

加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍患者的影响

王学美, 富宏, 刘庚信, 朱伟, 李煜, 杨金霞

(北京大学第一医院中西医结合研究室, 北京大学中西医结合研究所, 北京 100034)

【摘要】 目的 观察加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍(MCI)患者记忆功能和血清 β 淀粉样蛋白($A\beta_{1-28}$)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及白细胞线粒体DNA(mtDNA)缺失率的影响。方法 参照目前国际公认的MCI诊断标准,筛选出36例MCI患者,采用随机双盲对照方法将患者分为加味五子衍宗颗粒治疗组(18例)和安慰剂对照组(18例),服药3个月,观察用药前后记忆功能及血清 $A\beta_{1-28}$ 、SOD、MDA和白细胞mtDNA缺失率的变化。另选20例健康者作为健康对照组。结果 与健康对照组比较,MCI患者治疗前的记忆商明显降低($P < 0.01$);血清中 $A\beta_{1-28}$ 、MDA的含量及白细胞mtDNA缺失率明显增高,SOD活性明显降低(P 均 < 0.01)。与治疗前比较,加味五子衍宗颗粒治疗组治疗后记忆商明显提高($P < 0.01$),且较安慰剂对照组治疗前后记忆商的差值亦明显提高($P < 0.05$);血清 $A\beta_{1-28}$ 、MDA的含量及白细胞mtDNA缺失率明显降低,SOD活性明显增高(P 均 < 0.05),且白细胞mtDNA缺失率及血清 $A\beta_{1-28}$ 的含量较安慰剂对照组亦明显降低(P 均 < 0.05)。结论 加味五子衍宗颗粒能改善MCI患者记忆功能,提高抗氧化酶活性,改善自由基代谢,减少mtDNA氧化损伤,对延缓MCI的发展具有一定的临床意义。

【关键词】 加味五子衍宗颗粒; 认知障碍; 记忆功能; 氧化损伤; β 淀粉样蛋白

中图分类号:R285.6;R742 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2008)03-0159-04

Effects of modified Wuzi Yanzong granule (加味五子衍宗颗粒) on patients with mild cognitive impairment

WANG Xue-mei, FU Hong, LIU Geng-xin, ZHU Wei, LI Li, YANG Jin-xia. Department of Integrated Chinese and Western Medicine, First Hospital, Peking University; Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Peking University, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective To observe the effect of modified Wuzi Yanzong granule (WYG, 加味五子衍宗颗粒) on memory ability and serum superoxide dismutase (SOD) activity, malondialdehyde (MDA) content, mitochondrial DNA (mtDNA) deletion rate and beta-amyloid protein₁₋₂₈ ($A\beta_{1-28}$) in patients with mild cognitive impairment (MCI). Methods Thirty-six MCI patients were selected according to the international recognized Peterson's criteria and randomly divided into two groups, the treated group treated with WYG ($n=18$) and the control group with placebo ($n=18$), the course being 3 months for both groups; besides, 20 healthy subjects were assigned to the normal control group. The changes of memory ability, SOD activity, MDA content, $A\beta_{1-28}$ and mtDNA deletion rate before and after treatment were observed. Results Before treatment, compared with those in the healthy persons, the memory quotient (MQ) and SOD activity in MCI patients decreased significantly (both $P < 0.01$), the serum MDA, $A\beta_{1-28}$ contents and leukocyte mtDNA delete rate increased significantly (both $P < 0.01$). After medical treatment, the levels of MQ was markedly higher compared with that before the treatment ($P < 0.01$); in comparison between the treatment group and the placebo control group in the difference in MQ before and after the respective administration, the former one's was much higher than that in the latter ($P < 0.05$); the serum SOD activity increased, and serum MDA content, leukocyte mtDNA deletion rate and $A\beta_{1-28}$ decreased in the treated group compared with those before treatment (all $P < 0.05$); and the leukocyte mtDNA deletion rate and the serum $A\beta_{1-28}$ were all lower than those in the placebo control group (all $P < 0.05$). Conclusion WYG may improve memory ability in MCI patients, and the therapeutic mechanism is possibly related to the increase of antioxidase activity, improvement of free radical metabolism and alleviation of mtDNA oxidation damage; thus it has clinical significance in delaying the development of MCI.

