

甜梦口服液治疗脾肾亏虚型轻度认知损害临床观察

吴迪, 郭睿婧, 王玥

天津市环湖医院 中医科, 天津 300350

摘要: **目的** 观察甜梦口服液治疗脾肾亏虚型轻度认知损害(MCI)的临床疗效。**方法** 将102例MCI患者随机分为治疗组53例和对照组49例。两组均给予胞磷胆碱钠片口服;治疗组加用甜梦口服液,两组均服药8周。两组治疗前后进行简易精神状态检查(MMSE)评分、经颅多普勒(TCD)检查、脾肾亏虚型MCI中医证候(TCMSS)评分;治疗期间观察两组患者依从性及不良反应。**结果** 治疗后两组MMSE较治疗前均提高,治疗组提高更明显($P<0.01$);两组比较差异显著($P<0.05$)。治疗组治疗后大脑各动脉峰值平均血流速度(V_m)提高明显($P<0.01$),与对照组比较差异显著($P<0.05$)。治疗组脾肾亏虚证候治疗总有效率96.23%,对照组治疗总有效率18.37%,两组比较差异显著($P<0.01$)。治疗后治疗组TCMSS下降明显($P<0.01$),与对照组比较差异显著($P<0.01$)。治疗期间两组患者依从性良好,无不良反应,无脱落病例。**结论** 甜梦口服液可通过降低TCMSS、改善脑血流动力学、提高MMSE评分改善脾肾亏虚型MCI患者认知功能,提高生活质量。

关键词: 甜梦口服液;轻度认知损害(MCI);脾肾亏虚;简易精神状态检查;经颅多普勒;脑血流动力学

中图分类号: R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)23-4958-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.23.022

Clinical observation of Sweet Dream Oral Liquid curing deficiency of spleen and kidney style MCI

WU Di, Guo Rui-jing, Wang Yue

Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350

Abstract Objective To observe the clinical effect of Sweet Dream Oral Liquid on the mild cognitive impairment (MCI) patients of spleen and kidney deficiency. **Methods** A total of 102 patients with MCI were randomly divided into two groups, the treatment group with 53 patients and the control group with 49 patients. Both groups were given Citicoline Sodium Tablets for 8 weeks. The treatment group was given Sweet Dream Oral Liquid extra. Mini-mental state examination (MMSE), Transcranial Doppler (TCD) and Traditional Chinese Medicine Syndrome Score (TCMSS) were performed before and after the treatment. Compliance and adverse reactions for both groups were observed during the treatment. **Results** MMSE improved after the treatment for both groups; Especially, MMSE of the treatment group improved more obviously ($P<0.01$); The difference between the two groups was significant ($P<0.05$); For treatment group, the average blood flow velocity (V_m) of the cerebral arteries was increased significantly after the treatment ($P<0.01$); Compared with the control group, the difference was obvious ($P<0.05$); The total effective rate of the treatment group on spleen and kidney deficiency syndrome was 96.23%. It was 18.37% for the control group. Difference between the two groups was significant ($P<0.01$). After the treatment, TCMSS of the treatment group was significantly reduced ($P<0.01$); It was a significant difference comparing with the control group ($P<0.01$). During the treatment, both groups had a good compliance, no adverse reactions and no shedding patients. **Conclusion** Sweet Dream Oral Liquid can improve the cognitive function and living quality of the patients with deficiency of spleen and kidney style MCI by reducing TCMSS, improving cerebral hemodynamics and rising MMSE score.

Keywords: Sweet Dream Oral Liquid; mild cognitive impairment; deficiency of spleen and kidney; Mini-mental state examination (MMSE); Transcranial Doppler (TCD); cerebral hemodynamics

轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)是一个有轻度认知缺损但没有痴呆的疾病分类单元^[1-2],是介于正常与痴呆之间的过渡状态^[3]。

