

从心、肾论治阿尔茨海默病的临床研究^{*}

林水淼 王 健 周如倩 郁志华

摘要 目的 探讨调心方、补肾方治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的疗效机制。方法 将 60 例 AD 患者根据治疗前简易智能状态检查量表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)的分值,采用随机区组设计分为 3 组,分别用调心方、补肾方和多奈哌齐治疗 12 周,观察治疗前后 3 组患者 MMSE、ADL 和神经心理学量表(FOM、RVR、DS、BD)积分以及操作性总评等指标的变化。结果:3 组均能改善 AD 患者的认知功能和日常生活能力,治疗前后 MMSE 分值:调心方组分别为(16.10±1.94)分、(17.90±2.59)分,补肾方组为(16.15±2.16)分、(17.50±2.59)分,多奈哌齐组为(17.35±1.90)分、(19.60±3.39)分,治疗前后比较,差异均有显著性($P<0.01$)。治疗前后 ADL 分值:调心方组分别为(43.10±3.86)分、(41.50±4.40)分,补肾方组为(43.30±4.53)分、(41.60±4.12)分,多奈哌齐组为(42.95±3.58)分、(40.60±5.23)分,治疗前后比较,差异亦有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);调心方、多奈哌齐均能增加 FOM、RVR、DS 分值,补肾方可增加 RVR、BD 分值,治疗前后比较,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);其中 FOM 分值,补肾方组与多奈哌齐两组差值比较,差异有显著性($P<0.01$)。操作性总评(总有效率):调心方为 70%,补肾方为 65%,多奈哌齐为 75%,3 组间比较,差异均无显著性($P>0.05$)。结论 调心方、补肾方是治疗 AD 的有效中药制剂。

关键词 调心方 补肾方 阿尔茨海默病

Clinical Study on Treatment of Alzheimer's Disease from the Viewpoint of Xin and Shen LIN Shui-miao, WANG Jian, ZHOU Ru-qian, et al *Institute of Geriatrics, Shanghai TCM University, Shanghai (200038)*

Objective: To explore the therapeutic mechanism of Tiaoxin Recipe (TXR) and Bushen Recipe (BSR) in treating Alzheimer's disease (AD). **Methods:** Sixty patients with AD were divided into 3 groups according to their MMSE and ADL scores before treatment, using randomized block design. They were treated separately with TXR, BSR and Donepezil (Dp) for 12 weeks. The changes of MMSE score, ADL score, neuro-psychology amount table score, including FOM, RVR, DS and BD, as well as the overall operational evaluation before and after treatment were analyzed. **Results:** The recognition and daily life capacity of patients in the 3 groups were improved after treatment. MMSE score in the TXR group increased from 16.10±1.94 scores before treatment to 17.90±2.59 scores after treatment, in the BSR group, from 16.15±2.16 to 17.50±2.59, and in the Dp group, from 17.35±1.90 to 19.60±3.39, all showed significant difference (all $P<0.01$). Change of ADL score showed that in TXR from 43.10±3.86 to 41.50±4.40, in the BSR group from 43.30±4.53 to 41.60±4.12 and in the Dp group, from 42.95±3.58 to 40.60±5.23, which also showed significant difference ($P<0.05$ or $P<0.01$). Moreover, increase of FOM, RVR and DS score was shown in the TXR and the Dp group, and increase of RVR and BD score was shown in the BSR group with significant difference in comparison of corresponding score before and after treatment, inter-groups comparison showed significant difference of FOM score between the BSR and the Dp group ($P<0.01$). Overall operational evaluation (total effective rate) in the TXR group was 70%, in the BSR group 65% and in Dp group 75%, with no significant difference among them. **Conclusion:** TXR and BSR are effective TCM drugs in treating AD.

