

巴茛合剂治疗老年性痴呆肾虚髓减证 36 例

李丽琴¹, 彭阿香¹, 张 弦², 陈婷婷¹, 黄源鹏¹

(1. 厦门大学附属中山医院, 福建 厦门 631004; 2. 厦门大学医学院, 福建 厦门 361102)

摘要: 目的 观察巴茛合剂治疗老年性痴呆肾虚髓减证的临床疗效。方法 选取老年性痴呆肾虚髓减证患者 74 例随机分为治疗组 36 例和对照组 38 例。治疗组给予巴茛合剂口服, 对照组给予金匱肾气丸配合银杏叶提取物片(金纳多)口服, 疗程 3 个月。运用阿尔茨海默病评价量表-认知部分(ADAS-cog)、简易精神状态量表(MMSE)评价患者的智能, 日常生活能力量表(ADL)评价患者的日常生活能力, 中医证候疗效积分评价疗效。结果 治疗组总有效率为 88.9%, 优于对照组 71.1%, 2 组 ADAS-cog 评分、MMSE 评分、ADL 评分、中医证候疗效积分较治疗前均有所改善($P < 0.05$), 且治疗组 ADAS-cog 评分、MMSE 评分、中医证候疗效积分改善优于对照组($P < 0.05$)。2 组治疗过程中未见不良反应发生。结论 巴茛合剂能够改善老年性痴呆肾虚髓减证患者中医证候、智能及日常生活能力, 未见不良反应发生。

关键词: 老年性痴呆; 肾虚髓减证; 巴茛合剂; 金匱肾气丸

中图分类号: R749.16

文献标志码: B

文章编号: 1000-338X(2016)02-0014-03

DOI: 10.13260/j.cnki.jfjtc.011057

老年性痴呆(Alzheimer's disease, AD)又称阿尔茨海默病, 是一种发生于患者老年期以记忆力减退和认知功能障碍为主要表现的神经系统慢性进行性变性疾病^[1]。中国 2010 年 AD 流行病学调查研究显示: 我国老龄人群中 AD 人数达到 569 万, 发病率约为 6.25%, 而且每年约增长 30 万人^[2]。尤其值得重视的是, AD 不仅是一个患病率随年龄增长而迅速增加的疾病, 还是一个致残率和死亡率很高的疾病, 它已成为继心脑血管病、癌症和脑卒中之后的第 4 位死亡原因。

中药在治疗 AD 方面具有独特经验, 安全可靠, 其疗效已被诸多临床和实验研究所证实。笔者近年来采用自拟中药巴茛合剂治疗 AD 肾虚髓减证 36 例, 取得较好疗效, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2011 年 9 月—2012 年 9 月就诊于厦门大学附属中山医院中医科及神经内科的住院或门诊病人, 并按纳入研究时间的先后随机分为治疗组和对照组, 研究经厦门大学附属中山医院医学伦理委员会通过(伦理号: XZS2011035)。其中治疗组 36 例, 男 16 例, 女 20 例; 年龄 52~79 岁, 平均(63.8±6.6)岁; 病程 2.5~15 a, 平均(6.6±3.4) a; 文化程度: 小学 10 例, 中学 18 例, 大学 8 例; 全面衰退量表(GDS) 3 期 15 例, 4 期 12 例, 5 期 9 例。对照组 38 例, 男 17 例, 女 21 例; 年龄 52~77

岁, 平均(64.3±6.9)岁; 病程 2.0~12 a, 平均(6.3±3.0) a; 文化程度: 小学 12 例, 中学 17 例, 大学 9 例; GDS 3 期 18 例, 4 期 10 例, 5 期 10 例。2 组年龄、性别、文化程度和病情程度等方面经卡方检验比较, 无显著性差异($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断依据美国精神病协会制定的《精神障碍诊断和统计手册》(DSM-IV)^[3]中痴呆的诊断标准; 中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]辨为肾虚髓减证。