MCI在老年人中的发生率为5.3%^[2],并以每年15%、每2年40%、每3年53%的比率发展为痴呆^[4]。甜梦口服液具有健脾益肾、养心安神的功效,用于治

收稿日期: 2017-09-02

作者简介: 吴迪(1970—),男,天津市人,副主任医师,长期从事中医脑病治疗研究。

疗头晕耳鸣、失眠健忘及脑卒中后遗症等。笔者临床应用发现该药物对脾肾亏虚型 MCI 患者认知障碍、视减听衰、腰膝酸软、纳少脱发、心慌气短等症状也有一定的改善作用。本研究拟通过简易精神状态检查 (mini-mental state examination, MMSE)、中医证候评分 (traditional chinese medicine syndrome score, TCMSS) 及经颅多普勒 (transcranial doppler, TCD) 检查探讨甜梦口服液对脾肾亏虚型 MCI 患者认知功能、临床症状及脑血流量的改善和治疗作用, 为临床应用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究 102 例病例均来源于 2016 年 1 月—2017 年 6 月天津市环湖医院中医科门诊患者, 符合中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组, 中国阿尔茨海默病协会 (ADC) 制定的《中国痴呆与认知障碍诊治指南: 轻度认知障碍的诊断和治疗》^[5] MCI 的诊断标准, 具体为 (1) 认知功能下降: 主诉或知情者报告的认知损害, 而且客观检查有认知损害的证据; 和 (或) 客观检查证实认知功能较以往减退; (2) 日常基本能力正常, 复杂的工具性日常能力可以有轻微损害; (3) 无痴呆。102 例患

者中男 61 例, 女 41 例; 平均年龄 (69.6 ± 7.8) 岁, 文化程度均为初中以上。伴高血压病 63 例、冠心病 71 例、高脂血症 54 例、糖尿病 12 例。病例随机分为治疗组 53 例、对照组 49 例。两组病例一般情况、病程、病情轻重程度比较无明显差别 ($P > 0.05$), 具有可比性。本试验经本院医学伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 入选标准

(1) 年龄 60~80 岁; (2) 有客观可见的记忆损害 (如物品记忆、回忆、延迟记忆等) 或其他认知损害病史 3~6 个月, 日常生活能力基本正常; (3) 临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR) 评分 0.5 分, MMSE 评分 ≤ 24 分; (4) 头 CT 检查示脑萎缩、(和、或) 脑白质脱髓鞘、(和、或) 腔隙灶; (5) 脾肾亏虚型 TCMSS ≥ 7 分。

TCMSS 标准参考《轻度认知损害临床研究指导原则 (草案)》^[6] 证候诊断标准确定, 见表 1。各症状所得分值相加即为该证候的总分, 证候最高分 30 分。TCMSS ≥ 7 分为证候诊断成立; 7~14 分为轻度, 15~22 分为中度, 23~30 分为重度。102 例中, 治疗组轻度 8 例、中度 38 例、重度 7 例; 对照组轻度 9 例、中度 35 例、重度 5 例。

表 1 脾肾亏虚型 MCI 中医证候积分量表
Table 1 Traditional Chinese Medicine Syndrome Score scale (TCMSS)

指标	症状及评分
腰	腰酸 (3 分), 腰酸腿软 (4 分), 腰脊酸痛 (5 分)
耳	耳鸣如蝉 (2 分), 耳聋 (3 分), 耳轮萎枯或发凉 (4 分)
二便	大便溏或初硬后溏 (2 分), 小便失禁 (3 分), 二便失禁 (4 分)
畏寒	手足不温或发凉 (1 分), 畏寒 (2 分)
发齿	发脱 (1 分), 齿动 (2 分), 齿脱 (3 分)
排尿	尿后余沥 (2 分), 夜尿频多 (3 分)
性功能	性功能减退 (1 分), 阳痿 (2 分)
舌	舌尖红 (1 分), 舌淡 (2 分), 舌淡、舌边有齿痕 (3 分)
苔	苔薄白 (1 分), 苔薄白腻 (2 分), 苔白而水滑 (3 分)
脉	脉弱或无力 (1 分)

1.3 排除标准

(1) 其他疾病所致的脑功能障碍或确诊为痴呆; (2) 合并心血管、肝、肾、肺等严重原发疾病、抑郁症及其他不适合纳入观察者; (3) 入组前一月曾用改善认知障碍的药物治疗 (如促智药、麦角生物碱类制剂、银杏叶提取物、胆碱酯酶抑制剂等) 者; (4) 未签署知情同意书、临床资料收集不完整或脱落失访

者、中途出现病情加重无法继续治疗而终止者。

1.4 方法

两组均给予胞磷胆碱钠片 (华润双鹤利民药业有限公司, 0.1 g/片, 批号 1509410) 口服, 每次 0.2 g, 每日 3 次; 治疗组在胞磷胆碱钠片基础上口服甜梦口服液 (荣昌制药股份有限公司, 10 mL/支, 批号 150913), 每次 2 支, 每日 2 次。两组均服药

