

安神定志丸配合子午流注择时五行音乐疗法对阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者炎症因子的影响

陈慧敏¹, 孙玉香¹, 梁有才², 陈 文^{1*}

(1. 广东医科大学附属第二医院 中医科, 广东 湛江 524000; 2. 广东医科大学附属第二医院 检验科, 广东 湛江 524000)

摘要:目的:探讨安神定志丸配合子午流注择时五行音乐疗法对阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者的治疗效果。方法:选取阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者 66 例,将其随机分为治疗组及西药组。治疗组予子午流注择时五行音乐疗法配合安神定志丸治疗,西药组予艾司唑仑口服。在治疗前,治疗 1 个月、2 个月、3 个月后,收集血清,检测血清炎症因子的浓度,并完成 MMSE 量表。运用 SPSS 软件对数据进行分析,比较两组血清炎症因子及 MMSE 评分的差异。结果:治疗前及治疗 1 个月后,两组患者 IL-6、TNF- α 浓度无差异;在治疗 2 月后,治疗组 IL-6、TNF- α 浓度下降较西药组明显($P<0.05$)。与治疗前对比,治疗组在治疗后 1 个月、2 个月、3 个月 IL-6、TNF- α 浓度均较治疗前下降($P<0.05$);西药组 IL-6、TNF- α 水平在治疗后 1 个月与治疗前浓度无差异,在治疗后 2 个月、3 个月,浓度较治疗前下降($P<0.05$)。表明治疗组患者在治疗后 1 个月 IL-6 水平开始明显下降,而西药组患者在治疗后 2 个月才开始明显下降,在治疗 2 个月,治疗组 IL-6、TNF- α 水平明显低于西药组。治疗组患者在治疗 1 个月、2 个月、3 个月后 MMSE 评分均优于西药组($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗组患者在治疗后 1 个月、2 个月、3 个月,MMSE 评分均高于治疗前($P<0.05$),西药组患者在治疗后 1 个月、2 个月、3 个月与治疗前相比无统计学差异($P>0.05$)。患者 IL-6 及 TNF- α 水平与 MMSE 评分呈明显的负相关关系($P<0.05$)。结论:子午流注五行音乐疗法治疗阿尔茨海默病伴睡眠障碍可改善 MMSE 及炎症因子水平,疗效确切。

关键词:五行音乐疗法;安神定志丸;阿尔茨海默病;睡眠障碍;炎症因子

DOI:10.11954/ytctyy.202310017

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号:R247

文献标识码:A

文章编号:1673-2197(2023)10-0080-04



Effect of Anshen Dingzhi Pill and Ziwu Liuzhu Time Selective Five Elements Music Therapy on Inflammatory Factors in Alzheimer's Disease Patients with Sleep Disorders

Chen Huimin¹, Sun Yuxiang¹, Liang Youcai², Chen Wen^{1*}

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, The Second Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The Second Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Objective: To explore the therapeutic effect of Anshen Dingzhi Pill combined with Ziwu Liuzhu Selected Time Five Elements Music Therapy in Alzheimer's disease patients with sleep disorders. **Methods:** A total of 66 patients with Alzheimer's disease and sleep disorders who were treated in the Department of Traditional Chinese Medicine of the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University were selected and randomly divided into a treatment group and a western medicine group. The treatment group was given Ziwu Liuzhu selected time Five Elements music therapy combined with Anshen Dingzhi Pill, and the western medicine group was given estazolam orally. Before treatment, 1 month, 2 months, and 3 months after treatment, serum was collected, the concentration of serum inflammatory

收稿日期:2022-11-21

基金项目:广东省中医药局科研项目(20212274)

