

健脑补肾丸联合银杏叶片治疗轻度认知功能障碍

胡科, 张保朝, 贾东佩*

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的:**观察健脑补肾丸联合银杏叶片治疗轻度认知功能障碍(MCI)的临床疗效及对氧化应激和乙酰胆碱酯酶(AChE)的影响。**方法:**将60例MCI患者随机按数字表法分为对照组和治疗组各30例,另选30名志愿者作为正常组;对照组给予盐酸多奈哌齐片,2.5 mg·d⁻¹,餐后服;治疗组采用健脑补肾丸,15粒/次,2次/d,银杏叶片,2片/次,3次/d;两组疗程均为3个月。观察治疗前后两组临床记忆量表各项指标评分及记忆商(MQ)变化,并根据MQ增殖评估临床疗效;检测治疗前后血清中丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD)和乙酰胆碱酯酶(AChE)水平。**结果:**MCI患者的临床记忆量表各项指标评分及MQ比正常组(志愿者)明显下降($P < 0.01$);治疗后对照组的优良率为46.67%,治疗组为76.67%,治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗后两组除联系记忆外其他临床量表各项指标及MQ均显著升高($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后治疗组在指向记忆、图像自由回忆、人像特点回忆及记忆商评分均优于对照组($P < 0.05$);两组治疗后血清MDA, AChE水平均较治疗前降低, SOD较治疗前升高($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后治疗组血清MDA, AChE水平低于对照组, SOD水平高于对照组($P < 0.05$);治疗组治疗后MDA, AChE和SOD水平与正常组比较差异均无统计学意义。**结论:**健脑补肾丸联合银杏叶片能有效改善MCI患者的记忆功能,其作用机制可能与减轻氧自由基损伤,降低AChE活性有关。

[关键词] 轻度认知障碍; 健脑补肾丸; 银杏叶片; 记忆功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)23-0160-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015230160

Jiannao Bushen Pills Combined with Ginkgo Leaves Tablet in Treatment with Mild Cognitive Impairment

HU Ke, ZHANG Bao-chao, JIA Dong-peī* (Department of Nerve Rehabilitation, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Jiannao Bushen pills combined with Ginkgo Leaves tablet (GLT) in treating mild cognitive impairment (MCI) and its influence on oxidative stress and acetylcholinesterase (AChE). **Method:** Sixty cases MCI patients were randomly divided into the control group and treatment group according to the method of random digits table, 30 patients for each group. Besides, another 30 healthy volunteers were selected as the normal group. The control group received Donepezil hydrochloride tablets, 2.5 mg · d⁻¹ after meals. The treatment group received Jiannao Bushen pills (15 pieces/time, 2 times/d) combined with GLT (2 tablets/time, 3 times/d), with the treatment course of 3 months for both groups. Changes of scores of all indexes of clinical memory scale and memory quotient (MQ) before and after treatment were observed for both groups, and clinical therapeutic effect was evaluated by using MQ increasing values. Change of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and AChE levels before and after treatment were observed. **Result:** All indexes of clinical memory scale and MQ in MCI patients were significantly lower than those in normal group (volunteers) ($P < 0.01$). After treatment, the satisfaction rate was 46.67% in the control group and 76.67% in the treatment group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of all indexes of clinical memory scale of two groups except associated memory were significantly increased ($P < 0.05, P < 0.01$) in both groups, while the scores in direction memory, picture free memory, associated memory of human picture characteristics, and MQ in the treatment group were higher than

[收稿日期] 20150309(147)

[基金项目] 河南省自然科学基金项目(0511041900)

[第一作者] 胡科, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗神经内科疾病的工作, Tel:13949387694, E-mail:huke07@aliyun.com

[通讯作者] *贾东佩, 副主任医师, 从事中西医结合治疗神经内科疾病的工作, Tel:13703775612, E-mail:515238612@qq.com

those in the control group ($P < 0.05$). Serum MDA and AChE levels were decreased and SOD was increased in both groups after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Serum MDA and AChE levels in the treatment group were lower than those in control group after treatment, while SOD level in the treatment group was higher than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, there was no statistical difference in MDA, AChE, and SOD levels between treatment group and normal group. **Conclusion:** Jiannao Bushen pills combined with GLT can effectively improve the memorial function of MCI patients, and its therapeutic mechanism may be associated with alleviating the damage of oxygen free radicals and depressing the activity of AChE.

