

失智症輔助療法：系統性文獻回顧 及統合分析

釋覺明^{*} 王銘傑^{**}

摘要

失智症尚乏有效療法，因而聚焦輔助及另類療法，探討輔助療法之成效。應用醫學標題/關鍵字於4個資料庫/平台，搜尋2022年3月1日以前之文獻，依納入標準篩選結果，進行文獻質性綜整，以Cochrane第2版偏差風險評估工具，進行偏差風險評估，利用RevMan 5.4.1軟體進行統合分析，以漏斗圖評估發表偏差。本研究包含8個隨機對照試驗，受試對象1,091人，應用簡易智能檢查評量失智症患者介入成效，整體文獻平均差/95%信賴區間為2.09 [-0.58, 4.76]，同時進行介入方式、年齡及樣本數等次群組分析，各群組效果量全部趨向有利實驗組。失智症患者可能著重中醫藥膳療法，同時透過辨證論治，依證處方、用藥，較能提升介入成效；非屬高齡患者，可能改善症狀幅度較大；未來可以規劃具有類推性的常態分配樣本，進行隨機、盲性

* 南華大學宗教學研究所副教授兼所長；南華大學正念靜坐教學中心主任

** 南華大學宗教學研究所碩士(通訊作者)，

E-mail: wmjhhee@gmail.com

通訊地址：嘉義縣大林鎮南華路1段55號

投稿日期：2023年8月25日；修改日期：2023年10月30日；接受日期：2023年11月10日

DOI: 10.7022/JHPHE.202312_(57).0002

對照試驗，進一步探討複合型輔助療法之成效，或是納入更多文獻進行統合分析，探討介入成效。

關鍵詞：中醫藥膳、失智症、穴位按摩合併芳香療法、多元運動

壹、前言

65歲以上老年人口已於2018年超過14%，成為高齡社會，預計將於2025年超過20%，成為超高齡社會，歷時7年就由高齡社會轉為超高齡社會（國家發展委員會，2022）。65歲以上老年人失智症盛行率為7.78%，隨著年齡增加而上升（衛生福利部，2022），由於人口老化速度愈來愈快，表示伴隨失智人口也會快速增加，尤其因應老化社會的時間非常急迫。

失智症是由腦部神經疾病、身體系統性疾病或使用藥物、成癮物質而引起持續性認知功能下降的疾病，超過90%患者會有精神行為症狀（behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD）（邱銘章，2017），係由多種病因引起的一系列症狀，其中BPSD包含類似精神疾病的情緒、知覺及行為障礙，臨床上分為五個面向：認知/知覺（妄想、幻覺）、動作（踱步、徘徊、重複動作、身體攻擊）、口語（吼叫、呼喊、重複言語、言語攻擊）、情緒性（精神異常欣快、憂鬱、冷漠、焦慮、易怒）及植物性（睡眠、食慾障礙）（Cloak & Al Khalili, 2022）。從而失智症除有認知障礙外，也會合併精神行為症狀。

自然療法係屬初級衛生保健，包含許多治療與預防疾病的輔助方式（Smith & Logan, 2002），輔助/另類療法（complementary and alternative medicine, CAM）包含中醫、針灸、穴位/指壓按摩、順勢療法、草藥療法、按摩療法、脊骨神經醫學、整骨療法、反射療法、催眠療法及精神/心靈療法等方式（Kemppainen et al., 2018）。由於失智症目前尚乏有效療法（Russell et al., 2023），只有少於5%可逆性失智症，經過治療可能恢復（邱銘章，2017），同時考量科學發展難免會有無法滿足人類需求之處，自然療法如能成為輔助醫療，互補彼此不足之處，形成整體醫療體系，而能作為失智症輔助療法，其介入成效值得探討，此為研究動機。

源於《黃帝內經》強調藥食同源 (Ho, 1993)，各種中藥方劑與針灸已經用於失智症的預防及治療 (Li et al., 2021)，其中當歸即屬典型的藥食同源中藥，研究顯示當歸可以透過多種膳食補充，緩解阿茲海默症及其併發症，其膳食補充劑成分對於阿茲海默症的介入作用，包含維生素B12、葉酸、精胺酸及油酸 (Long et al., 2022)，從而缺乏維生素B12、葉酸等營養成分即有可能導致失智症(邱銘章，2017)，如屬氣血虧虛證型者，黃耆及當歸組成之當歸補血湯，可能係屬緩解阿茲海默症綜合症狀的有效方劑 (Gong et al., 2019)。基此藥食同源理念，中醫藥膳療法即以中藥之藥效配合食物營養及特有成分，並在中醫固有辨證論治原則下，依患者體質及疾病性質施行藥膳療法(鄧振華、蘇勳璧，2002)，即以結合藥、食之膳食形式作為疾病的預防及治療方法。

穴位/指壓按摩與針灸的原理相同，但屬非侵入性且不需要複雜的設備，因係透過身體本身(例如手指)在經絡穴位施加壓力，藉以活絡體內之氣/行氣的技法，有助於恢復體內能量/氣的平衡 (Jahnke et al., 2010)，此以傳統中醫為基礎 (Fogaça et al., 2021)，常以隨證循經遠近配穴，按摩相關經絡循行穴位，係屬改善失智症精神行為症狀具有前景的療法 (Harris et al., 2020)。芳香療法是以植物產物或芳香植物油萃取精油及芳香族化合物，可以透過按摩或局部塗抹、吸嗅及水浸的方式進行 (Abraha et al., 2017)，作為輔助介入措施，用於治療廣泛的健康問題，包含失智症患者的睡眠不足及精神行為症狀 (Nguyen & Paton, 2008)。臨床研究顯示，穴位/指壓按摩合併芳香療法可以減輕失智症精神行為症狀 (Fung & Tsang, 2018)，其在改善失智症激躁症狀 (agitation) 之成效大於單獨應用芳香療法 (Yang et al. 2015)，可能有其協同增效作用，尤其對於嗅覺功能不佳患者或老年人，導致吸嗅精油能力變弱，透過穴位按摩經其皮膚吸收精油，可能係屬較佳的協同介入方案。

美國運動醫學會 (American College of Sports Medicine, ACSM) 歷來建議老年人運動處方，應該合併有氧運動、肌力訓練、柔軟度訓練及平

衡感訓練 (ACSM, 2013)，實證結果發現多元運動可以改善認知功能、憂鬱及生活品質，尤其身體衰弱的人改善程度更大 (Kim et al., 2020)，由於衰弱會增加認知功能下降的風險，相對認知障礙也會增加衰弱的風險，有其身體衰弱及認知障礙之交互作用 (Robertson et al., 2013)，從而多元運動對於輕度認知障礙或失智症患者的整體認知功能有其正面效果，特別是運動方案包含有氧運動 (Venegas-Sanabria et al. 2022)，可能是一種具有前景的失智症介入策略 (Borges-Machado et al. 2021)。綜合上述研究結果及機轉，失智症患者可能透過多元運動改善身體衰弱，進而改善認知功能、精神行為症狀及生活品質。