作者简介:陈慧敏(1990—),女,广东医科大学附属第二医院主治医师,研究方向为中医药治疗脑血管疾病。E-mail: 1192333848@qq.com

通讯作者:陈文(1974—),男,广东医科大学附属第二医院副主任医师,研究方向为中医药治疗脑血管疾病。E-mail: 83118455qq.com

factors was detected, and the MMSE scale was completed. SPSS was used to analyze the data, and the differences in serum inflammatory factors and MMSE scores between the two groups were compared. **Results:** Before treatment and after 1 month of treatment, there was no difference in the concentrations of IL-6 and TNF- α between the two groups; after 2 months of treatment, the concentrations of IL-6 and TNF- α in the treatment group decreased significantly compared with those in the western medicine group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of IL-6 and TNF- α in the treatment group were decreased at 1 month, 2 months, and 3 months after treatment ($P < 0.05$); In the western medicine group, the levels of IL-6 and TNF- α had no difference between one month after treatment and before treatment, but decreased in two and three months after treatment ($P < 0.05$). It can be seen that the level of IL-6 in the treatment group began to decrease significantly after 1 month of treatment, while in the western medicine group began to decrease significantly after 2 months of treatment. After 2 months of treatment, the levels of IL-6 and TNF- α in the treatment group were significantly lower than those in the western medicine group. The MMSE scores of the treatment group were better than those of the western medicine group after 1 month, 2 months and 3 months of treatment ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the MMSE scores of patients in the treatment group were higher than those before treatment at 1 month, 2 months, and 3 months after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the Western medicine group at 1 month, 2 months and 3 months after treatment compared with that before treatment ($P > 0.05$). The levels of IL-6 and TNF- α in patients were significantly negatively correlated with the MMSE score ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ziwu Liuzhu Five Element music therapy in the treatment of Alzheimer's disease with sleep disturbance can improve the levels of MMSE and inflammatory factors, and the effect is definite.

Keywords: Five Elements Music Therapy; Anshen Dingzhi Pill; Alzheimer's Disease; Sleep Disorder; Inflammatory Factors

阿尔茨海默病(AD)是一种逐渐进展的记忆力及生活能力减退,由遗传、环境等因素共同导致^[1]。临床痴呆有多种分型,但 AD 是主要类型,占有类型痴呆患者的 80%^[2]。同时既往研究表明 AD 患者的主要机制为炎症反应^[3]。神经炎症一般发生于大脑受到损害时,其通过慢性胶质细胞活化和炎症介质对神经组织造成不可逆转的损伤。IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 等炎症因子能通过 β 淀粉样蛋白的沉积加重神经炎症过程,从而产生细胞毒性效应^[1]。WALKER K A 等^[4]研究表明,AD 的炎症反应不仅包括神经炎症,全身炎症也可能促进大脑内的神经退行性病变和 AD 的特异性病理。同时,亦有研究发现 AD 患者炎症因子水平大多较高,同时患者血清中炎症因子的水平也有所升高^[4]。

由此可见炎症对 AD 有着重要影响,在 AD 的病程进展中至关重要。同时,这一病理改变为探究 AD 的治疗提供了更多的途径,也为 AD 的治疗提供了新的方法。

1 方法及材料

1.1 一般资料

研究对象为 2021 年 1 月—2022 年 3 月广东医科大学第二附属医院中医科门诊及住院部收治的 AD 伴 SD 患者。将符合纳入标准的 66 位患者随机分为试验组及西药组,每组 33 人。两组患者的基线数据比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

纳入标准:①符合 IISD-2^[5] 中痴呆相关 SD 诊断标准;②符合 IDD-10^[6] 和 DSM-IV^[7] 中 AD 型痴呆诊

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	平均年龄(岁)	性别		病程(年)
		男(n)	女(n)	
治疗组	78.42 $\pm$ 7.65	16	17	2.83 $\pm$ 0.95
西药组	77.88 $\pm$ 6.17	14	19	3.12 $\pm$ 1.09

断标准;③1 月内服用相关 AD 及 SD 治疗药物;④已签署知情同意书。

排除标准:①其他因素导致 SD;②各种原因引起的继发性痴呆;③存在其他精神行为异常者;④对安神定志丸、艾司唑仑过敏者;⑤存在重大疾病者;⑥未参加所有治疗及评估者。

