

调补心肾法改善皮质下小血管病性轻度认知功能障碍的临床研究

林智颖¹ 黄天文² 黄俊山³ 郑关毅¹ 傅开龙¹ 陈小英¹ 林侃¹

摘要 **目的** 观察调补心肾法对皮质下小血管病性轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment due to subcortical small vessel disease, MCI-SSVD)患者认知功能的干预效果。**方法** 54例均为2010年6月—2013年8月在福建医科大学附属协和医院中医科门诊就诊或住院的MCI-SSVD患者,采用随机数字表法随机分为调补心肾法治疗组(简称调补心肾法组,28例)和盐酸多奈哌齐治疗组(简称多奈哌齐组,26例),在针对血管危险因素治疗的基础上,分别给予调补心肾法中药和盐酸多奈哌齐治疗,疗程为12周,并进行简易精神状态检查量表(mini mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)和中医痴呆证候量表检查及比较。**结果** 治疗前两个治疗组的MMSE、MoCA评分均低于健康对照组($P < 0.05$),尤其MoCA评分更为显著($P < 0.01$);与本组治疗前比较,两治疗组治疗后MMSE、MoCA评分均增加($P < 0.05$),但两组治疗后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与本组治疗前比较,调补心肾法组治疗后中医痴呆证候量表评分显著减少($P < 0.01$),而多奈哌齐组差异无统计学意义($P > 0.05$);两治疗组治疗后MoCA各分项检查中视空间与执行功能和延迟回忆评分均有增加($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 调补心肾法可以改善MCI-SSVD患者的认知功能。

关键词 调补心肾法;皮质下小血管病性轻度认知功能障碍;简易精神状态检查;蒙特利尔认知评估

Nourishing Xin and Shen Method Improved Mild Cognitive Impairment due to Subcortical Small Vessel Disease: a Clinical Study LIN Zhi-ying¹, HUANG Tian-wen², HUANG Jun-shan³, ZHENG Guan-yi¹, FU Kai-long¹, CHEN Xiao-ying¹, and LIN Kan¹ 1 Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou (350001), China; 2 Department of Neurology, Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou (350001), China; 3 Key Laboratory of Chinese Traditional Medicine for the Treatment of Brain Dysfunction, Fujian Academy of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (350001), China

ABSTRACT **Objective** To observe the intervention effect of nourishing Xin and Shen method (NXSM) on the cognitive function of mild cognitive impairment due to subcortical small vessel disease (MCI-SSVD). **Methods** All 54 MCI-SSVD patients came from Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University from June 2010 to August 2013. They were randomly assigned to the treatment group (28 cases) and the control group (26 cases). Another 33 volunteers were recruited as a healthy control group. On the basis of targeting risk factors of blood vessels, MCI-SSVD patients were treated respectively with NXSM and donepezil hydrochloride, with the therapeutic course of 12 weeks. Neuropsychological scales [mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA)], and Chinese medical dementia syndrome scales were performed in all subjects, and results were compared among groups or intra-group before and after treatment. **Results** MMSE and MoCA scores of the two treatment groups decreased more, when compared with those of the

基金项目:福建省中医药科研项目(No.wz kf201309)

作者单位:1.福建医科大学附属协和医院中医科(福州 350001);2.福建医科大学附属协和医院神经内科(福州 350001);3.福建省中医药研究院中医药防治脑功能障碍重点研究室(福州 350001)

通讯作者:林智颖, Tel:0591-83357896, E-mail:lzy8426@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.01.0041

healthy control group ($P < 0.05$). In particular, MoCA score was significantly decreased ($P < 0.01$). MMSE and MoCA scores of the two treatment groups increased more after treatment than before treatment ($P < 0.05$). But there was no statistical difference in MMSE or MOCA score after treatment between the two groups ($P > 0.05$). Chinese medical dementia syndrome scales decreased more significantly in the treatment group, when compared with before treatment ($P < 0.01$). But there was no statistical difference in Chinese medical dementia syndrome scales in the control group between before and after treatment ($P > 0.05$). Visual spatial and executive function scores or delayed recall scores of the two treatment groups increased more, when compared with the same group before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusion NXSM could effectively improve cognitive functions of MCI-SSVD.