[Key words] mild cognitive impairment; Jiannao Bushen pills; Ginkgo leaves tablet; memorial function

轻度认知障碍(MCI)是一种介于正常脑老化与早期老年性痴呆(AD)之间的认知功能障碍。本病多发生于老年人,由于年老肾虚,髓亏脑衰,风痰上扰,气血不畅,清阳难行,脑窍不通,而致本病。现代医学对MCI的病因病机认识尚不很清楚,认为可能与环境因素、遗传因素有关,其临床主要表现为记忆障碍,尤其是词语情节记忆,涉及语言流畅、词汇理解力、视空能力和执行决策能力障碍^[1]。流行病学调查显示,全世界每年约15%的MCI患者转变为阿尔茨海默病^[2],因此如果能对MCI进行早期诊断和干预治疗,将会极大减少痴呆的发生,提高患者生活质量。

尽管散见有关治疗MCI临床应用的药物报道,包括改善脑部血液循环及促进脑细胞代谢的药物,如多奈哌齐、奥拉西坦等,西药治疗方法比较单一化,是否可长期应用尚待商榷^[3]。健脑补肾丸具有健脑补肾,益气健脾之功。研究发现,其对肾虚型神经衰弱导致的健忘、失眠、头晕、头痛等临床症状发挥良好的改善作用,并可提高脑功能和机体免疫力^[4];但至今尚未见其对MCI患者影响的研究报道。银杏叶片具有抗氧化、改善脑供血、提高记忆功能的作用,临床证实其用于MCI的改善疗效确切^[5]。本研究笔者观察了健脑补肾丸联合银杏叶片对MCI患者记忆功能的治疗作用及其对胆碱神经系统功能和氧化应激的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南省南阳市中心医院神经康复科2013年1月—2014年9月门诊及住院MCI确诊患者共60例,随机按数字表法分为治疗组和对照组各30例。治疗组男20例,女10例;年龄63~79岁,平均(70.1 ± 11.5)岁,平均受教育时间(9.2 ± 3.2)年;对照组男17例,女13例;年龄61~80岁,平均(69.2 ± 10.5)岁;平均受教育时间(8.7 ± 4.7)年。另招募志愿者30名作为正常组,对其进行记忆、认知检测为正常者,其中男性16名,女性14名;年龄62~80

岁,平均(70.5 ± 13.2)岁,平均受教育时间(9.5 ± 4.4)年。3组一般资料在性别、年龄及受教育程度等方面比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 MCI诊断标准 参照美国精神病学协会(APA)在《精神疾病诊断与统计手册》第四版出版的MCI诊断标准^[6]及Petersen等^[7]提出的MCI诊断标准。年龄55~80岁;患者、家属或知情者主诉记忆力减退;存在与年龄不符的记忆缺陷(临床记忆量检查比正常值低1.5SD);Blessed日常行为力量^[8]评分<4分;简易功能检测(MMSE)^[7]>24分;哈金斯缺血指数(HIS)^[9]≤4分;排除特定因素引起的认识功能减退。

1.3 纳入标准 ①符合上述MCI诊断标准者;②年龄60~80岁;③无神经精神障碍者;④受试者或监护人签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①有其他疾病,影响疗效和安全性的评估者;②近期有急性脑血管疾病且HIS评分>4分;③活动性癫痫等精神病史者;④有脑、心、肝等重要脏器功能衰竭者;⑤入组前曾服用任何一种可引起认知改变及重要脏器损害的药物者。

1.5 治疗方法 对照组采用盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司,国药准字H2007018],5 mg·d⁻¹,餐后服。治疗组口服健脑补肾丸(山东临清华威药业有限公司,国药准字Z37020845),15粒/次,2次/d;口服银杏叶片(江西汇仁药业有限公司,国药准字Z20033245),2片/次,3次/d。两组疗程均为3个月。

1.6 观察指标 ①记忆力检测,采用中国科学院心理研究所编制的《临床记忆量表》^[10]对患者在治疗前后各检查1次,测定内容包括指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认、人像特点回忆5个部分,再根据总量表分查出记忆商(MQ)。②检测血清丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD)及乙酰胆碱酯酶(AChE),于早晨空腹抽取静脉血3 mL,2 000 r·min⁻¹离心10 min,分别取上层血清分装3

份,放置 -80 ℃ 冰箱冷冻保存。测定方法用化学比色法,试剂盒由南京建成生物公司提供,严格按照说明书规定检测血清 MDA, SOD, AChE 的浓度,各项指标均通过室内质量控制为质量保证。

1.7 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[11] 标准制定。以记忆商得分为主要参考指标,显效 $\geq 20\%$;有效 $\geq 10\%$ 且 $< 20\%$;无效 $< 10\%$ 。

采用尼莫地平法计算:

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗后积分} - \text{治疗前积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