1.3 纳入标准 ①符合 AD 西医诊断标准, GDS 在 3~5 期, 为轻、中度痴呆; ②符合 AD 中医证候诊断标准; ③年龄 50~80 岁; ④已签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①不符合 AD 证候诊断标准者; ②药物作用范围外的病例; ③有明显兼夹证或合并证者; ④年龄在 50 岁以下或 80 岁以上者; ⑤对多种药物过敏以及过敏体质者; ⑥ AD 终末期患者; ⑦伴有严重神经功能缺失, 如各种失认、失语者; ⑧有脑血管病病史、CT 或 MRI 检查见脑组织中缺血性病灶、脑电图局限性阵发性活动多、Hachinski 评分 ≥ 7 分者; ⑨合并有肝、肾、心血管和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者; ⑩病情危重、难以对新药有效性以及安全性做出确切评价者; ⑪未按规定用药、无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断的患者。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 治疗组 服用中药巴茛合剂, 巴茛合剂是本课题组带头人黄源鹏教授经长期临床实践、文献研究和理论摸索总结出来的有效方剂, 药物组成: 巴

收稿日期: 2016-01-25

基金项目: 福建省科技重点项目(2012D064); 厦门市中医药科研课题(wst201208); 福建省中医科研课题(wzln201312)

作者简介: 李丽琴(1987—), 女, 医学硕士, 研究方向: 中西医结合老年病临床。

通讯作者: 黄源鹏, 男, 主任医师, 博士。E-mail: huangyp998@sina.com

戟天 15 g, 山茱萸 10 g, 石菖蒲 15 g, 地龙 15 g, 胆南星 10 g, 由厦门大学附属中山医院煎药室制备。将中药清洗干净, 加冷水超过药面约 3 cm, 浸泡 30 min, 然后煎煮 2 次, 第 1 次煎煮 60 min, 过滤, 药渣加水, 第 2 次煎煮 40 min, 过滤。2 次滤液合并后约 400 mL, 每日早晚各 200 mL 分服, 每日 1 剂, 1 个月为 1 个疗程, 共 3 个疗程。

2.1.2 对照组 金匱肾气丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂, 100 粒重 20 g), 每次 20 粒, 每日 2 次; 银杏叶提取物片(金纳多, 德国威玛舒培博士药厂, 40 mg × 20 片/瓶), 每次 1 片, 1 d 3 次, 1 个月为 1 个疗程, 共 3 个疗程。

2.2 观察指标 ① 智能评定: 采用阿尔茨海默病评定量表-认知部分(ADAS-cog)、简易精神状态量表(MMSE); ② 日常生活能力: 采用日常生活能力量表(ADL); ③ 中医证候积分计算及疗效评定: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4], 完全缓解: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 ≥ 95%; 显效: 症状、体征明显改善, 证候积分减少 ≥ 70%; 好转: 症状、体征均有好转, 证候积分减少 ≥ 30%; 无效: 症状和体征无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 < 30%。

计算公式为: 证候积分 = [(治疗前得分 - 治疗后得分) / 治疗前得分] × 100%。

2.3 安全性观察 观察药物不良反应, 查血、尿、大便常规, 肝肾功能、心电图, 治疗前后各检查 1 次。

2.4 统计学处理 数据采用 SPSS17.0 软件处理分析。计量资料符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用卡方检验; 等级资料采用 *Ridit* 分析。

3 结果

3.1 2 组治疗前后 ADAS-cog 量表评分比较 见表 1。

表 1 2 组治疗前后 ADAS-cog 量表评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	36	36.11 ± 4.92	13.83 ± 1.61 ^(1,2)
对照组	38	36.26 ± 5.86	15.34 ± 1.52 ⁽¹⁾

注: 与治疗前比较, 1) *P* < 0.01; 与对照组比较, 2) *P* < 0.01。

3.2 2 组治疗前后 MMSE 量表评分比较 见表 2。

表 2 2 组治疗前后 MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	36	15.56 ± 2.87	19.17 ± 3.64 ^(1,2)
对照组	38	15.76 ± 2.83	17.47 ± 2.83 ⁽¹⁾