【Key words】 modified Wuzi Yanzong granule; cognitive impairment; memory ability; oxidative damage; beta-amyloid protein

基金项目:首都医学发展科研基金重点资助项目(03-I-04)

作者简介:王学美(1964-),女(汉族),天津市人,博士生导师,研究员,主要从事中西医结合防治老年病的研究。

轻度认知障碍(MCI)是正常衰老和痴呆之间的过渡状态,是阿尔茨海默病(AD)及其他类型痴呆人群的高危因素。氧化应激被认为是正常老化和老年

性疾病如 AD、帕金森病(PD)等发病过程中的一个关键因素。前期的研究表明, MCI 存在着线粒体 DNA (mtDNA) 的氧化损伤, 机体抗氧化酶系统的保护功能减弱在 MCI 发病过程中起着重要作用^[1]。本研究从氧化损伤角度探讨加味五子衍宗颗粒对 MCI 患者的影响, 为其临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准:参照 Petersen 等^[2]提出的 MCI 诊断标准选择患者。①存在由患者、家属或知情者提供的记忆力减退主诉; ②病程 > 6 个月; ③有与年龄不相等的记忆缺陷(临床记忆量表可查出比正常参考值低 1.5s); ④Blessed 日常行为力量表评分 < 4 分; ⑤Hachinski 缺血指数量表(His)评分 < 4 分; ⑥简易精神状态量表(MMSE)评分 24~27 分; ⑦所有受试者自愿参加测评并填写知情同意书。

1.2 排除标准:①痴呆; ②精神病史; ③头部创伤史; ④近 3 个月内有急性脑血管病史; ⑤有晚期、严重或不稳定的其他疾病, 影响对其疗效和安全性的评价; ⑥特殊药物服用史, 以及近 1 个月内曾服用任何一种试验药物或可引起认知改变的药物。

1.3 临床资料: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, 筛出 36 例 MCI 患者, 按初始记忆商高低编号, 从随机数字表中查数, 奇数为服用加味五子衍宗颗粒治疗组; 偶数为安慰剂对照组。中药治疗组 18 例, 男 8 例, 女 10 例; 平均年龄(61.50 ± 7.31)岁; 平均受教育年限 11.92 年。安慰剂对照组 18 例, 男 6 例, 女 12 例; 平均年龄(61.67 ± 10.12)岁; 平均受教育年限 12.84 年。另从该社区随机选出 20 例健康者为健康对照组, 要求 MMSE 评分 28~30 分, 其记忆、认知检查均正常; 男 10 例, 女 10 例; 平均年龄(64.30 ± 10.52)岁; 平均受教育年限 12.33 年。3 组性别、年龄及受教育程度差异无统计学意义, 具有可比性。

1.4 试验方法:以患者为观察对象, 采用随机双盲安慰剂对照研究。干预措施: 治疗组服用加味五子衍宗颗粒[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], 每日 2 次, 每次 1 袋, 每袋 4.5 g, 含生药 12 g; 安慰剂组服用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照品。以上两种药物均由江苏省江阴市江阴天江药业提供(药品批号: 0412101; 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。

1.5 记忆力检测:应用中国医学科学院心理研究所许淑莲主编的《临床记忆量表手册》(1996 年版)^[3]进行测验。每种操作结果都按质记分。有时间限制的项目, 超过规定时间即使通过也记 0 分。一个分测验中各项目的得分相加, 为该分测验的粗分(原分), 将粗分按手册上相应用表换算成量表分及记忆商。服药前采用临床记忆量表的甲套, 服药后采用乙套。

1.6 观察项目测定

1.6.1 超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及β淀粉样蛋白(Aβ₁₋₂₈)检测:服药前后于清晨抽取空腹静脉血 10 ml, 离心后置 -80 °C 冷冻保存。SOD、MDA 测定采用化学比色法, 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供, 严格按照试剂盒说明书要求操作, 各项指标均有室内质控作为质量保证。Aβ₁₋₂₈放射免疫分析试剂盒由天津九鼎医学学生物工程有限公司提供, 样品测定按试剂盒说明书进行。

