天泰 1 号治疗轻度认知障碍前瞻性多中心 随机双盲对照临床研究

吴正治¹ 钟 琪² 孙苏萍³ 李 明¹ 张琼芳¹ 曹美群¹ 贾秀琴¹ 李耀芳¹ 陈蔓茵¹

摘要 **目的** 观察天泰 1 号对临床干预轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI) 的有效性及安全性。**方法** 参照目前国际公认的 MCI 诊断标准, 筛选出 128 例 MCI 患者, 随机分为天泰 1 号治疗组(简称治疗组, 65 例)和安慰剂对照组(简称对照组, 63 例), 服药 6 个月, 观察用药前后综合认知功能及即刻记忆、短程记忆、计算能力、时空定向、语言理解等能力的变化及不同中医证候疗效。另选 30 名健康老年人作为正常对照组(简称正常组)。**结果** MCI 患者的认知功能较正常组明显降低($P < 0.01$)。用药后治疗组综合认知能力及即刻记忆、短程记忆、计算能力、地点定向、语言理解等明显提高($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且优于对照组($P < 0.01$), 治疗组的临床疗效指数高于对照组, 虚证组综合认知能力优于虚实夹杂证组($P < 0.05$); 治疗结束后随访 1 年, 治疗组向阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) 的转化例数(2 例)少于对照组(9 例, $P < 0.01$)。**结论** 天泰 1 号可以显著改善 MCI 患者的认识障碍, 并能降低 MCI 向 AD 的转化。

关键词 天泰 1 号; 轻度认知障碍; 认知功能; 随机; 双盲; 多中心临床研究

A Prospective Multicenter Randomized Double-blinded Controlled Clinical Trial on Effects of Tiantai No. 1 in Treating Mild Cognitive Impairment WU Zheng-zhi, ZHONG Qi, SUN Su-ping, et al *Shenzhen Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangdong (518035)*

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical effectiveness and safety of Tiantai No. 1 (TT,) in treating mild cognitive impairment (MCI). **Methods** With randomized double-blinded method adopted, the 128 MCI patients, selected according to the commonly accepted standard for MCI diagnosis, were assigned to 2 groups, the treatment group (65 cases) treated with TT, and the control group (63 cases) treated with placebo for six months. Besides, a normal control group with 30 healthy elders was set up. Changes of comprehensive cognitive function, instant memory, short-term memory, calculation ability, orientating ability of time and space, language understanding ability as well as Chinese medicine syndromes before and after treatment were observed and compared. **Results** The cognitive function of MCI patients was significantly lower than that of healthy elders ($P < 0.01$). The comprehensive cognitive function, and all the above-mentioned abilities were significantly improved ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in the TT, treated group after treatment, with an effect significantly better than that in the placebo treated group ($P < 0.01$). Overall evaluation of effect and safety suggested that the clinical effectiveness index (CEI) of TT, was notably higher than that of the placebo. And it was found in one-year follow-up that the incidence of developing to Alzheimer's disease (AD) in the treatment group was strikingly lower than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** TT, can significantly improve the cognitive function of MCI patients, and reduce their incidence of developing to AD.

KEYWORDS Tiantai No. 1; mild cognitive impairment; cognitive function; random; double-blinded; multi-centre clinical trial

老年人轻度认知障碍(mild cognitive impairment,

MCI)是1996年由美国著名精神科专家 Petersen 正式命名, 现已被公认为是“痴呆的前期状态”^[1,2]。目前多数学者认为, MCI 代表阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的极早期阶段, 以记忆障碍为其最基本和最主要的特征。由于 AD 是不可逆转的, 因此对老年 MCI 患者的早期干预治疗尤为重要^[3-5]。为了观察经我们多年筛选研究而成的中药科研制剂天泰 1 号对 MCI 临床干预的有效性和安全性, 对天泰 1 号进行了

基金项目: 国家中医药科技专项计划项目(No. 02-03LP41); 广东省科技厅中医药现代化重大专项课题(No. 2006B35630007)

