

加味五子衍宗颗粒治疗轻度认知障碍的临床研究

王学美¹ 富宏¹ 刘庚信¹ 宋萍¹ 屠鹏飞² 王荫华³

摘要 **目的** 观察加味五子衍宗颗粒治疗轻度认知障碍的临床疗效与安全性,并探讨其作用机制。**方法** 参考目前国际公认的轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)诊断标准,筛选出 44 例 MCI 患者,随机分为治疗组(22 例)和对照组(22 例)。治疗组服用加味五子衍宗颗粒,对照组服用银杏叶胶囊,服药 3 个月,观察用药前后记忆商(MQ)、血清中乙酰胆碱脂酶(AchE)、超氧化物歧化酶(SOD)活性,血清丙二醛(MDA)含量及白细胞线粒体 DNA 缺失率。**结果** 治疗后两组的 MQ、血清 SOD 活性均较治疗前升高,而血清 MDA 含量、白细胞线粒体 DNA 缺失率和 AchE 水平较治疗前降低($P < 0.01$)。两组经统计学分析差异无显著性。两组均未发现明显的毒副作用。**结论** 加味五子衍宗颗粒和银杏叶胶囊均能有效改善 MCI 患者的记忆功能,其机理可能与降低 AchE 活性、改善自由基代谢、减少线粒体 DNA 氧化损伤有关。

关键词 轻度认知障碍;加味五子衍宗颗粒;记忆功能

Clinical Study on Treatment of Mild Cognitive Impairment by Modified Wuzi Yanzong Granule WANG Xue-mei, FU Hong, LIU Geng-xin, et al *First Hospital, Peking University, Beijing (100034)*

Objective To observe the clinical efficacy and safety of modified Wuzi Yanzong Granule (MWYG) in treating mild cognitive impairment (MCI), and to explore its mechanism. **Methods** Forty-four MCI patients were selected referring to the international recognized Peterson's criteria and randomly divided into two groups, the treated group treated with MWYG and the control group treated with Ginkgo leaf extraction, with the course of 3 months for both groups. Changes of memorial quotient (MQ), superoxide dismutase (SOD) activity, malondialdehyde (MDA) content, mitochondrial DNA (mtDNA) deletion rate and acetylcholinesterase (AchE) before and after treatment were observed. **Results** After treatment, levels of MQ, serum SOD activity increased and serum MDA content, mtDNA deletion rate and AchE decreased in both groups ($P < 0.01$), but the difference between the two groups was insignificant. No adverse reaction was found in two groups. **Conclusion** Both MWYG and Ginkgo leaf capsule can effectively improve the memorial function of patients with MCI, the therapeutic mechanism is possibly related with the actions in reducing AchE activity, improving free radical metabolism, and alleviating mitochondrial DNA oxidation damage.

Key words mild cognitive impairment; modified Wuzi Yanzong granule; memorial function

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老年和早期老年性痴呆(Alzheimer disease, AD)的一种认知功能损害障碍,也有人认为 MCI 就是临床前的 AD,它代表 AD 的极早期阶段^[1]。因此对 MCI 的早期诊断和防治的研究,已成为国际医学界的热点。目前国内对 MCI 的研究工作尚未全面展开,尤其是从中医中药中挖掘有效药物显得更为重要,这对预防和延缓痴呆的发生及提高老年生活质量具有重

要价值。本研究在以往研究的基础上,观察了补肾方加味五子衍宗颗粒对 MCI 患者记忆功能的影响,并从胆碱神经系统功能、自由基代谢方面探讨了其作用机理。

资料与方法

1 一般资料 2001 年 4 月—2002 年 12 月,调查了北京市 10 个国家机关的家属宿舍区,对近 600 名 50~80 岁的老年人进行 MCI 的筛查。参照 1999 年 Peterson 等提出的 MCI 诊断标准^[2],即:存在由患者、家属或知情者提供的记忆力减退主诉;临床记忆量表可查出比正常值低 1.5 SD; Blessed 日常行为量表检查正常;Hachinski 缺血指数量表(His) < 4 分;简易精神状态量表(MMSE)为 24~27 分;临床痴呆评定量表

