

•临床•

加味五子衍宗颗粒治疗轻度认知障碍的随访研究

富宏, 王学美*, 刘庚信, 杨金霞, 李 婳, 朱 伟
(北京大学第一医院中西医结合研究室, 北京 100034)

[摘要] 目的: 观察轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者服用加味五子衍宗颗粒3个月及停药1年的疗效及转归。方法: 参照目前国际公认的MCI诊断标准, 筛选出36例MCI患者, 采用随机双盲分组, 分为加味五子衍宗颗粒治疗组(简称治疗组18例)和安慰剂对照组(简称对照组18例), 服药3个月, 观察用药前后记忆功能及药物安全性, 随访1年。另选20名健康人为正常对照组(简称正常组)。结果: MCI患者的记忆商(MQ)较健康人明显降低($P < 0.01$)。用药后, 治疗组的MQ较其用药前明显提高($P < 0.01$), 且较对照组治疗前后MQ的差值有明显提高($P < 0.05$)。随访1年, 服药组无1例发生不良反应, 停药1年治疗组的MQ仍较其用药前有明显提高($P < 0.01$)。对照组有2例MCI患者转化为痴呆。结论: 加味五子衍宗颗粒能改善MCI患者的记忆功能, 且有防治MCI向痴呆发展的作用。

[关键词] 加味五子衍宗颗粒; 轻度认知障碍; 记忆功能

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)02-0067-04

Follow-up Study on Treatment of Mild Cognitive Impairment by Modified Wuzi Yanzong Granule

FU Hong, WANG Xue-mei*, LIU Geng-xin, YANG Jin-xia, LI Li, ZHU Wei

(Institute of integrated Chinese and Western Medicine, The First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of mild cognitive impairment (MCI) on Treatment by Modified Wuzi Yanzong Granule (MWYG) for 3 months and after drug withdrawal 1 year. **Methods:** According to the international accepted diagnostic criteria, 36 MCI patients were selected and randomly assigned two groups equally, the treated group treated with MWYG (18 cases) and the control group with placebo (18 cases), with a course of 3 months for both groups and followed up for 1 year. Besides, 20 healthy subjects were selected as the normal group. The changes of memory ability and safety before and after treating were observed. **Results:** Memory quotient (MQ) was significantly lower in MCI patients than in healthy subjects ($P < 0.01$). After treatment it increased in the treated group as compared with that before treatment ($P < 0.01$), and the increment was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After drug withdrawal 1 year, there was still increase in MQ ($P < 0.01$) than that before treatment in MWYG group, no adverse reaction was found in two groups, and there were two cases of the control group developed into dementia in the elderly. **Conclusion:** MWYG could improve MCI patients' memory ability and could prevent from MCI into dementia in the elderly.

[Key words] Modified Wuzi Yanzong Granule (MWYG); mild cognitive impairment (MCI); memory ability

[收稿日期] 2007-08-27

[基金项目] 首都医学发展科研基金重点资助项目(03-II-04)

[通讯作者] * 王学美, Tel: (010) 66551122 转 3053; E-mail: wangxuemei64@sohu.com

目前许多学者认为,轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)代表阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的极早期阶段^[1,2],以记忆障碍为其最基本和最主要的特征。对 MCI 的早期干预能有效地防止其向 AD 发展。以往的研究结果表明加味五子衍宗颗粒治疗 MCI 有较好的临床疗效^[3-5]。本研究是在以往研究的基础上,再对 MCI 患者停药加味五子衍宗颗粒 1 年后的随访观察,评价其疗效及转归。

1 资料与方法

1.1 诊断及纳入标准 参照 Petersen 等^[6]提出的 MCI 诊断标准:存在由患者、家属或知情者提供的记忆力减退主诉;有与年龄不相等的记忆缺陷(临床记忆量表可查出比正常值低 1.5SD); Blessed 日常行为能力量表^[7]评分 < 4 分; Hachinski 缺血指数量表(His)^[7]评分 < 4 分;简易精神状态量表(MMSE)^[7]评分为 24~27 分;除外痴呆或任何可以导致脑功能紊乱的躯体和精神疾患。