1.6.2 白细胞 mtDNA 缺失的检测:患者服药前后于清晨抽取空腹静脉血 0.5 ml, 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝, 用聚合酶链反应(PCR)检测 mtDNA 缺失, 检测方法参照文献[4]进行。

1.7 统计学方法:全部数据采用 SPSS 10.0 统计软件进行处理。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间及治疗前后比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

纳入 MCI 患者 36 例均完成本研究, 无脱落者。20 例健康者均进入结果分析。表 1、表 2 结果显示: MCI 组的记忆商较健康对照组明显降低, 其中指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认、人像特点联系回忆的记忆分值与健康对照组比较差异均有统计学意义; MCI 组血清中 Aβ₁₋₂₈、MDA 含量及白细胞 mtDNA 缺失率较健康对照组明显增高, SOD 活性较健康对照组明显降低(P 均 < 0.01)。

中药治疗组和安慰剂对照组治疗前的记忆商、各项记忆分值和血清 Aβ₁₋₂₈、SOD、MDA 及白细胞 mtDNA 缺失率比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。服药 3 个月后, 中药治疗组的记忆商、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 均 < 0.01), 而联想学习、图像自由回忆以及无

表 1 加味五子衍宗颗粒对 MCI 患者记忆功能的影响($\bar{x} \pm s$)

分

组别	时间	例数	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
健康对照组		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 ^a	14.92±3.63 ^a	15.22±5.25 ^a	17.64±6.19 ^a	13.75±5.29 ^a	81.06±10.18 ^a
安慰剂对照组	治疗前	18	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	18	13.11±4.80	17.61±4.00	13.78±5.99	18.33±4.60	16.50±5.39	87.56±12.02
中药治疗组	治疗前	18	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	18	16.61±6.43 ^c	18.00±5.84	17.61±6.57	20.44±6.35	17.89±5.57 ^c	95.56±15.24 ^c

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与本组治疗前比较,^c $P < 0.01$

表 2 各组血清 $A\beta_{1-28}$ 、SOD、MDA 及白细胞 mtDNA 缺失率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	$A\beta_{1-28}$ ($\mu\text{g/L}$)	SOD(kNU/L)	MDA($\mu\text{mol/L}$)	缺失 mtDNA/内参 mtDNA(%)
健康对照组		20	0.640±0.107	121.74±24.81	3.07±0.62	2.51±0.91
MCI 组		36	1.033±0.705 ^a	97.48±23.95 ^a	4.91±1.39 ^a	8.33±3.68 ^a
安慰剂对照组	治疗前	18	1.122±0.755	96.43±23.57	4.85±1.41	8.14±3.59
	治疗后	18	0.947±0.466	99.45±23.56	4.73±1.43	7.87±2.35
中药治疗组	治疗前	18	0.944±0.660	98.54±24.97	4.97±1.42	8.52±3.87
	治疗后	18	0.613±0.238 ^{bd}	108.37±22.30 ^b	4.15±1.35 ^b	5.88±2.52 ^{bd}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与安慰剂对照组同期比较,^d $P < 0.05$

意义图形再认的记忆分值均较治疗前也有不同程度的提高,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05);血清 $A\beta_{1-28}$ 、MDA 含量及白细胞 mtDNA 缺失率较治疗前明显降低,SOD 活性较治疗前明显增高(P 均 < 0.05);安慰剂对照组的记忆商、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以及血清 $A\beta_{1-28}$ 、SOD、MDA 及白细胞 mtDNA 缺失率与治疗前比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);虽然两组治疗后的记忆商和各项记忆分值差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),但中药治疗组较安慰剂对照组治疗前后记忆商的差值明显升高($P < 0.05$),且白细胞 mtDNA 缺失率及 $A\beta_{1-28}$ 含量较安慰剂对照组明显降低(P 均 < 0.05)。

3 讨论

老年斑是 AD 主要病征, $A\beta_{1-28}$ 作为老年斑的主要组成成分,被认为能导致神经元损伤和认知功能衰退,而老年斑被认为是 AD 的不变特征且极有可能就是 AD 的直接病因^[5-6]。