中醫已為一般民眾接受之醫療，並經廣泛實證研究及臨床治療結果，證明有其療效；同理，中醫既然有其療效，本於藥食同源理念，藥膳自亦有其立論基礎及療癒效果，同時為符文獻檢索性 (adequacy of the literature search) 關鍵要項 (Shea et al., 2017)，介入方案包含「中藥」之文獻亦屬研究範疇。考量不乏基礎與臨床研究，結合多元療法進行實證研究 (Li et al., 2020)，由於穴位按摩、芳香療法及多元運動療法，也有諸多實證顯示可以改善失智症相關症狀，本研究因而聚焦中醫藥膳療法、穴位按摩合併芳香療法及多元運動療法等輔助療法，探討介入成效。

貳、材料與方法

一、檢索策略

本研究選擇PubMed、Cochrane Library、Airiti Library及臺灣博碩士論文知識加值系統等資料庫/平台，搜尋2022年3月1日以前之文獻，應用下列醫學標題/關鍵字及布林邏輯 (boolean logic) 檢索文獻：

(一)中文：失智症 AND (中醫藥膳 OR 中藥 OR 穴位按摩合併芳香療法 OR 多元運動) AND (簡易智能檢查 OR 簡易智能量表 OR 簡短智能測驗)。

(二)英文：“Dementia”[MeSH Terms] AND (traditional Chinese medicine diet OR Chinese medicine diet OR traditional Chinese medicine OR Chinese medicine OR aroma-acupressure OR aromatherapy acupressure OR aromatherapy plus acupressure OR aroma-massage OR multicomponent exercise) AND (“mental status and dementia tests”[MeSH Terms] OR mini-mental status examination OR mini-mental state examination OR MMSE)。

參考PICO架構 (Higgins et al., 2022) 訂定納入標準，其納入條件如下：(一)失智症患者；(二)介入方案：包含中醫藥膳/中藥、穴位按摩合併芳香療法或多元運動；(三)對照組：常規照護或無上述介入方案；(四)成效指標：包含簡易智能檢查 (mini-mental status examination, MMSE)；(五)隨機對照試驗、系統性文獻回顧或統合分析文獻；(六)人體試驗；(七)成效指標之估計值包含平均值、標準差、標準誤或信賴區間。

二、資料擷取

以PICO臨床問題之架構，進行文獻選取及數據擷錄，逐一擷取納入文獻之特性資料彙整成表，包含研究者/年代、研究對象特性、研究設計、介入方案及介入成效等項目資料。

三、偏差風險評估

以Cochrane第2版偏差風險 (risk of bias, RoB 2) 評估工具，評讀納入文獻之品質。透過RoB 2評估工具5個評估面向，進行偏差風險評估，每個面向回答一個或多個引導問題，藉此判斷「低偏差風險 (low risk of bias)」、「不明/有疑慮 (some concerns)」或「高偏差風險 (high risk of bias)」，同時形成整體偏差風險 (overall risk-of-bias) 判斷 (Sterne et al., 2019)，依序對應綠色、黃色及紅色圖例表示之。

四、統合分析

應用 Review Manager 5.4.1 (RevMan 5.4.1) 軟體進行統合分析，包含檢定整體異質性、統計顯著性、次群組分析及發表偏差。檢定 χ^2 值之 $p < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ (Higgins et al., 2022)，表示顯著異質性，選用隨機效果模式；反之，選用固定效果模式，依其合併效果量/平均差及 95% CI 判讀效果大小、有無差異、可靠程度及影響組別(實驗組或對照組)，至於平均差估計值則是實驗組與對照組相同測量量表之平均值差異 (difference in means) (Higgins et al., 2022)。由於 95% CI 與 Z 檢定之 p 值二者之間存在邏輯對應關係，當其 95% CI 沒有跨越無效基準線 (null line)，或是 Z 檢定之 p 值 < 0.05 (Higgins et al., 2022)，表示實驗組與對照組達到顯著差異水準；反之，未達顯著差異水準。應用漏斗圖評估發表偏差，理想情況之下，大致近似對稱的倒置漏斗 (Higgins et al., 2022)，從而圖形顯示左右對稱，表示可能沒有發表偏差；反之，表示可能有發表偏差。

叁、結果

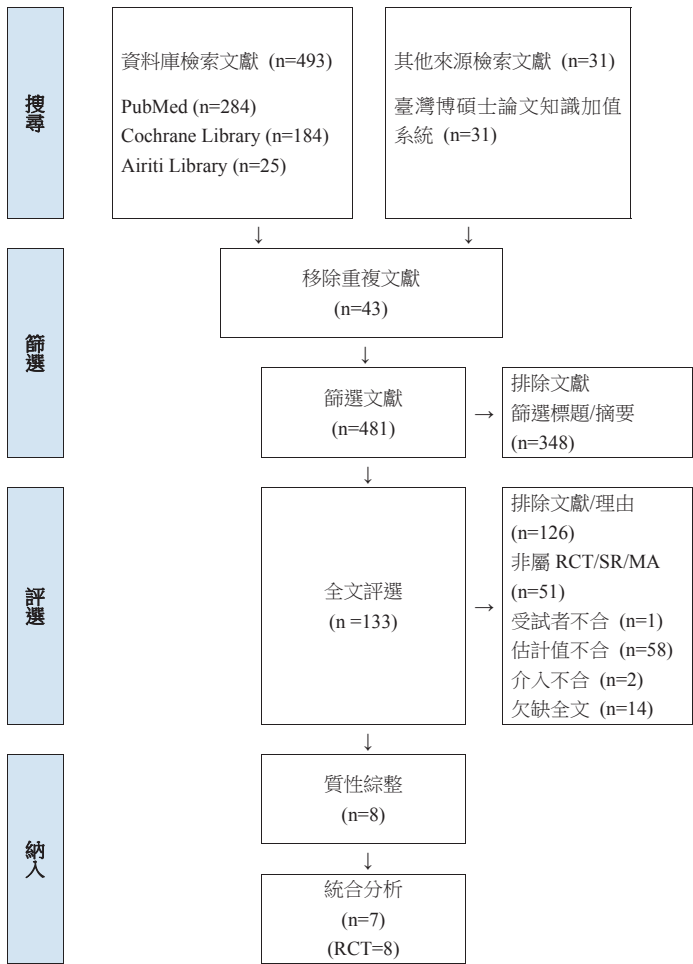
一、研究選擇

依據檢索策略於 4 個資料庫/平台搜尋資料，合計檢索 524 篇相關文獻，先以 EndNote 書目管理軟體移除重複文獻 43 篇，再以標題及摘要過濾 348 篇，嗣依納入標準評選結果排除 126 篇，合計納入 7 篇。其中 1 篇為系統性文獻回顧/統合分析文獻 (Yang, et al., 2017)，經依檢索策略所訂之納入條件評讀後納入 2 篇，總計納入質性綜整 8 篇 (Chen, et al., 2011; Chen, et al., 2015; Fung & Tsang, 2018; Gebhard & Mess, 2022; Iwasaki, et al., 2004; Pakdaman, et al., 2015; Sáez de Asteasu, et al., 2019; Zhang, et al., 2015)。

