

补脾益肾汤治疗阿尔茨海默病 35 例

李虹*

(河南中医学院 第一附属医院, 郑州 450003)

[摘要] **目的:**探讨补脾益肾汤治疗阿尔茨海默病(AD)的疗效及对氧化应激的影响。**方法:**66 例 AD 患者随机按数字表法分为对照组 31 例和观察组 35 例。对照组口服盐酸多奈哌齐片,10 mg·d⁻¹;观察组采用补脾益肾汤加减内服,每天 1 剂。两组疗程均为 6 个月。进行治疗前后简易精神状态量表(MMSE),AD 评定量表的认知次级量表(ADAS-cog),日常生活功能量表(ADL)及中医证候评分;检测治疗前后超氧化物歧化酶(SOD)水平,丙二醛(MDA),总抗氧化能力(T-AOC),人 8-异构前列腺素 F2α(8-iso-PGF2α)和氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平。**结果:**经 Ridit 分析,观察组 MMSE 疗效和 ADAS-cog 疗效均优于对照组($P<0.05$);治疗后观察组中医证候评分,ADL,ADAS-cog 评分低于对照组($P<0.01$),治疗后观察组 MMSE 评分高于对照组($P<0.01$);治疗后观察组血清 MDA,8-iso-PGF2α 和 ox-LDL 水平均低于对照组($P<0.01$),治疗后观察组 SOD 和 T-AOC 水平高于对照组($P<0.01$)。**结论:**补脾益肾汤能提高轻、中度 AD 患者的认知功能、生活自理能力,临床疗效优于盐酸多奈哌齐片,其作用机制可能与抗氧化及自由基损伤有关。

[关键词] 阿尔茨海默病;补脾益肾汤;氧化应激

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)05-0193-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050193

Effect of Bupi Yishen Decoction in Treating 35 Cases with Alzheimer's Disease LI Hong* (The First Affiliated Hospital of Henan Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative effects of Bupi Yishen decoction in treating Alzheimer's disease and to investigate its influence on oxidative stress. **Method:** Sixty-six patients were randomly divided into the control group (31 cases) and the observation group (35 cases). Patients in the control group received 10 mg donepezil hydrochloride tablets once daily. Patents in the observation group received 1 does Bupi Yishen decoction, once daily. All patients in two groups received 6 months of treatment. Scores of minimum mental state examination (MMSE), Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-cog), activity of daily living scale (ADL) and traditional Chinese medicine syndrome were conducted. Levels of oxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), total antioxidant capacity (T-AOC), 8-heterogeneous prostaglandin F2α (8-iso-PGF2α) and oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) were detected before and after the therapy. **Result:** The efficacy scores of MMSE and ADAS-cog in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Scores of traditional Chinese medicine syndromes, ADL, ADAS-cog in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.01$), while the MMSE score was higher than that in the control group ($P<0.01$). After treatment, levels of MDA, 8-iso-PGF2a and ox-LDL were lower, and levels of SOD and T-AOC were higher in the observation group than those in the control group ($P<0.01$). **Conclusion:** Bupi Yishen decoction could enhance cognitive function and life self-care ability in patients with mild to moderate AD. Its curative effects are superior to donepezil hydrochloride tablets. Its mechanism may be related to antioxidant and antagonizing free radical damage.

[Key words] Alzheimer's disease; Bupi Yishen decoction; oxidative stress

在发达国家阿尔茨海默病(AD)已成为继心脑血管疾病和肿瘤之后的第三大杀手。随着人口的老
龄化,我国 AD 的发病率也大大增加,据保守的估计到 2020 年 AD 患者将达到 1 020 万,到 2040 年将达

到 2 250 万^[1]。AD 是一个复杂的综合性病理改变,其发病机制仍然停留在各种假说阶段,目前尚无可以完全治愈的药物,临床使用改善胆碱系统功能的药物、脑血循环促进剂、改善精神和抗抑郁的药物、抗氧化剂等等,疗效均不甚理想。因此积极开展对 AD 的病因研究和治疗探索,延缓和防治 AD 的发生和发展已成为医学界关注的重要课题之一。

