

补肾通络汤治疗阿尔茨海默病 40 例的临床分析

胡小军^{*}，余长江，李俊，王玉，周晶冰，程伟
(武汉市普仁医院，武汉 430000)

[摘要] 目的:探讨补肾通络汤治疗阿尔茨海默病(AD)肾精亏虚,痰凝血瘀证的临床分析及对炎症反应和氧化应激的影响。方法:将 80 例 AD 患者随机按数字表法分为对照组和中西医结合组各 40 例。对照组口服盐酸多奈哌齐片,10 mg·d⁻¹;吡拉西坦片,0.8 g/次,3 次/d。中西医结合组在对照组治疗的基础上加用补肾通络汤,每天 1 剂。两组均进行 6 个月的持续治疗。采用简易精神状态量表(MMSE)和阿尔茨海默病认知功能评价量表(ADAS-cog)评价智能改变情况;采用日常生活能力量表(ADL)评价患者生活自理能力;采用神经精神量表(NPI)评估精神病理变化;检测丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD),肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白细胞介素-1,6(IL-1, IL-6)水平。以上指标治疗前后各进行 1 次评价。结果:经 Ridit 分析,中西医结合组临床疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后两组 MMSE 量表评分较治疗前升高,中西医结合组上升更为显著($P < 0.01$);治疗后两组 ADAS-cog,ADL 和 NPI 量表评分均较治疗前下降,中西医结合组 ADAS-cog,ADL 和 NPI 量表评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组血清 SOD 水平较治疗前升高,中西医结合组 SOD 水平高于对照组($P < 0.01$);治疗后两组血清 TNF- α ,IL-1, IL-6 和 MDA 水平均较治疗前下降,治疗后中西医结合组 TNF- α ,IL-1, IL-6 和 MDA 水平低于对照组($P < 0.01$)。结论:在多奈哌齐联合吡拉西坦治疗的基础上,补肾通络汤治疗轻、中度 AD(肾精亏虚,痰凝血瘀证)患者能减轻症状,提高患者认识和生活自理能力,临床疗效优于单纯西医治疗,其作用机制可能是通过抑制炎症反应和减轻氧化应激损伤来实现的。

[关键词] 阿尔茨海默病; 补肾通络汤; 中西医结合疗法; 炎症反应; 氧化应激
[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2015)11-0182-04
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015110182

Clinical Analysis of Bushen Tongluo Decoction in Treating 40 Patients with Alzheimer Disease
HU Xiao-jun^{*}, YU Chang-jiang, LI Jun, WANG Yu, ZHOU Jing-bing, CHENG Wei (Puren Hospital of Wuhan City, Wuhan 430000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Bushen Tongluo decoction in treating patients with Alzheimer disease (AD), and to investigate its influence on inflammation and oxidative stress. **Method:** Ninety-seven patients with AD were randomly divided into the control group (40 cases) and the combination group with traditional Chinese combined Western medicine treatment (40 cases) by a random number table. Patients in the control group received 10 mg donepezil hydrochloride tablets and 0.8 g piracetam tablets thrice daily. On the basis of the control group, patients in the combination group does modified Bushen Tongluo decoction once daily. All patients in both two groups received 6 months of treatment. The intelligence changes were evaluated through mini mental state examination (MMSE) and cognitive function in Alzheimer's disease rating scale (ADAS-cog). The patients' life self-care ability was assessed by using activity of daily living scale (ADL). The psychopathology changes were estimated via neuropsychological scale (NPI). Levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1, 6 (IL-1, IL-6) were detected. The above indicators were tested once before and after treatment. **Result:** The clinical curative effect in the combination group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). After therapy, MMSE scale score in two groups went up as compared before, while the results were more obvious in the combination group ($P < 0.01$). The ADAS-cog, ADL and NPI scale scores declined in two groups, while the results in the combination group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, serum SOD level in two groups rose, while the result was better in the

[收稿日期] 20141219(251)
[通讯作者] ^{*} 胡小军,主治医师,从事中医脑病防治的研究,Tel:18602722439,E-mail:1148@126.com

combination group ($P < 0.01$). The standard of TNF- α , IL-1, IL-6 and MDA in the combination group was inferior to those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on the therapy of donepezil hydrochloride tablets combined piracetam tablets, the modified Bushen Tongluo decoction could reduce symptoms improve cognitive ability and the ability of daily life in patients with mild and moderate AD. The clinical curative effect was superior to using western medicine treatment alone. Its mechanism may be related to inhibiting the inflammatory response and reducing the oxidative stress injury.

