

## 地黄饮加减治疗血管性痴呆肾虚痰瘀证的临床疗效评价

刁喆园, 王峰\*, 周生花, 张文涛, 韩小磊

(河南省中医院, 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

**[摘要]** 目的:观察地黄饮加减治疗血管性痴呆肾虚痰瘀证的疗效及对外周血磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路相关蛋白[PI3K,微管相关蛋白1轻链3(LC3) II/LC3 I, Akt,磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)]的影响。方法:100例患者随机分为对照组和观察组,每组各50例。对照组口服多奈哌齐,观察组在对照组治疗基础上口服地黄饮加减,连续治疗30 d。比较两组主要疗效指标[简易精神状态评估量表(MMSE),痴呆程度分级量表(CDR),日常生活功能量表(ADL),中医证候积分]。检测脑血流动力学[双侧大脑中动脉(MCA),基底动脉(BA),前动脉(ACA),后动脉(PCA)]速度,血清炎症因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6(IL-6),血浆转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),C反应蛋白(CRP)],氧化应激指标[丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),同型半胱氨酸(Hcy)],外周血PI3K/Akt信号通路相关蛋白(PI3K, LC3 II/LC3 I, Akt, p-Akt)的水平,比较两组疗效及不良反应。结果:观察组总有效率95.9%,高于对照组的72.3%( $\chi^2=5.673$ ,  $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,观察组MMSE, AD, SOD, GSH-Px, TGF- $\beta$ , PI3K, Akt, p-Akt升高( $P<0.05$ ), MCA, BA, ACA, PCA加快( $P<0.05$ ), CDR, 中医证候积分, MDA, Hcy, TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, LC II/LC I降低( $P<0.05$ )。两组不良反应发生率差异无统计学意义。结论:地黄饮加减可明显改善血管性痴呆肾虚痰瘀证患者的临床症状,其作用机制可能与调节外周血PI3K/Akt信号通路有关。

**[关键词]** 地黄饮加减; 血管性痴呆; 肾虚痰瘀证; 磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路

**[中图分类号]** R22; R242; R2-031; R287; R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)13-0065-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211393

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20210514.1715.005.html>

**[网络出版日期]** 2021-5-17 8:59

### Clinical Efficacy of Modified Dihuangyin on Vascular Dementia Due to Kidney Empty Phlegm and Blood Stasis Syndrome

DIAO Zhe-yuan, WANG Feng\*, ZHOU Sheng-hua, ZHANG Wen-tao, HAN Xiao-lei

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of modified Dihuangyin on vascular dementia due to kidney empty phlegm and blood stasis syndrome, and its effect on phosphoinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway [PI3K, microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) II/LC3 I, Akt, phosphorylated protein kinase B (p-Akt)] in peripheral blood. **Method:** Totally 100 cases were randomly divided into control group (50 cases) and observation group (50 cases), and were given donepezil, modified Dihuangyin combined with donepezil for 30 d, respectively. The main efficacy indicators [mini-mental state examination (MMSE), clinical dementia rating (CDR), activity of daily living scale (ADL), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome] were compared in two groups. The cerebral blood flow dynamics [middle cerebral artery (MCA), basilar artery (BA), anterior cerebral artery (ACA), posterior cerebral artery (PCA)] speed,