1.2 一般资料 从 2004 年 1 月~2006 年 4 月,调查了北京市 8 个社区,对近 500 名 50~80 岁的中老年人进行 MCI 筛查。参照纳入标准,筛选出符合 MCI 的患者 36 例,记忆商分值为 69~100,按初始记忆商高低编号,从随机数字表中查取数字,奇数为服用加味五子衍宗组(简称治疗组),偶数为安慰剂对照组(简称对照组)。治疗组 18 例,其中男性 8 例,女性 10 例,平均年龄(61.50±7.31)岁,平均受教育年限 11.92 年;对照组 18 例,其中男性 6 例,女性 12 例,平均年龄(61.67±10.12)岁;平均受教育年限 12.84 年。另从上述社区随机选出 20 名健康人作为正常对照组(简称正常组),要求 MMSE 量表 28~30 分,其记忆、认知检查均为正常者,其中男性 10 名,女性 10 名,平均年龄(64.30±10.52)岁,平均受教育年限 12.33 年。3 组在性别、年龄及受教育程度上具有可比性($P > 0.05$)。

1.3 给药方法 治疗组服用加味五子衍宗颗粒,药物组成:在药典配方五子衍宗丸的基础上加淫羊藿,

即:枸杞子 400 g,菟丝子(炒)400 g,覆盆子 200 g,五味子(蒸)50 g,车前子(盐炒)100 g,淫羊藿(羊油脂炙用)400 g,药物由江苏省江阴市江阴天江药业生产,批号:0412101,制成每袋 4.5 g,含生药 12 g,每次 1 袋,每天 2 次;对照组服用安慰剂,同治疗组药物的形状、包装、颜色及剂量完全相同的不含药物仿制品,也由江苏省江阴市江阴天江药业生产,安慰剂批号:0412102。由本课题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 3 个月,服药期间,禁止服用其他促智药以及中药滋补品、活血剂。

1.4 记忆力检测 应用中国科学院心理研究所编制的临床记忆量表^[8]的甲套题对所有入组人实验前的记忆商进行评价,评价内容包括:指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认、人像特点联系回忆 5 个部分,根据年龄的不同将各项量表得分换算成记忆商;服药 3 个月及停药后 1 年,应用此量表乙套题(甲套题与乙套题的难度相当)对服药的两组再进行记忆商的评价。

1.5 MCI 患者发展为老年性痴呆的临床诊断 参照美国精神医学会的《精神障碍诊断和统计手册》第四版(DSM-IV)标准^[9]制定:MQ < 69 分; Blessed 日常行为能力量表^[7]评分 > 4 分; Hachinski 缺血指数量表(His)^[7]评分 < 4 分;简易精神状态量表(MMSE)^[7]评分 < 24 分。

1.6 统计学方法 全部数据采用 SPSS 10.0 中文版统计软件进行处理。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 检验,多组间比较采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前 MCI 患者记忆功能与健康人的比较 见表 1。MCI 患者记忆商较健康人明显降低($P < 0.01$),其中的指向记忆、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各项记忆分值比较,差异均有显著性($P < 0.01$)。

表 1 两组记忆功能比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	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	记忆商
正常组	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 组	36	11.47±3.92 ¹⁾	14.92±3.63 ¹⁾	15.22±5.25 ¹⁾	17.64±6.19 ¹⁾	13.75±5.29 ¹⁾	81.06±10.18 ¹⁾

注:与正常组的比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组治疗前后及停药 1 年后记忆功能比较
见表 2。治疗组和对照组治疗前的记忆商、各项记忆
分值差异均无显著性 ($P > 0.05$)。服药 3 个月后,对
照组的记忆商、指向记忆、联想学习、图像自由回忆、
无意义图形再认、人像特点联系回忆的记忆分值与
治疗前比较差异均无显著性 ($P > 0.05$),而治疗组的
记忆商、指向记忆、人像特点联系回忆的记忆分值较
治疗前明显升高 ($P < 0.01$); 治疗组记忆商的差值

[(15.83 ± 17.64) 分] 与对照组 [(5.17 ± 13.50) 分] 比
较差异有显著性 ($P < 0.05$)。停药 1 年后,对照组的
记忆商、指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义
图形再认、人像特点联系回忆的记忆分值与治疗前
后比较差异均无显著性 ($P > 0.05$),而治疗组的记忆
商、指向记忆、人像特点联系回忆的记忆分值则较治
疗前明显升高 ($P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后及停药 1 年后记忆功能比较(分, $\bar{x} \pm s$, $n = 18$)