納入質性綜整 8 篇文獻，其中 1 篇因未呈現 MMSE 介入後之檢測值

(Gebhard & Mess, 2022)，未予納入統合分析；另有 1 篇受試者分為 3 組，每組試驗方案不同，其中 2 組 (G1、G3) 介入均含穴位按摩＋芳香療法 (Fung & Tsang, 2018)，由於受試對象及試驗方案均不同，且依研究設計，另一組 (G2) 即是作為試驗方案之對照組，因而視為 2 個試驗，最後納入統合分析 7 篇文獻 / 8 個試驗；其文獻檢索流程如圖 1 所示。

圖 1
研究文獻檢索流程圖



二、研究特性

本研究納入質性綜整文獻8篇，均屬發表於期刊之隨機對照試驗文獻，發表年份介於2004-2022。樣本數介於33-370人，總數為1,134人，受試者失智等級介於輕度-重度，男性407人(占40.7%)，女性593人(占59.3%)，其餘未呈現性別人數134人，各篇受試者平均年齡介於67-88歲。

研究介入對應本研究介入方案之類型，其中歸屬中醫藥膳/中藥5篇；歸屬穴位按摩合併芳香療法1篇；歸屬多元運動2篇。研究結果成效指標MMSE達到顯著差異者，計有5篇；未達顯著差異者，計有2篇；未呈現估計值1篇。茲將納入質性綜整文獻彙整如表1所示。

表1

研究文獻質性綜整一覽表

作者 年份	研究 設計	樣本數(E/C) 失智等級 性別(男/女) 年齡(M±SD)	介入	MMSE/結果
Chen et al., 2011	RCT	134(32/33/37/32) MMSE≤23 性別 (未呈現) 年齡 68.2±6.4 (原始數據)	CM G1: 中藥+復健 G2: 中藥+針灸 G3: 中藥+針灸+復健 G4: 西藥(piracetam/欣 坦膜衣錠)	G1: 19.78±4.38 G2: 19.62±3.76 G3: 20.82±4.72 G4: 19.56±3.98 G3: 短期記憶面向 1.88±0.88, P<0.05

(續下表)

表1 (續)

作者 年份	研究 設計	樣本數(E/C) 失智等級 性別(男/女) 年齡(M±SD)	介入	MMSE/結果
Chen et al., 2015	RCT	66(33/33) MMSE: 10-24 性別 E: 20/13 陽氣虛組: 18 陰氣虛組: 15 C: 18/15 年齡 E: 67.9±13.3 C: 69.2±15.7	CM 陽氣虛組: 參附注射液 陰氣虛組: 參麥注射液	前測 E: 16.8±4.3 C: 15.2±4.7 後測 E: 27.7±2.0 C: 17.7±2.4 同組前後測及組間 後測: p<0.05
Fung & Tsang, 2018	RCT	60(20/20/20) 失智等級 G1: 10.30±6.64 G2: 9.30±6.53 G3: 6.48±0.41 性別 G1: 4/16 G2: 7/13 G3: 7/13 年齡 G1: 82.13±7.69 G2: 84.33±7.85 G3: 84.11±7.33	AA G1: AA+運動 G2: 認知+運動 G3: AA+認知	CMMSE Cantonese Version of Mini-mental Status Examination G1: 10.00±6.67 G2: 8.55±6.55 G3: 10.80±6.74 p=0.33
Pakdaman et al., 2015	RCT	264(66/66/66/66) 輕度-中度 性別 G1: 25/41 G2: 31/35 G3: 29/37 G4: 29/37	CM G1: donepezil G2: rivastigmine G3: MLC601 G4: galantamine G1、G2、G4: 膽鹼酯酶抑制劑	G1: 17.36±3.71 G2: 17.24±3.43 G3: 17.47±2.21 G4: 17.30±3.09 p=0.92

(續下表)

表1 (續)

作者 年份	研究 設計	樣本數(E/C) 失智等級 性別(男/女) 年齡(M±SD)	介入	MMSE/結果
		年齡 G1: 71.8±5.5 G2: 73.2±4.7 G3: 71.8±5.7 G4: 72.5±5.2	G3: 中藥	
Zhang et al., 2015	RCT	144(72/72) 輕度 性別 E: 26/46 C: 29/43 年齡 E: 72.79±6.76 C: 72.97±6.59	CM 益腎化濁湯	E: 22.37±5.31 C: 20.60±4.52 P<0.05
Gebhard & Mess, 2022	RCT	63(34/29) 輕度-中度 性別 E: 7/27 C: 7/22 年齡 E: 86.09±7.64 C: 86.34±7.49	ME 暖身+阻力+平衡 +耐力+緩和	E: 18.59±4.60(基線) C: 19.90±4.60(基線) MMSE (結果未呈現)
Iwasaki et al., 2004	RCT	33(16/17) 輕度-重度 性別 E: 3/13 C: 4/13 年齡 E: 85.6±6.4 C: 83.5±9.3	CM 八味地黃丸	E: 13.5±8.5(基線) E: 16.3±7.7(後測) P<0.01 C: 16.8±6.3(基線) C: 增加0.6 [-2.0, 0.8]

(續下表)

表1 (續)

作者 年份	研究 設計	樣本數(E/C) 失智等級 性別(男/女) 年齡(M±SD)	介入	MMSE/結果
Sáez de Asteasu et al., 2019	RCT	370(185/185) 輕度 性別 E: 85/100 C: 76/109 年齡 E: 87.6±4.6 C: 87.1±5.2	ME 阻力+平衡+步行/ 步態訓練	E: 22±5(基線) 增加： 2.10 [1.75, 2.46] C: 23±4(基線) 增加： 0.27 [0.08, 0.63] 組間：p<0.001

註：

- 1.C=對照組；E=實驗組；M=平均值；MMSE=簡易智能檢查；RCT=隨機對照試驗；SD=標準差。
- 2.介入以對應本研究介入方案類型註記：CM=中醫藥膳/中藥；AA=穴位按摩合併芳香療法；ME=多元運動。

