菖蒲开窍醒脑、安神补脑,地龙活血抗凝,杜仲补益肝肾,通过穴位给药,可直达病变位置,快速发挥治疗作用。同时,穴位贴敷还可刺激功能穴位,其中刺激百会穴可阻滞头晕呆滞等症,刺激四神聪穴可醒脑调神,刺激风府穴能宁神精气、益智安神^[12-13]。因此,穴位贴敷通过穴位刺激和药物吸收的双重作用,进一步增强疗效。

观察组患者的ADAS-cog, PSQI, ADL评分均显著改善,表明中医辅助干预能改善患者的认知功能,提高生活质量和睡眠质量。NSE为脑部功能组织的特异性酶类蛋白,主要分布在神经组织和神经内分泌组织中,是反映机体脑部功能正常状态的重要指标。GFAP主要存在于机体的心肌细胞、脑内细胞中的小分子蛋白质,是脑内细胞损伤的重要标志物,可参与细胞内脂肪酸等代谢物质的转运、分解过程,AD患者出现神经损伤时,颅内产生大量的脂肪酸类代谢物,此时GFAP水平也会显著升高。HCY为AD发病的独立危险因素,其水平的升高增加了脑血管病变的可能,也进一步增加了由此引发AD的可能^[14]。观察组患者的NSE, GFAP, HCY水平均显著降低,提示中医治疗有助于缓解症状,降低脑损伤程度,这可能与本研究所用补骨脂、紫河车、石菖蒲等中

药成分具有清除自由基、抗氧化等作用有关。两组不良反应发生率相当,提示增加中医辅助治疗不会明显增加不良反应。

综上所述,补肾益智活血汤联合穴位贴敷佐治AD,能改善患者的认知功能和睡眠质量,提高患者的生活质量,降低脑损伤标志物水平。

参考文献:

- [1] GRØNTVEDT GR, SCHRÖDER TN, SANDO SB, et al. Alzheimer's disease[J]. Current Biology, 2018, 28(11): R645 - R649.
- [2] LU D, POPURI K, DING GW, et al. Multimodal and Multiscale Deep Neural Networks for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease using structural MR and FDG - PET images[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5697 - 5704.
- [3] 王威丽, 宋沧桑. 阿尔兹海默病发病机制的研究进展及临床应用[J]. 中国药物评价, 2019, 32(3): 204 - 209.
- [4] 邵红艳. 盐酸美金刚对老年痴呆患者认知功能及行为异常的效果分析[J]. 中国药业, 2015, 24(10): 49 - 51.
- [5] 林桂永, 张晨辉. 中医对老年痴呆症的认识[J]. 中国临床康复, 2018, 18(1): 114.
- [6] 中国痴呆与认知障碍工作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 971 - 977.
- [7] 中国痴呆与认知障碍诊治指南工作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(三): 痴呆的认知和功能评估[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(15): 1125 - 1129.
- [8] 李晓云, 褚静. 浅谈老年痴呆症的中医辨证治疗[J]. 中医临床研究, 2017, 32(14): 100 - 101.
- [9] 魏江平, 代渊, 文跃强, 等. 从“阳化气, 阴成形”理论探讨阿尔茨海默症病机演变规律[J]. 中医杂志, 2018, 59(24): 2099 - 2102.
- [10] 赵赞, 林琳, 张玉涛, 等. 补肾益智活血法对老年痴呆患者认知功能及其血管炎性反应影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7): 185 - 187.
- [11] 赵赞, 林琳, 赵立新, 等. 补肾益智活血法治疗老年痴呆症 58 例疗效观察[J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(1): 34 - 35.
- [12] 朱海芳, 王春芸, 章东元. 针刺联合穴位贴敷治疗阿尔茨海默病的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(13): 135 - 137.
- [13] 李深明, 王勉, 陈晓燕. 补髓益智汤联合耳穴埋籽治疗老年痴呆临床研究[J]. 四川中医, 2019, 21(3): 219 - 221.
- [14] LI W, SUWANWELA NC, PATUMRAJ S. Curcumin prevents reperfusion injury following ischemic stroke in rats via inhibition of NF - κ B, ICAM - 1, MMP - 9 and caspase - 3 expression[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(4): 4710 - 4720.

(收稿日期: 2020 - 05 - 07)