已知神经性退行病变与自由基代谢失衡有关,氧化损伤在 AD 形成机制中起重要作用,这主要是由于脑组织对自由基损伤特别敏感。早在 20 世纪 90 年代初期,研究人员就发现抗氧化剂如维生素 E 可阻断 $A\beta_{1-28}$ 的毒性作用,并且在培养的细胞中加入可促使细胞产生过多的过氧化氢,如先经维生素 E 预处理则可抑制过氧化氢的生成,说明氧自由基产生与 $A\beta_{1-28}$ 神经毒性有关,自由基损伤可能是 $A\beta_{1-28}$ 的主要毒性机制^[7],同时抗氧化治疗可改善自由基

代谢。我们以往的研究已证明 MCI 时伴有氧自由基代谢紊乱,存在 SOD 活性降低、血清过氧化脂质代谢产物 MDA 含量升高、白细胞 mtDNA 缺失率增多。本研究结果进一步提示我们,MCI 患者体内 $A\beta_{1-28}$ 增多可能是氧自由基代谢紊乱的原因。

MCI 的神经认知改变与临床 AD 前期有相似之处。记忆测试受损系最早表现,可出现语言系列学习及记忆任务缺陷。一般序列记忆缺陷先于视觉记忆减退发生,而视觉记忆减退又先于全面认知水平下降^[8]。本研究结果表明 MCI 患者的记忆商较健康者有明显的差异,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结果^[4]和 Petersen 等^[2]的研究报道一致。

中医学中虽没有 MCI 的病名,但在古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,滋养补充脑髓,则髓海充盈,学习记忆功能正常。认知障碍与肾虚髓空关系密切,补肾生髓是益智的重要途径。加味五子衍宗颗粒是在古方五子衍宗丸的基础上加淫羊藿而成。以往我们的研究表明加味五子衍宗颗粒可提高 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 5 个方面均有明显的提高作用,与其阳性对照药银杏叶胶囊具有一致的功效^[9]。服用加味五子衍宗颗粒后记忆功能比服药前有明显提高,且较安慰剂组服药前后记忆商的差值有明显提高,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,还能提高血清 SOD 活性,降低血清过氧化脂质的代谢产物 MDA 及 Aβ₁₋₂₈ 的含量,减少白细胞 mtDNA 缺失,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 5 个方面均有明显提高作用,为延缓 MCI 的发展起到了一定的治疗作用。

参考文献

[1] 富宏,王学美,刘庚信,等.轻度认知障碍与氧自由基代谢和胆碱酯酶相关性的研究[J].中国老年学杂志,2004,24(1):17-18.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 王学美,富宏,刘庚信.五子衍宗丸对老年线粒体 DNA 氧化损伤影响的临床和实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(6):331-334.

[5] Frost D, Gorman P M, Yip C M, et al. Co-incorporation of A beta 40 and A beta 42 to form mixed pre-fibrillar aggregates [J]. Eur J Biochem, 2003, 270(4): 654-663.

[6] 贾建军,王鲁宁,汤洪川,等.国人血清淀粉样 β 蛋白 1-28 的生理参考值[J].中国临床康复,2006,10(14):65-67.

[7] 张大鹏,王奇,陈云波.阿尔茨海默病发病中淀粉样 β 蛋白的神经毒性作用[J].中国临床康复,2005,9(25):174-175.

[8] 王鲁宁.老年人轻度认知功能障碍的研究进展[J].中华老年医学杂志,2005,24(1):6-8.

(收稿日期:2008-01-20 修回日期:2008-02-16)
(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

地震后伤员易并发的十大疾患

王立祥

(武警总医院急救医学中心,北京 100039)