三、文獻品質

以RoB 2評讀納入文獻品質結果，低風險約占66%，高風險約占8%，不明/有疑慮約占26%。其中第4面向/結果測量全為低風險；2篇非屬盲性試驗，於第1面向評屬高風險；1篇選擇性報告結果，於第5面向評屬高風險，整體文獻屬於中等品質。茲將個別及整體文獻偏差風險評估彙整如圖2所示。

圖2

納入文獻偏差風險評估

<u>Unique ID</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Chen 2011	!	!	+	+	!	!	+
Chen 2015	+	!	+	+	+	!	!
Fung 2018	+	!	+	+	-	-	-
Pakdaman 2015	-	!	!	+	+	-	
Zhang 2015	+	+	!	+	+	!	
Iwasaki 2004	+	+	+	+	+	+	
Sáez 2019	-	+	!	+	+	-	

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

(a) 個別文獻偏差風險評估



(b) 整體文獻偏差風險評估

四、統合結果

本研究納入8個RCT進行統合分析，合計實驗組514人、對照組577人，應用MMSE評量失智症患者介入成效，整體異質性檢定結果， $I^2=97\%$ ，選定隨機效果模式進行估計，合併效果量MD=2.09，95% CI: -0.58, 4.76，Z-test/p=0.12，實驗組與對照組尚未達到顯著差異水準；其統合分析森林圖如圖3 (a) 所示。

整體異質性檢定結果，呈現顯著差異，經以8個RCT不同介入方式、年齡及樣本數進行次群組分析，選定隨機效果模式進行估計，評量MMSE之介入成效，森林圖彙整如圖3 (b)-(d) 所示；其統合分析結果如下：

(一)介入方式

1. CM組(中醫藥膳/中藥)：合併效果量MD=2.37，95% CI: -2.22, 6.96，Z-test/p=0.31，實驗組與對照組沒有顯著差異。

2. AA組(穴位按摩合併芳香療法)：合併效果量MD=1.85，95% CI: -1.06, 4.75，Z-test/p=0.21，實驗組與對照組沒有顯著差異。

3. ME組(多元運動)：合併效果量MD=0.83，95% CI: 0.33, 1.33，Z-test/p=0.001，實驗組與對照組呈現顯著差異；亦即實驗組介入後的MMSE評分顯著高於對照組。

(二)年齡

1. ≥ 70 ：合併效果量MD=0.69，95% CI: 0.22, 1.15，Z-test/p=0.004，實驗組與對照組呈現顯著差異；亦即實驗組介入後的MMSE評分顯著高於對照組。

2. < 70 ：合併效果量MD=5.30，95% CI: -3.97, 14.56，Z-test/p=0.26，實驗組與對照組沒有顯著差異。

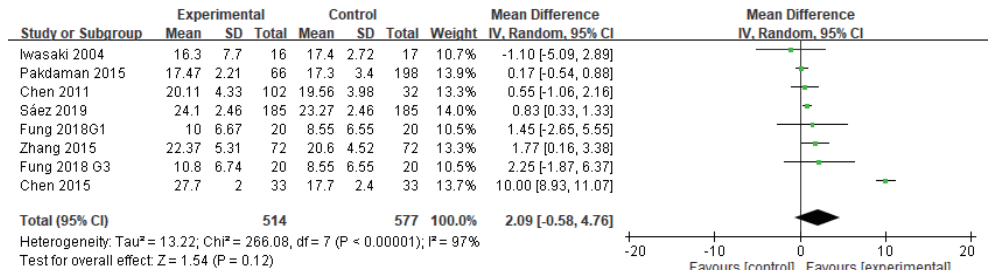
(三)樣本數

1. ≤ 100 ：合併效果量 MD=3.32，95% CI: -2.98, 9.62，Z-test/p=0.30，實驗組與對照組沒有顯著差異。

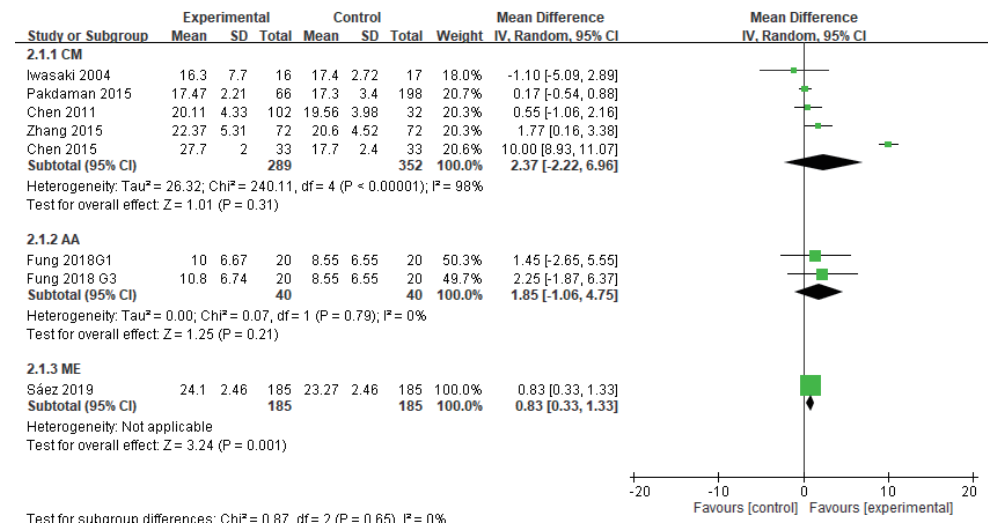
2. >100 ：合併效果量 MD=0.67，95% CI: 0.16, 1.19，Z-test/p=0.01，實驗組與對照組呈現顯著差異；亦即實驗組介入後的 MMSE 評分顯著高於對照組。

