

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.01.019

补肾益智活血方联合多奈哌齐治疗老年期痴呆临床观察*

张玉涛¹, 赵赞^{2△}, 冯永¹, 袁晓亮¹, 刘建¹

(1. 开滦总院赵各庄医院, 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 探讨补肾益智活血方联合多奈哌齐治疗老年期痴呆的临床疗效。方法 选取开滦总院赵各庄医院2017年8月至2018年8月收治的老年期痴呆患者82例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各41例。两组患者均于睡前口服盐酸多奈哌齐片,观察组患者加用补肾益智活血方加减。两组均持续治疗24周。结果 观察组总有效率为92.68%,明显高于对照组的75.61% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的失眠、健忘、头晕耳鸣、精神恍惚等中医症状评分,C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)水平,日常生活能力(ADL)量表及匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评分均明显低于治疗前,简易精神状态检查(MMSE)量表评分明显高于治疗前,且观察组各指标改善均明显优于对照组 ($P < 0.05$);对照组与观察组不良反应发生率相当(9.76%比4.88%, $P > 0.05$)。结论 补肾益智活血方联合多奈哌齐治疗老年期痴呆,可降低血管炎性反应水平,改善患者认知功能、日常生活能力和睡眠质量,缓解中医症状。

关键词:老年期痴呆;补肾益智活血方;多奈哌齐;炎性反应;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971⁺.92

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)01-0073-03

Clinical Observation of Bushen Yizhi Huoxue Formula Combined with Donepezil in the Treatment of Senile Dementia

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 Formula combined with donepezil in the treatment of senile dementia. **Methods** Totally 82 patients with senile dementia admitted to Zhaogezhuang Hospital of Kailuan General Hospital from August 2017 to August 2018 were selected and divided into the control group and observation group according to the random number table method, 41 cases in each group. The patients in the two groups were given Donepezil Hydrochloride Tablets before going to bed, while the patients in the observation group were treated with modified Bushen Yizhi Huoxue Formula. Both groups were continuously treated for 24 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.68%, which was significantly higher than 75.61% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of insomnia, amnesia, dizziness and tinnitus, absent-minded, the levels of C-reactive protein(CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6(IL-6), the scores of activity of daily living (ADL) and Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI) in the two groups were significantly lower than those before treatment, while the scores of Mini-Mental State Examination(MMSE) in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the changes of each index in the observation group were more significant than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group was similar to that in the observation group (9.76% vs. 4.88%, $P > 0.05$). **Conclusion** Bushen Yizhi Huoxue Formula combined with donepezil in the treatment of senile dementia can reduce the levels of vascular inflammatory reaction, improve the cognitive function, ADL and sleep quality of patients, and relieve the symptoms of traditional Chinese medicine.

Key words: senile dementia; Bushen Yizhi Huoxue Formula; donepezil; inflammatory reaction; clinical efficacy

老年期痴呆属中枢神经系统退行性病变,包括阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆(VD)及二者并存的混合型痴呆等,主要特征为进行性认知功能障碍和行为损害。目前,该病的发病机制尚不明确,多认为是由多因素引发的异质性疾病^[1]。多奈哌齐为第2代胆碱酯酶抑制剂,在镇静及改善认知功能方面应用广泛,且效果良好。但因不良反应较多及价格昂贵等原因,

患者服药依从性较差。中医认为,老年期痴呆发病核心为肾虚,属本虚标实证,以脑失精明为特点,且中医中药治疗老年期痴呆,不仅能显著改善患者的精神症状,还能提高其自身抗病能力,不良反应少,治疗费用相对较低,患者易接受^[2-3]。本研究中探讨了补肾益智活血方联合多奈哌齐治疗老年期痴呆的临床疗效。现报道如下。

*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)vzheb5e@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。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合老年期痴呆诊断标准^[4];临床症状显著;年龄大于60岁;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者监护人签署知情同意书。

排除标准:入组前接受其他药物治疗;肝、肾功能障碍;继发性痴呆;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取开滦总院赵各庄医院2017年8月至2018年8月收治的老年期痴呆患者82例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各41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($n = 41$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 41$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程(年)		疾病类型[例(%)]	
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	AD	VD
对照组	23/18	61~82	67.82±4.59	1~4	2.13±0.37	26(63.41)	15(36.59)
观察组	22/19	62~81	66.92±5.03	1~3	2.16±0.34	28(68.29)	13(31.71)
χ^2/t 值	0.049		0.846		0.382		0.217
P 值	0.824		0.400		0.703		0.641

注:AD为阿尔茨海默病,VD为血管性痴呆。

Note:AD is Alzheimer's disease,VD is vascular dementia.