- 1 厌氧菌感染:伤员大多有因创伤导致的皮肤破损,极易被环境所污染;加之伤口闭合、清创不彻底、处理延迟、未及时应用抗毒素血清等诸多因素,容易导致破伤风、气性坏疽等外源性厌氧菌感染。
- 2 挤压综合征:当伤员从掩埋现场抢救出来,肢体受压解除,血循环恢复,大量毒素快速吸收以及再灌注损害,使全身情况更趋恶化,尤以肢体肿胀、肌红蛋白尿、高血钾为临床表现的急性肾功能衰竭最为多见。早期伤肢切开减压、确保肾脏灌注、碱化尿液显得非常重要。
- 3 脂肪栓塞综合征:脂肪栓塞综合征为骨折特有的并发症,往往在骨折发生后 24~48 h 内表现出来,占多发性骨折发生率的 45%,占死亡原因的 11% 以上。缘于骨折处髓腔内血肿张力过大,骨髓破坏后脂肪滴进入破裂的静脉窦内,引起肺、脑脂肪栓塞这一严重并发症。骨折的妥善处理、恰当的急救制动以及缩短搬运时间都可使其发生率明显降低。
- 4 老年人肺炎:胸部创伤多引起肋骨骨折,后者引起的疼痛影响呼吸和咳嗽排痰,导致分泌物潴留引起肺不张;加之老年人各组织退行性改变,更易促使细菌进入下呼吸道,发生老年性肺炎。减轻局部疼痛、鼓励深呼吸、有效排痰、保持呼吸道通畅是防止该并发症的关键。
- 5 急性呼吸窘迫综合征(ARDS):由于地震导致的严重创伤、感染等多种因素,引起患者出现顽固性的低氧血症伴双肺浸润,而不能证明左房压增高的综合征,通常在肺刚受损的数小时内出现呼吸改变和血气异常时,应考虑本症。此时对高危患者应加强监护,早期应用机械通气,改善气体分布和氧合以及生理异常,有助于阻断肺部病理生理紊乱形成的恶性循环。
- 6 应激性溃疡:在地震后的严重创伤、大手术、感染、休克等应激情况下,可继发应激性溃疡。对高危人群宜及早留置鼻胃管,适时进行内窥镜检查,预防性应用胃黏膜保护剂及抑酸制剂。
- 7 小肠及其系膜损伤:小肠及其系膜在腹腔内占体积大、缺乏坚强的保护,地震时受到坍塌物的挤压以及高处坠落时导致腹腔内压力骤增,系膜血管断裂而受到损伤。值得注意的是,部分小肠钝性损伤者早期伤后 6 h 内常无明显症状和体征,尚需严密观察,及时的腹腔穿刺可提供有力证据。一经确诊立即手术为佳。
- 8 深静脉血栓(DVT):下肢 DVT 形成是地震创伤后最常见的并发症之一。有资料显示,创伤死亡的尸体解剖发现 62%~65% 的死者有 DVT 发生。由于创伤可能导致下肢骨折、脊髓损伤、静脉血管损伤及需要手术治疗等,加之肢体制动和长期卧床导致血流缓慢,更容易发生 DVT;机体创伤后血液处于高凝状态,也促使血栓形成。DVT 如未得到及时和适当的治疗易发展为血栓形成后综合征,引起患肢肿胀、溃疡和坏疽,甚至发生肺栓塞。对 DVT 高危人群要有足够的重视,可采用鼓励患者主动活动、避免促凝药物、预防性抗凝用药、穿弹力袜等相应措施,最大限度减少 DVT 的发生。
- 9 脊髓损伤:救援人员在搬运、转运伤员过程中,因地形的复杂、时间的紧迫、专业搬运器械的缺乏等因素,容易造成颈椎扭曲而导致继发性脊髓损伤,重者脊髓休克乃至危及生命。尤其特别注意到搬运时应将患者放置于正中平卧位,并固定在一个合适的脊髓平面,头两侧放置沙袋,前额用绷带固定,使气道保持通畅。怀疑有颈椎损伤患者可以用颈托;对于可疑或意识不清的伤员,采用多人搬运及木板运送方法,并用固定带固定头颈部及伤部。
- 10 创伤后应激障碍(PTSD):PTSD 是因灾难性事件引起的异常的威胁性或灾难性心理创伤所导致的精神障碍。它具有接触创伤性事件、重复出现创伤性体验、回避和警觉性增高 4 种临床特征。警示救援工作者在救“命”的同时不要忽略救“心”,通过引导幸存者适时宣泄、因势利导、适度转移等多种途径,为幸存者营造温馨的心灵家园。