

· 临床论著 ·

龟龄集胶囊治疗轻 - 中度老年认知障碍肾虚髓减证 多中心随机双盲对照研究

裴卉¹ 王慧婵¹ 冯兴中² 李怡³ 李新毅⁴ 杨志宏⁵ 吴弢⁶ 吴敏⁷ 张学智⁸ 陈泽涛⁹
孟湧生¹⁰ 顾耘¹¹ 徐立然¹² 韩祖成¹³ 李浩^{1*} 陈可冀¹⁴

摘要 **目的** 评价龟龄集胶囊治疗轻 - 中度老年认知障碍 (CI) 肾虚髓减证的有效性和安全性。
方法 本研究方案在 ClinicalTrials.gov 注册 (ID: NCT03647384)。采用多中心随机双盲对照试验的方法, 将 348 例 2018 年 9 月—2020 年 9 月全国 13 家医院收治的 CI 患者, 按简单随机方法分为试验组和对照组, 每组 174 例。试验组采用龟龄集胶囊 (早饭前 2 h 淡盐水送服, 2 粒/次, 每日 1 次) 及银杏叶片模拟剂 (1 片/次, 每日 3 次) 治疗, 对照组采用银杏叶片 (1 片/次, 每日 3 次) 及龟龄集胶囊模拟剂 (早饭前 2 h 淡盐水送服, 2 粒/次, 每日 1 次) 治疗, 服药疗程 24 周。治疗 24 周后, 对两组疗效和安全性进行比较。主要疗效指标: 简易精神状态检查表 (MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 改善情况。次要疗效指标: 阿尔茨海默病评定量表 - 认知项目 (ADAS-Log)、日常生活能力 (ADL) 评分量表、中医证候评分量表改善情况, 及神经递质血清乙酰胆碱 (Ach) 和乙酰胆碱酯酶 (AChE) 的含量, 以及细胞凋亡因子 Bax 和 Bcl-2 的变化情况。安全性指标以不良事件发生率为主。**结果** 与本组治疗前比较, 两组患者治疗 12、24 周 MMSE 评分、中医证候评分均升高, 两组患者治疗 24 周 ADAS-cog 总评分降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 试验组患者治疗 12、24 周 MoCA 总评分升高 ($P < 0.01$), 24 周血清 Ach 含量明显升高 ($P < 0.05$); 对照组治疗 24 周血清 Bax、AChE 含量降低 ($P < 0.05$), 对照组患者治疗 24 周 MoCA 总评分升高 ($P < 0.01$), ADL 总评分降低 ($P < 0.05$)。与对照组同期比较, 试验组治疗 24 周后患者健忘、腰膝酸软证候改善有效率升高 ($P < 0.05$)。**结论** 龟龄集胶囊可改善 CI 肾虚髓减证患者认知功能, 提高学习记忆能力, 与银杏叶片疗效相当。

关键词 龟龄集胶囊; 银杏叶片; 肾虚髓减证; 认知障碍; 随机对照试验; 中成药

Guilingji Capsule for Mild-to-moderate Cognitive Impairment with Shen-marrow Deficiency Syndrome: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Trial PEI Hui¹, WANG Hui-chen¹, FENG Xing-zhong², LI Yi³, LI Xin-yi⁴, YANG Zhi-hong⁵, WU Tao⁶, WU Min⁷, ZHANG Xue-zhi⁸, CHEN Ze-tao⁹, MENG Yong-sheng¹⁰, GU Yun¹¹, XU Li-ran¹², HAN Zu-cheng¹³, LI Hao¹, and CHEN Ke-ji¹⁴ 1 Department of Geriatrics, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 2 Department of Traditional Chinese Medicine, Yuquan Hospital of Tsinghua University, Beijing (100048); 3 Department of Traditional Chinese Medicine of Beijing Hospital, Beijing (100730); 4 Department of Neurology, Shanxi Dayi Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan (030032); 5 The Fourth Department of Encephalopathy, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine,

作者单位: 1. 中国中医科学院西苑医院老年病科 (北京 100091); 2. 清华大学玉泉医院中医科 (北京 100048); 3. 北京医院中医科 (北京 100730); 4. 山西医科大学附属医院神经内科 (太原 030032); 5. 陕西中医药大学附属医院脑病四科 (陕西 712000); 6. 复旦大学附属华东医院中医科 (上海 200040); 7. 中国中医科学院广安门医院综合科 (北京 100053); 8. 北京大学第一医院中医科 (北京 100032); 9. 山东中医药大学附属医院老年医学科 (济南 250011); 10. 北京市宣武中医医院老年病科 (北京 100050); 11. 上海中医药大学附属龙华医院老年病科 (上海 200030); 12. 河南中医药大学第一附属医院仲景医学研究中心 (郑州 450000); 13. 陕西省中医医院脑病科 (西安 710007); 14. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心, 国家中医心血管病临床研究中心 (北京 100091)

通讯作者: 李浩, Te: 010-62835088, E-mail: xyhplihao1965@126.com; 陈可冀, Tel: 010-62835039, E-mail: kjchenvip@163.com

*作者现在中国中医科学院望京医院综合科 (北京 100102)