基金项目:北京大学 985 资助项目

作者单位:1. 北京大学第一医院中西医结合研究室(北京 100034);2. 北京大学中医药现代化研究中心;3. 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:王学美, Tel: 010-66551122 转 3053, E-mail: wangxue-mei64@sohu.com

(CDR)评分 0.5 分。筛选出符合 MCI 的患者 44 例,从随机数字表中查取数字,奇数为治疗组,偶数为对照组。治疗组 22 例,其中男性 7 例,女性 15 例,平均年龄(66.59±8.57)岁,平均受教育年限为 11.05 年。对照组 22 例,其中男性 8 例,女性 14 例,平均年龄(65.23±8.24)岁,平均受教育年限为 11.64 年。另从上述家属宿舍区随机选出健康者 20 名为健康对照组,要求 MMSE 量表 28~30 分,其记忆、认知检查均为正常者,其中男性 11 例,女性 9 例,平均年龄(67.10±8.66)岁,平均受教育年限为 12.55 年。3 组在性别、年龄及受教育程度上具有可比性($P>0.05$)。

2 给药方法 采用双盲、双模拟法。治疗组服用加味五子衍宗颗粒的同时服用银杏叶胶囊的安慰剂。对照组服用银杏叶胶囊的同时服用加味五子衍宗颗粒的安慰剂。疗程 3 个月。治疗过程中禁止服用其它促智药以及中药滋补剂、活血剂等。加味五子衍宗颗粒〔在药典配方五子衍宗丸的基础上加淫羊藿,即:枸杞子 400g 菟丝子(炒)400g 覆盆子 200g 五味子(蒸)50g 车前子(盐炒)100g 淫羊藿(羊油脂炙用)400g〕,1 日 3 次,每次 1 袋,每袋 3g,含生药 12g,其安慰剂的形状、包装、颜色及剂量与加味五子衍宗颗粒完全相同,由江苏省江阴市江阴天江药业提供(样品实际批号:0207318,设盲批号为 020002;安慰剂批号为 020001)。银杏叶胶囊,1 日 3 次,每次 1 粒,每粒含总黄酮醇 9.6g,其安慰剂形状、包装、颜色及剂量均与银杏叶胶囊完全相同,由上海信谊百路达药业有限公司提供(样品实际批号:020901,设盲批号为 020001;安慰剂批号为 020002)。由本课题组以外的人员依照

患者的受试号顺序,按盲底所分的组别,将每人的药物事先装入外观相同的塑料袋中。

3 观察指标与方法

3.1 记忆力的检测 应用临床记忆量表(clinical memory scale, CMS)^[3]。服药前采用临床记忆量表的甲套,服药后采用乙套。

3.2 超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及乙酰胆碱酯酶(AchE)检测 服药前后于早晨空腹抽取肘静脉血 3ml,2000r/min 离心 10min,取血清分装 3 份,置-80℃冷冻保存。SOD、MDA 及 AchE 测定方法均为化学比色法,采用南京建成生物工程研究所提供的试剂盒。严格按照试剂盒说明书要求去操作,各项指标均有室内质控作为质量保证。

3.3 白细胞线粒体 DNA 缺失的检测 服药前后于早晨空腹抽取肘静脉血 0.5ml(EDTA 抗凝),用聚合酶链反应法检测 mtDNA 缺失,检测方法参照文献^[4]进行。

3.4 安全性评价 用药前后均进行血、尿常规检查,血生化查肝肾功能、血糖、血脂,检测心电图。

4 统计学方法 应用 SPSS 统计软件的 t 检验及配对 t 检验。

结 果

1 轻度认知障碍患者治疗前记忆功能、SOD、MDA、mtDNA 及 AchE 与健康对照组的比较 见表 1、2。MCI 组的记忆量表各项指标均较健康对照组明显降低($P<0.01$)。MCI 组血清中 MDA、AchE 的含量及白细胞线粒体 DNA 缺失率较健康对照组明显增

表 1 MCI 组与健康对照组临床记忆量表积分的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	指向	联想	图像	图形	人像	记忆商
健康对照	20	18.35±6.58	19.95±4.50	21.90±4.48	25.15±4.25	24.75±6.16	107.40±6.68
MCI	44	10.86±3.83*	13.70±4.50*	16.57±4.92*	19.61±6.15*	17.09±4.36*	84.59±8.07*

