

中药复方制剂DM对阿尔茨海默病的临床短期 效果观察研究

买吾拉尼江·依孜布拉^{1,2}, 帕丽旦·吾术尔³, 多力坤·马木特^{4*}

¹新疆医科大学中心实验室, 新疆 乌鲁木齐

²浙江大学脑科学脑医学学院, 浙江 杭州

³新疆医科大学附属中医医院神志病科, 新疆 乌鲁木齐

⁴新疆乌鲁木齐沙乐美生物科技有限公司, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2022年4月7日; 录用日期: 2022年5月5日; 发布日期: 2022年5月12日

摘 要

目的: 观察DM对阿尔茨海默病(AD)患者的短期治疗效果。方法: 选取2016年6月~2017年6月期间在多力坤医生处就诊的30例AD病人, 用中药复方制剂DM进行治疗。4周后观察AD患者简易智能量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、神经精神量表(Neuropsychiatric Inventory, NPI)分数及睡眠紊乱明显的AD患者匹茨堡睡眠质量量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)分数变化情况, 并评估中药复方制剂DM对AD患者的疗效。结果: 通过治疗四周后NPI和PSQI分数明显降低, MMSE分数明显增高, 治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.001$), 并总有效率为86.7%。结论: DM药治疗对AD患者认知能力, 精神状态以及睡眠质量的改善有显著的疗效。

关键词

阿尔茨海默病, 简易智能量表, 神经精神量表, 匹茨堡睡眠质量量表

Study on the Short Term Therapeutic Effect of Chinese Medicine Compound Preparation DM-1 on Alzheimer's Disease

MaiWuLaNiJiang·YiZiBuLa^{1,2}, PaLiDan·WuShuEr³, DuoLiKun·MaMuTi^{4*}

¹Central Laboratory, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²College of Brain Science and Brain Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

³Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

⁴Shalemei Biotechnology Co., Ltd., Urumqi Xinjiang

*通讯作者。

文章引用: 买吾拉尼江·依孜布拉, 帕丽旦·吾术尔, 多力坤·马木特. 中药复方制剂 DM 对阿尔茨海默病的临床短期效果观察研究[J]. 药物资讯, 2022, 11(3): 189-194. DOI: 10.12677/pi.2022.113023

Received: Apr. 7th, 2022; accepted: May 5th, 2022; published: May 12th, 2022

Abstract

Objective: To observe the short-term therapeutic effect of DM-1 (DM-1 is a kind of traditional Chinese herb extractive, named DM-1 for the present) on Alzheimer's disease. **Methods:** from June 2016 to June 2017, 30 cases of AD patients who were actively seeking for Dr. Dolkun were treated with DM-1. After 4 weeks, the changes in the score of Mini-Mental State Examination (MMSE), Neuropsychiatric Inventory (NPI) of AD patients, and score of Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) of AD patients with obvious sleep disorders were observed, and the effect of DM-1 drugs on AD patients was evaluated. **Results:** The scores of NPI and PSQI decreased significantly, the MMSE score increased significantly after four weeks of treatment, the difference between before and after treatment was statistically significant ($P < 0.001$), the total effective rate was 86.7%. **Conclusion:** The preliminary results of this study suggest that DM-1 can significantly improve the learning and memory ability, mental state and sleep quality of patients with Alzheimer's disease in short-term.

Keywords

Alzheimer's Disease, Mini-Mental State Examination, Neuropsychiatric Inventory, Pittsburgh Sleep Quality Index

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

阿尔茨海默病(AD)是一种病程可达十余年的进行性加重的大脑神经退行性疾病[1]。随着世界人口逐渐老龄化,AD的发病率也逐年增加,目前已有5000万人患有AD,其中65岁以上的人群发病率为8.4%,我国AD发病率也不容忽视,AD人数占世界发病人数的25%,并且还在以每年1.4%的速度上升,严重影响了我国老年人的健康和生活质量[2] [3] [4]。目前全世界范围内治疗AD的主流药物是胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体抑制剂[5]。但是这些药物效果有限,因此研究和开发新的效果更好的治疗AD的药物就显得非常迫切。由于科学界普遍认为AD的发生和发展及记忆能力和认知能力的持续降低的病理基础,是承担着记忆和认知功能的大脑神经元持续丧失[6] [7],而大脑神经元是不可再生的,因此AD患者的病情不可能逆转。目前为止,AD的病因及发病机制仍不明确,也没有针对AD的特效治疗方法,当前主流研究者的最高期望不是逆转AD的病情,而是研发出可以完全阻断AD发展的药物。本次研究主要通过观察复方制剂药对AD患者精神状态和行为功能的改善情况分析DM-1药对阿尔茨海默病的疗效。