圖 3

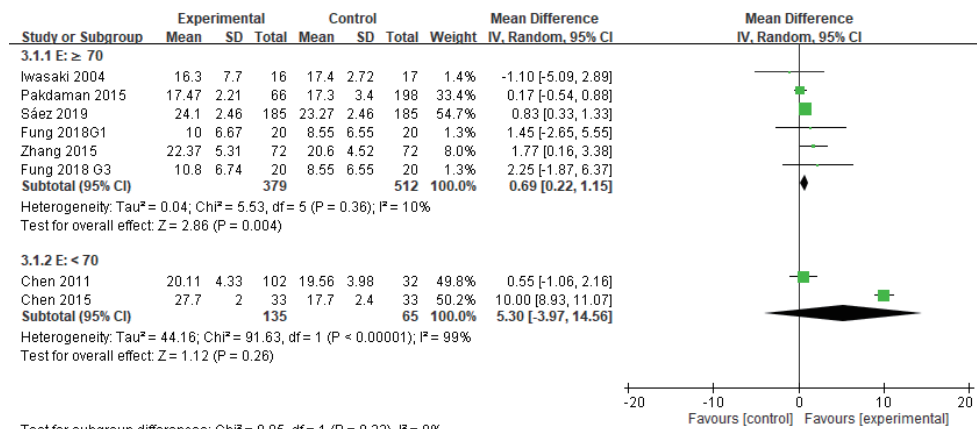
成效指標 MMSE 森林圖



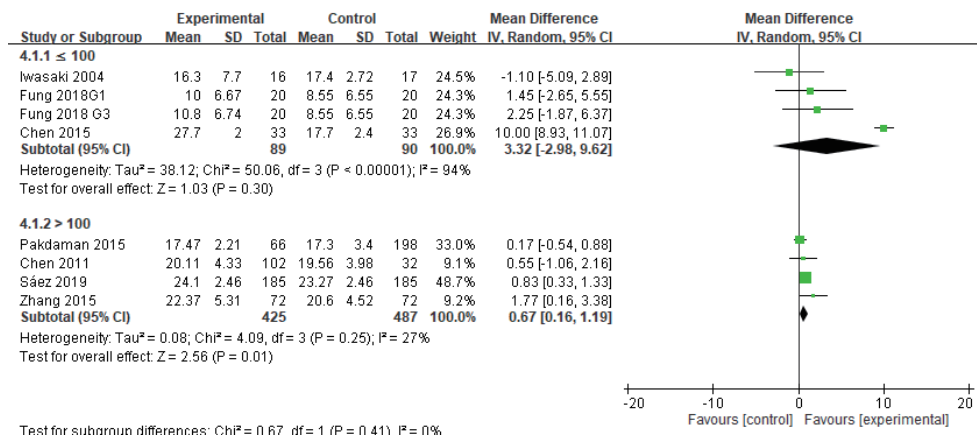
(a) 整體文獻成效指標 MMSE 森林圖



(b) 介入方式次群組成效指標 MMSE 森林圖



(c) 年齡次群組成效指標 MMSE 森林圖

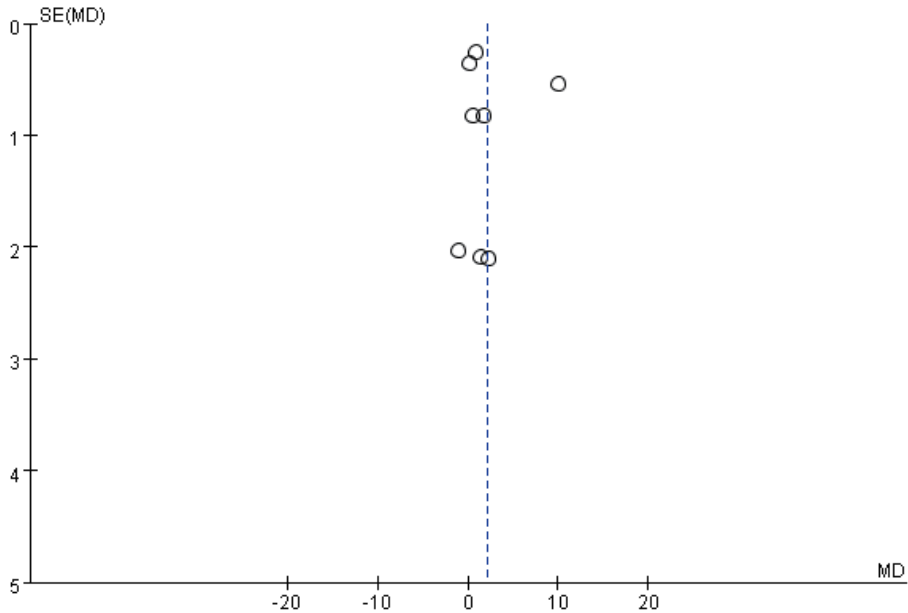


(d) 樣本數次群組成效指標 MMSE 森林圖

應用漏斗圖評估發表偏差結果，散布圖形大致近似對稱的倒置漏斗，表示可能沒有顯著偏差；其估計漏斗圖如圖4所示。

圖4

發表偏差評估漏斗圖



肆、討論

一、研究文獻

本研究納入質性綜整文獻8篇，各篇樣本數介於33-370人，失智等級介於輕度-重度，平均年齡介於67-88歲，差異甚大，不僅可能影響整體異質性，如果失智等級過於嚴重 (Yu, et al., 2012)，或是年齡偏高 (Soni, et al., 2014)，均有可能影響介入成效；樣本數未達常態分配 (Mascha & Vetter, 2018)，或是受試對象流失人數過多 (Higgins et al., 2022)，則有統合分析結果產生偏差之可能，諸如此類因素，都有可能導致效果量偏低或影響差異程度。

文獻品質經以RoB 2進行偏差風險評估結果，其中因非盲性或無資訊者，D1：2篇評屬高風險、1篇評屬不明/有疑慮；D2：4篇評屬不明/有疑慮；D3：3篇受試者流失率>5%評屬不明/有疑慮；D5：1篇選擇性報告評屬高風險，從而研究設計如果非屬隨機、盲性或是小樣本，甚至人為選擇性報告結果，均有可能評屬高風險偏差，嚴重影響文獻品質。

整體異質性檢定結果， $I^2=97\%$ ，呈現高度異質性 (Higgins, et al., 2003)，經進行敏感度分析，發現移除Chen等人 (2015) 文獻， I^2 即呈大幅下降趨勢，其中整體文獻：97→0%；介入方式/CM組：98→20%；樣本數/ ≤ 100 ：94→0%（年齡/ <70 ：原為99%，移除後只剩1篇，爰無 I^2 估計值）。經再檢視Chen等人 (2015) 文獻，其效果量MD=10.00，確實大幅高於其他研究文獻，而且95% CI: 8.93, 11.07，實驗組與對照組呈現顯著差異，可能係因實驗組受試者透過辨證論治，依其證型進行不同介入（陽氣虛組：參附注射液；陰氣虛組：參麥注射液），從而大幅提高介入成效，此係符合中醫理論之施治原則，爰予納入統合分析。

二、統合效果

本研究納入8個RCT進行統合分析，除就整體文獻進行統合分析外，並就不同介入方式、年齡及樣本數進行次群組分析，考量各個RCT之樣本數、失智等級及平均年齡差異甚大，且其 I^2 多呈較大數值，表示可能存在異質性 (Cordero & Dans, 2021)，因而均以隨機效果模式進行估計；其統合分析結果討論如下：