注: 与治疗前比较, 1) *P* < 0.01; 与对照组比较, 2) *P* < 0.05。

3.3 2 组治疗前后 ADL 量表评分比较 见表 3。

表 3 2 组治疗前后 ADL 量表评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	36	28.47 ± 3.93	24.03 ± 2.13 ⁽¹⁾
对照组	38	28.50 ± 3.95	24.55 ± 2.05 ⁽¹⁾

注: 与治疗前比较, 1) *P* < 0.01。

3.4 2 组治疗前后中医证候积分比较 见表 4。

表 4 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	36	36.22 ± 5.05	18.89 ± 3.85 ^(1,2)
对照组	38	35.58 ± 5.16	21.13 ± 3.72 ⁽¹⁾

注: 与治疗前比较, 1) *P* < 0.01; 与对照组比较, 2) *P* < 0.05。

3.5 2 组中医证候疗效比较 见表 5。

表 5 2 组中医证候疗效比较

组别	n	完全缓解	显效	好转	无效	有效率/%
治疗组	36	0	20	12	4	88.9 ⁽¹⁾
对照组	38	0	9	18	11	71.1

注: 与对照组比较, 1) *P* < 0.05。

3.6 安全性结果 临床试验期间, 2 组均未出现明显不良反应及毒副作用。治疗前后 2 组体格检查、安全性检验(血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能、心电图等)均未出现异常改变。

4 讨论

AD 属于祖国医学“郁证”“呆证”“癡证”范畴, 病位在脑, 与心、肾、肝、脾相关, 关键在肾, 病机为年老体衰, 肾精亏虚, 五脏亏虚, 髓渐空。我们临床发现 AD 证候类型很多, 其中以肾虚髓减证为多发证型, 洪芳等^[5]研究也表明 AD 分型中以肾虚髓减证发病频次最高。

AD 的病理特点为脑神经细胞外出现 β-淀粉样蛋白(β-amyloid protein, Aβ)聚集形成的老年斑和脑神经细胞内 tau 蛋白异常聚集形成的神经元纤维结(NFTs)。此外, 伴有脑质细胞不同程度的减少以及星形胶质细胞、小胶质细胞的增生^[1,6]。目前研究表明: 胆碱能系统是正常认知功能中最重要的神经递质系统, 无论是通过 AChE 抑制剂作用还是通过 M、N 受体激动剂的作用均能改善认知功能^[7]。中药复方或单味药大多具有多靶点的作用特点, 中药往往能通过多个环节对中枢胆碱能神经系统进行调节, 改善 AD 患者受损的中枢胆碱能神经, 进而改善患者的认知功能。中药及其有效成分在防治 AD 方面具有潜在优势和良好的应用前景。《灵枢·天年》中记载: “六十岁, 心气始衰, 苦忧悲, 血气懈惰, 故好卧……八十岁, 肺气衰, 魄离, 故言善误矣。”

《千金翼方》中记载：“人五十以上阳气始衰，损与日至，心力渐退，忘失前后，兴居怠惰。”指出了痴呆的最典型症状为记忆力减退，病因在于老年人脏腑衰弱。《灵枢·天年》曰：“八十岁，魂魄离散，故言善误。”明代张景岳《景岳全书》曰：“痴呆症，凡素无痰而或以郁结，或以不遂，或以思虑，或以疑惑，或以惊恐而渐至痴呆，言辞颠倒，……。”描述的就是 AD 出现言语混乱、记忆力衰退、行为异常等痴呆症状。巴茛合剂中以巴戟天温补肾阳为君药；山茱萸滋补肾阴为臣药；二者阴中求阳，阳中求阴，阴阳双补。AD 肾虚髓减证具有虚实夹杂证的病变特点，故而常兼夹痰、瘀等实邪，佐以石菖蒲、胆南星清心开窍化痰为佐药；地龙疏通经络为使药。全方阴阳双补，攻补兼施，共奏补肾不留邪、祛邪不伤正之功，以达补肾祛痰，活血通窍之功效。