1.2 方法

两组患者睡前均口服盐酸多奈哌齐片(陕西方舟制药有限公司,国药准字H20030583,规格为每片5mg),每次5mg,每日1次。观察组患者加用补肾益智活血方(组方:紫河车粉、丹参各20g,制何首乌、补骨脂、益智仁、熟地、石菖蒲、远志、川芎各15g,地龙、枸杞子各10g,三七粉3g。随证加减,脾虚者加黄芪、党参各15g,痰浊者加半夏、陈皮各10g,气滞者加木香、柴胡各10g),水煎至300mL,分早晚2次温服。两组均连续治疗6个疗程,4周为1个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)中医症状。采用线尺法评价失眠、健忘、头晕耳鸣、精神恍惚等中医症状,由轻至重分别赋

0~9分。2)炎性因子。采集患者清晨空腹静脉血,离心,分离得血清,采用酶联免疫吸附法检测C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)水平。3)相关量表评分。采用简易精神状态检查(MMSE)量表评估患者认知功能,包括延迟记忆、语言、时间定向力、即刻记忆力等7个方面,共30个项目,每个项目回答正确计1分,回答错误或不知道计0分,分值越高表明认知功能越好;采用日常生活能力(ADL)量表评估患者日常生活能力,包括躯体生活自理量表和工具性日常生活力量表两部分,共14项,满分56分,分值越高表明生活能力越差;采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评估患者睡眠质量,包括19个自评条目和5个他评条目,满分21分,分值越高表明睡眠质量越差。

安全性:检测患者的肝肾功能、血常规等指标,观察治疗期间患者瘙痒、恶心、呕吐、腹胀等不良反应发生情况。

疗效判定^[5]:根据MMSE评分变化率判定。显效为疗效指数高于20%,有效为疗效指数为12%~20%,无效为疗效指数低于12%。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验,等级数据比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。两组患者肝、肾功能、血常规未见异常。对照组患者出现恶心、呕吐各1例,瘙痒2例,不良反应发生率为9.76%;观察组患者出现腹泻、呕吐各1例,不良反应发生率为4.88%。两组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 41$]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 41$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	10(24.39)	21(51.22)	10(24.39)	31(75.61)
观察组	26(63.41)	12(29.27)	3(7.32)	38(92.68)
χ^2 值		3.594		4.479
P 值		0.000		0.034

表3 两组患者中医症状积分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 41$)

Tab.3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups($\bar{X} \pm s$,point, $n = 41$)

组别	失眠		健忘		头晕耳鸣		精神恍惚	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.57±0.76	1.15±0.57*	5.22±1.10	4.16±0.67*	1.76±0.45	0.84±0.21*	2.57±0.85	2.11±0.47*
观察组	1.56±0.71	0.87±0.24*	5.19±1.13	3.41±0.54*	1.82±0.41	0.64±0.17*	2.60±0.71	1.62±0.43*
t 值	0.062	6.626	0.122	5.581	0.631	4.740	0.173	4.925
P 值	0.951	0.000	0.903	0.000	0.530	0.000	0.863	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$,as well as Tab.4 and Tab.5.

表4 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{X} \pm s, n = 41$)

Tab. 4 Comparison of inflammatory factors levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 41$)

组别	CRP(mg/L)		TNF- α (ng/L)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.11 \pm 3.21	4.67 \pm 1.42*	158.92 \pm 8.57	130.46 \pm 8.54*	45.89 \pm 8.48	27.11 \pm 7.45*
观察组	9.13 \pm 3.15	3.15 \pm 1.27*	159.06 \pm 8.91	110.57 \pm 8.38*	46.05 \pm 8.12	19.74 \pm 7.61*
t值	0.029	5.109	0.073	10.644	0.087	4.431
P值	0.977	0.000	0.942	0.000	0.931	0.000

表5 两组患者相关量表评分比较 ($\bar{X} \pm s, \text{分}, n = 41$)

Tab. 5 Comparison of related scale scores between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{point}, n = 41$)

组别	MMSE 评分		ADL 评分		PSQI 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14.03 \pm 2.14	15.12 \pm 1.15*	26.12 \pm 1.54	15.16 \pm 1.58*	20.36 \pm 1.63	13.63 \pm 1.41*
观察组	13.85 \pm 2.08	19.85 \pm 1.19*	25.86 \pm 1.65	12.17 \pm 1.62*	20.48 \pm 1.54	10.28 \pm 1.36*
t值	0.386	18.302	0.738	8.461	0.343	10.950
P值	0.700	0.000	0.463	0.000	0.733	0.000