KEYWORDS nourishing Xin and Shen method; mild cognitive impairment due to subcortical small vessel disease; mini-mental state examination; Montreal cognitive assessment

轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是指介于正常人与痴呆患者之间的过渡状态, 指个体与年龄和文化程度相匹配的正常人群比较, 存在显著的记忆或其他认知功能的损害, 但日常生活能力正常, 尚达不到通常的痴呆诊断标准。研究表明, 65 岁以上的老年人 MCI 患病率约为 15%, 55% MCI 在 4~5 年内进展为阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 而相应年龄的正常人群每年 AD 的发病率仅约 1%~2%^[1]。由此可见, MCI 患者是 AD 的高危人群。MCI 包括多种原因, 其中皮质下血管病及阿尔茨海默病是 MCI 的两个主要原因^[1]。早期发现、早期识别、早期干预可能会延缓痴呆的发生, 具有重要的临床和社会意义。关于 MCI 患者的治疗, 目前尚无明确的特效药物, 临床运用较多的是安理申 (盐酸多奈哌齐), 其对轻、中度痴呆患者的认知功能、痴呆程度和日常生活自理能力均有改善, 但有腹泻、恶心、失眠等不良反应^[2]。中药在防治 MCI 中有效且相对安全^[3]。笔者采用中药调补心肾法观察其改善皮质下小血管病性轻度认知功能障碍患者认知功能的临床效果, 现报告如下。

资料与方法

1 皮质下小血管病性轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment due to subcortical small vessel disease, MCI-SSVD) 诊断标准 参照 Dichgans M 等^[4]在临床试验研究过程中使用的诊断标准, 并结合血管性认知障碍诊治指南^[5]拟定: (1) 患者有轻度的认知损害, 所有患者的临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR) 评分为 0.5 分; (2) 影像学有中度或中度以上白质病变和 (或) 多发皮质下腔隙性梗死, 无皮质病灶, 皮质下无直径 15 mm 以上的病灶; (3) 日常能力基本保留 (按照智能进行评

估); (4) 不符合痴呆诊断标准 (DSM-IV)^[6]。

2 中医辨证分型 参照《中医痴呆证候量表》辨证属心肾两虚型^[7]。

3 纳入标准 (1) 符合西医的诊断和中医辨证分型标准; (2) 年龄 60~80 岁; (3) 患者知情同意并签署知情同意书; (4) 社会功能调查表 (FAQ)^[8]评分 < 5 分。

4 排除标准 (1) 早期表现记忆缺损, 且进行性加重或其他认知功能障碍等, 但影像学无相应的缺血性病灶; (2) 伴有精神和神经发育迟滞; (3) 伴有脑肿瘤、多发硬化、脑炎、癫痫、帕金森病、正常颅压脑积水、梅毒; (4) 伴有肝、肾功能不全, 维生素缺乏, 甲状腺功能低下等; (5) 酗酒、药物滥用; (6) 严重的视力、听力障碍, 严重的失语或肢体力弱影响检查者。 (7) 流行病学调查中心使用的抑郁量表 (CES-DC)^[9] ≥ 16 分者 (提示抑郁予以排除)。

5 一般资料 54 例均为 2010 年 6 月—2013 年 8 月在福建医科大学附属协和医院中医科门诊就诊或住院的 MCI-SSVD 患者, 采用随机数字表法分为调补心肾法治疗组 (简称调补心肾法组) 和盐酸多奈哌齐治疗组 (简称多奈哌齐组)。调补心肾法组 28 例中男性 15 例, 女性 13 例; 平均年龄 (68.32 ± 6.98) 岁; 受教育年限 (10.07 ± 2.81) 年; 多奈哌齐组 26 例中男性 14 例, 女性 12 例; 平均年龄 (69.35 ± 7.17) 岁; 受教育年限 (10.07 ± 2.92) 年; 健康对照组 33 名, 均为来自于附近社区的志愿者, 无神经系统或精神系统疾病及病史, 无可能导致认知障碍的系统性疾病、酗酒或药物滥用等, 智能检查正常, CDR 评分 0 分。其中男性 15 名, 女性 18 名; 平均年龄 (65.36 ± 6.31) 岁; 受教育年限 (10.82 ± 3.24) 年。健康对照组、调补心肾法组及多奈哌齐组间的性别组成 ($\chi^2 = 0.0045$, $P > 0.05$)、年龄结构 ($F = 2.799$, $P = 0.067$)、受教育