**[收稿日期]** 20210207(018)

**[基金项目]** 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教发[2018]134号)

**[第一作者]** 刁喆园, 硕士, 主治医师, 从事中医脑病研究, E-mail: li666sunup@163.com

**[通信作者]** \*王峰, 博士, 副主任医师, 从事中医脑病研究, Tel: 0371-60905743, E-mail: doctor777zy@163.com

serum inflammatory factors [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), C-reactive protein (CRP)], oxidative stress indicators [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), homocysteine (Hcy)], peripheral blood PI3K/Akt signaling pathway (PI3K, LC3 II/LC3 I, Akt, p-Akt) were tested. The efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. **Result:** The total effective rate was 95.9% in observation group was higher than that 72.3% in control group ( $\chi^2=5.673, P<0.05$ ). Compared with the control group after treatment, the MMSE, ADL, SOD, GSH-Px, TGF- $\beta$ , PI3K, Akt and p-Akt in the observation group were increased ( $P<0.05$ ), CDR, MCA, BA, ACA and PCA were increased ( $P<0.05$ ), and the TCM syndromes, MDA, Hcy, TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, LC3 II/LC3 I were decreased ( $P<0.05$ ). There was no significant difference incidence of adverse reactions between two groups. **Conclusion:** Modified Dihuangyin can significantly improve the clinical symptoms of patients with vascular dementia due to kidney empty phlegm and blood stasis syndrome, and the mechanism of action may be related to PI3K/Akt signaling pathway in peripheral blood.

[Key words] modified Dihuangyin; vascular dementia; kidney empty phlegm and blood stasis syndrome; phosphoinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway

血管性痴呆(VaD)是由于脑血管疾病引起的认知功能障碍综合征,为仅次于阿尔茨海默病的第2大痴呆,占痴呆的10%~20%<sup>[1-2]</sup>。据2018年流行病学调查显示<sup>[3]</sup>,全球VaD患者约有5 000万,已发展为公共的卫生问题,随着全球的老龄化,预计2050年将增加至1亿。VaD主要临床表现为智能、记忆、认知、言语、行为、情感等障碍,严重影响患者日常生活<sup>[4]</sup>。目前尚无根治VaD的特效药物,西医主要采用胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐),脑血管扩张剂,神经肽,抗氧化剂,谷氨酸受体拮抗剂,钙离子通道拮抗剂等治疗<sup>[5]</sup>。但由于其病因的多样性,西医目前仅限于对症治疗,尚无特效疗法,不良反应多。VaD归属中医“痴呆”“健忘”“呆气”等范畴<sup>[6]</sup>。肾虚痰瘀证为其常见的证型之一,其为本虚标实证,以肾精亏虚为本,以痰浊、瘀血为标。肾精亏虚,痰瘀互结,胶结凝聚,阻滞脑窍,扰乱心志,神机失养,导致“痴呆”。中药通过多靶点作用,对VaD的治疗具有一定的优势<sup>[7]</sup>。通过中西医结合,提高VaD患者认知能力和生活质量,是目前临床研究的热点。陈萍等<sup>[8]</sup>采用天麻钩藤饮联合阿托伐他汀钙治疗VaD总有效率达92.68%(38/41),患者血清致炎因子水平明显降低,氧化应激及血液流变学指标明显改善。陈欣欣等<sup>[9]</sup>通过Meta分析显示在西药治疗基础上给予复方丹参注射液可明显提高VaD患者的认知功能和日常生活能力,患者血清白细胞介素-6(IL-6)及C反应蛋白(CRP)水平明显降低,不良反应程度轻微且发生率低。

本研究采用地黄饮加减(出自宋代太医院的《圣济总录》)治疗VaD肾虚痰瘀证,取得了满意的

临床疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究经河南省中医院医学伦理委员会批准(HNZYEFY201901001-03)。选取2019年1月至2020年11月在河南省中医院就诊的VaD肾虚痰瘀证患者。作为临床验证性研究,本次试验采用非劣性试验设计,应用PASS 23.0软件对两组独立样本进行模型估算。两组样本数为各45例,考虑脱落病例10%,每组需50例。将符合纳入标准的100例患者,运用SPSS软件根据区组随机化设计方法随机分为对照组和观察组,各50例。样本量的计算参照文献[10],公式为 $n=\psi^2(\sum s_i^2/K)[\sum(\bar{x}_i-\bar{x})^2/(K-1)]$ ,公式中 $\bar{x}=\sum \bar{x}_i/K$ 。K代表样本量, $\bar{x}_i$ 和 $s_i$ 分别代表第*i*个样本的均数和标准差。对照组男24例,女26例;年龄50~69岁,平均(65.1±3.7)岁;病程3.7~23.6个月,平均(11.9±1.7)个月;痴呆程度,轻度32例,中度18例;文化程度,文盲9例,小学27例,中学及以上14例;合并疾病,高血压18例,冠心病13例,糖尿病19例,高脂血症15例。观察组男23例,女27例;年龄51~70岁,平均(66.1±3.4)岁;病程3.9~24.8月,平均(12.1±1.8)个月;痴呆程度,轻度31例,中度19例;文化程度,文盲7例,小学25例,中学及以上18例;合并疾病,高血压19例,冠心病者14例,糖尿病16例,高脂血症13例。研究期间对照组脱落3例(2例依从性差,1例资料不全),观察组脱落1例(依从性差)。两组一般资料相比,差异无统计意义,具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照《适用于中国人群的血