组别	时间	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	记忆商
对照	治疗前	11.89 ± 3.83	15.78 ± 3.78	15.56 ± 5.48	16.39 ± 5.76	14.78 ± 5.01	82.39 ± 10.29
	治疗后	13.11 ± 4.80	17.61 ± 4.00	13.78 ± 5.99	18.33 ± 4.60	16.50 ± 5.39	87.56 ± 12.02
	停药 1 年	14.33 ± 4.61	17.50 ± 6.56	17.28 ± 5.50	17.56 ± 5.50	15.61 ± 1.91	86.11 ± 11.13
治疗	治疗前	11.06 ± 4.08	15.72 ± 8.25	14.89 ± 5.16	18.89 ± 6.51	12.72 ± 5.50	79.72 ± 10.19
	治疗后	16.60 ± 6.43 ¹⁾	18.00 ± 5.84	17.61 ± 6.57	20.44 ± 6.35	17.89 ± 5.57 ¹⁾	95.56 ± 15.24 ¹⁾
	停药 1 年	17.00 ± 6.13 ¹⁾	16.89 ± 6.84	17.39 ± 5.51	20.44 ± 5.99	18.11 ± 5.09 ¹⁾	93.11 ± 15.27 ¹⁾

注:与本组治疗前的比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 药物安全性与 MCI 的转归 见表 3。本试验期
间,患者无 1 例发生不良反应,停药 1 年后随访,对
照组有 2 例 MCI 患者转化为痴呆,认知功能有明显
改变,记忆商分数均在 69 分以下, Hachinski 缺血指
数量表 (His) 评分仍 < 4 分 (排除血管性痴呆),
Blessed 日常行为能力量表评分均 > 4 分,且简易精
神状态量表 (MMSE) 评分 < 24 分,均符合 MCI 发展
为老年性痴呆患者临床诊断标准。

表 3 对照组 2 例转化为痴呆的 MCI 患者认知功能的改变(分)

MCI 患者	时间	MQ	MMSE	Hachinski	Blessed
第 1 例	治疗前	76	26	3	3
	停药 1 年	66	22	3	6
第 2 例	治疗前	70	25	2	3
	停药 1 年	66	20	3	7

3 讨论

AD 临床表现常以记忆减退起病,逐渐发展出现
其他各种认知功能减退和行为异常。MCI 是介于正
常老化和早期痴呆之间的一种临床状态,认知功能
减退特别是记忆减退是其主要表现。目前对于 MCI
记忆障碍的衡量多认为应以低于文化-年龄匹配的
1.5 个标准差为标准^[6,10],本研究 MCI 组记忆商评分
在 69~ 100 分,平均分 81.06,正常组 100 分以上(不
包括 100 分),平均分 107.40。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
结果与我们以往的研究和 Petersen 等的研究报道相

一致。

AD 尚缺乏特效治疗,因此最好的治疗时机是在
疾病早期。如今在人们努力寻找防治老年性痴呆药
物的同时,更加关注对轻度认知障碍的干预。中医
学中虽没有轻度认知障碍的病名,但在古医籍中早
已对其相关症状及病机进行了描述和总结。认为,
肾主藏精,生髓通于脑。肾精充沛,滋养补充髓,
则髓海充盈,学习记忆功能正常。根据其补肾益智
理论并结合临床经验,我们选用由古方五子衍宗丸
加淫羊藿组成的加味五子衍宗颗粒,观察它对轻度
认知障碍的影响,结果表明加味五子衍宗颗粒不仅
能提高 MCI 患者记忆功能、血清超氧化物歧化酶活
性,降低血清过氧化脂质的代谢产物丙二醛含量和
乙酰胆碱酯酶水平,减少白细胞线粒体 DNA 缺失,
还能改善 MCI 患者海马体积的萎缩。提高 MCI 患
者记忆商,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
个方面均有明显提高作用,与其阳性对照药银杏叶
胶囊具有一致的功效^[11]。

这次研究我们选择安慰剂作为对照组,采用随
机双盲法,观察加味五子衍宗颗粒对 MCI 患者记忆
功能的影响,主要是想消除被试特点对测量结果的
影响。王垒^[12]认为,如果某个被试熟悉测验程序及
题目形式,就会合理分配时间并应用一些技巧去获
得更高的测验分数,另外,由于学习效应的存在,应
试者参加相同或重复的测验,会由于练习效应而使