年限($F=0.625, P=0.538$)匹配,差异无统计学意义($P>0.05$)。

6 治疗方法 两组均予针对血管危险因素的基础治疗。包括:(1)高血压患者予钙离子拮抗剂(安内真,每次 5 mg,每天 1 次口服)、 β 受体阻滞剂(博苏,每次 2.5 mg,每天 1 次口服)、血管紧张素转换酶抑制剂(洛汀新,每次 10 mg,每天 1 次口服)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(缬沙坦,每次 80 mg,每天 1 次口服)等治疗,疗程均 12 周。(2)糖尿病患者予磺脲类(瑞易宁,每次 5 mg,每天 1 次口服)、双胍类(二甲双胍,每次 0.25 g,每天 3 次口服)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(拜糖平,每次 50 mg,每天 3 次口服)、胰岛素增敏剂(盐酸吡格列酮,每次 30 mg,每天 1 次口服)、胰岛素(优泌林 70/30,每日 20~30 IU,每天 2 次皮下注射)等药物治疗,疗程 12 周;(3)高脂血症者予他汀类药物。基础疾病治疗包括针对脑梗死的抗血小板聚集、改善脑微循环、康复等。调补心肾法组另服调补心肾方(由调心方^[10]合补肾方^[10]加减而成,何首乌 15 g 黄精 15 g 黄芪 15 g 全当归 10 g 枸杞子 15 g 五味子 9 g 远志 6 g 山茱萸 15 g 党参 12 g 石菖蒲 6 g 赤芍 9 g);每日 1 剂;多奈哌齐组予盐酸多奈哌齐[5 mg/片,卫材(中国)药业有限公司,批号:H20050978]治疗,每次 5 mg,每天 1 次,晚上睡前服。两组疗程均为 12 周。健康对照组不做特殊干预。

7 观察项目和检测方法

7.1 MMSE 及 MoCA 评分 3 组均进行简明精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE^[11])及蒙特利尔认知测验(Montreal cognitive assessment, MoCA^[12])。MMSE 测试包括时间定向力、地点定向力、即刻回忆、注意力与计算力、延迟记忆、语言、视空间 7 个方面,总分 30 分;MoCA 测试包括视空间与执行功能、命名、记忆、注意力、语言、抽象、延迟回忆和定向力 8 个方面,总共 30 分。

7.2 中医痴呆证候量表评分 参照《中医痴呆证候量表》中心气血两虚或肾精亏虚证的评分要点给予评分^[7]。

8 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件包进行数据处理。各组资料先进行正态性检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD- t 检验。非正态计量资料比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 3 组治疗前后 MMSE 及 MoCA 评分比较(表 1) 调补心肾法组及多奈哌齐组治疗前的 MMSE、MoCA 评分均低于健康对照组($P<0.05, P<0.01$)。治疗后调补心肾法组及多奈哌齐组 MMSE 及 MoCA 评分均有增加,与治疗前比较,差异均有统计学的意义($P<0.05$);但治疗后两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 3 组治疗前后 MMSE 及 MoCA 评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	MMSE	MoCA
健康对照	33		28.45 $\pm$ 1.06	26.55 $\pm$ 1.46
调补心肾法	28	治疗前	26.18 $\pm$ 2.31 [*]	22.25 $\pm$ 2.20 ^{**}
		治疗后	28.12 $\pm$ 2.46 ^A	24.14 $\pm$ 1.92 ^A
多奈哌齐	26	治疗前	26.01 $\pm$ 2.06 [*]	22.69 $\pm$ 2.86 ^{**}
		治疗后	28.06 $\pm$ 1.98 ^A	24.31 $\pm$ 2.33 ^A

注:与健康对照组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与本组治疗前比较,^A $P<0.05$