作者单位: 1. 南方医科大学附属深圳医院(广东 518035); 2. 广东省广州市番禺区老人院; 3. 广东省珠海市慈安护理中心

通讯作者: 吴正治, Tel: 0755 - 83246393, E-mail: zhengzhw@yahoo.com.cn

前瞻性、多中心、完全随机、双盲对照的临床研究。

资料与方法

1 方案设计 采用前瞻性、多中心、完全随机、双盲对照的临床研究方法。筛选出 MCI 患者,随机分为天泰 1 号治疗组(简称治疗组)和安慰剂对照组(简称对照组),连续服药 6 个月,观察用药前后记忆功能的变化。另选健康人为正常对照组(简称正常组)。

按照卫生部统编教材《卫生统计学》第 5 版(方积乾主编)的方法进行临床试验样本量估计^[6]。根据初步临床观察结果,以 $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.9$, 计算出治疗组与对照组各需每组必须样本量为 48 例,因此本研究设计治疗组和对照组各 50 例以上。

2 诊断标准

2.1 西医诊断标准 MCI 的诊断根据国际公认的 Petersen's MCI 诊断标准^[7]。即:(1)有记忆下降主诉,最好有旁人确证;(2)客观记忆损害,简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)检测分值 24~27/文盲 22~25;(3)总体认知功能正常;(4)日常生活能力正常;(5)无精神障碍。

2.2 纳入标准 (1)符合 MCI 诊断标准;(2)年龄 60~89 岁;(3)患者自愿受试,签署知情同意书。

2.3 排除标准 (1)痴呆;(2)精神心理障碍;(3)心、脑、肾等重要脏器功能衰竭。

2.4 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中提出的老年期痴呆中医诊断标准^[8],结合 MCI 的临床特点拟订如下。

2.4.1 髓海亏虚型 主症:(1)善忘少记(近事善忘);(2)头晕耳鸣;(3)二目昏花;(4)膝腿酸软;(5)舌瘦嫩或嫩红、少苔或无苔、脉弦细或细数。兼症:(1)懈怠思卧;(2)精神萎靡;(3)咽干形瘦;(4)五心烦热或面色黧黑或皓白;(5)毛发枯萎。具备主症 3 项加兼症 1~2 项。

2.4.2 痰浊阻窍 主症:(1)头晕倦怠或头重如蒙;(2)表情略显呆滞;(3)时自语少言;(4)智力稍减退;(5)舌淡苔腻脉滑。兼症:(1)不思饮食;(2)脘腹胀满;(3)痰多吐涎;(3)形体肥胖。具备主症 3 项加兼症 1~2 项。

2.4.3 气滞血瘀 主症:(1)精神恍惚;(2)情绪抑郁;(3)健忘少寐;(4)胸闷太息;(5)面色暗滞;(6)舌暗或有瘀斑、脉细涩。兼症:(1)肌肤甲错;(2)口干不欲饮;(3)双目暗晦。具备主症 3 项加兼症 1~2 项。

3 临床资料 参照目前国际公认的 MCI 诊断标

准,2003 年 9 月—2005 年 10 月从 60 岁以上老人院住院及医院门诊和体检老年人中筛选,128 例 MCI 患者分别来自南方医科大学附属深圳医院(43 例)、广州番禺老人院(51 例)及珠海前山老人院(34 例)。完全随机分为治疗组和对照组,治疗组 65 例,男 36 例,女 29 例,平均年龄(74.26 ± 6.67)岁,病程 1~3 年,平均 2.5 年;对照组 63 例,男 41 例,女 22 例,平均年龄(74.38 ± 6.22)岁,病程 1~3 年,平均 2.6 年;正常对照组 30 名,男 19 名,女 11 名,平均年龄(74.86 ± 6.88)岁。治疗组 65 例中虚证(髓海亏虚)37 例,虚实夹杂证 25 例(其中髓海亏虚兼痰浊阻窍 16 例,髓海亏虚兼气滞血瘀 9 例),单纯实证 3 例。3 组年龄、性别构成及病程比较差异无统计学意义。