测验成绩提高。虽然本试验 3 次检测记忆功能所使用的量表,或内容不同,或间隔一年,但由于测验程序及题目形式相同,仍然存在这种效应,试验的结果证明了这一点——无论是治疗组还是对照组实验后记忆得分均比实验前有所提高。为了消除这种影响,我们选用安慰剂替代阳性药作为对照组使得实验结果更可信。实验结果显示,安慰剂对照组服药后虽然比服药前的记忆功能有所提高,但统计学上无显著性差异;而治疗组服用加味五子衍宗颗粒后记忆功能比服药前有明显提高,且治疗组与安慰剂组服药前后记忆商的差值比有明显提高,此结果说明加味五子衍宗颗粒确实能改善 MCI 患者的记忆功能,这和我们以往的实验结果相一致。

本研究对各实验组停药后 1 年进行了随访,以期观察有无发展为痴呆者。由于神经心理测验对 MCI 是否发展为痴呆具有一定的预测作用,且 MCI 发展为痴呆的认知变化特点是简易精神状态量表评分、记忆商和日常行为能力量表评分显著下降,反映在学习记忆、言语、抽象思维和执行功能等认知功能水平的下降^[13]。因此,我们首先选择记忆功能的检测,记忆商低于 69 分者再进行 MMSE、Hachinski 和 Blessed 量表的进一步检测,以确定其是否发展为痴呆。结果显示,有 4 例 MCI 患者(1 例为治疗组,3 例为对照组)记忆商低于 69 分,对其进行 MMSE、Hachinski 和 Blessed 量表的进一步检测,发现 2 例(1 例治疗组和 1 例对照组患者)的 Hachinski 量表评分均 < 4 分, Blessed 量表评分均 < 4 分和 MMSE 量表评分均在 24~27 分之间,故不能诊断为痴呆。另 2 例对照组患者除 Hachinski 量表评分仍 < 4 分(排除血管性痴呆)外, Blessed 日常行为能力量表评分均 > 4 分,且简易精神状态量表(MMSE)评分 < 24 分,均符合 MCI 发展为痴呆患者临床诊断标准^[8]。36 例 MCI 患者(含治疗组)中有 2 例发展为痴呆,发病率为 5.6%;18 例服用安慰剂的 MCI 患者有 2 例发展为痴呆,占对照组 11.1%,此结果与近年 Petersen^[14]报道的平均每年有 10%~15% 发展为痴呆相似,这个数值远比正常人群要高很多。肖世富^[13]等经过约 3 年的随访研究表明,有 27.7% 的 MCI 患者在随访期间发展为痴呆,平均年发病率为 10.8%,而正常人群只有 0.7% 发展为痴呆。

本研究服用加味五子衍宗颗粒组的 MCI 患者停药后 1 年无 1 例发展为痴呆,且记忆功能较停药时

下降不多。服药期间无 1 例发生不良反应。这个结果提示我们加味五子衍宗颗粒不仅有治疗轻度认知障碍的功能,还能阻止 MCI 患者向老年性痴呆的发展,且药物安全可靠。如本研究能继续观察下去——MCI 患者停药后 2 年 3 年甚至 4 年 5 年的转归将更有意义。

[参考文献]

- [1] 陈晓红,王荫华. 轻度认知功能损害——AD 的极早期阶段[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(6): 374-375.
- [2] Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease[J]. Lancet Neurol, 2004, 3(4): 246-248.
- [3] Wang X M, Fu H, Liu G X, et al. Effect of Modified Wuzi Yanzong Granule on the Patients with Mild Cognitive Impairment from Oxidative Damage Aspect[J]. Chin J Integr Med, 2007, 13(3): 67-73.
- [4] 富宏,王学美,刘庚信,等. 加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍患者记忆功能及海马体积的磁共振研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(12): 1066-1069.
- [5] 富宏,王学美,刘庚信,等. 加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍患者记忆功能及血清 β 淀粉样蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(4): 715-717.
- [6] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, (3): 303-308.
- [7] 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.
- [8] 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编印, 1996. 27-35.
- [9] American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed Washington DC [S]. APA, 1994. 706-708.
- [10] 高平,蔡晓杰,秦绍森. 阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍的神经心理研究[J]. 中华老年医学杂志, 2006, 25(10): 726-728.
- [11] 王学美,富宏,刘庚信,等. 加味五子衍宗颗粒治疗轻度认知障碍的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 5(24): 392-395.
- [12] 王垒. 实用人事测量(简明版)[M]. 北京:经济科学出版社, 2002. 61.
- [13] 肖世富,薛海波,李冠军,等. 老年轻度认知功能损害的随访研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(21): 1441-1446.
- [14] Petersen R. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. J Intern Med, 2004, 256: 183-194.