表 1 治疗前 MCI 患者与正常组记忆功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of memory function in MCI and normal group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	指向	联想	图像	图形	人像	记忆商
正常	30	19.1 ± 7.42	19.5 ± 4.97	20.3 ± 4.62	26.2 ± 5.39	25.3 ± 5.99	106.1 ± 8.09
MCI	60	11.8 ± 4.70 ¹⁾	12.9 ± 3.16 ¹⁾	17.1 ± 3.79 ¹⁾	20.4 ± 4.52 ¹⁾	16.2 ± 3.69 ¹⁾	83.3 ± 7.34 ¹⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组患者临床疗效比较 对照组临床有效率为 46.67%。治疗组有效率为 76.67%;组间比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$),治疗组优于对照组,见表 2。

2.3 两组患者治疗前后记忆功能比较 治疗后除联想记忆外,两组患者记忆商、指向记忆、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比治疗前明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后治疗组评分均明显高于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后记忆功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Comparison of memory function before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	指向	联想	图像	图形	人像	记忆商
对照	治疗前	11.7 ± 3.10	13.1 ± 3.89	15.5 ± 3.65	20.5 ± 4.99	16.2 ± 3.24	84.9 ± 8.44
	治疗后	14.4 ± 4.84 ¹⁾	14.8 ± 4.02	18.9 ± 4.40 ²⁾	23.2 ± 4.76 ¹⁾	18.3 ± 4.39 ²⁾	90.1 ± 7.70 ¹⁾
治疗	治疗前	11.4 ± 3.13	13.6 ± 3.55	16.2 ± 3.87	20.6 ± 4.56	17.01 ± 4.04	85.2 ± 7.19
	治疗后	17.2 ± 5.72 ^{2,3)}	15.1 ± 4.17	21.3 ± 5.04 ^{2,3)}	23.9 ± 5.31 ¹⁾	20.9 ± 5.01 ^{2,3)}	94.4 ± 8.57 ^{2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ 。

较 治疗前两组 MCI 患者的血清 MDA 和 AChE 水平均明显高于正常组, SOD 低于正常组 ($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后两组血清 SOD 均显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$), MDA 和 AChE 水平均明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后治疗组 SOD 水平高于对照组, MDA 和 AChE 水平均低于对照组 ($P < 0.05$);治疗后对照组 MDA 和 AChE 仍然高于正常组, SOD 低于正常组 ($P < 0.01$);治疗后治疗组 MDA, AChE 和 SOD 水平均与正常组比较差异均无

1.8 统计学方法 全部数据采用 SPSS 16.0 统计软件处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前 MCI 患者记忆功能与正常组比较 MCI 患者记忆商比正常组明显降低 ($P < 0.01$),指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认、人像特点联系回忆各项记忆分值较正常组均明显降低 ($P < 0.01$),见表 1。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of memory efficacy in the two groups

组别	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	6	8	16	46.67
治疗	13	10	7	76.67 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组 MCI 患者血清 MDA, SOD, AChE 比

统计学意义,见表 4。

3 讨论

MCI 属于中医“健忘”范畴,认为 MCI 的病位在脑,涉及肾、脾等脏器,主要病机是年老肾虚,髓亏脑衰,气血不调,脑窍不通,神机失能^[12]。所以在治疗上采用补肾填精、健脑益智,通过调理脏腑,活血行气,补肾精填脑髓,达到治疗目的。健脑补肾丸方中人参、鹿茸、狗肾、杜仲、肉桂、白术、山药等健脾补肾,以茯苓、酸枣仁、当归、白芍、远志、龙骨、牡蛎等

表 4 两组 MCI 患者治疗前后血清中 MDA, SOD, AChE 变化比较
($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 4 Comparison of serum two groups of patients with MCI
MDA, SOD, and AChE before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	MDA	SOD	AChE
		$/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$/\times 10^3\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	$/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
正常	-	3.25 ± 1.15	121.25 ± 15.43	37.16 ± 8.92
对照	治疗前	5.35 ± 1.33 ¹⁾	92.79 ± 15.31 ¹⁾	50.99 ± 9.26 ¹⁾
	治疗后	4.56 ± 1.21 ^{1,2)}	100.86 ± 21.70 ^{1,2)}	46.04 ± 8.51 ^{1,2)}
治疗	治疗前	5.44 ± 1.73 ¹⁾	93.52 ± 15.50 ¹⁾	49.04 ± 8.39 ¹⁾
	治疗后	3.84 ± 1.29 ^{3,4)}	112.36 ± 20.41 ^{3,4)}	41.17 ± 8.13 ^{3,4)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与本组治疗前比较²⁾ $P < 0.05$,
³⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。