3 讨论

老年期痴呆属获得性智能损害综合征,最突出的特征为高级认知功能障碍。患者主要表现为高于生理性衰老引起的记忆力、判断力、语言等智力方面的进行性认知功能衰退症状。流行病学调查显示,人口老龄化进程的加快增加了其患病率^[6-7]。西医治疗方向多以改善脑代谢、扩张脑血管及促智力等药物治疗为主^[8-9]。多奈哌齐是老年期痴呆一线治疗药物,能选择性抑制乙酰胆碱降解,增加其在大脑皮层的浓度,改善认知功能,但单用效果欠佳^[10]。

老年期痴呆属中医“老年呆病”范畴^[11]。本研究中所用补肾益智活血汤方中,熟地能滋肾水、大补血衰,川芎可活血化瘀通脉,地龙可通络,枸杞子可补精滋阴,远志和石菖蒲可明脑清痰,全方共奏补肾、益智、活血功效。现代研究显示,熟地可显著抑制神经细胞凋亡,改善模型大鼠学习记忆功能;石菖蒲可增强模型小鼠的学习能力,减轻低应激反应;紫河车、制何首乌等具有补肾养益精血的作用;补骨脂具有抗氧化和清除自由基的作用^[12-13]。本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,且各中医症状评分、炎症因子水平,以及认知功能、ADL和PSQI评分均明显优于对照组,表明补肾益智活血汤能进一步促进患者的中医症状缓解及疗效提升。

病理研究显示,老年期痴呆患者存在血管内皮细胞损伤和血液运行受阻情况,脑组织因长期缺血缺氧,从而引发神经功能受损。本研究中,观察组患者的CRP, TNF- α , IL-6水平降幅均明显大于对照组,表明加用补肾益智活血汤加减可增强对血管炎性反应的抑制作用^[14]。

国内临床痴呆筛查首选MMSE量表,该量表简单、易操作,可快速、准确反映痴呆患者的认知功能缺损程度,是临床心理学和神经心理学研究的依据^[15]。本研究中,观察组患者的MMSE, ADL, PSQI评分改善幅度明显大于对照组。进一步佐证了联合治疗在改善患者日常生活能力和睡眠质量方面的优势。两组不良反应发生率相当,表明加用补肾益智活血方不会明显增加不良反应。

综上所述,补肾益智活血方联合多奈哌齐治疗老年期痴呆,可降低血管炎性反应水平,改善患者认知功能、日常生活能力和睡眠质量,缓解中医症状。

参考文献

- [1] 杜娟,陈玉华,阮湘虹,等.老年痴呆患者的精神行为状况及其影响因素[J].中国老年学杂志,2019,39(19):4776-4779.
- [2] 王美姣,张宪忠.中医辨证治疗老年痴呆的临床效果分析[J].中外医疗,2018,37(16):161-163.
- [3] 刁昌勇.中西医结合治疗老年痴呆症疾病的相关研究分析[J].系统医学,2017,2(17):163-165.
- [4] 田金洲.中国痴呆诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2012:12-29.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国中医药出版社,2002:98-99.
- [6] 位文静,陈颖,张桂菊,等.老年痴呆症状管理评估与应用研究进展[J].护理学杂志,2019,34(3):101-104.
- [7] 潘沙沙,孙静.老年痴呆症风险评估模型研究进展[J].中国公共卫生,2019,35(6):776-779.
- [8] 廖世棚,刘宸,刘毅.利培酮对地卓西平诱导的精神分裂症模型大鼠认知功能及海马组织中谷氨酸受体1水平的影响[J].中国药业,2019,28(2):11-13.
- [9] 刘艳,周黔,江学锋.多奈哌齐联合奥拉西坦对阿尔茨海默病患者认知功能及日常生活能力的影响[J].中国药业,2018,27(9):54-56.
- [10] 汤春琼.试析采用盐酸多奈哌齐治疗老年痴呆的临床疗效[J].中国实用医药,2018,13(35):126-128.
- [11] 贾晓宁,陈民.老年痴呆病因病机研究[J].中医药临床杂志,2018,30(1):41-44.
- [12] 陈少奇,吕敏.石楠藤等7种活血化瘀中药对老年痴呆模型小鼠记忆力影响的比较研究[J].中国中医药科技,2018,25(2):202-204.
- [13] 李娟,姚遥,洪洲,等.黑柴胡提取物对老年痴呆小鼠模型认知功能和脑内神经炎症的作用研究[J].陕西中医,2018,39(12):1671-1673.
- [14] 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.
- [15] 梁景宏,徐勇,贾瑞霞,等.多种干预措施对老年痴呆患者认知能力影响的网状meta分析[J].中国循证医学杂志,2019,19(1):18-27.

(收稿日期:2019-11-25;修回日期:2020-07-30)