DOI: 10.7661/j.cjim.2021.1223.195

Shaanxi (712000); 6 Department of Traditional Chinese Medicine, East China Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai (200040); 7 Comprehensive Internal Medicine Department, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 8 Department of Traditional Chinese Medicine, Peking University First Hospital, Beijing (100032); 9 Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250011); 10 Department of Geriatric Disease, Beijing Xuanwu Chinese Medicine Hospital, Beijing (100050); 11 Department of Geriatrics, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200030); 12 Zhongjing Medical Research Center, the First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou (450000); 13 Department of Encephalopathy, Shaanxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an (710007); 14 Center of Cardiovascular Diseases, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, National Clinical Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing (100091)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Guilingji Capsule (GLJC) in the elders with mild-to-moderate cognitive impairment who diagnosed as the Shen-marrow deficiency pattern in Chinese medicine (CM). **Methods** A multi-center, randomized, double-blind, controlled trial was conducted. From September 2018 to September 2020 in 13 hospitals across the country, a total of 348 participants admitted were randomly assigned to the experimental group and the control group according to the simple random method, with 174 cases in each group. In the experimental group, participants received GLJC (2 h before breakfast in light salt water, 2 capsules/time, once a day) and *Ginko biloba* extract tablet mimetic ogent (1 tablet/time, 3 times a day), while the control group received *Ginko biloba* extract tablet (1 tablet/time, 3 times a day) and GLJC mimetic ogent (2 h before breakfast in light salt water, 2 capsules/time, once a day). The intervention duration lasted for 24 weeks. After 24 weeks of treatment, the efficacy and safety of the two groups were compared. The primary outcome included the Mini Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Scale. The secondary outcomes included Alzheimer's disease Rating Scale-Cognitive Project (ADAS-Cog), Activities of Daily Living (ADL) Score, the Chinese Medicine Symptom Scale (CM-SS), serum acetylcholine (Ach), acetylcholinesterase (AchE), Bcl-2-associated X protein (Bax) and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2). In addition, the safety evaluation was mainly based on the incidence of adverse events. **Results** Compared with baseline, the MMSE score and the CM-SS score of two group were significantly increased, the ADAS-cog score of two groups were significantly reduced at 12th week and 24th week ($P<0.01$, $P<0.05$). The MoCA scores of experimental group was significantly increased at 12th and 24th week ($P<0.01$), and serum Ach levels was significantly increased at 24th week ($P<0.05$). Serum Bax and AchE levels of control group was significantly decreased at 24th week ($P<0.05$), the MoCA score of control group was significantly increased at 24th week ($P<0.01$), the ADL score of control group was significantly reduced at 24th week ($P<0.05$). Compared with the control group at the same time, the experimental group showed a higher effective rate of improvement in the symptoms of "forgetfulness" and "waist and knee soreness" after 24 weeks of treatment ($P<0.05$). **Conclusion** GLJC is effective and safe for the treatment of mild-to-moderate CI with Shen-marrow deficiency syndrome, especially for improving learning and memory ability, which is equivalent to the effect of *Ginko biloba* extract in tablet.

KEYWORDS Guilingji Capsule; *Ginko biloba* extract tablet; Shen-marrow deficiency syndrome; cognitive impairment; randomized controlled trial; Chinese patent medicine

认知障碍 (cognitive impairment, CI) 是指由各种疾病导致的认知功能损伤^[1], 随着衰老而逐渐显现^[2]。在我国老年人群中, 以 CI 为主的疾病谱均可归入老年 CI 的范畴, 如轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 等, 对老年人的身心健康构成巨大威胁。截至

2020 年, 我国 60 岁以上人群中 MCI 患者约 3 877 万人 (患病率 15.5%), AD 患者约 983 万人 (患病率 3.9%), VaD 患者约 132 万人 (患病率 1.6%)^[3]。随着人口老龄化进程加快, 老年 CI 患者逐年攀升, 给患者家庭带来了严重的经济和心理负担。轻中度 CI 为认知损伤的早期, 若老年人群 CI 干预不及时, 患者认知功能将呈阶梯式恶化, 严重影响日常生活能力

(activity of daily living, ADL)。轻-中度老年 CI (mild-to-moderate cognitive impairment in elderly, MMCIE) 的早期干预可防止疾病向重度转变,故亟需对 CI 进行早期诊治。

中医学将 MCI、AD、VaD、VCI 等认知功能异常归属于“呆病”“痴呆”“健忘”“善忘”等范畴,病位均在脑,皆由神机失用所致。Citespace 的知识图谱分析表明,中医药防治老年 CI 尚处于发展的初级阶段,基于中医药理论创新的临床疗效评价是该领域重要的研究方向^[4, 5]。老年 CI 所包含的 MCI、AD、VaD、VCI 患者均存在肾虚髓减证,龟龄集以其强身健脑、固补肾气的功效,在“异病同治”理论基础上治疗老年 CI 具有一定依据^[6]。且老年 CI 的认知功能指标都可采用简易精神状态检查表 (mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MoCA)、阿尔茨海默病评定量表-认知项目 (Alzheimer's disease assessment scale, ADAS-cog) 进行评价。因此,本研究充分发挥中医药的特色与优势,采用多中心随机双盲对照试验,评价龟龄集胶囊治疗 MMCIE 肾虚髓减证临床有效性及安全性。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照 2013 年美国精神病学学会修订的第五版《精神疾病诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-V)^[7]、国际 MCI 工作组 2004 年制定的标准^[8]和欧洲阿尔茨海默病联合会 MCI 工作组 2006 年制定的标准^[9]及美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组 2011 年最新修订的 (National Institute of Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA) 诊断标准^[10, 11]。中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]:主症包含健忘,智能减退,腰膝酸软,倦怠思卧;次症包括 (1) 表情呆板思维迟钝; (2) 善惊易恐; (3) 脑转; (4) 耳鸣; (5) 或有幻听; (6) 面颊潮红; (7) 小便失禁; (8) 大便自遗; 舌脉: 舌红苔少脉细数,或舌淡苔薄脉沉细。主症具备 2 项 (其中健忘或智能减退至少 1 项必备), 次症至少具备 2 项, 参考舌脉, 即可辨证为肾虚髓减证。