中医学对痴呆认识具有悠久历史,积累了丰富的临床经验,认为 AD 属“呆病”、“健忘”、“呆痴”、“善忘”等范畴。本病多因年高精枯,肾精亏虚,髓海不足,脑髓失养;脾气亏虚,气血不足,脑神失养;痰浊、瘀血阻滞,脑窍失灵有关^[2]。补脾益肾汤是笔者治疗 AD 的临床经验方,具有补肾填精,健脾益气之功。本研究笔者探讨了补脾益肾汤治疗 AD 的临床疗效。研究认为氧化应激与 AD 有着密切的关系,早在患者大脑出现病理改变之前就处于氧化应激状态,越来越多的研究证明氧化应激在 AD 的整个发展过程中也发挥着关键作用^[3]。本研究笔者从氧化应激角度探讨了补脾益肾汤的作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料 共纳入符合条件的 AD 患者 66 例,均来源于 2012 年 5 月—2014 年 1 月河南中医学院第一附属医院脑病科。随机按数字表法分为对照组 31 例和观察组 35 例。对照组中男 19 例,女 12 例;年龄 60 ~ 77 岁,平均(68.4 ± 7.2)岁;病程 1 ~ 4 年,平均(2.1 ± 0.5)年,病情程度:轻度 17 例,中度 14 例。观察组中男 20 例,女 15 例;年龄 57 ~ 80 岁,平均(69.1 ± 8.3)岁;病程 1 ~ 4 年,平均(1.8 ± 0.6)年,病情程度:轻度 18 例,中度 17 例。两组性别、年龄、病程、病情程度等一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 AD 诊断标准采用美国国立神经病、语言、卒中研究所和 AD 及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)标准^[4]:①通过调查量表和神经心理学检查,证实存在痴呆表现;② > 2 项以上认知功能损害;③记忆及其他认知功能进行性恶化;④无意识障碍;⑤无全身性疾病或其他能够解释记忆和认知缺损的脑病。

1.2.2 中医辨证标准 参照 2002 年《中药新药治疗阿尔茨海默病的临床研究指导原则》进行,表现为智能减退、记忆力减退、表情呆滞、神情淡漠、思维迟钝;若伴腰膝酸软、善惊易怒、脑转耳鸣、大便自

遗、小便失禁可诊断为肾虚髓减证;伴倦怠流涎、四肢欠温、纳呆乏力、腰膝酸软、肌肉萎缩、腹胀便溏可诊断为脾肾不足证;心悸心烦、头晕、面色萎黄或苍白、倦怠嗜卧、气短乏力、四肢不温、不欲饮食可诊断为心脾两虚。

1.3 纳入标准 ①符合 NINCDS-ADRDA 制定的 AD 诊断标准;②进展性记忆或其他认知功能下降超过 1 年;③年龄 55 ~ 80 岁;④简易精神状态检查评分(MMSE)评分:文盲 < 19 分;小学 < 22 分;中学及以上 < 26 分;⑤临床痴呆评价量表(CDR) ≥ 1 分;⑥日常生活能力量表(ADL) > 22 分;⑦头颅影像学检查可有全脑萎缩的表现;⑧临床分期分轻、中度者^[5];⑨取得患者家属知情同意。

1.4 排除标准 ①患者有明确的脑血管病;②老年精神病、精神分裂症;③其他原因引起的痴呆;④患有心、肝、肾、造血系统等不稳定的严重躯体性疾病者;⑤不愿合作或不能理解者。

1.5 治疗方法 对照组采用盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司,国药准字 H20070181],10 mg·d⁻¹,睡前服用。观察组服用补脾益肾汤,药物组成:熟地黄 30 g,山茱萸 10 g,何首乌 15 g,枸杞子 20 g,菟丝子 10 g,淫羊藿 15 g,人参 10 g,白术 15 g,茯苓 15 g,石菖蒲 10 g,川芎 10 g,当归 10 g;每天 1 剂,常规水煎煮,分早晚 2 次服用,或采用配方颗粒剂。两组疗程均为 6 个月。

1.6 观察指标 ①MMSE 量表、AD 评定量表的认知次级量表(ADAS-cog)^[6]和日常生活功能(ADL)量表^[7],治疗前、治疗后各评价 1 次;②氧化应激指标,包括超氧化物歧化酶(SOD)水平,丙二醛(MDA),总抗氧化能力(T-AOC),人 8-异构前列腺素 F2α(8-iso-PGF2α)和氧化低密度脂蛋白(ox-LDL),治疗前,治疗后各检测 1 次。③中医证候评分参照《中药新药治疗阿尔茨海默病的临床研究指导原则》进行,治疗前后各评价 1 次。

1.7 疗效标准^[8] 分别采用 MMSE 和 ADAS-cog 评分疗效指数。

疗效指数 = (治疗后得分 - 治疗前得分) / 治疗前得分 × 100%

显效 ≥ 20%;有效 ≥ 12%;无效 < 12%;恶化 ≤ 12%。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 *t* 检验,等级资料用 Ridit 分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后 MMSE 疗效比较 经 Ridit 分析,治疗后观察组 MMSE 疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗后 MMSE 疗效比较 例
Table 1 Comparison of MMSE curative effect for two groups cases

组别	例数	显效	有效	无效	恶化
对照	31	7	14	10	0
观察	35	15	16	4	0

2.2 两组治疗后 ADAS-cog 疗效比较 经 Ridit 分析,治疗后观察组 ADAS-cog 疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗前后中医证候评分,ADL,ADAS-cog 和 MMSE 量表评分比较 治疗后两组中医证候评