Key words Tiaoxin Recipe, Bushen Recipe, Alzheimer's disease

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是发生于

老年前期和老年期的渐进性大脑退行性疾病,以起病隐匿、慢性进行性记忆障碍和智能明显减退,并影响日常生活及社会活动能力为临床特征。它是老年期痴呆

^{*} 国家“九五”中医药科技攻关项目(No. 969060901)

上海中医药大学老年医学研究所(上海 200038)

通讯作者 林水淼, Tel 021-54232103

中最常见的类型之一^[1]。目前,人们对本病的病因、发病机理尚不十分清楚,也无特别有效的治疗方法和药物。近年来开展中医药防治 AD 的研究成为热点,我们通过十余年的临床与实验,研究出以调心、补肾法作为治疗 AD 的基本原则,并拟定了调心方和补肾方治疗 AD,已取得了较好的疗效。本课题旨在以美国 FDA 批准的治疗 AD 的胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐作对照,进一步从临床对两方疗效进行观察,现将结果报道如下。

临 床 资 料

1 病例选择标准 参照美国精神疾病和统计手册第 IV 版(DSM-IV)中关于 AD 的诊断标准^[2],并以美国国立神经病、语言交流和卒中研究所——老年性痴呆及相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)的可能 AD 标准^[3]为依据,选择中医辨证为心肾两虚的患者为纳入对象。具体条件为:年龄 ≥ 55 岁;有进行性记忆力下降史 1 年以上;简易智能状态检查量表(MMSE):中学以上 ≤ 24 分,小学以上 ≤ 20 分,文盲 ≤ 17 分;神经心理学量表:Fuld 物体记忆测验(FOM)、快速词汇测验(RVR)、数字广度测验(DS)、积木测验(BD)有两项符合痴呆,赫金斯缺血量表(HIS)^[4] ≤ 4 分;无严重抑郁症及意识障碍;头颅影像学检查可有脑萎缩表现,未见占位病变及与年龄不符的脑室周围和深部白质病变;肝、肾功能、血清叶酸、维生素 B₁₂、T₃、T₄ 在正常范围;具有中医心肾两虚证型表现。

2 排除标准 年龄 < 55 岁;MMSE < 12 分;合并糖尿病或有糖尿病史者;合并高血压或有高血压病史者;使用大剂量精神药物者。

3 剔除标准 在观察过程中发生严重躯体疾病,影响研究者;改变用药方案无法判断疗效或资料不全等影响疗效及安全性判断者。

4 一般资料 采用随机区组设计将 60 例 AD 患者分为 3 组:调心方组 20 例,男 7 例,女 13 例;年龄 62~86 岁,平均(76.37 \pm 7.96)岁;文化程度:文盲 6 例,小学 6 例,中学以上 8 例;补肾方组 20 例,男 9 例,女 11 例;年龄 62~87 岁,平均(74.43 \pm 7.93)岁;文化程度:文盲 4 例,小学 8 例,中学以上 8 例;多奈哌齐组 20 例,男 10 例,女 10 例;年龄 63~86 岁,平均(72.63 \pm 7.65)岁;文化程度:文盲 3 例,小学 8 例,中学以上 9 例。3 组在性别、发病年龄、文化程度方面差异无显著性,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 调心方组患者服用调心方口服液

(由党参、远志、茯苓、桂枝、石菖蒲、炙甘草等组成,生药浓度为 4.67g/ml);补肾方组患者服用补肾方口服液(由熟地黄、枸杞子、山萸肉、麦冬等组成,生药浓度为 3.08g/ml),以上两种口服液由上海中医药大学老年医学研究所制剂室提供,调心方、补肾方组每次服 10ml,每日 2 次;多奈哌齐组患者服用多奈哌齐(由英国 Boots 公司生产,每粒 5mg),每次 1 粒,每日 1 次睡前服。3 组疗程均为 12 周。观察前 2 周到疗程结束这段时间,各组均停服其他促智药。

2 观察项目及方法 于治疗前后分别进行 MMSE、ADL 量表和操作性总评、神经心理学量表(FOM、RVR、DS、BD)评定,记录治疗前后的变化,并进行治疗前后组内比较和组间比较。

3 统计学方法 所得数据采用 SPSS 8.0 统计软件分别进行 χ^2 检验、 t 检验、 F 检验。

结 果

1 3 组治疗前后 MMSE 积分值比较 见表 1。调心方、补肾方、多奈哌齐组 MMSE 积分治疗后与治疗前比较,差异均有显著性($P < 0.01$),3 组治疗后差值比较,差异无显著性($P > 0.05$)。