2 纳入、排除、脱落及剔除标准 纳入标准: (1) 年龄 60~85 岁; (2) 病程 ≥ 6 个月; (3) MMSE 10~26 分^[13]; 或 MMSE > 26 分, 但 MoCA < 26 分^[14]; (4) 符合 MMCIE 诊断标准; (5) 符合肾虚髓减证辨证标准;

(6) 有足够的视觉和听觉分辨力可以接受神经心理学测试; (7) 知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: (1) 患有其他原因引起痴呆者, 包括帕金森病、亨廷顿病、正常压力脑积水、脑肿瘤、进行性核上性麻痹、癫痫、慢性硬膜下血肿及多发性硬化, 有严重头外伤史伴有持续神经功能缺损或已知的脑结构异常; (2) 甲状腺疾病、维生素 B12 或叶酸缺乏、严重贫血或营养不良、严重心、肝、肺、肾等脏器疾病影响中枢神经系统功能者; (3) 过敏体质或对银杏叶制剂过敏者; (4) 同期服用拟胆碱能或抗胆碱能药物及对认知功能有影响的药物; (5) 抑郁、精神分裂症等精神疾病者; (6) 嗜酒、长期服用抗精神病药物、严重头部外伤史者; (7) 不能配合认知功能检查者。剔除标准: (1) 不符合纳入标准或符合排除标准而被误纳入者; (2) 未按规定用药或疗后访视记录严重不全者。脱落标准: (1) 患者因任何原因自行退出者; (2) 主要研究者认为受试者不适宜继续本研究。

3 样本量估算 采用 MMSE 评分为主要疗效指标。假设龟龄集胶囊与银杏叶片疗效相当, 参考既往研究^[15], 银杏叶片治疗轻度认知障碍患者 6 个月后 MMSE 分值增加 (1.30 ± 2.27) 分, 非劣效界值为 0.76, 设单侧 $\alpha = 0.025$, $\beta = 0.2$ 。按照试验组: 对照组 = 1:1 的比例, 考虑 20% 脱落因素, 试验组、对照组各纳入 174 例, 总计 348 例。

4 随机方法及盲法 采用多中心、随机双盲双模拟、平行对照设计。事先用 SAS 9.2 统计软件按简单随机方法产生随机数, 试验组与对照组按 1:1 分配, 根据此随机数对药品进行编码包装, 由与统计分析无关的统计学专家、数据管理人员、药厂协调人员组成的随机化小组进行。试验过程中研究者、受试者、结局评估者及统计学人员对分组情况均不知情。由各中心招募受试者, 临床医师根据符合入选标准的患者的人组先后顺序给予相应顺序号的药物。对参与本试验的研究者均进行了研究目的、试验流程以及量表测评与记录方法的培训。

5 一般资料 本研究以中国中医科学院西苑医院为组长单位, 2018 年 9 月—2020 年 9 月从全国 13 家医院共登记 2 246 例, 收治老年 CI 肾虚髓减证患者 348 例, 各中心样本量见表 1。两组性别、年龄、身高、体重、体重指数、心率、血压、病程、受教育程度、基础疾病比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。本研究首先观察龟龄集对老年认知功能障碍的影响; 此外, 为进一步明确龟龄集对不同认知功能障碍 (MCI、AD、VaD、VCI) 的影

响,对总体和不同疾病亚组的结果进行统计分析。组长单位(中国中医科学院西苑医院)伦理审查批件号:2018XLA039,各分中心均认可组长单位伦理审查批件。本研究方案在 ClinicalTrials.gov 注册(ID: NCT03647384)。

表 1 各中心样本量

中心编号	医院名称	例数
1	中国中医科学院西苑医院	60
2	陕西省中医医院	24
3	山东中医药大学附属医院	24
4	北京市宣武中医医院	24
5	北京大学第一医院	24
6	中国中医科学院广安门医院	24
7	上海中医药大学附属龙华医院	24
8	清华大学玉泉医院	24
9	山西医科大学附属医院	24
10	河南中医药大学第一附属医院	24
11	复旦大学附属华东医院	24
12	北京医院	24
13	陕西中医药大学附属医院	24
合计		348

6 治疗方法 试验组给予龟龄集胶囊(0.3 g, 山西广誉远国药有限公司,生产批号:103180601)早饭前 2 h 淡盐水送服,2 粒/次,每日 1 次;同时给予银杏叶片模拟剂口服,1 片/次,每日 3 次。予以对照组银杏叶片(19.2 mg, 扬子江药业集团有限公司,生产批号:10010321)口服,1 片/次,每日 3 次;同时给予龟龄集胶囊模拟剂口服,每次 2 粒,每日 1 次。龟龄集为硬胶囊,银杏叶片为薄膜衣片,龟龄集模拟剂由山西广誉远国药有限公司提供,银杏叶片模拟剂由扬子江药业集团有限公司提供,龟龄集模拟剂的组成辅料与龟龄集胶囊原药相同,有效成分为原药的 10%,银杏叶片模拟剂的组成包括微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、30%~40%乙醇和欧巴代,在颜色、气味、味道、形状、质感等特征上均与试验药物相似,在规格、外观、包装、标签、标识等均与试验药物一致。质检报告显示,两种模拟剂的成分符合药品或食品等相关法定标准,不会产生明显不良反应,无明显治疗作用。连续服用 24 周,服药第 12、24 周随访。