[**Key words**] Alzheimer disease; Bushen Tongluo decoction; traditional Chinese combined Western medicine therapy; inflammatory reaction; oxidative stress

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种渐进性神经功能退行性疾病,主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状。但迄今为止 AD 发病机制仍然停留在各种假说阶段,其发病机制仍然不清,现有的治疗手段不能终止或逆转 AD 的进程,只能起到改善症状或延缓疾病进展的作用,因此应积极探讨 AD 的发病机制,寻找有效治疗措施。

近年来中医学者对本病进行了深入的研究,认为因年高精枯,肾精亏虚,脑髓不足是发病之本,痰凝血瘀是发病的直接原因^[1]。在 AD 的治疗上,中药具有多途径、多方式、多靶点作用的优势,中药活性成分如生物碱类、黄酮类、皂苷类、香豆素类、酚酸类和木脂素类等针对 AD 的发病机制,有较好的防治作用^[2]。中药复方能通过辨证论治,发挥整体调节的优势,如黄连解毒汤、当归芍药散、钩藤散、抑肝散、八味地黄丸、济生肾气丸等古方均显示出一定的治疗 AD 作用^[1]。补肾通络汤是笔者临床经验方,具有填精益气、化痰活血、通络开窍之功。本研究观察了补肾通络汤治疗 AD 的临床疗效,并从氧化应激指标、炎症反应方面探讨了其作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择武汉市普仁医院 2013 年 1 月—2014 年 3 月中医康复科的符合条件的 80 例 AD 患者作为研究对象。随机按数字表法分为对照组和中西医结合组各 40 例。对照组男 26 例,女 14 例;年龄 60 ~ 75 岁,平均 (69.2 ± 6.4) 岁;文化程度:文盲 3 例,小学 6 例,中学 24 例,大学 7 例;病情程度:轻度 27 例,中度 13 例。中西医结合组男 25 例,女 15 例;年龄 59 ~ 78 岁,平均 (68.4 ± 7.2) 岁;文化程度:文盲 4 例,小学 7 例,中学 24 例,大学 5 例;病情程度:轻度 24 例,中度 16 例。两组患者一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 AD 诊断标准采用美国国立神经病语言障碍卒中研究所 AD 及关疾病协会

(NINCDS-ADRDA) 及精神疾病的诊断和统计手册第 4 版 AD 的诊断标准^[3]。肾精亏虚,痰瘀阻滞辨证标准参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》,智能减退,腰膝酸软,倦怠思卧,言语颠倒,反应迟钝,头晕耳鸣,面色晦暗,肢体麻木或困重,小便频数或失禁,舌质红、暗或淡,脉沉细弱。

1.3 纳入标准 ①符合 AD 诊断标准,且符合肾精亏虚,痰瘀阻滞证者;②简易精神状态检查评分 (MMSE) 评分 < 17 分 (文盲), 20 分 (小学), 24 分 (中学及以上);③轻度痴呆 (MMSE 21 ~ 26 分) 和中度痴呆 (MMSE 10 ~ 20 分);④年龄不超过 80 岁;④病史超过 6 个月;⑤取得患者家属知情同意。

1.4 排除标准 ①血管性痴呆,或其他原因引起的痴呆;②重度 AD 患者;③老年精神病、精神分裂症,汉密尔顿抑郁量表测验评分 > 17 分;④合并严重心、肝、肾、造血系统等疾病者;⑤过敏性体质,对治疗药物难以耐受者;⑥其他兼证明显者。

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,睡前服吡拉西坦片 (哈药集团三精制药四厂有限公司,国药准字 H23020314), 0.8 g/次, 3 次/d。中西医结合组在对照组治疗的基础上加用补肾通络汤,药物组成:黄精 30 g,熟地黄 30 g,制何首乌 10 g,淫羊藿 15 g,菟丝子 20 g,人参 10 g,丹参 15 g,三七粉 3 g^(冲服),远志 15 g,川芎 15 g,陈皮 15 g,银杏叶 15 g;肾精亏虚者加山茱萸 10 g,枸杞子 20 g,女贞子 20 g;脾气不足者加黄芪 30 g,白术 15 g,茯苓 20 g;气血亏虚者加当归、白芍、阿胶^(烊服) 各 10 g;痰浊内盛者加石菖蒲、法半夏各 10 g;阴虚火旺者加牡丹皮 10 g,生龙骨、生牡蛎^(先煎) 各 30 g。每天 1 剂,常规水煎煮,分早晚 2 次服用。两组疗程均为 6 个月。