表 1 3 组治疗前后 MMSE 积分值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE 积分		
		治疗前	治疗后	差值
调心方	20	16.10 \pm 1.94	17.90 \pm 2.59*	1.80 \pm 2.09
补肾方	20	16.15 \pm 2.16	17.50 \pm 2.59*	1.35 \pm 1.84
多奈哌齐	20	17.35 \pm 1.90	19.60 \pm 3.39*	2.25 \pm 1.74

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

2 根据 MMSE 量表治疗前后积分进行疗效判断 显效:治疗后净增值 > 4 分;有效:治疗后净增值为 2~4 分;无效:治疗后净增值 < 2 分。调心方、补肾方、多奈哌齐组治疗后总有效率分别为 70%(显效 4 例,有效 10 例,无效 6 例)、65%(显效 2 例,有效 11 例,无效 7 例)、75%(显效 4 例,有效 11 例,无效 5 例),3 组比较,差异无显著性($P > 0.05$)。

3 3 组治疗前后 ADL 积分值比较 见表 2。调心方、补肾方、多奈哌齐组 ADL 积分治疗后与治疗前比较,差异均有显著性($P < 0.01$),3 组治疗后差值比较,差异无显著性($P > 0.05$)。

表 2 3 组治疗前后 ADL 积分值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ADL 积分		
		治疗前	治疗后	差值
调心方	20	43.10 \pm 3.86	41.50 \pm 4.40*	-1.60 \pm 2.37
补肾方	20	43.30 \pm 4.53	41.60 \pm 4.12*	-1.70 \pm 2.64
多奈哌齐	20	42.95 \pm 3.58	40.60 \pm 5.23*	-2.35 \pm 2.03

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

表 3 3 组治疗前后神经心理学量表积分值比较 (分 $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		FOM	RVR	DS	BD
调心方	20	治疗前	7.65±1.73	17.50±3.76	7.10±1.25	9.25±3.74
		治疗后	8.80±2.55*	18.70±3.25*	7.65±1.27*	9.55±3.55
		差值	1.15±1.81	1.20±2.46	0.55±1.10	0.30±1.59
补肾方	20	治疗前	7.45±1.76	17.75±3.02	7.25±1.29	8.35±3.86
		治疗后	7.55±1.54	18.90±2.73*	7.45±1.54	9.35±3.53*
		差值	0.10±1.68	1.15±2.13	0.20±1.15	1.00±1.84
多奈哌齐	20	治疗前	8.60±1.54	19.60±3.00	6.80±1.67	9.45±3.78
		治疗后	9.60±2.84*	20.55±3.43*	7.45±1.91**	9.70±4.18
		差值	1.00±1.69 [△]	0.95±1.82	0.65±0.99	0.25±1.80

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与补肾方组比较,[△] $P<0.01$

4 根据 ADL 量表治疗前后积分进行疗效判断
显效 治疗后净减值>6 分;有效 治疗后净减值 3~6 分;无效 治疗后净减值<3 分。调心方、补肾方、多奈哌齐组治疗后总有效率分别为 45%(显效 2 例,有效 7 例,无效 11 例)、45%(显效 2 例,有效 7 例,无效 11 例)、40%(显效 2 例,有效 6 例,无效 12 例),3 组比较,差异无显著性($P>0.05$)。

5 操作性总评比较 根据 MMSE 和 ADL 量表结果综合判断,显效:MMSE 和 ADL 两者皆显效,或一方显效,一方有效;有效:两者皆有效,或一方显效,一方无效,或一方有效,一方无效;无效:两者皆无效。调心方、补肾方、多奈哌齐组操作性总评分分别为 70%(显效 3 例,有效 11 例,无效 6 例)、65%(显效 3 例,有效 10 例,无效 7 例)、75%(显效 3 例,有效 12 例,无效 5 例),3 组比较,差异无显著性($P>0.05$)。

6 3 组治疗前后神经心理学量表积分值比较
见表 3。调心方、多奈哌齐组均能增加 FOM、RVR、DS 积分值,补肾方组能增加 RVR、BD 积分值,与治疗前比较,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其中 FOM 分值,多奈哌齐组与补肾方组差值比较,差异有显著性($P<0.01$)。