8 周。伴有高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症患者,两组降压、扩冠、降糖、调脂等基础治疗相同。

1.5 观察指标

1.5.1 比较两组治疗前后 MMSE 差异。

1.5.2 两组治疗前后进行 TCD 检查 由有丰富经验的超声科主治医师检查操作。采用维迪公司 TC-8080 经颅多普勒超声仪,使用 2 MHz 探头,分别经颞窗、枕窗探测大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)、大脑后动脉(PCA)、椎动脉(VA)和基底动脉(BA),获得其血流方向、血流速度、频谱形态等参数。在脑动脉系统中,峰值平均血流速度(V_m)受其他因素影响较少,最具生理意义^[7]。因此,本研究比较治疗前后大脑各动脉 V_m 变化差异性。

1.5.3 比较两组治疗前后 TCMSS 变化。

1.5.4 治疗期间观察两组依从性及不良反应。

1.6 疗效评定

参考《中药新药治疗老年期痴呆的临床研究指导原则》^[8]拟定。

1.6.1 MMSE 疗效判定标准 以其分值的提高表示智能的改善。MMSE 量表检测内容包括定向力、即时记忆、注意力和计算力、延迟回忆、物体命名、语言复述、言语理解、阅读理解、言语表达以及视空间能力共 10 个维度。正常与异常的界定值与教育程度有关。初中以上文化程度分界值为 24 分,24 分以下为有认知缺损,分值越低,认知缺损越严重;分界值以上为正常,满分为 30 分。

1.6.2 证候疗效判定标准 临床痊愈:脾肾亏虚证的症状、体征、消失或基本消失,TCMSS ≤ 7 分;显效:症状、体征明显改善,TCMSS 下降 2 个级别;好转:症状、体征均有好转,TCMSS 下降 1 个级别;无效:症状、体征无明显改善,TCMSS 评分在原级别。计算总有效率[总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+好转例数)/总例数]。

1.7 统计学处理

采用统计学软件 SPSS 18.0 进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比或率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组 MMSE 比较

治疗后两组 MMSE 较治疗前均提高,治疗组提高更明显($P < 0.01$);治疗后两组 MMSE 比较差异显著($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 MMSE 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of MMSE between two groups of pre-and post-treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE	
		治疗前	治疗后
对照	49	20.90 $\pm$ 1.62	24.94 $\pm$ 1.15
治疗	53	20.73 $\pm$ 1.68	28.88 $\pm$ 1.01 ^{▲▲}

与本组治疗前比较:▲▲ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较:△ $P < 0.05$
△△ $P < 0.01$,下表同

▲▲ $P < 0.01$ vs post-treatment of same group; △ $P < 0.05$ △△ $P < 0.01$
vs post-treatment of concol group, same as below table

2.2 两组 TCD 检查结果比较

治疗前两组 TCD 检查均有异常,表现为单侧或双侧 V_m 降低、同名动脉 V_m 双侧不对称(差率 $\geq 30\%$)等。两组治疗前后各动脉 V_m 见表 3。治疗组治疗后各动脉 V_m 提高明显($P < 0.01$);与对照组比较差异显著($P < 0.05$)。

2.3 两组 TCMSS 比较

治疗组脾肾亏虚证候治疗后临床痊愈 34 例、显效 5 例、好转 12 例、无效 2 例,总有效率 96.23%;对照组脾肾亏虚证候治疗后好转 9 例、无效 40 例,总有效率 18.37%,两组比较差异显著($P < 0.01$)。两组治疗前后 TCMSS 见表 4。治疗后治疗组 TCMSS 下降明显($P < 0.01$),与对照组比较差异显著($P < 0.01$)。

表 3 两组治疗前后各动脉 V_m 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of V_m between two groups of pre-and post-treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	$V_m/(\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$				
			ACA	MCA	PCA	VA	BA
对照	49	治疗前	35.95 $\pm$ 7.79	52.48 $\pm$ 7.74	27.01 $\pm$ 5.55	23.11 $\pm$ 5.64	24.03 $\pm$ 6.75
		治疗后	40.01 $\pm$ 7.61	58.75 $\pm$ 7.68	30.04 $\pm$ 5.49	26.86 $\pm$ 5.56	27.90 $\pm$ 6.66
治疗	53	治疗前	35.86 $\pm$ 7.72	51.73 $\pm$ 7.97	26.85 $\pm$ 5.64	22.83 $\pm$ 5.85	23.78 $\pm$ 6.79
		治疗后	48.23 $\pm$ 6.89 ^{▲▲}	66.81 $\pm$ 6.82 ^{▲▲}	37.06 $\pm$ 5.15 ^{▲▲}	33.01 $\pm$ 5.00 ^{▲▲}	33.89 $\pm$ 6.68 ^{▲▲}