管性痴呆筛查和诊断框架》<sup>[11]</sup>,符合痴呆的诊断标准。急性发病,痴呆发病与脑血管具有相关性,且脑血管发病呈波动样或阶梯样。

**1.2.2 中医辨证标准** 肾虚痰瘀证辨证参照《中医内科学》<sup>[12]</sup>,主证为智能减退、遗忘、腰酸腿软、口多黏涎、烦躁易怒;次证为鼻鼾痰鸣、表情淡漠、耳鸣、盗汗、头昏重、体胖臃肿、性功能减退;舌脉象为舌暗淡有瘀点、脉细弱。具备全部主证及3项次证,结合舌脉象即可诊断。

**1.3 纳入标准** ①符合上述西医诊断及中医辨证标准;②年龄50~70岁,发病时间超过3个月;③简易精神状态评估量表(MMSE)评分10~23分;④痴呆程度为轻、中度;⑤近3个月内未给予其他抗痴呆的药物;⑥患者及家属同意并签署知情同意书。

**1.4 排除及脱落标准** 排除标准为①合并严重心、肝、肾功能不全及重度精神抑郁患者;②合并混合痴呆、帕金森病、癫痫、蛛网膜下腔出血、脑外伤患者;③过敏体质患者。脱落标准为资料不全、依从性差、出现严重不良反应患者。

### 1.5 治疗方法

**1.5.1 对照组** 口服盐酸多奈哌齐片(陕西方舟制药有限公司,国药准字H20030583),每次5 mg,每日1次。连续治疗30 d。

**1.5.2 观察组** 在对照组治疗基础上口服地黄饮加减。熟地黄(批号20181105),山茱萸(批号20181019),附子(批号20180914),肉桂(批号20181109),肉苁蓉(批号20180903),巴戟天(批号20181004),石斛(批号20180915),茯苓(批号20181117),五味子(批号20180903)各30 g,郁金、远志、白芍、石菖蒲各15 g。上述中药来自河南弘景中药饮片有限公司,由河南省中医院赵旭主任药师鉴定,由河南省中医院制剂室采用KT316型全自动煎药包装一体机(石家庄仁安机械设备科技有限公司)统一煎制,取400 mL。每次200 mL,每日2次。连续治疗30 d。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** ①MMSE<sup>[13]</sup>,包括回忆力、语言能力、记忆力、定向力、计算力与注意力,分值0~30分,得分越高,表示症状越轻。②痴呆程度分级量表(CDR)<sup>[14]</sup>,包括定向力、解决问题能力、社会交往能力、家庭生活能力、独立生活能力,得分越低,表示症状越轻。③日常生活功能量表(ADL)<sup>[15]</sup>,包括行走、穿衣、洗衣、洗澡、梳头刷牙、吃饭、做家务、购物、大小便等,分值0~100分,得分

越高,表示症状越轻。④中医证候积分<sup>[12]</sup>,主证(智能减退、遗忘、腰酸腿软、口多黏涎、烦躁易怒),根据无、轻、重分别计0,2,4分,次证(鼻鼾痰鸣、表情淡漠、耳鸣、盗汗、头昏重、体胖臃肿、性功能减退),根据无、轻、重分别计0,1,2分。