（一）整體文獻統合分析結果，95% CI: -0.58, 4.76，實驗組與對照組雖然未達顯著差異水準，惟其合併效果量MD=2.09，趨向有利實驗組，而且介入有其一定程度之成效，從而複合型輔助療法值得進一步探討。

（二）介入方式次群組分析結果，效果量MD依序為CM組：2.37 [-2.22, 6.96]、AA組：1.85 [-1.06, 4.75]、ME組：0.83 [0.33, 1.33]，CM組及AA組沒有顯著差異，ME組呈現顯著差異，三種介入之效果量

全部趨向有利實驗組，雖然次群組差異檢定結果沒有顯著差異(χ^2 值之 $p=0.65$)，惟因CM組效果量大於其他二組，從而可能著重中醫藥膳療法，同時參酌Chen等人(2015)研究設計，透過辨證論治(Yu, et al., 2012)，依證處方、用藥進行藥膳療法，較能提升介入成效。至於AA組及ME組部分，考量AA組樣本數偏少，ME組只有1個RCT，尚難論斷介入成效。

(三)年齡次群組分析結果，參考老年分群定義，以70歲為分界值(Schwartz, 2015)，效果量MD依序為 $<70: 5.30 [-3.97, 14.56]$ 、 $\geq 70: 0.69 [0.22, 1.15]$ ，雖然次群組差異檢定結果沒有顯著差異(χ^2 值之 $p=0.33$)，考量 <70 效果量大於 ≥ 70 ，從而推論非屬高齡之失智症患者，可能透過介入可以較大幅度改善症狀；年齡偏高患者，介入成效可能有限。

(四)樣本數次群組分析結果，效果量MD依序為 $\leq 100: 3.32 [-2.98, 9.62]$ 、 $> 100: 0.67 [0.16, 1.19]$ ， ≤ 100 效果量大於 > 100 ，可能包含效果量MD高達10.00之Chen等人(2015)文獻，惟其整體效果量未達顯著差異水準， > 100 則達顯著差異水準，而且 ≤ 100 信賴區間大幅大於 > 100 ，表示 ≤ 100 檢定結果較不可靠，從而RCT樣本數仍以具有類推性的常態分配樣本為宜，以期提升研究結果可靠程度及外在效度(Banzi, et al., 2016)。

三、研究限制

本研究礙於資源有限，檢索資料庫及文獻均有侷限性，不易取得大量高度品質文獻，從而限縮研究規模，系統性文獻回顧及統合分析僅予納入MMSE成效指標，其餘衡量指標未予納入分析，導致納入統合分析文獻較少，研究結果可能不夠完整，而且可能存在偏差風險，尤其研究結果之解釋，更應謹慎、斟酌，乃至應用漏斗圖評估發表偏差之RCT未達10個，其統計檢定力也有可能較低(Higgins et al., 2022; Sterne, et al., 2011)。另外，男女罹患失智症人數差異甚大，當應進行次群組分析，惟因受限樣本男女分組型態，無法明確劃分男女二群，爰未進行性別次群

組分析。

《刺絡針》委員會2020年發表失智症預防、介入及照護報告略以：失智症12個危險因子，包含教育程度低、高血壓、聽力障礙、吸菸、肥胖、憂鬱、身體活動不足、糖尿病、低度社交、過量飲酒、創傷性腦損傷及空氣污染，約佔全球導致失智症40% (Livingston et al., 2020)，相關問題值得探討，亦因礙於納入文獻有其侷限性，未能進行有無危險因子之次群組分析，難於進一步解釋或推論研究結果。

四、正念靜坐

已有研究結果顯示，結合認知行為療法、放鬆技巧、正念修習、芳香療法及穴位按摩等輔助療法，可以顯著減輕憂鬱、焦慮及壓力 (Tsang, et al., 2015)，也有探索有氧運動與正念修習對於老年人認知功能的協同作用之研究方案 (Salmoirago-Blotcher, et al., 2018)，相關研究顯示正念認知療法對於失智症患者的憂鬱症狀，可能是一種有用的介入措施 (Douglas, et al., 2022)，同時顯示正念可以減緩阿茲海默症患者認知障礙 (Quintana-Hernández, et al., 2016)，也能顯著改善失智症患者生活品質 (Churcher Clarke, et al., 2017)，從而結合正念靜坐 (mindfulness meditation) 之複合型輔助療法，對於失智症患者認知障礙及精神行為症狀之成效，值得進一步探討。

伍、結論

失智症患者可能著重中醫藥膳療法，同時透過辨證論治，依證處方、用藥，較能提升介入成效；非屬高齡之失智症患者，可能改善症狀幅度較大；未來可以規劃具有類推性的常態分配樣本，進行隨機、盲性對照試驗，進一步探討複合型輔助療法之成效，或是納入更多文獻進行統合分析，探討介入成效。

縮寫詞：AA=穴位按摩合併芳香療法，CI=信賴區間，CM=中醫藥膳/中藥，MA=統合分析，MD=平均差，ME=多元運動，MMSE=簡易智能檢查，RCT=隨機對照試驗，RoB=偏差風險，SR=系統性文獻回顧。

參考文獻

一、中文部分

- 邱銘章(主編)(2017)。失智症診療手冊(第三版)。衛生福利部。
- [Chiu, M.-J. (Ed.). (2017). *Handbook of diagnosis and treatment of dementia* (3rd ed.). Ministry of Health and Welfare.]
- 國家發展委員會(2022)。中華民國人口推估(2022年至2070年)。https://pop-proj.ndc.gov.tw/download.aspx?uid=70&pid=70
- [National Development Council. (2022). *Population projections for the R.O.C.: 2022-2070*. https://pop-proj.ndc.gov.tw/download.aspx?uid=70&pid=70]
- 衛生福利部(2022)。失智症防治照護政策綱領暨行動方案2.0。https://1966.gov.tw/LTC/cp-6572-69818-207.html
- [Ministry of Health and Welfare. (2022). *Dementia prevention and care policy and action plan 2.0*. https://1966.gov.tw/LTC/cp-6572-69818-207.html]
- 鄧振華、蘇勳璧(2002)。中醫藥膳療法於骨折應用之探討。中醫骨傷科醫學雜誌, 1, 30-32。https://doi.org/10.30098/JCOT.200212.0013
- [Deng, Z.-H., & Su, C.-P. (2002). Investigation on the application of Chinese medicine diet therapy in fractures. *Journal of Chinese Orthopaedics and Traumatology*, 1, 30-32. https://doi.org/10.30098/JCOT.200212.0013]

二、英文部分

- American College of Sports Medicine. (2013). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription* (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Abraha, I., Rimland, J. M., Trotta, F. M., Dell'Aquila, G., Cruz-Jentoft, A., Petrovic, M., Gudmundsson, A., Soiza, R., O'Mahony, D., Guaita, A., & Cherubini, A. (2017). Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open*, 7(3), e012759. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012759
- Banzi, R., Camaioni, P., Tettamanti, M., Berteletti, V., & Lucca, U. (2016). Older