7 观察指标及方法

表 2 两组患者一般资料比较

项目	试验组(161例)	对照组(165例)	统计量	P 值
性别[例(%)]				
男	70	66	$\chi^2=0.405$	0.524
女	91	99		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	69.66 $\pm$ 7.59	69.91 $\pm$ 6.83	$Z=-0.450$	0.652
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	163.63 $\pm$ 7.45	163.05 $\pm$ 7.76	$Z=-0.655$	0.512
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	63.81 $\pm$ 10.34	62.71 $\pm$ 9.78	$Z=-0.897$	0.370
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.84 $\pm$ 3.33	23.53 $\pm$ 2.8=3	$t=0.904$	0.367
心率(次/分, $\bar{x} \pm s$)	71.59 $\pm$ 10.29	71.63 $\pm$ 8.48	$Z=-0.161$	0.872
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	130.27 $\pm$ 13.64	130.47 $\pm$ 13.79	$Z=-0.386$	0.699
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	76.08 $\pm$ 9.02	74.72 $\pm$ 9.00	$Z=-1.476$	0.140
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	21.90 $\pm$ 26.54	20.51 $\pm$ 18.56	$Z=-0.366$	0.715
文化程度[例(%)]				
小学	38	44	$\chi^2=0.428$	0.807
中学	70	70		
大专及以上	53	51		
高血压病史[例(%)]				
有	60	68	$\chi^2=0.532$	0.466
无	101	97		
糖尿病病史[例(%)]				
有	6	8	$\chi^2=0.249$	0.617
无	155	157		
冠心病病史[例(%)]				
有	20	23	$\chi^2=0.164$	0.686
无	141	142		

7.1 主要指标 MMSE、MoCA。

7.2 次要指标 ADAS-Cog、ADL, 及血清学指标乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach)、乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AchE)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)。观察用药后第 12、24 周各量表评分的改善情况。

7.3 血清学指标检测方法 治疗前及治疗 24 周后, 取肘正中外周静脉血检测。嘱受试者采血前一天尽量清淡饮食, 20:00 后禁食水, 并于当日的清晨空腹、静息状态下收集受试者血液 15~20 mL 放置于促凝管之中, 缓慢摇晃促凝管使之均匀混合后, 将静脉血在室温条件下静置 30~40 min, 通过离心仪 3 000 r/min 的转速离心 10 min, 分离上层血清至高温灭菌的 EP 管内, 置于 -80℃ 低温冰箱中冻存备用。Ach、AchE、Bcl-2、Bax 水平以酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定。

7.4 中医证候疗效判定标准 按照《中药新药临床研究指导原则》(2002) 中医证候疗效判定标准^[12]。其中临床痊愈: 症状、体征消失或基本消失, 积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 症状、体征明显改善, 积分减少 $\geq 70\%$; 好转: 症状、体征均有好转, 积分减少 $\geq 30\%$; 无效: 症状、体征无明显改善, 甚或加重, 积分减少不足 30%。积分减少的计算公式为: (治疗前 - 治疗后) 评分 / 治疗前评分 $\times 100\%$ 。总有效率 (%) = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。观察用药后第 12、24 周中医证候评分变化情况。

7.5 安全性指标 安全性指标包括血常规、尿常规、粪便常规、肝功能 (ALT、AST)、肾功能 (BUN、UREA、CREA) 及心电图, 并以不良反应发生率为主要评价内容。

8 统计学方法 统计分析采用 SPSS 20.0 统计分析软件。采用符合方案集分析 (per-protocol analysis, PP) 评估治疗效果。缺失值采用末次观测值结转法 (last observation carry forward, LOCF) 进行处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对两组数据进行正态性检验, 若均符合, 则两组间比较用两独立样本 t 检验, 组内前后比较用配对 t 检验; 若有一组不符合或均不符合, 则两组间比较用 Mann-Whitney U 检验, 组内前后比较用 Wilcoxon 秩和检验。两组间之间构成比比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 (图 1) 本次研究 13 家中心

共完成 326 例, 其中试验组 161 例, 脱落 13 例 (不良事件 3 例, 失访 10 例) 占 7.47%; 对照组 165 例, 脱落 9 例 (不良事件 1 例, 失访 8 例) 占 5.17%。18 例失访者中 6 例在第 2 次访视期时失访, 12 例在第 3 次访视期时失访。两组患者均无剔除病例, 经 χ^2 检验两组脱落率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 最终 326 例 (试验组 161 例、对照组 165 例) 患者完成试验, 参与疗效性分析, 348 例患者参与安全性分析。

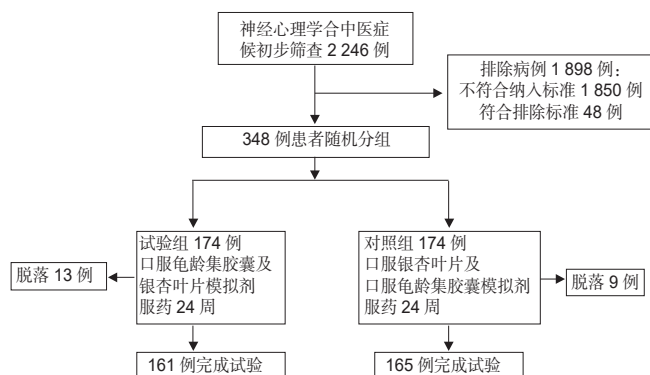


图 1 病例流程图

2 各组治疗前后 MMSE 总评分比较 (表 3) 与本组基线比较, 两组患者治疗 12、24 周 MMSE 总评分升高 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照组同期比较, 试验组 AD、VaD 和 VCI 患者治疗 12、24 周 MMSE 总评分升高 ($P < 0.01$); MCI 患者治疗 12、24 周 MMSE 总评分均降低 ($P < 0.01$)。