1.6 观察指标 ①智能改变情况采用 MMSE 量表和阿尔茨海默病认知功能评价量表 (ADAS-cog)。简易精神状态量表 (MMSE) 包括时间定向力,地点

定向力,即刻记忆,注意力及计算力,延迟记忆,语言,视空间。共 30 项题目,每项回答正确得 1 分,共 30 分。ADAS-cog 包括 12 个条目,评分范围为 0 ~ 75 分,分数越高认知受损越重^[4]。②生活自理能力采用日常生活能力量表(ADL),总分范围 14 ~ 64 分,分数越高日常生活能力受损越重^[4]。③精神病理变化采用神经精神量表(NPI),包括 12 个精神行为症状,总分为 0 ~ 36 分,得分越高表示患者精神行为症状越严重^[4]。④氧化应激指标炎症因子检测采用硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛(MDA),采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)活力,采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白细胞介素-1,6(IL-1,IL-6),试剂盒由武汉汉博生物科技公司提高,批号 20140567,2014021。治疗前后各进行 1 次评价。

1.7 疗效标准 临床疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》。临床控制:主要症状基本恢复,意识清楚,定向健全,回答问题正确,反应灵敏,生活能够自理。有效:主要症状有所减轻或部分恢复正常,回答问题基本切题,生活基本自理,但反应迟钝,智力及人格仍有部分障碍。无效:主要症状无改变

表 2 两组治疗前后 MMSE,ADAS-cog,ADL 和 NPI 量表评分比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison of MMSE, ADAS-cog, ADL and NPI table scores in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

分
score

组别	时间	MMSE	ADAS-cog	ADL	NPI
对照	治疗前	15.49 $\pm$ 2.87	64.27 $\pm$ 7.36	44.27 $\pm$ 5.73	24.17 $\pm$ 4.39
	治疗后	19.64 $\pm$ 3.71 ¹⁾	48.69 $\pm$ 6.83 ¹⁾	30.26 $\pm$ 5.41 ¹⁾	17.45 $\pm$ 3.62 ¹⁾
中西医结合	治疗前	15.28 $\pm$ 2.74	65.71 $\pm$ 7.95	43.69 $\pm$ 5.77	24.46 $\pm$ 4.28
	治疗后	23.79 $\pm$ 3.86 ^{1,2)}	36.92 $\pm$ 6.75 ^{1,2)}	26.47 $\pm$ 5.49 ^{1,2)}	14.09 $\pm$ 3.12 ^{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 3 ~ 4 同)。

2.3 两组治疗前后血清 SOD 和 MDA 水平比较 治疗后两组血清 SOD 水平比治疗前升高,中西医结合组上升更为显著($P < 0.01$);MDA 水平均较治疗前下降,中西医结合组下降更为明显($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 SOD 和 MDA 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of serum SOD an MDA levels in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	SOD/NU·mL ⁻¹	MDA/ μ mol·L ⁻¹
对照	治疗前	69.76 $\pm$ 8.73	8.62 $\pm$ 1.39
	治疗后	79.42 $\pm$ 12.65 ¹⁾	6.43 $\pm$ 1.27 ¹⁾
中西医结合	治疗前	70.15 $\pm$ 9.57	8.58 $\pm$ 1.42
	治疗后	90.46 $\pm$ 13.14 ^{1,2)}	5.16 $\pm$ 1.22 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后血清 TNF- α ,IL-1 和 IL-6 水平比较 治疗后两组血清 TNF- α ,IL-1 和 IL-6 水平均比

或病情加重。
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 两组临床疗效比较 经 Ridit 分析,中西医结合组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical curative effect in two groups

例
cases

组别	临床控制	有效	无效
对照	12	17	11
中西医结合	18	19	3

2.2 两组治疗前后 MMSE,ADAS-cog,ADL 和 NPI 量表评分比较 治疗后两组 MMSE 量表评分较治疗前升高,中西医结合组上升更为显著($P < 0.01$);治疗后两组 ADAS-cog,ADL 和 NPI 量表评分均比治疗前下降,治疗后中西医结合组 ADAS-cog,ADL 和 NPI 量表评分均低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

治疗前下降,治疗后中西医结合组 TNF- α ,IL-1 和 IL-6 水平均低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 TNF- α ,IL-1 和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 4 Comparison of serum TNF- α , IL-1 and IL-6 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

ng·L⁻¹

组别	时间	TNF- α	IL-1	IL-6
对照	治疗前	145.6 $\pm$ 13.27	45.9 $\pm$ 6.78	206.9 $\pm$ 24.73
	治疗 12 周	136.8 $\pm$ 12.36 ¹⁾	34.6 $\pm$ 5.93 ¹⁾	163.5 $\pm$ 20.29 ¹⁾
中西医结合	治疗前	147.3 $\pm$ 14.02	44.8 $\pm$ 6.67	211.6 $\pm$ 22.69
	治疗 12 周	122.5 $\pm$ 13.48 ^{1,2)}	28.3 $\pm$ 6.21 ^{1,2)}	140.4 $\pm$ 17.52 ^{1,2)}