DM是多力坤·马木特(中医主治医生)医生创制的中药配方制成的传统剂型类制剂,由多种中药植物成份组成,包括山楂、薏苡仁、山药、菊苣、大麦芽,山萸肉等(为了叙述方便,暂时简称为DM)。最初创制此配方的目地,是为了给予患有代谢综合征的患者提供一种可以辅助性的调节血脂、血糖,安全的可以长期使用的特殊营养制剂。在给予患者使用DM治疗的过程中,多力坤·马木特医生偶然发现DM对一例疑似(因为没有经过专科医院确诊)阿尔茨海默病(AD)的患者在短期内产生了显著的治疗,在服用DM制剂三周后,此人的认知能力、记忆力均出现力一般人可以观察到的好转。受此启发,多力坤·马

木特医生使用 DM 制剂又治疗了十几例经过专科医院确诊的阿尔茨海默病(AD)患者,均在短期内取得了与第一例同样的效果,从而确认 DM 对阿尔茨海默病(AD)的治疗效果是肯定的。DM 制剂治疗 AD 的特点是,第一效果迅速,患者在服药四周后症状就有明显改善,第二作用全面,服用 DM 制剂四周后,不仅可以一定程度的提高记忆力和认知能力,还同时可以消除或缓解患者的精神行为症状。鉴于 DM 的临床药效,我们前期用 DM 来干预 D-半乳糖皮下注射联合 $AlCl_3$ 灌胃建立的 AD 模型小鼠观察 DM 对模型小鼠能量代谢及中枢胆碱能神经功能的影响,发现 DM 能显著的改善 D-半乳糖联合 $AlCl_3$ 致拟 AD 模型小鼠的学习记忆功,增加脑内糖代谢的水平,提高脑能量的供应,增强模型小鼠中枢胆碱能神经功能、促进乙酰胆碱的合成[8]。

在过去的十多年间多力坤·马木特医生用中药复方制剂 DM 以中医辨证施治为原则治疗了上百例阿尔茨海默病(AD)患者,均取得了良好的效果,根据中医的诊断标准对疗效的判断以患者家人观察到的症状改善信息为依据。但是以现代医学的标准来说,这样对疗效进行判定是粗糙的和 not 规范的。为了让 DM 制剂治疗阿尔茨海默病的效果更有说服力,我们对患者不用中医诊断和辨证施治,将 DM 的成分和剂量进行固定,不进行加减化裁。以现代医学的诊断标准为依据,以国际标准量表的分数变化作为治疗效果的判断标准治疗了三十例病人,并对治疗结果进行了总结。

2. 资料与方法

2.1. 纳入及排除标准

2.1.1. 纳入标准

采用美国神经病学、语言障碍和卒中研究所老年性病呆和相关疾病学会标准(NINCDS/ADRDA 标准)作为诊断标准,简易精神状态检查量表(MMSE)评分[9]:文盲(未受教育)组 ≤ 17 分,小学(受教育年限 ≤ 6 年)组 ≤ 20 分,中学或以上(受教育年限 > 6 年)组 ≤ 24 分,并可完成基本量表检查。均为主动前来求诊并在使用 DM-1 制剂的过程中没有同时使用其他抗 AD 药物的患者。

2.1.2. 排除标准

肝肾功能不全者;对本研究药物过敏者;临床资料不完整者;配合度、依从性较差者;研究前使用过其他治疗阿尔茨海默病药物者;存在吸毒史、酗酒史者;存在急性感染、重大感染者。

2.2. 病例来源

严格按照上述的纳入及排除标准,选取 2016 年 6 月~2017 年 6 月主动找多力坤医生求诊的经过专科医院确诊的 30 例 AD 患者,年龄 64 岁~84 岁,平均年龄为 73.73 ± 5.99 岁;男 11 例(36.7%),女 19 例(63.3%);文化程度小学 2 例(6.7%),初中 6 例(20.0%),高中 6 例(20.0%),本科 16 例(53.3%)。30 例患者均符合阿尔茨海默病的诊断标准。

2.3. 研究方法

所有前来就诊患者先采用国际通用表格简易智能量表(MMSE)[10]、神经精神量表(NPI)进行评估[11],对于睡眠紊乱明显患者采用匹茨堡睡眠指数量表(PSQI)进行评估[12],符合条件的患者服用 DM 制剂,口服,2 次/d,2.0 g/次。用药治疗 4 周后再次评估相应指标。分析各项数据考察 DM-1 对 AD 患者短期疗效。

2.4. 疗效判定标准

参照《中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则》进行制定[13]。**显效:** MMSE 评分提高 ≥ 5 分; **有效:** MMSE 评分提高 1 分~4 分; **无效:** MMSE 评分提高 < 1 分或较治疗前更低。 **总有效率** = (显效人数 + 有