4 给药方法 双盲给药。治疗组口服天泰 1 号胶囊(由天麻、人参等组成,每粒胶囊 0.50 g,相当于生药 6.3 g,由深圳市中药总厂生产,批号:030601),每次 2 粒,每天 2 次,早、晚饭前 30 min 口服;对照组口服安慰剂(与治疗组药物的形状、包装、颜色及剂量完全相同的仿照品,由淀粉和药物赋形剂组成,由深圳市中药总厂生产,批号:030602),每次 2 粒,每天 2 次,早、晚饭前 30 min 口服。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,每月按时发放给患者,两组同时服药 6 个月,服药期间禁止服用其他促智药。所有药物均由专人发放。

5 疗效评定标准

5.1 认知功能疗效 以 MMSE 量表评估观察组和对照组患者认知功能改善疗效^[7,9,10]。

5.2 临床综合疗效判断 按 WHO 设计、美国国立精神卫生研究所(National Institute of Mental Health, NIMH)修订的“临床疗效指数量表”(clinic efficacy index, CEI)^[10]评判综合疗效指数,其目的是对所研究的治疗本身所产生的疗效和副反应进行综合评定。具体方法如下:治疗效果分 4 级,显效计 4 分(症状完全或基本消失);有效计 3 分(症状有肯定进步或部分症状消失);稍有效计 2 分(症状略有减轻);无效或恶化计 1 分(症状毫无减轻或恶化)。副反应也分 4 级:无(没有副反应)计 1 分;轻(有些副反应但不影响患者的功能)计 2 分,中(明显影响患者功能)计 3 分;重(发生了严重的甚至危及患者安全的副反应)计 4 分。疗效指数根据以下公式计算:疗效指数 = 疗效积分/副反应积分^[10]。

6 安全性评价 治疗前后检查泌尿便常规、肝肾功能、心电图及血压,并观察记录不良事件。

表 1 各组治疗前后认知功能比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	综合认知能力	地点定向能力	时间定向能力	即刻记忆能力	计算能力	短程记忆能力	实物命名能力	语言理解能力
正常	30	—	29.17 ± 0.84	5.00 ± 0.00	4.97 ± 0.18	2.97 ± 0.18	4.80 ± 0.41	2.53 ± 0.63	2.00 ± 0.00	6.90 ± 0.40
对照	63	治疗前	24.44 ± 1.62**	4.67 ± 0.51**	4.14 ± 0.50**	2.06 ± 0.25**	4.02 ± 0.63**	1.38 ± 0.52**	2.00 ± 0.00	6.19 ± 1.39*
		治疗后	24.75 ± 1.46	4.76 ± 0.47	4.02 ± 0.52	2.16 ± 0.37	4.03 ± 0.54	1.49 ± 0.50	2.00 ± 0.00	6.28 ± 1.25
治疗	65	治疗前	24.69 ± 1.49**	4.60 ± 0.52**	4.08 ± 0.54**	2.17 ± 0.38**	3.91 ± 0.61**	1.42 ± 0.53**	2.00 ± 0.00	6.49 ± 1.09*
		治疗后	27.48 ± 0.70 ^{△△▲▲}	4.91 ± 0.29 ^{△△▲▲}	4.17 ± 0.42	2.94 ± 0.24 ^{△△▲▲}	4.23 ± 0.49 ^{△▲}	2.23 ± 0.46 ^{△△▲▲}	2.00 ± 0.00	6.85 ± 0.37 ^{△△▲▲}

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与对照组同期比较,[▲] $P < 0.05$,^{▲▲} $P < 0.01$

7 意外处理及中止撤出标准 患者在观察期间发生严重毒副反应时中止试验。

8 随访 观察结束后随访 1 年。

9 统计学方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间及同组治疗前后均数比较采用 t/t' 检验,计数资料采用 χ^2 检验。由专业统计学工作者承担统计分析任务,所有统计学处理用 SPSS 13.0 软件包在 PC 机上进行统计分析。