**1.6.2 实验室指标** ①脑血流动力学,采用BF-500型经颅多普勒仪(北京中西华大科技有限公司)检测双侧大脑中动脉(MCA),基底动脉(BA),前动脉(ACA),后动脉(PCA)的血流速度。②炎症因子,采用酶联免疫吸附测定法检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),IL-6,血浆转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),试剂盒由深圳芬德生物技术有限公司生产,批号分别为20180911,20181107,20180924;采用散射比浊法检测血清C反应蛋白(CRP),试剂盒由德国Dade Behring Marburg GmbH公司生产,批号为20180927。③氧化应激指标,采用硫代巴比妥酸法检测血浆中丙二醛(MDA),试剂盒由上海广锐生物科技有限公司生产,批号为20180607;采用分光光度法检测超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),试剂盒由北京百奥莱博科技有限公司生产,批号分别为20181025,20180918;采用Noble T7型化学发光免疫分析仪(无锡杰博仪器科技有限公司)检测同型半胱氨酸(Hcy)的水平。④参照文献<sup>[16]</sup>,采用分光光度法检测外周血磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路相关蛋白[PI3K,微管相关蛋白1轻链3(LC3)II/LC3 I, Akt,磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)]的水平,试剂盒由北京百奥莱博科技有限公司生产,批号分别为20180509,20181019,20180721,20180926。

**1.6.3 安全性** 治疗前后分别检测血常规,心、肝、肾功能。观察治疗期间出现的不良反应/不良事件。

**1.7 疗效判定** 参照《中国痴呆诊疗指南》<sup>[17]</sup>相关标准进行疗效判定。显效:认知能力和行为障碍明显改善,日常生活能够自理,MMSE疗效指数 $\geq 20\%$ 。有效:认知能力和(或)行为障碍改善,日常生活基本能够自理;12% $\leq$ MMSE疗效指数 $< 20\%$ 。无效:未达到有效标准。MMSE疗效指数=(治疗后MMSE积分-治疗前MMSE积分)/治疗前MMSE积分 $\times 100\%$ 。

**1.8 统计学方法** 研究采用SPSS 23.0软件进行数据处理,计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 $t$ 检验,组间比较采用独立样本 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 观察组总有效率95.9%,明显高于对照组72.3%( $\chi^2=5.673, P<0.05$ )。见表1。

**2.2 两组患者主要疗效指标比较** 研究结果显示,与本组治疗前比较,两组患者MMSE,ADL积分明显升高,CDR,中医证候积分明显降低( $P<0.05$ );治

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照	47	11(23.4)	23(48.9)	13(27.7)	34(72.3)
观察	49	29(59.2)	18(36.7)	2(4.1)	47(95.9)

疗后与对照组比较,观察组MMSE,ADL积分明显升高( $P<0.05$ ),CDR,中医证候积分明显降低( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组患者主要疗效指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of main efficacy indicators between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	例数	MMSE	CDR	ADL	中医证候积分
对照	治疗前	47	14.32±3.61	1.53±0.46	31.73±5.46	21.38±4.82
	治疗后	47	20.47±4.16 <sup>1)</sup>	1.14±0.38 <sup>1)</sup>	42.61±6.72 <sup>1)</sup>	17.43±3.69 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	49	14.93±3.57	1.51±0.42	30.96±5.39	21.62±4.71
	治疗后	49	25.15±4.62 <sup>1,2)</sup>	0.82±0.31 <sup>1,2)</sup>	67.32±7.15 <sup>1,2)</sup>	5.82±3.81 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P<0.05$ (表3~6同)。

**2.3 两组患者脑血流动力学比较** 与本组治疗前比较,两组患者MCA,BA,ACA,PCA流速明显加

快( $P<0.05$ );治疗后与对照组比较,观察组MCA,BA,ACA,PCA流速明显加快( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组患者脑血流动力学比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of cerebral hemodynamic between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	例数	MCA	BA	ACA	PCA
对照	治疗前	47	36.52±5.69	25.72±3.72	32.57±4.85	26.14±3.81
	治疗后	47	44.62±6.84 <sup>1)</sup>	31.69±3.86 <sup>1)</sup>	37.64±5.16 <sup>1)</sup>	30.63±3.92 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	49	37.01±5.83	25.16±3.81	31.97±4.87	25.70±3.87
	治疗后	49	51.64±7.73 <sup>1,2)</sup>	36.72±4.91 <sup>1,2)</sup>	42.48±5.37 <sup>1,2)</sup>	35.72±4.05 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组患者血清炎症因子比较** 与本组治疗前比较,两组TNF- $\alpha$ ,IL-6,CRP水平明显降低( $P<0.05$ ),TGF- $\beta$ 水平明显升高( $P<0.05$ );治疗后与