效人数)/总人数 × 100%。

2.5. 质量控制

DM 复方制剂由新疆乌鲁木齐沙乐美生物科技有限公司的多力坤·马木特(中医主治医师)医生配制提供。MMSE、NPI、PSQI 量表由新疆维吾尔自治区中医医院神经内科医生专门负责填写。本研究数据由新疆医科大学中心实验室的老师进行统计分析。

2.6. 统计方法

采用 SPSS23.00 进行数据分析, 采用 Excel 软件进行数据录入和数据整理, 正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述, NPI、MMSE 和 PSQI 分数治疗前后的比较采用配对设计的 t 检验, $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

3. 结果

3.1. 用药前后 NPI 分数的变化

治疗前 NPI 分数为 79.80 ± 14.31 , 治疗四周后 NPI 分数明显降低, 其分数为 41.97 ± 9.64 , 并治疗前后差异有统计学意义($P < 0.001$), 见表 1。

Table 1. Changes in NPI score before and after treatment

表 1. 用药前后 NPI 分数的变化

组别	NPI 分数	<i>T</i>	<i>P</i>
治疗前	79.80 ± 14.31		
治疗四周后	41.97 ± 9.64	19.889	<0.001

3.2. 用药前后 MMSE 智能量表分数的变化

治疗前 MMSE 分数为 11.27 ± 4.88 , 治疗四周后 MMSE 分数明显增高, 其分数为 16.20 ± 4.72 , 治疗前后差异有统计学意义($P < 0.001$), 见表 2。

Table 2. Changes in MMSE score before and after treatment

表 2. 用药前后 MMSE 分数的变化

组别	MMSE 分数	<i>T</i>	<i>P</i>
治疗前	11.27 ± 4.88		
治疗四周后	16.20 ± 4.72	12.634	<0.001

3.3. 用药前后 PSQI 分数的变化

治疗前 PSQI 分数为 14.20 ± 4.10 , 治疗四周后 PSQI 分数明显降低, 其分数为 8.00 ± 2.05 , 并治疗前后差异有统计学意义($P < 0.001$), 见表 3。

Table 3. Changes in PSQI score before and after treatment

表 3. 用药前后 PSQI 分数的变化

组别	PSQI 分数	<i>T</i>	<i>P</i>
治疗前	14.20 ± 4.10		
治疗四周后	8.00 ± 2.05	7.375	<0.001

3.4. 中药 DM 对 AD 患者的疗效

30 患者治疗前治疗四周后均见好转, 显效人数 16 例(53.4%), 有效人数 10 例(33.3%), 无效人数 4 例(13.3%), 总有效人数 26 例, 总有效率为 86.7%, 见表 4。

Table 4. Short-term effect of DM on AD patients

表 4. 中药 DM 对 AD 患者的短期疗效

组别	例数	百分比(%)
显效	16	53.4
有效	10	33.3
无效	4	13.3

4. 讨论

目前, 现代医学对于 AD 的药物治疗, 国内和国际上基本都以胆碱酯酶抑制剂类药物为主[14] [15]。此类药物的疗程和显效时间较长, 基本上都在三个月以上。胆碱酯酶抑制剂类药物主要作用是提高患者的记忆力和认知能力, 但绝大多数 AD 患者在记忆和认知能力逐渐丧失的同时, 还伴有不同程度的精神行为症状[16]。对于伴有较重程度的精神行为症状的 AD 患者, 临床上往往在给予胆碱酯酶抑制剂类药物治疗的同时还给予抗精神病类药物治疗, 但是很多抗精神病类药物有加重 AD 患者记忆和认知症状的倾向, 对临床医生来说这是一个两难的选择[17]。

本研究以国内外最普及, 最常用的 AD 患者 MMSE 量表、NPI 量表及 PSQI 量表分数变化情况为依据探讨 DM 治疗 AD 的临床效果旨在为用 DM 治疗 AD 患者提供科学的数据参考。研究结果显示, DM-1 用药 4 周后可明显降低 AD 患者的 NPI 分数和 PSQI 分数, 明显提高 MMSE 分数, 治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.001$)。对 30 名患者治疗 4 周后的总有效率为 86.7%, 提示 DM-1 在 AD 症状的治疗中有明显的效果。本研究结果与我们前期的 AD 模型动物上的实验结果基本一致。DM 能够在短期内一定程度的逆转 AD 患者的记忆和认知能力, 并同时缓解和消除 AD 患者的精神行为症状, 最重要的是, 证明了即使 AD 是一种病程长达十余年的进行性加重的脑神经退行性病变。但经过确实有效的治疗, 也可以在短期内得到一定程度的逆转。