结 果

1 参与者脱落情况 纳入 MCI 患者 128 例,健康者 30 名,均进入结果分析,无脱落者。

2 临床疗效统计分析

2.1 各组认知功能疗效比较(表 1) MCI 患者综合认知能力、地点定向能力、时间定向能力、即刻记忆能力、计算能力、短程记忆能力及语言理解能力均显著低于正常组($P < 0.05, P < 0.01$)。治疗组与对照组治疗前各项指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组综合认知能力、地点定向能力、即刻记忆能力、计算能力、短程记忆能力、语言理解能力有显著改善($P < 0.05, P < 0.01$);对照组治疗前后认知能力各项指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组优于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。

2.2 天泰 1 号治疗前后不同中医证候综合认知能力比较(表 2) 虚证和虚实夹杂证治疗后的综合认知能力均有显著改善($P < 0.05, P < 0.01$);且虚证组优于虚实夹杂证组($P < 0.05$)。

表 2 天泰 1 号治疗前后不同中医证候综合认知能力比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	综合认知能力	
		治疗前	治疗后
正常	30	29.17 ± 0.84	—
虚证	37	24.56 ± 1.43*	27.89 ± 0.76 ^{△△}
虚实夹杂证	25	24.73 ± 1.52*	26.95 ± 0.67 ^{△▲}

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与虚证组同期比较,[▲] $P < 0.05$

2.3 两组治疗后临床综合疗效比较 对照组的疗效指数为 1.16 ± 0.37 ,治疗组为 3.38 ± 0.74 ,治疗

组优于对照组($t = 21.36, P < 0.01$)。

3 两组治疗后 AD 转化率比较 观察结束后随访 1 年,治疗组 65 例有 2 例进展为 AD(3.1%);对照组 63 中有 9 例进展为 AD(14.3%)。经统计学处理,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

4 两组治疗前后临床安全性监测 两组治疗前后血、尿、便常规,血压,肝、肾功能,心电图检查均无明显变化。

讨 论

MCI 是介于正常老化和痴呆间的一种临床状态,处于这种状态的个体存在超出其年龄所允许的记忆障碍,但仍能维持功能完好,达不到痴呆的诊断标准^[9,11,12]。MCI 是老年痴呆临床前期的一种综合征,也是老年痴呆发病的一种早期信号,它有助于发现最需要早期干预的个体^[13]。

MCI 的神经认知改变与临床前 AD 有相似之处。记忆测试受损是最早表现,可出现语言系列学习及记忆任务缺陷^[12,13]。记忆障碍是轻度认知障碍最基本的和最主要的主诉,记忆功能的评估是预测轻度认知障碍是否会发展为痴呆的最好方法^[14,15]。本结果表明,轻度认知障碍患者时间定向、地点定向、即刻记忆、短程记忆、计算能力、语言理解等认知功能均有一定的缺损。此研究结果与 Petersen 等^[1,2,9] 报道一致。这些认知功能改变与早期阿尔茨海默病相类似。对老年人,尤其是有记忆力下降表现的老年人进行神经心理测验,有利于区分正常衰老和轻度认知障碍,以便早期发现阿尔茨海默病。

天泰 1 号是我们在系统研究古今文献的基础上,结合国内外研究成果和经验,运用现代多因素多水平药理学正交实验反复筛选优化研制而成的 MCI 防治用药,功能补肝养髓、健脑益智,兼活血化痰,适用于老年认知障碍髓海亏虚为主者。经过多年系列药理学研究,该药物具有改善认知功能、拮抗 β -淀粉样蛋白(β -AP)神经毒、保护神经元、增强胆碱能活性、调节神经信使与神经肽、改善突触可塑性及神经元超微结构、清除氧自由基等多层次多靶点的药理学作用^[16-18]。

目前中药临床研究主要有辨证和辨病两种模式。本研究运用辨病与辨证相结合的模式,即先观察药物对疾病的疗效,再进一步分析其对该病不同证型的疗效。结果显示:天泰 1 号可以明显改善 MCI 的综合认知能力,对其地点定向、即刻记忆、短程记忆、计算能力、语言理解等认知功能有多方面的改善作用。进一步结合证型的疗效分析结果,天泰 1 号对本病虚证(髓海亏虚)的疗效优于虚实夹杂证患者。同时,研究结果显示,天泰 1 号长期用药安全无毒,患者服药依从性良好。天泰 1 号对单纯虚证患者的疗效优于虚实夹杂证患者,也说明对 MCI 早期干预的重要性。