3 讨论

AD 的一项重要病理特征是脑内存在大量老年

斑(SP),其主要成分是 β -淀粉样蛋白($A\beta$), $A\beta$ 启动病理级联反应,在新皮层和海马的神经元中形成神经纤维缠结(NFT),导致广泛的神经元丢失,脑组织的破坏导致功能的损害,临床出现痴呆症状^[5]。随着AD病程的进展,基底前脑的胆碱能NTF受体数量明显减少,AD和轻度认识障碍患者脑内脑源性神经营养因子(BDNF)水平也明显降低,功能受损程度也逐渐加重^[6]。

诸多的研究显示氧化应激(OS)和炎性损伤等所致错误折叠蛋白的积聚、能量衰竭以及突触功能障碍等因素是导致AD的重要机制^[7]。AD患者脑内氧化应激加剧,蛋白酶及自体吞噬介导的受损蛋白清除功能下降,促使 $A\beta$ 和Tau蛋白积聚。 $A\beta$ 又可诱导OS,产生过量的活性氧物质(ROS),如MDA,产生毒性损害。OS可促使Tau蛋白的过度磷酸化^[8]。 $A\beta$ 除了对神经细胞产生直接毒性作用,还能激活神经系统中胶质细胞和少突胶质细胞释放炎性介质,如TNF- α ,IL-1,IL-6等,触发神经细胞损伤信号通路,导致神经细胞受损。而且炎性反应又可以促进 $A\beta$ 的前体蛋白(APP)代谢为 $A\beta$,加重炎性反应,形成恶性循环^[9-10]。

根据AD不同的临床表现学者将其归属于中医的“心神失常”“呆病”“健忘”“文痴”“类中”及“郁证”等范畴进行研究。《灵枢·海论》所指:“髓海不足,则脑转耳鸣,……目无所见,倦怠安卧。”《医学心语》载:“肾主智,肾虚则智不足”。《医方集解·补养之剂》:“人之精与志皆藏于肾,肾精不足则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也。”可见肾精不足,脑髓失充,脑失所养是发病之本。老年人脏腑虚衰、功能失调,气血津液的运行机制发生障碍,津液积聚为痰,痰凝则易气阻,气阻而血瘀,痰瘀上行于脑,瘀阻脑络,蒙蔽清灵,神明不清,发为痴呆^[11]。因此临床应治以补肾填精、活血化瘀、健脑益智之法。

补肾通络汤中以黄精、熟地黄补肾填精益髓,制何首乌补肝肾、益精血,淫羊藿补肾壮阳,菟丝子补肾助阳,益精养肝,人参大补元气,补脾益肺,丹参、三七、银杏叶、川芎活血化瘀血,通络行气,陈皮健脾化痰,远志祛痰益智安神。全方标本兼顾,共奏益气、填精、补血、充髓、活血、化痰、通络、益智、健脑之功。

本组资料显示治疗后中西医结合组MMSE量表评分高于对照组,ADAS-cog,ADL和NPI量表评

分均低于对照组,表明补肾通络汤的使用提高了AD智力状况,缓解了AD患者精神行为异常症状,改善了患者日常生活活动力,其临床疗效优于单纯的西医治疗。治疗后中西医结合组SOD水平高于对照组,MDA水平低于对照组,提示了补肾通络汤能加速氧自由的清除,减轻氧化应激,从而起到保护脑神经的作用。治疗后中西医结合组TNF- α ,IL-1和IL-6水平低于对照组,提示了补肾通络汤的使用能抑制了炎性介质的释放,有利于减轻炎症反应所致的脑神经的损伤。其作用机制可能是通过抑制炎症反应和减轻氧化应激损伤来实现的。

[参考文献]

[1] 肖苗苗. 中医药治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中医学报,2012,27(5):631-632.

[2] 马宏达,史国兵. 中药活性成分治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 药学服务与研究,2009,9(5):374-378.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 吴思缈,周黎明. 阿尔茨海默病的发病机制及药物治疗的进展[J]. 四川生理科学杂志,2009,31(1):36-39.

[6] Nagahara A H, Merrill D A, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease[J]. Nat Med,2009,15(3):331-337.

[7] 付剑亮,邵福源. 阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. 世界临床药物,2010,31(7):390-394.

[8] 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.

[9] 杨若松,查芹,曹庆华,等. 阿尔茨海默病血清IL-1,IL-6,TNF-检测及临床意义[J]. 现代实用医学,2010,22(6):609-610.

[10] 张佳,宋立刚,孔卫娜,等. 红景天苷对 $A\beta_{1-40}$ 所致阿尔茨海默病模型大鼠认知功能改善作用及机制探讨[J]. 中国中药杂志,2012,37(14):2122-2126.

[11] 颜乾麟. 颜德馨心脑血管病医论医案[M]. 北京:科学技术出版社,2011:26-28.