表 3 两组治疗前后 MMSE 量表总评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

疾病	组别	例数	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
总体	试验	161	22.70 $\pm$ 4.52	24.01 $\pm$ 4.10**	24.94 $\pm$ 3.50**
	对照	165	22.99 $\pm$ 4.76	23.92 $\pm$ 4.22*	24.60 $\pm$ 3.88**
AD	试验	58	19.90 $\pm$ 3.08	24.14 $\pm$ 3.50** Δ	24.79 $\pm$ 3.74** Δ
	对照	51	19.16 $\pm$ 3.04	22.78 $\pm$ 4.24**	23.61 $\pm$ 3.73**
VaD	试验	32	19.19 $\pm$ 3.81	23.84 $\pm$ 5.14** Δ	25.41 $\pm$ 3.88** Δ
	对照	27	18.37 $\pm$ 4.00	23.56 $\pm$ 5.24**	24.00 $\pm$ 4.63**
MCI	试验	34	26.79 $\pm$ 2.54	22.76 $\pm$ 3.64** Δ	24.06 $\pm$ 3.00** Δ
	对照	42	27.31 $\pm$ 1.94	24.14 $\pm$ 3.82**	24.60 $\pm$ 3.84**
VCI	试验	37	24.76 $\pm$ 1.14	26.46 $\pm$ 1.76** Δ	27.54 $\pm$ 1.52** Δ
	对照	45	24.80 $\pm$ 1.01	26.27 $\pm$ 1.51**	26.69 $\pm$ 1.88**

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.01$

3 两组治疗前后 MoCA 评分比较 (表 4) 与本组基线比较, 试验组治疗 12、24 周 MoCA 总评分升高 ($P < 0.01$), 各疾病对照组治疗 12 周 MoCA 总评分升高 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 对照组治疗 24 周 MoCA 总评分升高 ($P < 0.01$)。与对照组同期比较,

试验组 AD、VaD 患者治疗 12、24 周 MoCA 总评分升高 ($P<0.05$), MCI 患者治疗 12、24 周 MoCA 总评分降低 ($P<0.01$)。

表 4 两组治疗前后 MoCA 量表总评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

疾病	组别	例数	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
总体	试验	161	18.83 ± 4.41	20.57 ± 4.80**	21.68 ± 4.57**
	对照	165	19.22 ± 5.14	20.28 ± 5.09	21.05 ± 5.33**
AD	试验	58	15.81 ± 3.51	20.21 ± 5.05** [△]	21.05 ± 4.86** [△]
	对照	51	15.47 ± 4.47	18.90 ± 5.06**	19.90 ± 5.28**
VaD	试验	32	17.25 ± 3.75	21.03 ± 4.90** [△]	22.75 ± 4.61** [△]
	对照	27	16.30 ± 4.30	20.37 ± 5.71**	21.30 ± 5.58**
MCI	试验	34	22.74 ± 2.78	19.47 ± 4.31** ^{△△}	20.68 ± 4.18 ^{△△}
	对照	42	22.93 ± 3.06	20.64 ± 4.63*	21.55 ± 4.64
VCI	试验	37	20.24 ± 2.73	22.70 ± 2.08**	23.65 ± 2.29**
	对照	45	20.27 ± 2.69	22.56 ± 2.38**	23.91 ± 1.94**

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与对照组同期比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$

4 两组治疗前后 ADAS-cog 量表总评分比较 (表 5) 与本组基线比较, 总体两组患者治疗 24 周 ADAS-cog 量表总评分降低 ($P<0.01$), 各疾病组 12、24 周 ADAS-cog 量表总评分降低 ($P<0.01$)。与对照组同期比较, 试验组 AD、VaD 患者治疗 12、24 周 ADAS-cog 总评分降低 ($P<0.01$), 而 MCI、VCI 患者治疗 12、24 周 ADAS-cog 总评分升高 ($P<0.01$)。

表 5 两组治疗前后 ADAS-cog 量表总评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

疾病	组别	例数	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
总体	试验	161	21.41 ± 11.46	18.90 ± 10.24	17.03 ± 9.89*
	对照	165	21.41 ± 11.11	19.67 ± 11.58	17.94 ± 11.12*
AD	试验	58	24.84 ± 9.29	18.88 ± 7.54* [△]	17.38 ± 8.28* [△]
	对照	51	27.50 ± 7.76	20.71 ± 9.57*	19.07 ± 9.54*
VaD	试验	32	31.08 ± 12.86	17.43 ± 12.07* [△]	15.97 ± 9.73* [△]
	对照	27	31.20 ± 10.27	19.59 ± 13.83*	18.29 ± 12.18*
MCI	试验	34	12.19 ± 6.71	23.05 ± 12.42* [△]	20.58 ± 12.67* [△]
	对照	42	12.15 ± 7.11	21.10 ± 12.55*	19.15 ± 12.31*
VCI	试验	37	21.44 ± 8.30	16.39 ± 7.41* [△]	13.75 ± 6.77* [△]
	对照	45	20.72 ± 8.36	15.30 ± 8.54*	12.59 ± 7.12*

注:与本组治疗前比较, * $P<0.01$;与对照组同期比较, $^{\Delta}P<0.01$

5 两组治疗前后 ADL 评分比较 (表 6) 与本组基线比较, 总体对照组患者治疗 24 周 ADL 总评分降低 ($P<0.05$), AD、VaD、MCI 患者各组 12、24 周 ADL 总评分降低 ($P<0.01$, $P<0.05$)。与对照组同期比较, 试验组 AD、VaD 患者治疗 12、24 周 ADL 总评分降低 ($P<0.05$), MCI 患者治疗 12、24 周 ADL 总评分升高 ($P<0.05$)。