讨 论

AD 患者临床症状是隐袭起病、持续进行性的智能衰退,以及行为和神经系统功能障碍。其贯穿始终的和本质的是记忆、智能的障碍。中医学认为:记忆、认知、智能、精神活动均属“神”的范畴。《医宗金鉴·杂病心法要诀》更是明确提出“神病”一词,并把健忘、神志恍惚、癫狂等都纳入“神病”范畴,包括了 AD 的主要症状,因此 AD 归属于“神病”范畴^[5]似更合理。该病主要与脏腑功能失调、气血运行失常有关,尤其是心气不足,肾精虚衰导致脑髓空虚,神明失司为其发生、发展之本,而痰蒙瘀阻、机窍不利则为其标。据此,从心、肾论治是治疗 AD 的主要法则。《内经》云:“心者,君

主之官,神明出焉。”心气不足,心阳不振,痰浊上泛,蒙蔽神窍,导致神明失用,故当补益心气,振奋心阳佐以化痰开窍。调心方由党参、桂枝、石菖蒲、远志等中药组成。党参功擅补元气,安神增智为君;桂枝温通血脉,振奋心阳为臣;石菖蒲安神益智、开窍为佐;远志通窍豁痰、增智为使。诸药相配具有益心气、通心阳,化痰开窍之功效。“神明”不仅与五脏之一的心相关,还与奇恒之府的脑关系密切。晋代·魏华存传《上清黄庭内景经·至道章》中有“脑神经根字泥丸”的记载;明·李时珍《本草纲目·辛夷》条下有“脑为元神之府”《内经》亦云:“脑为髓之海”、“肾藏精生髓”。故当补益肾精,充盈脑海。补肾方由熟地、枸杞子、山萸肉等组成。熟地补精益髓、滋阴养血为君;枸杞子滋补肝肾、生精益气为臣;山萸肉补精安神、收敛固涩为佐,诸药共奏还精补脑、积精养神之功。

多奈哌齐是美国 FDA 于 1996 年 11 月批准上市的用于治疗 AD 的第二代可逆性的乙酰胆碱酯酶抑制剂,它与第一代治疗 AD 的药物他克林比较,具有毒性低、剂量小,对轻中度 AD 患者的认知功能和临床综合能力等有改善作用,但价格昂贵。调心方、补肾方和多奈哌齐在提高 AD 患者操作性总评总有效率方面,差异无显著性($P>0.05$)。

AD 的临床表现决定了神经心理学量表测定在其诊断、疗效判定和预后的评定中有极其重要的地位。MMSE、ADL、FOM、RVR、DS、BD 是用来测定 AD 患者的认知功能、生活能力、视物命名、左右定向、学习能力、语言能力、注意功能、视空间机能、运动技能等多方面的能力。这些量积分值的改变与 AD 的程度密切相关。本课题通过临床研究,发现调心方、补肾方和多奈哌齐对 AD 患者的 MMSE、ADL、RVR 量表有改善作用,调心方和多奈哌齐对 FOM、DS 量表有改善作用;补肾方对 BD 量表有明显改善作用。

综上所述,调心方和补肾方能够改善 AD 患者的认知功能和日常生活能力,且价廉而可长期服用,是治

疗 AD 的有效中药制剂。

参 考 文 献

- 1 Ewbank DC. Deaths attributable to Alzheimer's disease in the United States. AM J Public Health 1999 89(1):90—92.
- 2 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Revised. Washington: DC. American Psychiatric Association, 1994:143—147.
- 3 McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagno-

sis 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. Neurol 1984 34:939—944.

- 4 O'Neill D, Gerrard J, Surmon D, et al. Variability in scoring the Hachinski ischemic score. Age and Aging 1995 24:242—246.
- 5 林水森, 杨伯灿, 林松华. 对进行性隐匿型痴呆症的中医学研究. 上海中医药杂志 1994 (10):9—11.