表 4 两组治疗前后 TCMSS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of TCMSS between two groups of pre- and post-treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TCMSS	
		治疗前	治疗后
对照	49	22.79 $\pm$ 2.73	22.01 $\pm$ 2.74
治疗	53	23.10 $\pm$ 2.75	8.58 $\pm$ 2.69 ^{▲▲△△}

2.4 不良反应

治疗期间两组患者依从性良好, 治疗组有 1 例短期便秘, 予对症处理后全程完成治疗。两组均无不良反应, 无脱落病例。

3 讨论

中医认为“肾精不足, 迷惑善忘”(《医方集解》), 脾虚“则意舍不清, 心神不宁, 使人健忘”(《三因极一病证方论》)。老年人脾肾亏虚、精血不足、脑失所养, 是导致认知损害而渐至痴呆的主要病机。甜梦口服液是在明代《奇效良方》枸杞丸的基础上加味而成, 方中刺五加、黄精为君药, 补肾抗衰、健脑安神; 熟地黄、枸杞、桑椹滋肾阴, 淫羊藿、蚕蛾补肾阳, 黄芪、党参、山药益气, 以上共为臣药; 茯苓、陈皮、半夏、山楂、砂仁等健脾和胃、行气解郁, 为佐药; 制马钱子通经络、泽泻利湿降浊为使药。全方滋而不腻、补而不滞^[9-10]。治疗组脾肾亏虚 TCMSS 评分降低、临床症状改善可能与甜梦口服液补肾填精、健脾益气、养心安神之功有关。

现代药理研究表明刺五加能改善海马内单胺类神经递质 5-羟色胺 (5-HT)、5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA)、多巴胺 (DA) 和去甲肾上腺素 (NE) 的量, 从而提高小鼠学习记忆能力^[11-12]。黄精多糖可显著改善阿尔茨海默病 (AD) 大鼠海马的病理改变^[13]。党参、茯苓、枸杞具有益智抗衰, 改善的记忆的功能^[14-16]。桑椹果汁含有丰富的天然抗氧化成分维生素 C、胡萝卜素、类黄酮, 能有效地清除氧自由基及抗脂质过氧化, 具有抗衰老作用^[17]。黄芪多糖 (ASP)、黄芪总苷 (AST) 能提高脑组织的抗氧化能力, 改善血管性痴呆小鼠的学习记忆能力^[18-19]。马钱子碱可增加脑功能区脑啡肽的量^[20]。淫羊藿总黄酮 (TFE)、淫羊藿苷 (Ica) 能升高脑组织 SOD 活性, 维护神经元突触正常结构, 减轻海马区域的病理损伤, 促进大鼠脑内胆碱能神经功能恢复^[21-23]。胞磷胆碱能够促进磷酸酰胆碱的合成

从而改善认知功能^[24]。两组患者治疗后 MMSE 评分均有提高, 而治疗组提高更明显, 其机制可能与上述药理作用有关。

MCI 患者多伴有广泛的脑动脉硬化和脑血管狭窄^[25], 存在不同程度的脑血流动力学紊乱, 进而表现出选择性注意、记忆和执行功能等认知过程的异常^[26]。本研究发现治疗组患者脑血流量、血流频谱形态有明显改善, 可能是甜梦口服液治疗脾肾亏虚型 MCI 有效的另一机制。

MCI 是一组异质性很高的综合征, 对其防治尚无统一方案^[5], MCI 转化为痴呆或 AD 的相对危险性分别为认知正常者的 9 倍和 6 倍^[27]。研究表明, 甜梦口服液可通过降低 TCMSS、改善脑血流动力学、提高 MMSE 评分而改善脾肾亏虚型 MCI 患者认知功能, 提高其生活质量; 其是否可作为老年痴呆病的预防新途径值得进一步研究。