2 调补心肾法组与多奈哌齐组治疗前后中医痴呆证候量表评分比较(表 2) 与本组治疗前比较,调补心肾法组治疗后中医痴呆证候量表评分显著减少($P<0.01$);与多奈哌齐组治疗后比较,调补心肾法组治疗后中医痴呆证候量表评分显著减少,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 调补心肾法组及多奈哌齐组治疗前后中医痴呆证候量表评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	中医痴呆证候量表评分
调补心肾法	28	治疗前	17.86 $\pm$ 4.98
		治疗后	10.78 $\pm$ 2.76 ^{*A}
多奈哌齐	26	治疗前	17.32 $\pm$ 5.35
		治疗后	16.98 $\pm$ 4.11

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.01$;与多奈哌齐组治疗后比较,^A $P<0.01$

3 调补心肾法组与多奈哌齐组治疗前后 MoCA 各分项检查结果比较(表 3) 与治疗前比较,调补心肾法组及多奈哌齐组治疗后视空间与执行功能、延迟回忆评分提高,差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$);但两组治疗前后命名、注意、语言、抽象、定向力等项的评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

本研究发现,治疗 12 周的观察期内调补心肾法可以提高 MCI-SSVD 患者 MMSE 和 MoCA 量表评分;通过 MoCA 各分项检查结果发现该治疗对视空间与执行功能以及延迟回忆均有改善作用;对 MCI-SSVD 患

表 3 两组治疗前后 MoCA 各分项检查结果比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	视空间与执行功能	命名	注意	语言	抽象	延迟回忆	定向力
调补心肾	28	治疗前	4.07 ± 0.81	2.61 ± 0.50	4.92 ± 0.81	2.64 ± 0.49	1.52 ± 0.50	3.43 ± 0.63	5.71 ± 0.46
		治疗后	4.19 ± 0.50 *	2.78 ± 0.42	4.98 ± 0.63	2.64 ± 0.43	1.53 ± 0.34	3.89 ± 0.57 *	5.78 ± 0.41
多奈哌齐	26	治疗前	4.07 ± 0.84	2.64 ± 0.49	4.92 ± 0.98	2.64 ± 0.46	1.46 ± 0.48	3.42 ± 0.58	5.70 ± 0.63
		治疗后	4.57 ± 0.50 *	2.79 ± 0.40	4.98 ± 0.44	2.63 ± 0.22	1.48 ± 0.56	4.00 ± 0.49 **	5.75 ± 0.43

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

者认知功能的改善程度与多奈哌齐治疗组相仿。并可明显降低中医痴呆辨证量表的评分。

MCI-SSVD 在临床上主要表现为注意力和执行功能的早期损害,伴有运动执行和信息处理的延迟,记忆力受损等^[1,5]。MMSE 和 MoCA 量表是临床上对认知进行筛选和评价的重要的神经心理学工具。MMSE 认知域条目少,对于 MCI 敏感性稍差,而 MoCA 较之 MMSE 则敏感性更高^[13]。笔者在研究中发现 MCI-SSVD 患者的认知障碍往往累及注意力、记忆力、执行能力、空间结构能力等多个认知域,而且记忆损害亦很严重,这与近年国内外的相关研究相符^[14,15],而与既往报道^[16,17]的以执行功能损害突出和记忆相对保留为特征的额叶一皮质下损害模式并不完全相同。分析 MoCA 各分项检查,视空间与执行功能包括的交替连线测验、视空间立方体、视空间钟表等各项以及延迟回忆是 MCI-SSVD 患者失分的主要项目。交替连线测验中患者常常因连线不完整或连线交叉而失分,复制立方体中患者常常因没能很好掌握其结构特征而导致复制不完整。画钟实验中因未能正确标注指针而导致失分的较多。延迟回忆检测中除主要因记忆力下降而致失分外,个别低频的外来语如天鹅绒等的出现可能也是影响患者得分的一个次要因素。今后笔者将在目前研究的基础上汇集更多的病例做进一步系统分析。

MCI-SSVD 属中医学的“呆病”、“健忘”、“痴病”等范畴。老年人肾精不足,不能生髓充脑,髓海空虚,则灵机记忆功能减退。据此,从心、肾论治是治疗的主要法则。既往的研究通过补心气或补肾法都显示有较好的临床疗效^[10,18]。调补心肾方由调心方^[10]合补肾方^[10]加减而成。方中党参功善补元气、安神增智,何首乌补精益髓、滋阴养血为君;枸杞子滋补肝肾、生精,黄芪补中益气为臣;方中山茱萸补精安神、收敛固涩,黄精滋阴养血、补脾益气,全当归补血养血,赤芍活血祛瘀,石菖蒲、远志、五味子等药具有安神益智开窍之功;诸药共奏还精补脑、积精养神之功。笔者在先前的基础研究中曾发现党参的主要成分人参皂苷 Rb₁/Rg₁ 可能在改善 AD 等认知障碍疾病的病理中