总之,天泰 1 号可以显著改善 MCI 的认知功能障碍,而且安全无毒,具有重要的研究开发价值。

参 考 文 献

- [1] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment [J]. Arch Neurol, 2001, 58 (12):1985-1992.
- [2] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. Arch Neurol, 1999, 56(3):303-308.
- [3] Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, et al. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions [J]. Neurology, 2005, 64(5): 834-841.
- [4] Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? [J]. Lancet Neurol, 2004, 3(4):246-248.
- [5] Hatten ME, Liem RK, Shelanski ML, et al. Astroglia in CNS injury [J]. Glia, 1991, 4(2):233-243.
- [6] 方积乾主编. 卫生统计学 [M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2003:138-140.
Fang JQ, ed. Health statistics [M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003:138-140.
- [7] Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2001; 56(9): 1133-1142.
- [8] 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.
Zheng XY, ed. Guideline principle of clinical research on new drugs of Traditional Chinese Medicine [S]. Beijing: Chinese Medical Science and Technology Publishing House, 2002:91-99.
- [9] Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease [J]. Neurologia, 2000, 15 (3):93-101.
- [10] 张明园主编. 精神科评定量表 [S]. 第 2 版. 长沙:湖南科学技术出版社, 1998: 185-188.
Zhang MY, ed. Psychiatric rating scale [S]. 2nd ed. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 1998: 185-188.
- [11] Annerbo S, Wahlund LO, Løkk J. The significance of thyroid-stimulating hormone and homocysteine in the development of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a 6-year follow-up study [J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2006, 21(3):182-188.
- [12] 汤荟冬, 陈生弟. 老年痴呆的流行病学研究近况 [J]. 中国实用内科杂志, 2002, 22(6):365-366.
Tang HD, Chen SD. Recent epidemiological studies of senile dementia [J]. Chin J Pract Intern Med, 2002, 22 (6):365-366.
- [13] Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease [J]. Neurology, 2007, 68(1): 13-19.
- [14] 王鲁宁. 老年人轻度认知功能障碍的研究进展 [J]. 中华老年医学杂志, 2005, 24(1):6-8.
Wang LN. The progress of research on mild cognitive impairment of the elderly [J]. Chin J Geriatr, 2005, 24(1):6-8.
- [15] Magaki S, Mueller C, Dickson C, et al. Increased production of inflammatory cytokines in mild cognitive impairment [J]. Exp Gerontol, 2007, 42(3):233-240.
- [16] 吴正治, 唐春艳, 卢汉平. 清肝泻胆法对老年痴呆模型小鼠学习记忆能力及海马 M 受体亚型的影响 [J]. 中医杂志, 1999, 40(7):437-438.
Wu ZZ, Tang CY, Lu HP. Effect of Clearing Gan and dredging Dan therapy on learning and memory ability and M receptor subtypes in hippocampal of Alzheimer's disease model mice [J]. J Tradit Chin Med, 1999, 40(7):437-438.
- [17] Wu ZZ, Li M, Jia XQ, et al. Influence of Tiantai No. 1 recipe on learning and memory function of spontaneous Alzheimer disease models [J]. Chin J Clin Rehabil, 2005, 9(45): 180-181.
- [18] 吴正治, 李明, 李耀芳, 等. 天泰 I 号对自发性老年痴呆模型相关神经肽的影响 [J]. 中国神经科学杂志, 2004, 20(2): 167-170.
Wu ZZ, Li M, Li YF, et al. Effects of Tiantai No. 1 on relative neuropeptides of spontaneous aged dementia mice [J]. Chin J Neurosci, 2004, 20(2): 167-170.

(收稿:2009-01-05 修回:2009-11-20)