对照组比较,观察组TNF- $\alpha$ ,IL-6,CRP水平明显降低( $P<0.05$ ),TGF- $\beta$ 水平明显升高( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组患者血清炎症因子比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of serum inflammatory factors between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	例数	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	CRP/mg·L <sup>-1</sup>	TGF- $\beta$ / $\mu$ g·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	47	167.82±8.63	50.38±5.72	7.91±1.94	21.74±3.68
	治疗后	47	130.69±7.41 <sup>1)</sup>	27.91±4.63 <sup>1)</sup>	5.73±1.16 <sup>1)</sup>	26.84±3.76 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	49	165.91±8.57	49.74±5.69	7.84±1.87	22.74±3.54
	治疗后	49	105.48±6.42 <sup>1,2)</sup>	16.53±3.71 <sup>1,2)</sup>	2.64±0.76 <sup>1,2)</sup>	31.65±3.92 <sup>1,2)</sup>

**2.5 两组患者氧化应激指标比较** 与本组治疗前比较,两组MDA,Hcy水平明显降低( $P<0.05$ ),SOD,GSH-Px水平明显升高( $P<0.05$ );治疗后与对照组比较,观察组MDA,Hcy水平明显降低( $P<0.05$ ),SOD,GSH-Px水平明显升高( $P<0.05$ )。见表5。

**2.6 两组患者外周血PI3K/Akt信号通路蛋白比较** 与本组治疗前比较,观察组PI3K,Akt,p-Akt水平明显升高( $P<0.05$ ),LC3 II/LC3 I水平明显降低,对照组LC3 II/LC3 I水平明显降低( $P<0.05$ );治疗后与对照组比较,观察组PI3K,Akt,p-Akt水平明显升高,LC3 II/LC3 I水平明显降低( $P<0.05$ )。见表6。

表 5 两组患者氧化应激指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of oxidative stress index between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	MDA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	SOD/ $\mu\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	Hcy/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	GSH-Px /U $\cdot\text{mL}^{-1}$
对照	治疗前	47	8.91 $\pm$ 1.53	74.69 $\pm$ 8.42	52.68 $\pm$ 5.62	59.84 $\pm$ 6.35
	治疗后	47	7.36 $\pm$ 1.45 <sup>1)</sup>	90.62 $\pm$ 8.93 <sup>1)</sup>	41.48 $\pm$ 4.36 <sup>1)</sup>	65.93 $\pm$ 7.14 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	49	9.04 $\pm$ 1.47	72.84 $\pm$ 8.31	51.38 $\pm$ 5.38	60.37 $\pm$ 6.62
	治疗后	49	6.13 $\pm$ 1.32 <sup>1)2)</sup>	113.95 $\pm$ 9.62 <sup>1)2)</sup>	30.63 $\pm$ 3.62 <sup>1)2)</sup>	70.64 $\pm$ 7.85 <sup>1)2)</sup>

表 6 两组患者外周血 PI3K/Akt 信号通路比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of serum inflammatory factors between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	PI3K	LC3 II/LC3 I	Akt	p-Akt
对照	治疗前	47	1.34 $\pm$ 0.42	0.47 $\pm$ 0.06	0.91 $\pm$ 0.13	0.83 $\pm$ 0.15
	治疗后	47	1.37 $\pm$ 0.51	0.32 $\pm$ 0.04 <sup>1)</sup>	0.90 $\pm$ 0.11	0.85 $\pm$ 0.18
观察	治疗前	49	1.29 $\pm$ 0.45	0.49 $\pm$ 0.07	0.89 $\pm$ 0.12	0.82 $\pm$ 0.17
	治疗后	49	1.71 $\pm$ 0.63 <sup>1,2)</sup>	0.18 $\pm$ 0.02 <sup>1,2)</sup>	1.27 $\pm$ 0.15 <sup>1,2)</sup>	1.35 $\pm$ 0.18 <sup>1,2)</sup>