本研究表明：巴茛合剂能显著提高 AD 患者 MMSE 和 ADAS-cog 的评分 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)，而 MMSE 和 ADAS-cog 均是 AD 智能评定的重要量表，说明巴茛合剂能明显改善 AD 患者的智能障碍。然而，本研究还发现：虽然巴茛合剂能显著提高

AD 患者 ADL 量表的评分，但差异无统计学意义，提示巴茛合剂对提高 AD 患者智能水平的功效可能优于对日常生活能力的改善。同时，巴茛合剂还改善了 AD 患者的中医证候积分 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)，提高了中医证候疗效 ($P < 0.05$)，且毒副作用小，安全可靠，说明中药在治疗和预防 AD 方面有一定的特色和广阔的前景，需要进一步深入扩大研究。

参考文献：

- [1] 吴江. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:297-299.
- [2] CHAN K Y, WANG W, WU J J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. The Lancet, 2013, 381(9882): 2016-2023.
- [3] 张道龙. 精神障碍诊断和统计手册[M]. 北京:北京大学出版社,2014.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:91-99.
- [5] 洪芳, 腾龙, 何建成. 老年性痴呆的常见症候和症候要素的现代文献研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 10(29): 2291-2293.
- [6] 唐寒芬, 何明大. 老年性痴呆的中西医研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(3): 362-364.
- [7] 李前, 朱振霞. 乙酰胆碱酯酶与老年性痴呆关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2002, 15(4): 325-326.

(上接第 13 页)

表 3 3 组疗效比较

组别	n		痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
药物组	30	治疗后 1 月	3	7	10	10	66.7
		治疗后 6 月	1	5	7	17	43.3
针灸组	30	治疗后 1 月	5	9	12	4	86.7 ¹⁾
		治疗后 6 月	4	9	12	5	83.3 ¹⁾
针药组	30	治疗后 1 月	4	11	10	5	83.3 ¹⁾
		治疗后 6 月	3	8	13	6	80.0 ¹⁾

注:与药物组比较,1) $P < 0.05$ 。

的^[7]。电针疗法可以有节律地、持续地作用于局部从而达到更好的治疗作用，让穴位发挥持久效果。而耳三穴(听宫、听会、完骨)^[8]是广州中医药大学靳瑞教授治疗耳鸣、耳聋的最常用处方，是治疗耳部疾病的一组穴位，采用局部取穴，有促进耳部经络通畅的作用。

本研究结果显示：针灸组及针药组在改善耳鸣患者生活质量及疗效方面(近期、远期)优于药物组，而针灸组与针药组比较无明显差异，因此耳鸣患者在不服用药物的情况下，仅需电针就能达到满意的疗效，且该疗法便捷、有效、无毒副作用、患者依从性高，故电针“耳三穴”治疗耳鸣值得临床推广。

参考文献：

- [1] DAVID JIANG D. 耳鸣及其美国的诊治指导方案[S]. 中国听力语言康复科学杂志, 2005, 9(1): 58-61.

- [2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,1993:314-316.
- [3] 刘蓬. 耳鸣程度分级与疗效评定标准的探讨[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2004, 12(4): 181-183.
- [4] GUYATT G, WEAVER B, CRONIN L, et al. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome, a self administered questionnaire, was validated[J]. Clin Epidemiol, 2004, 57(3): 1279-1287.
- [5] WARE J E, SHERBOUVE C D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I conceptual framework and item selection[J]. Med Care, 1992, 30(6): 473-483.
- [6] 王洪田. 耳鸣诊治新进展[M]. 北京:人民卫生出版社,2004: 20.
- [7] 孙国杰. 针灸学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2001:306-307.
- [8] 袁青, 罗广明. 靳三针疗法解读(中英对照)[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2004:26-30.