表 2 两组治疗后 ADAS-cog 疗效比较 例

Table 2 Comparison of ADAS-cog curative effect for two groups cases

组别	例数	显效	有效	无效
对照	31	6	14	11
观察	35	13	19	3

分,ADL,ADAS-cog 评分均比治疗前下降,治疗后观察组下降更为显著($P < 0.01$);治疗后两组 MMSE 评分较治疗前升高,观察组 MMSE 评分高于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组治疗前后血清 T-AOC,SOD,MDA,8-iso-PGF2 α 和 ox-LDL 水平比较 治疗后两组血清 MDA,8-iso-PGF2 α 和 ox-LDL 水平均比治疗前下降,观察组下降更为明显($P < 0.01$);治疗后两组 SOD 和 T-AOC 水平较治疗前下降,观察组 SOD 和 T-AOC 水平均低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 3 两组治疗前后中医证候评分,ADL,ADAS-cog 和 MMSE 量表评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

Table 3 Comparison of traditional Chinese medicine syndromes, ADL, ADAS-cog and MMSE scale scores($\bar{x} \pm s$) score

组别	例数	时间	中医证候	ADL	ADAS-cog	MMSE
对照	31	治疗前	31.7 $\pm$ 4.9	42.6 $\pm$ 5.8	66.5 $\pm$ 7.9	15.1 $\pm$ 2.7
		治疗后	18.5 $\pm$ 3.3 ¹⁾	31.1 $\pm$ 5.2 ¹⁾	46.2 $\pm$ 6.7 ¹⁾	20.3 $\pm$ 3.2 ¹⁾
观察	35	治疗前	30.4 $\pm$ 4.6	41.9 $\pm$ 5.5	67.3 $\pm$ 8.2	14.9 $\pm$ 2.8
		治疗后	11.4 $\pm$ 2.9 ^{1,2)}	25.7 $\pm$ 6.0 ^{1,2)}	35.6 $\pm$ 6.3 ^{1,2)}	23.7 $\pm$ 2.9 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

表 4 两组治疗前后血清 T-AOC,SOD,MDA,8-iso-PGF2a 和 ox-LDL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum T-AOC, SOD, MDA,8-iso-PGF2 α and ox-LDL levels for two groups before and after therapy($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	T-AOC/U $\cdot$ mL ⁻¹	SOD/U $\cdot$ mL ⁻¹	MDA/nmol $\cdot$ L ⁻¹	8-iso-PGF2 α /ng $\cdot$ L ⁻¹	ox-LDL/U $\cdot$ mL ⁻¹
对照	31	治疗前	8.7 $\pm$ 1.15	70.6 $\pm$ 9.5	8.3 $\pm$ 1.42	415.3 $\pm$ 85.6	55.2 $\pm$ 9.5
		治疗后	10.6 $\pm$ 1.26 ¹⁾	81.7 $\pm$ 13.8 ¹⁾	6.7 $\pm$ 1.43 ¹⁾	246.2 $\pm$ 67.5 ¹⁾	42.6 $\pm$ 8.6 ¹⁾
观察	35	治疗前	8.5 $\pm$ 0.96	69.2 $\pm$ 10.8	8.5 $\pm$ 1.57	427.5 $\pm$ 94.1	54.7 $\pm$ 10.3
		治疗后	13.8 $\pm$ 1.35 ^{1,2)}	91.9 $\pm$ 14.7 ^{1,2)}	5.1 $\pm$ 1.24 ^{1,2)}	179.1 $\pm$ 62.5 ^{1,2)}	32.4 $\pm$ 9.2 ^{1,2)}

3 讨论

《黄帝内经》云:“肾主骨,生髓,通于脑”,“脑为髓之海”,肾精充足,髓海得以充养,脑可以发挥主神明之作用。而人至老年,髓海空虚、脏腑渐衰,肾精不足,脑髓失养,故见记忆力减退,智能障碍。《医学心语》载:“肾主智,肾虚则智不足”。《黄帝内经》曰:“肾不生,则髓不能满”。肾精亏虚、髓海不足为 AD 的基本病理已经为多数学者所认可。现代医学研究认为脑内神经营养因子减少、神经元大量萎缩和丢失,引起认知功能下降,进而发展为痴呆,这与“髓海不足”的认识是一致的^[2,9]。脾为后天之本,脾健运则水谷精微内濡脏腑,外布周身,充养脑