2.7 安全性 研究期间所有患者未见血尿常规,心、肝、肾功能明显异常改变。观察组不良反应发

生率为 61.2%(30/49),对照组为 61.7%(29/47),两组差异无统计学意义。不良反应见表 7。

表 7 两组患者不良反应比较

Table 7 Comparison of diverse reaction between two groups

组别	例数	腹泻	肌肉痉挛	疲劳乏力	恶心呕吐	失眠	皮疹	尿失禁	总不良反应
对照	47	13(27.7)	7(14.9)	3(6.4)	2(4.3)	2(4.3)	1(2.1)	1(2.1)	29(61.7)
观察	49	15(30.6)	6(12.2)	2(4.1)	3(6.1)	3(6.1)	1(2.0)	0(0.0)	30(61.2) <sup>1)</sup>

### 3 讨论

VaD 病因尚未完全清楚,一般认为包括<sup>[18-19]</sup>①脑血管病变,如脑出血、脑梗死、脑静脉病变等引起脑局部供血不足,脑组织缺血、缺氧,引起脑功能衰退。②危险因素,包括心脏病、高血压、高血脂、高血糖、高龄、动脉硬化、吸烟等。中医药治疗 VaD 经历了长期的临床实践。《内经精义》:“年老肾精虚衰,髓源亏乏,使髓海不充,则神明不清而成呆病矣。”肾藏精生髓,脑为髓海,髓上充于脑,维持脑的正常功能。人至年老,正气渐衰,肾精亏虚,充脑乏源,脑髓充养不足,导致脑功能失常,出现智力下降,思维迟缓,记忆力减退,反应迟钝,日久化为“痴呆”。《石室秘录》:“痰势最盛,呆气最深。”肾脏亏虚,蒸腾无力,清浊不分,凝集化痰,痰浊内生,引起髓海凝浊,痰积日久,脑失所养,蒙蔽神明,阻遏气机,扰乱神志,“痴呆”则生。《血证论》:“凡心有瘀血,亦令健忘……浊蔽而不明矣。”瘀血内生,阻于脑络,血脉无力充盈脑府,脑窍空虚,髓海失养,形成“痴呆”。

地黄饮由熟地黄、山茱萸、附子、肉桂、肉苁蓉、

巴戟天、麦冬、石斛、茯苓、五味子、远志、石菖蒲组成,功效滋阴助阳、化痰开窍。方中熟地黄、山茱萸滋养肾阴,附子、肉桂、肉苁蓉、巴戟天温补肾阳。石斛养阴生津、清退虚火。远志、石菖蒲开窍化痰、安神益智、活血通络。茯苓健脾利水以助痰化。五味子养阴固精、收敛耗散真气。肝主藏血,肝肾同源,肝血足,助肾化精,髓海得充;肝主疏泄,调畅气机,调畅情志,气行则血行,血行则瘀去痰化,清窍得聪,情志愉悦,神明复灵。去麦冬,加郁金归肝经,疏肝解郁、利气化痰、清心凉血。加白芍味酸入肝,柔肝止痛,补血敛阴。诸药共用补肾益髓、开窍化痰、活血通络、行气疏肝,阴阳并补,水火相济,标本同治。张尚鑫等<sup>[20]</sup>研究显示加味地黄饮可降低脑小血管病认知障碍患者血清促炎因子,改善其认知功能。

脑组织损伤导致神经元被激活,释放 TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP 等炎性因子,炎性因子诱发一系列炎性连锁反应,加重脑组织损伤。TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP 为多肽类促炎因子,被称为 VaD 的生物学标志物,是机体炎性与免疫调节的重要指标,可通过多途径参与