注:与健康对照组比较,* $P<0.01$

表 2 MCI 组与健康对照组血清中 SOD、MDA、AchE、mtDNA 变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD ($\times 10^3$ NU/L)	MDA (μ mol/L)	AchE (mmol/L)	缺失 mtDNA/ 内参 mtDNA(%)
健康对照	20	121.74±24.81	3.07±0.62	34.78±5.63	2.51±0.91
MCI	44	92.39±22.64*	4.81±1.34*	48.85±8.72*	8.05±3.62*

注:表中 NU 为亚硝酸盐单位;与健康对照组比较,* $P<0.01$

表 3 两组治疗前后临床记忆量表积分的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别		例数	指向	联想	图像	图形	人像	记忆商
治疗	治疗前	22	11.73±3.71	13.77±4.49	16.36±4.70	19.27±5.00	16.91±5.32	85.09±8.29
	治疗后	22	19.23±5.83**	15.95±5.22**	20.68±6.94**	22.23±5.76*	19.86±3.80*	98.32±11.85**
对照	治疗前	22	10.05±3.92	13.62±4.72	17.24±4.87	20.24±7.27	17.48±3.17	84.76±7.55
	治疗后	21	16.57±5.10**	14.43±4.59	21.29±6.80**	22.86±6.03*	20.05±4.47*	95.90±11.33**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

高, SOD 的含量较健康对照组明显降低 ($P < 0.01$)。

2 加味五子衍宗颗粒对 MCI 患者记忆功能的影响 见表 3。试验过程中, 对照组有 1 例因发生交通事故而终止试验。两组治疗前的记忆商及各项记忆分值比较差异均无显著性 ($P > 0.05$)。服药 3 个月后, 治疗组的记忆商、指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认及人像特点联系回忆的记忆分值均较治疗前明显提高 ($P < 0.01, P < 0.05$); 对照组除联想学习一项与治疗前相比无明显变化 ($P > 0.05$) 外, 其余各项均较治疗前明显升高 ($P < 0.01, P < 0.05$)。两组治疗后提高的各项记忆分值比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

3 加味五子衍宗颗粒对 MCI 患者血清 SOD、MDA、mtDNA and AchE 的影响 见表 4。治疗前血清 SOD、MDA、AchE 的含量, 两组比较差异均无显著性。治疗后两组血清 SOD 活性均较治疗前升高, 而血清 MDA 含量、AchE 水平及白细胞线粒体 DNA 缺失率较治疗前降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。治疗后两组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 4 两组治疗前后血清中 SOD、MDA、AchE、mtDNA 变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD ($\times 10^3$ NU/L)	MDA (μ mol/L)	AchE (nmol/L)	缺失 mtDNA/ 内参 mtDNA (%)
治疗	22 治前	93.08 $\pm$ 26.47	4.84 $\pm$ 1.34	49.05 $\pm$ 9.19	8.12 $\pm$ 3.73
	22 治后	109.63 $\pm$ 26.86 *	3.77 $\pm$ 1.27 *	44.84 $\pm$ 9.14 *	5.64 $\pm$ 2.44 **
对照	22 治前	91.35 $\pm$ 19.04	4.75 $\pm$ 1.39	48.37 $\pm$ 8.54	8.13 $\pm$ 3.59
	22 治后	101.08 $\pm$ 20.74 *	3.86 $\pm$ 1.16 *	44.16 $\pm$ 7.83 *	5.89 $\pm$ 2.75 **

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 临床安全性 试验中未发现死亡或严重不良反应。治疗组在服药 2 周后有 1 例 (4.6%) 出现口干、心烦, 至第 4 周后消失。对照组有 1 例 (4.6%) 服药 3 周后出现鼻血 1 次, 其后再无任何不适。