1.2 治疗方法

1.2.1 治疗组治疗 给予子午流注择时五行音乐疗法配合安神定志丸治疗,其中子午流注择时五行音乐疗法的操作,包括:选曲:①分脏腑:证型以心胆气虚为主,心和胆分别对应徵、角调式,辨虚实:心胆气虚证为虚证,应选取阳韵乐曲;②每日遵循子午流注理论,心经对应午时(11:00—13:00),胆经对应子时(23:00—次日 01:00)。施乐:在安静且通风的室内,通过电脑或手机播放中医养生音乐《天韵五行乐》。每日在午时播放徵调式阳韵曲目、酉时播放角调式阳韵乐曲,每次播放 30 min,音量 50~60 dB,以患者舒适为度,共干预 3 个月。安神定志丸服用方法:党参颗粒 20g,生龙齿颗粒 15g,酸枣仁颗粒 15g,茯苓颗粒 15g,石菖蒲颗粒 15g,制远志颗粒 6g。开水冲服,2 次/d,共服用 3 个月。

1.2.2 西药组治疗 每日于睡前口服艾司唑仑片(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,规格:1 mg,批

号:20200414)1mg,服用3个月。

1.3 观察指标

①患者治疗前后 IL-6、TNF- α 以及 MMSE 评分;②血压、心率、呼吸、体温等;③不良反应。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。计数资料采用独立样本 $R \times C$ 列联表 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用两独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清炎症因子水平比较

2.1.1 两组患者 IL-6 水平比较 治疗前及治疗

表 2 两组患者 IL-6 评分比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月
治疗组	143.10 $\pm$ 31.10	127.18 $\pm$ 22.89 $\blacktriangle\blackstar$	89.02 $\pm$ 13.30 $\blacktriangle\blackstar$	63.92 $\pm$ 15.10 $\blacktriangle\blackstar$
西药组	136.18 $\pm$ 23.44	138.18 $\pm$ 23.55	116.16 $\pm$ 22.99 $\blacktriangle$	102.82 $\pm$ 16.00 $\blacktriangle$

注:与治疗前比较, $\blacktriangle P < 0.05$;与西药组比较, $\blackstar P < 0.05$ 。

2.1.2 两组患者 TNF- α 水平比较 与西药组相比,两组 TNF- α 总分在治疗前,差异无统计学意义($P = 0.392 > 0.05$)。治疗组在治疗后 1 个月、2 个月、3 个月,TNF- α 水平较前明显下降($P = 0.04$ 、 0.00 、 $0.00 < 0.05$),表明治疗组 TNF- α 下降较西药组明显。

与治疗前相比,治疗组在治疗后 1 个月、2 个

后 1 个月,两组患者 IL-6 总分比较,差异无统计学意义($P = 0.311$ 、 0.059),治疗 2 个月、3 个月后,两组 IL-6 总分存在统计学差异($P = 0.00$ 、 0.00),表明在治疗 2 个月后,治疗组 IL-6 下降较西药组更明显。

与治疗前比较,治疗组在治疗后 1 个月、2 个月、3 个月,IL-6 水平较前下降($P = 0.00$ 、 0.00 、 $0.00 < 0.05$);西药组在治疗后 1 个月,IL-6 水平无明显下降($P = 0.413 > 0.05$),在治疗后 2 个月、3 个月,较前下降($P = 0.00$ 、 $0.00 < 0.05$)。表明治疗组患者在治疗后 1 个月 IL-6 水平开始下降,而西药组患者在治疗后 2 个月才开始下降。见表 2。

月、3 个月,TNF- α 水平较前下降($P = 0.000$ 、 0.00 、 $0.00 < 0.05$);西药组在治疗后 1 个月,与治疗前比较,差异无统计学意义($P = 0.074 > 0.05$),在治疗后 2 个月、3 个月较前下降($P = 0.00$ 、 $0.00 < 0.05$)。综上所述,治疗组患者在治疗后 1 个月 TNF- α 水平开始下降,而西药组患者在治疗后 2 个月才开始下降。见表 3。