髓,反之,则气血化生乏源,气血亏虚,也可导致脑髓失养,脑窍空虚,神机失用^[2]。因此笔者采用健脾益肾法为主治疗本病。

健脾益肾汤中以熟地黄益精填髓、滋阴补血;山茱萸、枸杞子助熟地黄补肝益肾;制何首乌、当归助熟地黄补益精血;菟丝子、淫羊藿补肾益精,阴阳互补;人参大补元气,再以白术、茯苓以健脾益气,补后天之本;石菖蒲开窍豁痰、醒神益智;川芎活血通络。全方共奏补肾填精,健脾益气之功。药理研究证明人参皂苷 Rg₁ 具调节免疫、抗氧化和抗衰老、提高记忆力等功能,人参皂苷 Rb₁ 和人参皂苷 Rg₁ 能抑制神经细胞凋亡保护神经元;人参皂苷 Rg₂ 降低 APP

异常水解,人参皂苷 Re 能抗 $A\beta$ 的神经毒性^[10]。熟地黄有抗衰老抗氧化、抗焦虑及改善记忆作用,并能抑制淀粉样 β -蛋白($A\beta$)的神经毒性^[11]。川芎活性成分川芎嗪,当归、川芎活性成分阿魏酸,淫羊藿中的有效成分淫羊藿苷等均是已经证实治疗 AD 的中药有效单体成分^[12]。本组资料显示健脾益肾汤能降低 AD 患者中医证候评分,ADL,ADAS-cog 评分,升高 MMSE 评分,其 MMSE 和 ADAS-cog 疗效均优于对照组,提示了健脾益肾汤的使用能提高轻、中度 AD 患者的认知功能、生活自理能力,临床疗效优于对照组。

研究证实,AD 患者脑中出现的大量高密度以淀粉样 β 蛋白(amyloid β -protein, $A\beta$),具有神经毒性作用,是导致 AD 的重要原因,而其中氧化应激(OS)反应发挥着重要的作用。 $A\beta$ 诱导 OS,产生活性氧簇(ROS),引起细胞膜上不饱和脂肪酸的过氧化,产生过氧化物,如 MDA,ox-LDL 等^[3]。MDA 的生成量与脂质过氧化程度相关,且 MDA 毒性作用最大,因此可间接反应组织受自由基损伤的程度^[13]。8-iso-PGF2a 是自由基攻击细胞膜脂质花生四烯酸使其发生脂质过氧化而形成的终末产物,其生成不依赖环氧化酶和脂氧化酶,是目前为止反映体内脂质过氧化程度最精确的指标^[14]。本组资料显示治疗后观察组 MDA,8-iso-PGF2a 和 ox-LDL 水平低于对照组,SOD 和 T-AOC 水平高于对照组,提示了健脾益肾汤通过抑制自由基反应、氧化应激效应发挥脑保护作用。

综上,健脾益肾汤辨证加减治疗轻、中度 AD 的疗效优于多奈哌齐片,其作用与减轻氧化应激损伤有关。

[参考文献]

[1] 刘宁,张俊龙,郭蕾. 阿尔茨海默病流行病学现状[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(1):35-36.

[2] 赵鑫. 从脾肾亏虚痰浊瘀血论治老年痴呆[J]. 陕西中医,2013,34(8):1021-1022.

[3] 赵虹,骆庆和,殷明,等. 氧化应激与阿尔茨海默病[J]. 中国老年学杂志,2013,33(16):4090-4093.

[4] McKhann U, Drachman D, Folstein M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease[J]. Neurology, 1984, 34(7):939-944.

[5] Herdon R M. 神经疾病分级评分量表[M]. 2 版. 贾建平,陈海,闰欣,译. 北京:化学工业出版社,2010:196.

[6] 李霞,肖泽萍,肖世富,等. ADAS-Cog 中文版信效度分析[J]. 中国临床心理学杂志, 2009, 17(5):538-540.

[7] 日常生活能力量表(ADL)[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2006,11(11):516.

[8] 田金州,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. 中国老年学杂志, 2002,22(5):329-331.

[9] 张连城,张玉莲,张权. 从肾藏精论治阿尔茨海默病[J]. 中医杂志,2011,52(17):1456-1458.

[10] 陈佳庆,孙立伟,姜锐,等. 人参皂苷防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(1):165-166.

[11] 孙文贤,安红梅. 熟地黄及其复方在老年性痴呆治疗中的作用[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(4):766-768.

[12] 林龙飞,倪健. 24 种中药单体对阿尔茨海默病的治疗作用概述[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8):1647-1650.

[13] 张益,叶燕,唐秦. 阿托伐他汀对阿尔茨海默病患者血清 SOD、MDA 和 ox-LDL 的影响[J]. 重庆医学, 2009,38(12):1527-1528.

[14] 朱宏,董克礼,吴岳,等. 针刺对阿尔茨海默病患者异构前列腺素的影响[J]. 中国针灸,2010,30(1):18-21.

[责任编辑 何希荣]