表 6 两组治疗前后 ADL 量表总评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

疾病	组别	例数	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
总体	试验	161	26.31 ± 6.77	25.75 ± 6.65	25.22 ± 5.68
	对照	165	26.84 ± 7.12	25.93 ± 6.59	25.48 ± 6.52*
AD	试验	58	28.12 ± 6.21	25.47 ± 5.08** [△]	25.16 ± 4.97**
	对照	51	28.71 ± 6.11	26.04 ± 5.84**	25.67 ± 5.36**
VaD	试验	32	30.25 ± 8.40	26.61 ± 8.16* [△]	25.91 ± 7.28*
	对照	27	33.85 ± 9.42	28.85 ± 10.06*	28.22 ± 9.48**
MCI	试验	34	21.59 ± 3.02	26.44 ± 6.71** [△]	25.47 ± 5.74** [△]
	对照	42	22.10 ± 3.15	24.60 ± 4.64*	24.19 ± 5.13*
VCI	试验	37	24.41 ± 5.42	25.51 ± 6.28	24.49 ± 5.25
	对照	45	24.93 ± 6.44	25.31 ± 5.99	24.84 ± 6.46

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与对照组同期比较, $^{\Delta}P<0.05$

6 两组治疗前后中医证候量表评分比较 (表 7) 与本组基线比较, 两组患者治疗 12、24 周中医证候量表总评分均降低 ($P<0.01$)。与对照组同期比较, 试验组 AD、VaD 和 VCI 患者治疗 12、24 周中医证候总评分降低 ($P<0.05$), MCI 患者治疗 24 周中医证候总评分降低 ($P<0.05$)。

表 7 两组治疗前后中医证候量表总评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

疾病	组别	例数	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
总体	试验	161	19.48 ± 5.85	16.26 ± 5.63*	13.82 ± 5.20*
	对照	165	19.97 ± 5.91	16.62 ± 5.77*	13.96 ± 5.20*
AD	试验	58	20.97 ± 4.70	16.81 ± 4.18* [△]	13.83 ± 4.54* [△]
	对照	51	21.24 ± 6.04	17.24 ± 5.54*	14.22 ± 5.10*
VaD	试验	32	22.72 ± 6.57	15.53 ± 7.34* [△]	13.84 ± 4.89* [△]
	对照	27	23.85 ± 6.19	17.59 ± 6.43*	13.89 ± 5.54*
MCI	试验	34	16.76 ± 5.29	17.03 ± 6.13	13.59 ± 5.29* [△]
	对照	42	17.10 ± 4.74	15.38 ± 5.70	13.14 ± 5.18*
VCI	试验	37	20.16 ± 5.80	16.65 ± 4.84* [△]	13.27 ± 3.96* [△]
	对照	45	20.04 ± 4.44	16.09 ± 4.04*	13.93 ± 3.95*

注:与本组治疗前比较, * $P<0.01$;与对照组同期比较, $^{\Delta}P<0.05$

7 两组中医证候疗效比较 (表 8) 治疗 24 周后, 两组中医证候有效率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 8 两组中医证候疗效比较

组别	例数	无效 (例)	好转 (例)	显效 (例)	临床痊愈 (例)	总有效率 (%)	P 值
试验	161	72	83	6	0	55.27	0.894
对照	165	75	87	3	0	54.55	

8 两组中医症状各项评分有效率比较 (表 9) 采用尼莫地平法评价治疗 24 周后中医各项证候改善情况, 试验组中“健忘”“腰膝酸软”有效率均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 9 两组中医症状各项评分有效率比较

症状	试验组 (161 例)		对照组 (165 例)		组间 <i>P</i> 值
	有效 (例)	有效率 (%)	有效 (例)	有效率 (%)	
健忘	89	55.28	71	43.03	0.027
智能减退	51	31.68	49	29.70	0.698
腰膝酸软	95	59.00	69	41.82	0.002
倦怠思卧	76	47.20	79	47.88	0.903
表情呆板	69	42.86	68	41.21	0.764
善惊易恐	45	27.95	54	32.73	0.348
脑转	74	45.96	74	44.85	0.840
耳鸣	72	44.72	79	47.88	0.567
幻听	21	13.04	28	16.97	0.321
面颊潮红	49	30.43	58	35.15	0.365
舌苔	57	35.40	50	30.30	0.327
脉象	57	35.40	58	35.15	0.962

9 两组治疗前后血清神经递质含量比较 (表 10) 与本组治疗前比较, 试验组治疗 24 周血清 Ach 含量升高 ($P < 0.05$); 对照组治疗 24 周血清 Bax、AchE 含量明显降低 ($P < 0.05$)。

10 不良事件及安全性评价 试验期间共 4 位患者发生不良事件 4 例次, 其中试验组 3 例患者发生 3 例次 (急性脑梗死 1 例, 急性肺栓塞 1 例, 面部发热 1 例), 对照组 1 例患者发生 1 例次 (急性脑梗死 1 例)。两组患者不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经判定均与试验药物无关。不良事件的处理: 急性脑梗死、急性肺栓塞不良事件发生后患者立即停用药物, 退出临床试验, 并积极救治患者; 面部发热患者停用药物后发热消失, 后患者主动要求退出试验。本研究因复诊失访脱落者共 18 例次, 其中试验组 10 例次, 对照组 8 例次。两组患者脱落率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者服药 12、24 周后血常规、尿常规、粪便常规、肝功能 (ALT、AST)、肾功能 (BUN、UREA、CREA) 及心电图均未见明显异常变化, 提示安全性良好。