(收稿 2002-02-20 修回 2002-12-01)

中西医结合治疗抗生素相关性结肠炎 72 例

王友杰

自 1999 年以来,笔者采用中西医结合治疗抗生素相关性结肠炎 72 例,取得良好疗效,现报告如下。

临床资料 140 例患者均有应用广谱抗生素病史,结肠炎多发生于 10~15 天以内,有腹泻、腹胀、腹痛及毒血症表现:皆有发热,白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$,粪培养分离到难辨梭状芽孢杆菌及粪便滤液中可检测到难辨梭状芽孢杆菌及毒素,结肠镜检查可发现肠粘膜充血水肿或出血,还可见散在孤立的黄色或棕色伪膜。将患者随机分为 2 组,中西医结合治疗组(简称中西医结合组)72 例,男 36 例,女 36 例,年龄 19~85 岁,平均 50 岁;病程 7~20 天,平均 11 天;西药治疗组(简称西医组)68 例,男 34 例,女 34 例,年龄 20~60 岁,平均 52 岁,病程 7~22 天,平均 12 天。两组性别、年龄、病程及病情比较,差异无显著性,具有可比性。

治疗方法 确诊后立即停止原用抗生素,两组均给予:万古霉素片 1.0~2.0g/d,分 4 次口服;思密达(粉剂)每次 3g,每日 3 次口服;为恢复肠道正常菌群,给予微生态制剂:如整肠生,每次 0.5g,每日 3 次或米雅 BM,每次 40mg,每日 3 次口服;为防治并发症,抗休克,纠正水电解质酸碱失衡,应补充白蛋白、血浆、全血,必要时选用激素(氢化可的松 100~200mg,加入 5% 的葡萄糖注射液 250ml,静脉滴注 3~5 天)及多巴胺($2 \sim 10 \mu g/(kg \cdot min)$,静脉滴注,直至血压稳定)等药物。中西医结合组在上述治疗基础上加用葛根芩连汤加减:葛根 18g 黄连 12g 制大黄 18g 神曲 15g 山楂 16g 炒麦芽 20g 陈皮 10g,每日 1 剂,加水 500ml,煎取 300ml,每次 150ml,每日 2 次口服,7 日为 1 个疗程。

结 果

1 疗效判断标准 显效:临床症状消失,大便次数每日 ≤ 2 次,或恢复正常次数,大便性状恢复正常;有效:临床症状基本消失,大便次数减少,大便性状好转;无效:临床症状减轻,但大

便次数仍多,性状无明显好转。

2 结果 两组治疗 7 天后,中西医组 72 例,显效 58 例,有效 9 例,无效 5 例,总有效率 93.06%;西医组 68 例,显效 34 例,有效 16 例,无效 18 例,总有效率 73.53%。两组总有效率比较,差异有显著性($\chi^2 = 9.7157, P < 0.01$),提示中西医结合治疗明显优于单纯西药治疗。

3 两组临床症状改善时间比较 见表 1。中西医组在退热、止泻及症状好转时间方面,明显优于西医组,差异有显著性($P < 0.01$)。

表 1 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	退热时间	止泻时间	症状好转时间
中西医	72	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.6	1.4 ± 0.5
西 医	68	$2.1 \pm 1.9^*$	$2.8 \pm 1.8^*$	$1.9 \pm 1.2^*$

注:与中西医组比较, * $P < 0.01$

讨 论 抗生素相关性结肠炎指应用抗生素或其他抗菌药物引起肠道菌群失调或二重感染所致腹泻性肠道疾病的总称,它包括较为严重的伪膜性肠炎和急性出血性结肠炎,以及较轻的无伪膜或出血性抗生素相关性腹泻,是由一种革兰氏阳性厌氧菌——难辨梭状芽孢杆菌在肠道异常繁殖,产生毒素,损伤肠粘膜发生有伪膜形成的炎症或无伪膜形成,只表现为腹泻等症状,发病急骤、病情较严重。中医辨证当属湿热夹毒型泄泻。治疗应清热燥湿、解毒、消食宽中,所用汤剂中,黄芩、黄连清热燥湿,葛根解肌清热,升清止泻;大黄泻火解毒,燥湿泄痞;神曲、麦芽、山楂消食化滞。现代药理研究证明,大黄具有抑制细菌体内糖及糖代谢中间产物的氧化、脱氧和脱氨,并能抑制蛋白质及核酸的合成,从而具有抗感染、抑菌作用。此外它还具有保肝、免疫抑制作用。黄芩、黄连两者皆具有抗菌、抗毒、抗炎,并能增强人体白细胞的吞噬能力。上述方剂与西药万古霉素配合用药,具有菌毒并治、缩短病程的功效。并且在观察过程中未发现明显的毒副反应。