- patients are still under-represented in clinical trials of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8, 32. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0201-2>
- Borges-Machado, F., Silva, N., Farinatti, P., Poton, R., Ribeiro, Ó., & Carvalho, J. (2021). Effectiveness of multicomponent exercise interventions in older adults with dementia: A meta-analysis. *The Gerontologist*, 61(8), e449-e462. <https://doi.org/10.1093/geront/gnaa091>
- Cloak, N., & Al Khalili, Y. (2022). *Behavioral and psychological symptoms in dementia*. StatPearls.
- Churcher Clarke, A., Chan, J. M. Y., Stott, J., Royan, L., & Spector, A. (2017). An adapted mindfulness intervention for people with dementia in care homes: Feasibility pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(12), e123-e131. <https://doi.org/10.1002/gps.4669>
- Cordero, C. P., & Dans, A. L. (2021). Key concepts in clinical epidemiology: Detecting and dealing with heterogeneity in meta-analyses. *Journal of Clinical Epidemiology*, 130, 149-151. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.045>
- Chen, L. P., Wang, F. W., Zuo, F., Jia, J. J., & Jiao, W. G. (2011). Clinical research on comprehensive treatment of senile vascular dementia. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 31(3), 178-181. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(11\)60036-8](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(11)60036-8)
- Chen, S., Yao, X., Liang, Y., Mei, W., Liu, X., & Zhang, C. (2015). Alzheimer's disease treated with combined therapy based on nourishing marrow and reinforcing Qi. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 35(3), 255-259. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(15\)30094-7](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(15)30094-7)
- Douglas, S., Stott, J., Spector, A., Brede, J., Hanratty, É., Charlesworth, G., Noone, D., Payne, J., Patel, M., & Aguirre, E. (2022). Mindfulness-based cognitive therapy for depression in people with dementia: A qualitative study on participant, carer and facilitator experiences. *Dementia (London, England)*, 21(2), 457-476. <https://doi.org/10.1177/14713012211046150>
- Fogaça, L. Z., Portella, C. F. S., Ghelman, R., Abdala, C. V. M., & Schweitzer, M. C. (2021). Mind-body therapies from traditional Chinese medicine: Evidence map.

- Frontiers in Public Health*, 9, 659075. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.659075>
- Fung, J. K. K., & Tsang, H. W. (2018). Management of behavioural and psychological symptoms of dementia by an aroma-massage with acupressure treatment protocol: A randomised clinical trial. *Journal of Clinical Nursing*, 27(9-10), 1812-1825. <https://doi.org/10.1111/jocn.14101>
- Gebhard, D., & Mess, F. (2022). Feasibility and effectiveness of a biography-based physical activity intervention in institutionalized people with dementia: Quantitative and qualitative results from a randomized controlled trial. *Journal of Aging and Physical Activity*, 30(2), 237-251. <https://doi.org/10.1123/japa.2020-0343>
- Gong, G., Qi, B., Liang, Y. T., Dong, T. T. X., Wang, H. Y., Tsim, K. W. K., & Zheng, Y. (2019). Danggui Buxue Tang, an ancient Chinese herbal decoction, protects β -amyloid-induced cell death in cultured cortical neurons. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2411-6>
- Ho Z. C. (1993). Principles of diet therapy in ancient Chinese medicine: 'Huang Di Nei Jing'. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2(2), 91-95. <https://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/2/2/91.pdf>
- Higgins J. P. T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2022). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (version 6.3). Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook>
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327(7414), 557-560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Harris, M. L., Titler, M. G., & Struble, L. M. (2020). Acupuncture and acupressure for dementia behavioral and psychological symptoms: A scoping review. *Western Journal of Nursing Research*, 42(10), 867-880. <https://doi.org/10.1177/0193945919890552>
- Iwasaki, K., Kobayashi, S., Chimura, Y., Taguchi, M., Inoue, K., Cho, S., Akiba, T., Arai, H., Cyong, J. C., & Sasaki, H. (2004). A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine "ba wei di huang wan" in the treatment of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*,

- 52(9), 1518-1521. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52415.x>
- Jahnke, R., Larkey, L., Rogers, C., Etnier, J., & Lin, F. (2010). A comprehensive review of health benefits of qigong and tai chi. *American Journal of Health Promotion: AJHP*, 24(6), e1-e25. <https://doi.org/10.4278/ajhp.081013-LIT-248>
- Kemppainen, L. M., Kemppainen, T. T., Reippainen, J. A., Salmenniemi, S. T., & Vuolanto, P. H. (2018). Use of complementary and alternative medicine in Europe: Health-related and sociodemographic determinants. *Scandinavian Journal of Public Health*, 46(4), 448-455. <https://doi.org/10.1177/1403494817733869>
- Kim, Y. J., Park, H., Park, J. H., Park, K. W., Lee, K., Kim, S., Chae, K., Park, M. H., Koh, S. H., & Na, H. R. (2020). Effects of multicomponent exercise on cognitive function in elderly Korean individuals. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 16(4), 612-623. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.4.612>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet (London, England)*, 396(10248), 413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Long, Y., Li, D., Yu, S., Shi, A., Deng, J., Wen, J., Li, X. Q., Ma, Y., Zhang, Y. L., Liu, S. Y., Wan, J. Y., Li, N., Yang, M., & Han, L. (2022). Medicine-food herb: *Angelica sinensis*, a potential therapeutic hope for Alzheimer's disease and related complications. *Food & Function*, 13(17), 8783-8803. <https://doi.org/10.1039/d2fo01287a>
- Li, W., Wang, Q., Du, S., Pu, Y., & Xu, G. (2020). Acupuncture for mild cognitive impairment in elderly people: Systematic review and meta-analyses. *Medicine*, 99(39), e22365. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022365>
- Li, S., Wu, Z., & Le, W. (2021). Traditional Chinese medicine for dementia. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 17(6), 1066-1071. <https://doi.org/10.1002/alz.12258>
- Mascha, E. J., & Vetter, T. R. (2018). Significance, errors, power, and sample size:

- The blocking and tackling of statistics. *Anesthesia and Analgesia*, 126(2), 691-698. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002741>
- Nguyen, Q. A., & Paton, C. (2008). The use of aromatherapy to treat behavioural problems in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(4), 337-346. <https://doi.org/10.1002/gps.1886>
- Pakdaman, H., Harandi, A. A., Hatamian, H., Tabatabae, M., Delavar Kasmaei, H., Ghassemi, A., Gharagozli, K., Ashrafi, F., Emami Naeini, P., Tavakolian, M., & Shahin, D. (2015). Effectiveness and safety of MLC601 in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: A multicenter, randomized controlled trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 5(1), 96-106. <https://doi.org/10.1159/000375295>
- Quintana-Hernández, D. J., Miró-Barrachina, M. T., Ibáñez-Fernández, I. J., Pino, A. S., Quintana-Montesdeoca, M. P., Rodríguez-de Vera, B., Morales-Casanova, D., Pérez-Vieitez, M.delC., Rodríguez-García, J., & Bravo-Caraduje, N. (2016). Mindfulness in the maintenance of cognitive capacities in Alzheimer's disease: A randomized clinical trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(1), 217-232. <https://doi.org/10.3233/JAD-143009>
- Russell, E. R., Lyall, D. M., & Stewart, W. (2023). HEalth And Dementia outcomes following Traumatic Brain Injury (HEAD-TBI): Protocol for a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 13(7), e073726. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073726>
- Robertson, D. A., Savva, G. M., & Kenny, R. A. (2013). Frailty and cognitive impairment—A review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 12(4), 840-851. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.06.004>
- Schwartz J. B. (2015). Primary prevention: Do the very elderly require a different approach?. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 25(3), 228-239. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.10.010>
- Salmoirago-Blotcher, E., DeCosta, J., Harris, K., Breault, C., Dunsiger, S., Santos, C., & Snyder, P. (2018). Exploring synergistic effects of aerobic exercise and mindfulness training on cognitive function in older adults: Protocol for a pilot randomized controlled trial. *Medicine*, 97(21), e10626. <https://doi.org/10.1097/>

MD.0000000000010626

- Smith, M. J., & Logan, A. C. (2002). Naturopathy. *The Medical Clinics of North America*, 86(1), 173-184. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(03\)00079-8](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(03)00079-8)
- Sáez de Asteasu, M. L., Martínez-Velilla, N., Zambom-Ferraresi, F., Casas-Herrero, Á., Cadore, E. L., Galbete, A., & Izquierdo, M. (2019). Assessing the impact of physical exercise on cognitive function in older medical patients during acute hospitalization: Secondary analysis of a randomized trial. *PLoS Medicine*, 16(7), e1002852. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002852>
- Soni, M., Rahardjo, T. B., Soekardi, R., Sulistyowati, Y., Lestariningsih, Yesufu-Udechuku, A., Irsan, A., & Hogervorst, E. (2014). Phytoestrogens and cognitive function: A review. *Maturitas*, 77(3), 209-220. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.12.010>
- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- Sterne, J. A. C., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., Carpenter, J., Rücker, G., Harbord, R. M., Schmid, C. H., Tetzlaff, J., Deeks, J. J., Peters, J., Macaskill, P., Schwarzer, G., Duval, S., Altman, D. G., Moher, D., & Higgins, J. P. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, d4002. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>
- Sterne, J. A. C., Savovi, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>
- Tsang, H. W., Cheung, W. M., Chan, A. H., Fung, K. M., Leung, A. Y., & Au, D. W. (2015). A pilot evaluation on a stress management programme using a combined

- approach of cognitive behavioural therapy (CBT) and complementary and alternative medicine (CAM) for elementary school teachers. *Stress and Health*, 31(1), 35-43. <https://doi.org/10.1002/smi.2522>
- Venegas-Sanabria, L. C., Caverro-Redondo, I., Martínez-Vizcaino, V., Cano-Gutierrez, C. A., & Álvarez-Bueno, C. (2022). Effect of multicomponent exercise in cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 22(1), 617. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03302-1>
- Yang, M. H., Lin, L. C., Wu, S. C., Chiu, J. H., Wang, P. N., & Lin, J. G. (2015). Comparison of the efficacy of aroma-acupressure and aromatherapy for the treatment of dementia-associated agitation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15, 93. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0612-9>
- Yu, L., Lin, S. M., Zhou, R. Q., Tang, W. J., Huang, P. X., Dong, Y., Wang, J., Yu, Z. H., Chen, J. L., Wei, L., Xing, S. L., Cao, H. J., & Zhao, H. B. (2012). Chinese herbal medicine for patients with mild to moderate Alzheimer disease based on syndrome differentiation: A randomized controlled trial. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 10(7), 766-776. <https://doi.org/10.3736/jcim20120707>
- Yang, W. T., Zheng, X. W., Chen, S., Shan, C. S., Xu, Q. Q., Zhu, J. Z., Bao, X. Y., Lin, Y., Zheng, G. Q., & Wang, Y. (2017). Chinese herbal medicine for Alzheimer's disease: Clinical evidence and possible mechanism of neurogenesis. *Biochemical Pharmacology*, 141, 143-155. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.07.002>
- Zhang, Y., Lin, C., Zhang, L., Cui, Y., Gu, Y., Guo, J., Wu, D., Li, Q., & Song, W. (2015). Cognitive improvement during treatment for mild Alzheimer's disease with a Chinese herbal formula: A randomized controlled trial. *PloS One*, 10(6), e0130353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130353>

Complementary Medicine for Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis

Chue-Ming Shih* Ming-Jie Wang**

Abstract

There are still no effective therapies for dementia. Therefore, this study focuses on complementary and alternative medicine, investigating the effect of complementary medicine. Four databases/platforms were searched for studies before March 1, 2022, applying Medical Subject Headings/keywords. The results were screened according to the inclusion criteria. A qualitative synthesis, risk of bias assessment (using the Cochrane RoB 2 tool), and meta-analysis (using the RevMan 5.4.1 software) were performed, and publication bias was assessed with a funnel plot. This study included 8 randomized controlled trials with 1,091 subjects. The mini-mental status examination was used to evaluate the intervention effect of dementia patients. The mean difference/95% confidence interval of overall studies was 2.09 [-0.58, 4.76]. Meanwhile, subgroup analyses such as intervention method, age and sample size were performed. The effects of each group tended to be favorable to the experimental group. Dementia patients may focus on Chinese medicine diet therapy. The treatment based on pattern identification, pattern-based prescription and medication can improve the effectiveness of intervention. Those who are not elderly patients that may improve their symptoms by a greater margin. In the future, a sample of normal distribution with generalizability can be planned.

* Director, & Asso. Prof, Graduate Institute of Religious Studies, Nanhua University; Director, Center for Education of Mindfulness Meditation, Nanhua University

** Master, Graduate Institute of Religious Studies, Nanhua University (Corresponding author), E-mail: wmjhhee@gmail.com

A randomized, blinded controlled trial will be performed to investigate the efficacy of composite complementary medicine, or more studies will be included for meta-analysis to investigate the effectiveness of intervention.

Key Words: Chinese medicine diet, dementia, aroma-acupressure, multicomponent exercise