讨 论

CI 为神机失用疾患, 病位在脑, 多由脏腑虚损所致。脑是储藏记忆、主导认知的部位, 赖脑髓之充

盈, 以蕴神机。然脑髓化源于肾精, 《灵枢·经脉》云: “人始生, 先成精, 精成而脑髓生”。肾藏精生髓, 上通于脑, 肾中精气充沛, 脑髓化源充足, 则脑聪目明, 思维敏捷。若肾虚精亏, 脑髓生化乏源, 髓海空虚, 脑神失养, 则可出现记忆、认知、行为、言语、意志等能力下降。故《医学心悟》云: “肾主智, 肾虚则智不足”。老年 CI 患者由于人老年高、肾气渐亏, 临床常见肾虚髓减之证, 多表现为健忘、智能减退、腰膝酸软、倦怠思卧等症, 故认为肾虚贯穿认知障碍患者疾病的始终。

龟龄集是国家中药保密品种, 从北宋《云笈七签》中的“老君益寿散”加减化裁^[16]。全方由 28 味中药材组成, 《中国药典》2015 年版公开了 20 味药材, 包括红参、鹿茸、海马、雀脑、肉苁蓉、锁阳、淫羊藿、牛膝、杜仲、菟丝子、补骨脂、熟地黄、枸杞子、天冬、甘草、穿山甲、丁香、砂仁、大青盐、石燕。按药物来源划分包括动物药、植物药和矿物药; 按功效划分包括补虚药、温里药、活血化瘀药、芳香化湿药和清热药^[17]。龟龄集药物经升炼后燥性降低, 由热性趋于温性或平性, 并增强了药物组分的膜通透性和吸收作用, 利于长期服用^[18]。全方以红参大补气血、鹿茸温肾益精为君药, 融大队温肾助阳药于一体, 并佐以益精填髓、滋阴润燥、补气通络之品, 以求阴阳双补、气血同调, 使补而不滞、滋而不腻、温而不燥, 从而具有强身补脑、固肾补气、增加食欲的功效。有研究表明龟龄集可防止中枢神经系统内突触小泡蛋白丢失, 从而延缓神经元的衰老^[19-21]; 能提高学习记忆能力^[22-24]。君药红参的主要成分人参皂苷 Rg2, 具有保护大鼠海马神经元和突触结构的作用, 从而改善认知^[25]。鹿茸的有效成分鹿茸多肽, 通过增加 CI 大鼠脑组织中脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、Ach、胆碱乙酰转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT) 等神经因子及介质的表达, 从而促进认知功能的恢复^[26]。

表 10 两组治疗前后血清神经递质含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血清 Bax (ng/mL)	血清 Bcl-2 (pg/mL)	血清 Ach (pmol/mL)	血清 AchE (pg/mL)
试验	161	治疗前	36.74 ± 47.97	528.91 ± 1046.27	230.61 ± 209.64	460.89 ± 511.79
		第 24 周	31.41 ± 33.47	367.12 ± 595.51	275.61 ± 247.14*	595.25 ± 1 436.00
对照	165	治疗前	38.08 ± 39.57	412.11 ± 901.23	197.89 ± 150.10	465.11 ± 557.28
		第 24 周	30.20 ± 27.50*	380.13 ± 724.06	229.21 ± 211.56	384.83 ± 215.52*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

本研究结果表明, 龟龄集胶囊在改善 MMCIE 肾虚髓减证患者认知功能、MMSE、MoCA、ADAS-cog 和生活质量方面, 与对照药银杏叶片疗效相当, 具有较好的临床疗效, 且安全性良好。龟龄集治疗 24 周后对“健忘”“腰膝酸软”的改善情况显著优于银杏叶片。此外, 龟龄集胶囊可提高患者的血清 Ach 含量, 对治疗前后血清 AchE、Bcl-2、Bax 的含量无影响。Ach 是中枢胆碱能系统的重要神经递质之一, 具有维持意识清醒、提高记忆力的作用^[27]。人脑组织中的 Ach 含量会随着年龄的增长而逐渐下降, 在老年 CI 患者中下降的更为严重。说明龟龄集胶囊可能通过提高中枢神经递质的活性, 从而改善患者的学习记忆能力。对老年 CI 患者, 按照不同原因引起的老年 CI 进行亚组分析的结果表明, 龟龄集可通过提高 MMSE、MoCA 评分, 降低 ADAS-cog 评分以改善 AD、VaD 和 VCI 患者的认知功能, 而对 MCI 患者无明显影响, 说明龟龄集更适和在 AD、VaD 和 VCI 中开展临床应用。

本研究为大样本、多中心、随机双盲双模拟的临床研究, 目前国内针对老年 CI 开展的此类研究鲜有报道。研究对象包含多种 CI, 研究结果首先对总体疗效和安全性进行评价, 再按疾病分亚组的方法对不同 CI 进行分析, 从整体到不同疾病亚组两个维度综合评价龟龄集对老年 CI 的疗效, 在临床评价方法上具有一定的创新之处。然而, 目前国内外针对不同认知障碍评价的量表较少, 公认的有 MMSE、MoCA、ADAS-cog 等, 针对不同疾病量表的信度和效度尚在研究阶段, 后续亟需开发新的有针对性的量表以更精准的检查方法对不同认知功能障碍进行评价, 进一步开展更高质量的研究。

综上所述, 龟龄集胶囊治疗肾虚髓减证的 MMCIE, 发挥其强身补脑、固肾补气之功效, 以达到改善认知功能的目的, 疗效明确, 且安全性较好。

(致谢: 感谢山西广誉远国药有限公司对本研究的支持)

利益冲突: 本研究与其他基金项目和机构无利益冲突, 作者之间、作者署名排序, 单位之间、单位排序均无利益冲突。厂家未参与本研究实施及结局评价。

参 考 文 献

[1] LIU N, PEI H, LIU M, et al. Efficacy and safety of Guilingji Capsules for treating mild-to-moderate cognitive impairment: study protocol for a

randomized, double-Blind, positive-controlled, multicenter and noninferiority trial[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26 (8): 577-582.