讨 论

随着人口的老龄化, AD 的发病率明显增长, 已成为严重的公共健康问题。由于中、晚期 AD 的治疗效果不佳, 因此研究的注意力已开始转向早期诊断和早期干预。MCI 系正常老化过程与 AD 之间的一种过渡状态, 流行病学调查发现每年大约有 10% ~ 15% 的 MCI 患者转化为痴呆, 5 年随访发现 MCI 演化为痴呆的比例是普通人群演化为痴呆的 4.5 倍^[5], 因此对 MCI 进行有效的干预, 已成为目前国内外学者研究的热点。

中医学诊断中虽没有轻度认知障碍的病名, 但在古籍中早已对相关症状进行了描述和总结。《素问·五脏生成篇》有记载, “肾为先天之根, 封藏之本, 藏精

生髓, 髓乃肾精所化。”髓海不足就会出现耳鸣、眩晕、倦怠乏力、嗜卧。另外在《医方集解》中所述“肾精不足, 则志气衰, 不能上通于心, 故迷惑善忘也。”说明几千年前, 人们已经认识到认知障碍与肾虚髓空关系密切, 补肾生髓是益智的重要途径。加味五子衍宗颗粒是在古方五子衍宗丸的基础上加淫羊藿而成。以往研究发现五子衍宗丸能较好地改善老年人的脑功能^[6], 淫羊藿有显著增加脑血流量、降低脑血管阻力等作用^[7]。基础研究证明五子衍宗丸和淫羊藿有减少老年大鼠脑组织 mtDNA 缺失、提高脑线粒体呼吸链复合体酶活力的作用^[8]。

现代医学研究表明, 记忆障碍是 MCI 最基本和最主要的主诉, 记忆功能的评估是预测 MCI 是否会发展为痴呆的最好方法^[1]。而目前国内对 MCI 记忆功能的研究较少。本研究结果表明 MCI 患者的记忆商较正常健康人有明显的差异, 其中指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认、人像特点联系回忆 5 个检测项目均有明显的降低。此研究结果与 Peterson 等研究报道一致^[2]。此外, MCI 患者血清中 MDA、AchE 的含量及白细胞线粒体 DNA 缺失率较正常健康人明显增高, SOD 的含量较正常健康人明显降低, 提示 MCI 患者伴有氧自由基代谢的紊乱, mtDNA 氧化损伤及胆碱能神经系统生物学效应的降低, 从而导致其学习记忆能力的下降。

本研究采用随机双盲、双模拟方法, 观察了加味五子衍宗颗粒对 MCI 的记忆功能的影响, 并以银杏叶胶囊为对照。结果表明加味五子衍宗颗粒可提高 MCI 患者的记忆商、血清 SOD 活性, 降低血清 MDA 含量和 AchE 水平, 减少白细胞线粒体 DNA 缺失。对记忆功能的指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认、人像特点联系回忆的 5 项记忆均有明显提高作用。且在使用过程中对患者的生命体征及实验室指标无影响。表明加味五子衍宗颗粒有较好的安全性和改善记忆功能的作用。其机理可能与降低 AchE 活性、改善自由基代谢、减少 mtDNA 氧化损伤有关。

参 考 文 献

- 陈晓红, 王荫华. 轻度认知功能损害—AD 的极早期阶段? 中华神经科杂志 2002; 35(6): 374—375.
Chen XH, Wang YH. Mild cognitive impairment - is it early detection of dementia? Chin J Neurol 2002; 35(6): 374—375.
- Peterson RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303—308.
- 许淑莲, 吴振云, 孙长华, 等. 临床记忆量表手册. 北京: 中国