DM 是一种有多种植物组成的中药复方。和大多数复方中药一样, 在确认了治疗效果以后, 确认配方中所含有的几十上百种天然化合物中哪一种或哪几种天然化合物为治疗 AD 的有效成分就是最重要的工作了。经过多力坤医生多年的研究, 初步确认 DM 中所含有的一类大分子的多糖为有效成分之一, 并经过实验室药效学动物实验证明了这一点。

虽然用 DM 中的多糖类成分干预实验动物后显示出了显著的有效性, 但其作用与阳性对照药胆碱酯酶抑制剂类药物多奈哌齐相当, 而没有显示出优于多奈哌齐。考虑到在临床使用中 DM 的治疗效果越要远远好于多奈哌齐, 同时 AD 又是一种多基因表达的疾病, 因此很可能 DM 治疗 AD 的效果是多种天然活性成分共同作用的结果, 但也不完全排除只有一种决定性的活性成分达成全面治疗效果的可能, 对此需要进行深入研究。

到目前为止, 还没有通过临床药物治疗使 AD 患者在短期内迅速而全面好转的相关报道, 所以我们首先发表了 DM 对 AD 患者短期作用的观察研究报告。事实上, DM 对 AD 患者的长期作用也非常稳定和良好, 长期使用可以使患者的病情稳定在好转后的水平上。目前有十几例 AD 患者服用 DM 制剂已超过两年, 最长的有五年时间, 我们将在以后对这些病例进行总结发表。

致 谢

我们感谢新疆乌鲁木齐沙乐美生物科技有限公司的经费资助和支持, 为本研究的顺利开展和完成提供了有力的保障; 感谢审稿人的时间和有益的批评, 帮助了稿件的改进和优化。

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C193)。

参考文献

- [1] 武力勇, 郝树森. 阿尔茨海默病的精准诊疗[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(1): 52-57.
- [2] Chan, K.Y., Wang, W., Wu, J.J., *et al.* (2013) Epidemiology of Alzheimer's Disease and Other Forms of Dementia in China, 1990-2010: A Systematic Review and Analysis. *The Lancet*, **381**, 2016-2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60221-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60221-4)
- [3] Talbot, K., Wang, H.Y., Kazi, H., *et al.* (2004) Demonstrated Brain Insulin Resist in Alzheimer Disease. *European Journal of Pharmacology*, **490**, 115-125. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.049>
- [4] 郑卫莉, 郑静. 中医治疗老年痴呆患者对其日常生活能力改善效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(5): 252-253.
- [5] 孙蓉, 宋绍霏, 张通. 阿尔茨海默病药物治疗的现状与展望[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(2): 153-156.
- [6] Gu, X.H., Xu, L.J., Liu, Z.Q., *et al.* (2016) The Flavonoid Baicalein Rescues Synaptic Plasticity and Memory Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Behavioural Brain Research*, **311**, 309-321. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.052>
- [7] 李建忠, 郝兴华, 李莎, 等. 快速老化小鼠学习记忆能力与海马 CA1 区神经元丢失相关性探讨[J]. 长治医学院学报, 2014(2): 91-94.
- [8] 阿布杜萨拉木·阿吾提, 多力坤·马木特, 卡迪尔亚·卡衣沙尔, 等. 中药提取物DM-1对阿尔茨海默病小鼠能量代谢及中枢胆碱能神经功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(17): 2668-2671.
- [9] 张生林, 辛惠春, 高兵兵, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆的鉴别诊断[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(4): 204-206.
- [10] 郑立学. 某医院住院老年患者痴呆检出率及相关因素分析[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2010.
- [11] 温咪咪, 张晓凡, 张旻. 城市与农村 Alzheimer's 病患者神经心理损害特征的比较研究[J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(5): 352-357.
- [12] 张炜霞, 陈洁, 汪立梅, 等. 妊娠晚期孕妇睡眠障碍相关因素及护理干预效果[J]. 护理研究, 2008, 22(28): 2570-2572.
- [13] 胡小军, 余长江, 李俊, 等. 补肾通络汤治疗阿尔茨海默病 40 例的临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(11): 182-185.
- [14] 李潭, 张萌, 林韬, 等. 阿尔茨海默病治疗药物的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2479-2482.
- [15] 万素馨, 方伟. 阿尔茨海默病的治疗药物作用机制研究进展[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3406-3410.
- [16] 蒋平静, 傅一笑. 阿尔茨海默病行为和精神症状的治疗研究进展[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(17): 2657-2660.
- [17] 王晓珍, 王蓉. 阿尔茨海默病的药物治疗及研发进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(24): 2960-2964.