表 3 两组患者 TNF- α 评分比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 月	治疗后 2 月	治疗后 3 月
治疗组	44.47 $\pm$ 10.97	37.24 $\pm$ 7.97 $\blacktriangle\blackstar$	31.86 $\pm$ 5.72 $\blacktriangle\blackstar$	23.87 $\pm$ 5.69 $\blacktriangle\blackstar$
西药组	47.31 $\pm$ 15.45	45.20 $\pm$ 11.15	40.56 $\pm$ 11.14 $\blacktriangle$	32.77 $\pm$ 9.04 $\blacktriangle$

注:与治疗前比较, $\blacktriangle P < 0.05$;与西药组比较, $\blackstar P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 MMSE 评分比较

治疗前,两组 MMSE 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗组治疗 1 个月、2 个月、3 个月后,MMSE 评分均较治疗前有所改善($P = 0.00$ 、 0.00 、 $0.00 < 0.05$);西药组治疗 1 个月、2

个月、3 个月后,与治疗前相比,差异无统计学意义($P = 0.86$ 、 0.09 、 $0.08 > 0.05$)。与西药组比较,治疗组在治疗后 1 个月、2 个月、3 个月疗效优于西药组($P = 0.02$ 、 0.00 、 $0.00 < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者 MMSE 评分

($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月
治疗组	16.0 $\pm$ 3.96	17.06 $\pm$ 3.71 $\blacktriangle\blackstar$	18.06 $\pm$ 3.08 $\blacktriangle\blackstar$	18.73 $\pm$ 3.24 $\blacktriangle\blackstar$
西药组	14.61 $\pm$ 4.70	14.63 $\pm$ 4.61	15.15 $\pm$ 4.58	15.36 $\pm$ 4.76

注:与治疗前比较, $\blacktriangle P < 0.05$;与西药组比较, $\blackstar P < 0.05$ 。

2.3 炎症因子与 MMSE 评分的关系

AD 伴睡眠障碍患者 IL-6 及 TNF- α 水平,与 MMSE 评分呈负相关($P = 0.00 < 0.05$)。见表 5。

表 5 炎症因子与 MMSE 评分的关系

MMSE	IL-6	TNF- α
r	-0.537	-0.850
P	0.000	0.000

3 讨论

AD 主要病变之一是神经炎症斑,神经炎症反应参与了 AD 的发病。IL-6 作为炎症因子可激活小胶质细胞,进一步激活星形胶质细胞,负反馈调节失衡,释放 NO,产生神经元毒性^[8]。炎症细胞因子 TNF- α 则是分泌产生于小胶质细胞,其对皮质神经

元和神经细胞具有一定的破坏作用^[9-10]。

中国古代将音乐分为“宫、商、角、徵、羽”5种调式,认为其与五脏、五行有密切关系——宫动脾、商动肺、角动肝、徵动心、羽动肾。可根据脏腑、疾病及音乐的特点选取合适的乐曲,从而起到治疗疾病的效果^[11]。子午流注理论认为不同的脏腑经络气血在不同的时间有一定的区别,因此,不同时间施乐疗效不同^[12-13]。在本研究中,根据阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者的中医辨证分型,选取了徵调式和角调式乐曲。“徵为心之音,和而美也,喜也,过喜而伤心,可用徵音之火热使之为之心之火热使之惊恐,以治过喜”,由此可见徵调式主要对心具有调节作用^[14]。“角为肝之音,调而直也,叫呼也,过怒伤肝,可用角音悲凉使之哀伤,以治过怒”,角调式音乐属木,其性条达,可疏泄肝胆,从而调节人体气机^[15]。