参考文献

- [1] Petersen R C, Smith G E, Waring S C, *et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(3): 303-308.
- [2] Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status [J]. *Lancet*, 2000, 355(9199): 225-228.
- [3] Petersen R C. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease [J]. *Neurologia*, 2000, 15(3): 93-101.
- [4] Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, *et al.* Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects [J]. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106(3): 148-154.
- [5] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组, 中国阿尔茨海默病协会 (ADC). 中国痴呆与认知障碍诊治指南: 轻度认知障碍的诊断和治疗 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90(41): 2887-2893.
- [6] 田金洲, 时 晶, 张新卿, 等. 轻度认知损害临床研究指导原则 (草案) [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(1): 9-14.
- [7] 焦明德, 田家伟, 任卫冬, 等. 临床多普勒超声诊断学 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997.
- [8] 中药新药临床研究指导原则 [S]. 2002.
- [9] 李兆生. 甜梦胶囊联合帕罗西汀治疗女性更年期广泛性焦虑障碍临床疗效 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2498-2501.
- [10] 刘 津. 甜梦口服液调节自主神经系统失衡的疗效观察 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1157-1158.
- [11] 汪 洋, 翟 欣, 韩利亚, 等. 刺五加苷 E 对小鼠学习

- 及记忆能力的影响 [J]. 药学实践杂志, 2016, 34(4): 318-319.
- [12] 朱 蕾, 张 茹, 李廷利. 刺五加对睡眠剥夺大鼠学习记忆及海马单胺类神经递质的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 219-223.
- [13] 易玉新, 吴石星, 叶茂盛, 等. A β 1-42 海马注射对大鼠海马细胞的影响及黄精多糖的干预研究 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(4): 344-348.
- [14] 黄 涛, 唐 瑛, 邹 瑞, 等. 党参水煎提取物对化学药品诱导小鼠学习记忆障碍的影响 [J]. 华南国防医学杂志, 2007, 21(2): 10-12.
- [15] 安文林, 张 兰, 李雅莉, 等. 茯苓水提液对叠氮钠致原代培养的新生大鼠海马神经细胞线粒体损伤的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(7): 450-453.
- [16] 蔡 宇, 陈 冰, 余绍蕾, 等. 枸杞多糖对染铅小鼠脑功能的保护作用 [J]. 中国公共卫生, 2005, 21(12): 1488-1489.
- [17] 张晓云, 杨小兰. 桑椹果汁延缓衰老作用的研究 [J]. 中华预防医学杂志, 1998, 32(6): 395.
- [18] 刘志洋, 万 朋, 高俊涛. 黄芪多糖对血管性痴呆小鼠学习记忆能力的影响 [J]. 吉林医药学院学报, 2014, 35(1): 14-16.
- [19] 尹艳艳, 公惠玲, 李维祖. 黄芪总苷对血管性痴呆小鼠学习记忆功能的影响 [J]. 安徽医药, 2009, 13(9): 1018-1020.
- [20] 崔 姣, 许惠琴, 陶玉菡. 马钱子碱透皮贴剂镇痛实验研究及对大鼠脑啡肽含量的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(5): 7-9.
- [21] 邓 炜, 郑民强, 张 静, 等. 两种黔产淫羊藿总黄酮对痴呆大鼠记忆影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 627-629.
- [22] 楚 晋, 张 兰, 叶翠飞, 等. 淫羊藿黄酮对转基因痴呆小鼠脑内突触相关蛋白的影响 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(1): 31-35.
- [23] 罗 勇, 聂 晶, 龚其海, 等. 淫羊藿苷对三氯化铝诱导痴呆大鼠模型脑内胆碱能系统的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(4): 69-72.
- [24] Babb S M, Wala L L, Cohen B M, *et al.* Chronic citicoline increases phos-phodiesterases in the brains of health older subjects: an *in vivo* phosphorusmagnetic resonance spectroscopy study [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002, 161(3): 248-254.
- [25] 王 晔, 顾慎为, 周展红, 等. 轻度认知障碍患者的脑血流动力学临床研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(4): 308-312.
- [26] Vicenzini E, Ricciardi M C, Altieri M, *et al.* Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: A trancranial Doppler study [J]. *Eur Neurol*, 2007, 58(2): 84-89.
- [27] 黄觉斌, 张振馨, 洪 霞, 等. 自然人群中老年人轻度认知障碍的随访研究 [J]. 中华神经科杂志, 2004, 37(2): 105-108.