[2] Morley JE. An overview of cognitive impairment[J]. Clin Geriatr Med, 2018, 34 (4): 505-513.

[3] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. Lancet Public Health, 2020, 5 (12): e661-e671.

[4] 厉倬学, 赵智丽, 梁洁. 中医药治疗老年性痴呆的知识图谱分析[J]. 中医药导报, 2019, 25 (24): 108-112.

[5] 杨旭, 马秋平. 基于 CiteSpace 的老年认知障碍研究现状[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40 (11): 2357-2360.

[6] 孙鹤. 中医药“异病同治”作用的分子生物学新解[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33 (9): 648.

[7] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册 (DSM-V) [M]. 北京: 北京大学出版社, 2014: 257-275

[8] Cheng CP, Cheng ST, Tam CW, et al. Relationship between cortical thickness and neuropsychological performance in normal older adults and those with mild cognitive impairment[J]. Aging Dis, 2018, 9 (6): 1020-1030.

[9] Pei S, Guan J, Zhou S. Classifying early and late mild cognitive impairment stages of Alzheimer's disease by fusing default mode networks extracted with multiple seeds[J]. BMC Bioinformatics, 2018, 19 (Suppl 19): 523.

[10] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14 (4): 535-562.

[11] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7 (3): 263-269.

[12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 93-94.

[13] Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, et al. The Mini-Mental State Examination in general medical

- practice: clinical utility and acceptance [J]. Mayo Clin Proc, 1996, 71 (9): 829-837.
- [14] Lees R, Selvarajah J, Fenton C, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke [J]. Stroke, 2014, 45 (10): 3008-3018.
- [15] 董振华, 张春燕, 蒲斌红, 等. 银杏叶片对轻度认知障碍患者认知功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (9): 1208-1211.
- [16] 柳长华, 程志立, 柳惠武主编. 中医养生丹药龟龄集研究 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 1-118.
- [17] 赵晓喆, 赵思俊, 田俊生, 等. 基于药效作用的龟龄集物质基础研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48 (7): 1424-1431.
- [18] 史静超, 高晓霞, 张爱荣, 等. 基于质谱和多元统计分析探讨升炼前后龟龄集化学组成的差异 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (12): 2872-2880.
- [19] 刘亚明, 牛欣, 冯前进, 等. 龟龄集抗衰老作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2003, 19 (2): 10-11.
- [20] 段丽娟, 范慧君, 邢婕, 等. 龟龄集延缓果蝇衰老的作用研究 [J]. 山西医科大学学报, 2021, 52 (3): 317-321.
- [21] 任占川, 杨迎春, 田林. 龟龄集对大鼠小脑皮质和脊髓前角内突触小泡蛋白变化的影响 [J]. 解剖学研究, 2014, 36 (6): 433-435, 450.
- [22] 赵思俊, 赵晓喆, 柳花兰, 等. 龟龄集对衰老引起的学习记忆功能障碍的改善作用 [J]. 中草药, 2018, 49 (22): 5352-5357.
- [23] 王慧婵. 龟龄集对 AD 认知功能的疗效评价及突触和髓鞘相关作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [24] 赵明. 阿尔茨海默病关键基因筛选及龟龄集干预作用的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [25] 武聪, 庄莹, 李艳茹, 等. 人参皂苷 Rg 2 对阿尔茨海默病模型大鼠海马神经元结构及突触素表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32 (5): 989-992.
- [26] 李朝政. 鹿茸多肽改善轻度认知功能障碍作用机理研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2016.
- [27] Soma S, Suematsu N, Sato AY, et al. Acetylcholine from the nucleus basalis magnocellularis facilitates the retrieval of well-established memory [J]. Neurobiol Learn Mem, 2021, 183: 107484.

(收稿: 2021-10-21 在线: 2022-01-19)

责任编辑: 赵芳芳

《中国中西医结合杂志》再次荣获“百种中国杰出学术期刊”

2021 年 12 月 27 日, 中国科技论文 2020 年统计结果在京发布。中国科学技术信息研究所每年出版《中国科技期刊引证报告》发布中国科技论文与引文数据库收录的中国科技论文核心期刊的 20 余项文献计量指标, 从 1999 年开始以此为基础, 研制了中国科技期刊综合评价指标体系, 对期刊进行综合评定。根据 2020 年引证报告, 《中国中西医结合杂志》被收录为“中国科技核心期刊”, 《中国中西医结合杂志》再次荣获“百种中国杰出学术期刊”。

2002 年开始, 中国科学技术信息研究所每年评选一次百种中国杰出学术期刊。此次是《中国中西医结合杂志》自 2002 年首次评选以来, 连续第 18 次入选, 充分彰显我刊的学术影响力。

感谢长期以来广大作者、读者以及专家对中国中西医结合杂志社的大力支持, 在此表示由衷的感谢。杂志社愿与广大科研工作者一起努力, 共同促进中西医结合事业发展。

(本刊讯)