安神定志丸出自清代《医学心悟》,该方具有养心安神之效,方中人参补养心气,茯神宁心安神,远志、菖蒲开心气,龙齿、朱砂重镇安神,合用有养心安神之效。

本研究将中医内治法与外治法相结合,探讨治疗AD合并SD的新方法。结果显示,治疗前及治疗1个月后,治疗组与西药组IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义;在治疗2个月后,治疗组IL-6、TNF- α 水平下降较西药组明显($P<0.05$)。与治疗前对比,治疗组在治疗后1个月、2个月、3个月,IL-6、TNF- α 水平均较治疗前下降($P<0.05$);西药组IL-6、TNF- α 水平在治疗后1个月,与治疗组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),在治疗后2个月、3个月,低于治疗组($P<0.05$)。表明治疗组患者在治疗后1个月IL-6水平开始较前明显下降,而西药组患者在治疗后2个月才开始明显下降,在治疗2月后,治疗组炎症因子水平较西药组更低。两组患者在治疗1个月、2个月、3个月后,治疗组MMSE评分较西药组高($P<0.05$)。治疗组患者在治疗后1个月、2个月、3个月,MMSE评分均高于对照前($P<0.05$),西药组患者在治疗后1个月、2个月、3个月与治疗前相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。且患者IL-6、TNF- α 水平与MMSE评分呈负相关($P=0.00<0.05$)。这些研究结果表明,子午流注五行音

乐疗法治疗阿尔茨海默病伴睡眠障碍可改善MMSE及炎症因子水平,疗效确切。

参考文献:

- [1] BISHT K, SHARMA K, TREMBLAY M È. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress[J]. *Neurobiol Stress*, 2018, 19(9): 9-21.
- [2] KAUR D, SHARMA V, DESHMUKH R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(4): 663-677.
- [3] BOSTANCIKLOĞLU M. An update on the interactions between Alzheimer's disease, autophagy and inflammation[J]. *Gene*, 2019, 15(705): 157-166.
- [4] WALKER KA, FICEK BN, WESTBROOK R. Understanding the role of systemic inflammation in Alzheimer's disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(8): 3340-3342.
- [5] COHEN DA. Theeapy in Seep Medicine Seep disoe-dersassoci-ated with dementia[M]. Philadelphia: Saunders, 2012, 3: 656-665.
- [6] RUST J. Updating the International Cmssifica/on of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10)[J]. *HealthIn-fMi*, 2010, 39(2): 40.
- [7] ASSOCIATION AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (dsm-iv-tr) [M]. Washington DC, USA: American Psy-chiatric Association, 2000: 495-497.
- [8] 丁彬彬, 邓飞飞, 徐坚, 等. 阿尔茨海默病患者血清炎症因子与血凝指标的变化[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(1): 32-35.
- [9] 黄东明, 胡才友, 覃少东, 等. 阿尔茨海默病患者和炎症因子水平及其相关性[J]. *广西医学*, 2018, 40(11): 1172-1174.
- [10] 伏彩霞, 尚天明, 马宝山. 阿尔茨海默病患者炎症因子、氧化应激与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(7): 939-942.
- [11] 张杰, 徐芳, 杜渐, 等. 中医五音疗法探析[J]. *长春中医药大学学报*, 2011, 27(5): 702-704.
- [12] 张立忠. 子午流注音乐治疗知识连载(九)[J]. *中国综合临床*, 2009, 25(3): 227.
- [13] 董春玲, 徐炜堇, 张雅丽, 等. 子午流注择时五行音乐疗法在改善2型糖尿病患者焦虑和抑郁情绪中的应用[J]. *现代临床护理*, 2017, 16(2): 63-66.
- [14] 向澍, 高金赢, 张静灏, 等. 音乐推拿治疗慢性疲劳综合征疗效观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2019, 40(10): 53-55.
- [15] 张海兰, 王晓红. 五音疗法联合针刺、艾灸治疗肝气郁结型抑郁症随机平行对照研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2016, 30(1): 90-92.

(编辑:陈湧涛)