- 科学院心理研究所编印, 1996: 27—35.
- Xu SL, Wu ZY, Sun CH, et al. Handbook of clinical memory scale. Beijing: Edited by Institute of Psychology of Chinese Academy of Sciences, 1996: 27—35.
- 4 王学美, 富 宏, 刘庚信. 五子衍宗丸对男性老年肾虚者外周血白细胞线粒体 DNA 缺失及线粒体呼吸链酶复合体活力的影响. 中国中西医结合杂志 2002; 2(22): 101—103.
- Wang XM, Fu H, Liu GX. Effect of Wuzi Yanzong Pill on mitochondrial DNA deletions and respiratory chain complexes in aged men of peripheral blood leukocytes. Chin J Integr Tradit West Med 2002; 2(22): 101—103.
- 5 贾建平. 重视轻度认知障碍与老年性痴呆关系的研究. 中华神经科杂志 2002; 35(6): 324—326.
- Jia JP. More attention to the relationship between the slight cognition obstacle and the senile dementia. Chin J Neurol 2002; 35(6): 324—326.
- 6 Wang XM, Xie Z. A clinical study on the effect of reinforcement of kidney on senile brain functions. J Tradit Chin Med 1997; 17(2): 92—96.
- 7 叶丽卡, 陈济民. 淫羊藿的药理研究进展. 中国中药杂志 2001; 26(5): 293—295.
- Ye LK, Chen JM. Advances in study on pharmacological effects of Epimedium. China J Chin Materia Medica 2001; 26(5): 293—295.
- 8 王学美, 富 宏, 刘庚信. 淫羊藿、枸杞子对老年大鼠线粒体 DNA 缺失、线粒体呼吸链复合体酶活力和 ATP 合成的影响. 北京大学学报(医学版) 2002; 34(1): 68—71.
- Wang XM, Fu H, Liu GX. Effect of herba Epimedii and Fructus Lycii on mitochondrial DNA deletion, activity of respiratory chain enzyme complexes and ATP synthesis in aged rats. J Peking Univ (Health Sciences) 2002; 34(1): 68—71.
- (收稿: 2003-07-07 修回: 2003-11-10)

读者·作者·编者

作者来信摘登

杂志社的同志: 您好!

我今年订阅贵刊, 读后十分喜爱。贵刊服务于中西医结合工作者, 服务于中西医结合的伟大事业, 从高度、高起点刊登了具有权威的最近研究进展的文章, 让像我这样喜欢了解中西医结合发展最前沿的医务人员欣喜。另本刊的广告刊登得很适合, 不争版面。现提供一些建议, 仅作参考。首先希望继续刊登各医学专业领域的前沿研究文章, 保持贵刊的高品位, 但这类文章不宜太多, 因为贵刊毕竟是服务于广大中西医结合医务人员, 讲究实用更重要。其次“基层园地”栏目可稍增加一些版面, 因为有很多中西医结合人员在基层甚至个体诊所工作。对于该栏目的文章, 编辑部应该严把质量关, 刊登一些治疗方法具有操作性、疗效确实可靠的文章, 供基层医生交流参考。另外, 2004 年改版后, 可否增加 1 个介绍中西药合理用药专栏, 安全用药、经济用药、发挥最优疗效, 是每个医生和患者的追求。多介绍西药临床疗效评价、副作用、操作事项以及一些新药的应用; 中药主要介绍现代研究、新剂型、新的中成药, 配合应用病例进行说明。哪些中药制剂与西药配伍后疗效加强, 且无副作用; 哪些西药与什么中药配伍后产生不良反应, 怎样才能做到中药与西药的最佳配合, 产生最佳疗效。期盼回音

忠实的读者 邓文斌

〔编者按〕

本刊的成长与发展, 始终倾注着专家、作者、读者的心血与汗水, 正是他们的厚爱与奉献, 使得本刊成为名符其实的我国中西医结合学术交流的最重要的园地之一。我们经常收到许多来信, 对如何办好本刊给予热情支持, 并提出不少宝贵意见和建议, 这里摘发的邓文斌同志的来信, 对我们的工作颇有启发, 在此表示衷心谢忱。本刊始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊宗旨, 每期尽量刊登各医学专业领域的前沿研究文章, 以反映我国中医、中西医结合研究的最新水平, 同时也设有“经验交流”、“基层园地”、“短篇报道”以及“病例报告”等栏目, 刊登治疗方法具有可操作性、重复性、疗效确实可靠的文章, 为基层医院的广大医务人员服务。而且, 随着杂志的扩版, “基层园地”篇幅也从原来的 5 面、6 面, 增加到了现在的 7 面。邓文斌同志在信中提出增设“合理用药”栏目, 这是十分宝贵的建议, 也是本刊编辑部今后的打算, 欢迎作者踊跃撰写这方面的稿件, 审稿合格后本刊将予以刊登。