补气养血、安神益智,直接治疗健忘失眠、多梦易醒、心悸气短等病证,以砂仁、豆蔻等理气和中,化湿醒脾,再配以金银花、连翘、桂枝、牛蒡子、蝉蜕等,诸药合用,共奏健脑益气,补肾强精之功。现代药理学表明^[13],银杏叶片能促进脑部血液循环及脑细胞代谢,改善痴呆动物学习记忆功能障碍。

本研究观察了健脑补肾丸联合银杏叶片对 MCI 的记忆功能的影响,并以盐酸多奈哌齐为对照。结果表明健脑补肾丸联合银杏叶片对 MCI 患者的指向记忆、图像自由回忆、无意义图形再认、人像特点联系回忆等记忆功能均有明显提高,且在使用过程中对患者的生命体征无影响。

研究认为 MCI 与氧自由基代谢和胆碱酯酶等密切相关。氧自由基能通过脂质过氧化物的分解产物 MDA 引起细胞损伤,因此血清 MDA 水平高低反应了细胞受自由基攻击的严重程度。SOD 是机体清除超氧阴离子的关键酶,体内 SOD 活性反应了机体清除氧自由基的能力,如果体内超氧阴离子浓度过高,会导致 SOD 消耗过多而降低,从而直接损害脑细胞,发生神经元的代谢紊乱、甚至变性坏死,引起患者认知功能障碍^[14]。乙酰胆碱(Ach)是一类参与高级神经功能的重要递质,Ach 的水解酶是 AChE,AChE 在神经功能调节、大脑思维、记忆等方面发挥重要作用^[15];而 AChE 水平增高间接反应了体内 Ach 含量不足。本研究结果发现 MCI 患者血清中 MDA 增高而 SOD 降低,提示 MCI 患者可能伴有氧自由基代谢的紊乱;同时也发现 AChE 含量的增高,可能导致了 Ach 含量降低,从而引起认知功能下降,表面 MCI 患者伴有胆碱能神经功能的降低。而健脑补肾丸联合治疗后血清 MDA, AChE 比

对照组明显降低,SOD 比对照组明显增高,而与正常组比较均无统计学意义。表明健脑补肾丸联合银杏叶片治疗 MCI 的作用机制可能与其抑制患者血清 MDA, AChE 含量和提高 SOD 水平有关。

[参考文献]

[1] 吴越,程灶火.轻度认知障碍的研究进展[J].中国老年学杂志,2013,33(9):2215-2217.

[2] Ronald C, Pelerson R C. Mild cognitive impairment: current research and clinical implication [J]. Semin Neurol, 2007, 27(1): 22-31.

[3] Geldmacher D S. Donepezil (Aricept) for treatment of Alzheimer's disease and other dementing conditions [J]. Expert Rev Neurother, 2004, 4(1): 5-16.

[4] 冉书琴,张培生,邓庆林.健脑补肾丸治疗更年期综合症临床实验研究[J].中成药,1995,5:21-22.

[5] 余忠海,张春燕,蒲斌红,等.银杏叶片改善轻度认知障碍患者记忆商的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2014,34(3):287-291.

[6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4 th ed washington DC [S]. APA, 1994: 706-708.

[7] 孙远征,祝鹏宇,张森,等.原路通经针法治疗轻度认知障碍临床观察[J].中国针灸,2007,27(11): 810-812.

[8] Petersen R C, Smith G E, Waring S C, et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome [J]. Arch Neurol, 1999(3): 303-308.

[9] 汤慈美,王新德.神经病学[M].北京:人民军医出版社,2001:351,284,342-343.

[10] 许淑莲,吴振云,孙长华,等.临床记忆量表手册[M].北京:中国科学院心理研究所,1996:27-35.

[11] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].第2辑.1995:206-209.

[12] 徐世军,赵宜军,张文生,等.从中医脑络功能演变谈轻度认知障碍的病机[J].中医杂志,2011,52(19): 1627-1629.

[13] 刘琛,白向荣,王育琴.银杏叶提取物注射液治疗老年缺血性脑血管病的疗效与安全性的系统评价[J].中国药房,2014,25(8):691-695.

[14] 程小明,曾永青,李惠萍,等.补肾益脑方治疗老年轻度认知障碍的疗效及对血清 Ach, SOD, MDA 的影响[J].中药材,2014,37(6):1108-1109.

[15] 徐世军,赵宜军,张文生,等.从中医脑络功能演变谈轻度认知障碍的病机[J].中医杂志,2011,52(19): 1627-1629.

[责任编辑 何希荣]