发挥作用^[19-21],在此基础上力图在临床上能筛选出改善认知功能的方药。需要注意的是,在临床辨证方面,随着病情进展,脏腑功能失调,患者在心气不足或肾精不足等的基础上往往合并气滞、血瘀、痰凝等,或发生转化从而蒙蔽清窍而为神志失常,故本病的发生发展有虚亦有虚实夹杂,临证时切不可一概以虚证论之。

笔者的研究发现调补心肾法可以有效改善 MCI-SSVD 患者的认知功能,但由于样本量偏小,所以仍需更多的临床样本进一步验证。笔者也将在此基础上引入更多的客观指标以评价调补心肾法的功用。

参 考 文 献

[1] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56(6): 303-308.

[2] Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, et al. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study[J]. Arch Neurol, 2000, 57(1): 94-99.

[3] 张伯礼,王永炎,陈汝兴,等. 健脑益智颗粒治疗血管性痴呆的随机双盲临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(8): 577-580.

[4] Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomized double-blind trial in CADA-SIL[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(4): 310-318.

[5] 贾建平. 血管性认知障碍诊治指南 [J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(2): 142-147.

[6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. Washington, DC: Author; 2000. text revision.

[7] 田金洲,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. 中国老年学杂志, 2002, 22(5): 329-331.

[8] Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, et al. Measurement of functional activities in older adults in the community[J]. J Gerontol, 1982, 37(3): 323-329.

- [9] Faulstich ME, Carey MP, Ruggiero L, et al. Assessment of depression in childhood and adolescence: An evaluation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC)[J]. *Am J Psychiatry*, 1986, 143(8): 1024 - 1027.
- [10] 林水森,周如倩,王健,等. 调心方、补肾方对 Alzheimer 病患者认知功能和日常生活能力作用的比较研究[J]. *中国老年学杂志*, 2002, 22(6): 434 - 436.
- [11] 郑观成主编. 脑老化与老年痴呆[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 229 - 231.
- [12] Nasreddine ZS, Phillip NA, Bedirian V. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695 - 699.
- [13] Smith T, Gildeh N, Holmes C, et al. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting [J]. *Can J Psychiatry*, 2007, 52(5): 329 - 332.
- [14] 周爱红,贾建平,闵宝权,等. 不同病因轻度认知功能障碍的神经心理学特征比较[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(4): 242 - 246.
- [15] Reed B, Mungas DM, Kramer JH, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 3): 731 - 739.
- [16] Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome [J]. *J Neurol*, 2002, 249(10): 1423 - 1432.
- [17] Kramer JH, Reed BR, Mungas D, et al. Executive dysfunction in subcortical ischemic vascular disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(2): 217 - 220.
- [18] 林水森,王健,周如倩,等. 从心、肾论治阿尔茨海默病的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(8): 583 - 586.
- [19] Lin ZY, Chen LM, Zhang J, et al. Ginsenoside Rb₁ selectively inhibits the activity of L-type voltage-gated calcium channels in cultured rat hippocampal neurons [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(4): 438 - 444.
- [20] Chen LM, Lin ZY, Zhu YG, et al. Ginsenoside Rg₁ attenuates β -amyloid generation via suppressing PPAR γ -regulated BACE1 activity in N2a-APP695 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 675(1 - 3): 15 - 21.
- [21] Huang T, Fang F, Chen L, et al. Ginsenoside Rg₁ attenuates oligomeric A β_{1-42} -induced mitochondrial dysfunction [J]. *Curr Alzheimer Dis Res*, 2012, 9(3): 388 - 395.

(收稿:2014-01-19 修回:2014-09-21)

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

近日,中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号,可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、《Chinese Journal of Integrative Medicine》的热点文章信息,同时可查看两本期刊的全文信息,欢迎广大读者订阅。