脑组织的损伤<sup>[21]</sup>。黄忠等<sup>[22]</sup>研究表明血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 参与调节痴呆的发病及病情进展,降低其含量对痴呆的预防、治疗具有重要作用。TGF- $\beta$  为机体重要的抗炎因子,可抑制脑细胞凋亡,缓解脑组织缺血状态,促进神经元恢复,为反映 VaD 患者炎性状态的重要指标<sup>[23]</sup>。脑组织缺血状态下,可分泌大量的氧自由基,引起脂质过氧化,释放 MDA,MDA 与磷脂蛋白结合,生成脂褐斑,导致脑损伤,影响患者认知功能<sup>[24]</sup>。Hcy 为诱发脑血管的危险因素,与痴呆的严重程度程正相关。机体内拥有完善的氧化应激体系,可不断清除体内分泌的氧自由基,其中 SOD、GSH-Px 作为机体重要的氧自由基清除剂,反映人体清除氧自由基的能力,维持人体氧化应激的动态平衡<sup>[25]</sup>。PI3K/Akt 信号通路与 VaD 的发病及病情进展密切相关,通过调节 PI3K/Akt 信号通路可改善脑组织局部血液循环,保护脑神经功能,提高大鼠的记忆与学习能力。PI3K 为胞内磷脂酰肌醇激酶,可调节细胞的增殖与凋亡<sup>[26]</sup>。Akt 为机体的特异性蛋白激酶,其磷酸化后生成 p-Akt,聚集到质膜表面,参与细胞转录调节,维持细胞存活,保护神经系统。双层膜包裹蛋白质等降解物与溶酶体结合形成自噬溶酶体,调节多种酶的活性,维持细胞功能及更新,调节机体代谢,其中 LC3 为常用的自噬体标记物,当细胞出现自噬,LC3 I 与磷脂酰乙醇胺结合,黏附于自噬溶酶体表皮,形成 LC3 II。通过 LC3 II/LC3 I 可推断自体吞噬的能力<sup>[27]</sup>。

本研究采用国际公认的 MMSE、CDR、ADL 量表评价患者精神状态、痴呆程度、日常生活功能,治疗后观察组患者症状明显改善,提示地黄饮加减可有效改善 VaD 肾虚痰瘀证患者的记忆力、定向力、注意力、语言能力、社交能力、日常生活能力。VaD 是由于脑组织血管病变,脑部血液动力学减慢,脑组织缺血缺氧导致的脑损伤,脑血流动力学速度为评价 VaD 患者疾病严重程度的客观指标<sup>[28]</sup>。观察组治疗后患者 MCA、BA、ACA、PCA 水平明显加快,提示地黄饮加减可改善 VaD 肾虚痰瘀证患者脑部血流动力学速度,缓解脑部缺血、缺氧状态。观察组治疗后患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 降低,TGF- $\beta$  升高,提示地黄饮加减可能具有促进炎性因子吸收,抑制炎性因子分泌,缓解炎性因子对脑组织的损伤。观察组治疗后患者 MDA、Hcy 降低,SOD、GSH-Px 升高,提示地黄饮加减可能具有持血清氧自由基,缓解脑组织的氧化损伤的作用。观察组治疗后患者 PI3K、Akt、p-Akt 升高,LC3 II/LC3 I 降低,提示地黄

饮加减可能具有改善脑局部血液微循环,调节细胞的增殖与凋亡,保护神经功能的作用。

综上所述,地黄饮加减可以明显提高 VaD 肾虚痰瘀证患者的智力、记忆力、日常生活能力,其作用机制可能与调节外周血 PI3K/Akt 信号通路有关。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 张娜,孙宁,王丽琼,等. 针刺治疗血管性痴呆临床随机对照试验的文献报告质量评价[J]. 中国针灸, 2020,40(8):902-906.
- [2] 田金洲. 血管性痴呆的临床诊断和治疗(一)[J]. 中华医学信息导报,2010(20):15-16.
- [3] IADECOLA C, DUERING M, HACHINSKI V, et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC Scientific Expert Panel [J]. J Am Coll Card, 2019, 73(25):3326-3344.
- [4] BIESSELS G J. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(5):869-877.
- [5] 宋博策,刘剑刚,李浩. 构建血管性痴呆中西医结合临床预测模型的基本因素和策略构想[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2020,22(5):1654-1661.
- [6] 王玮,于文涛,聂金涛,等. 血管性痴呆患者中医证候特点研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2017,23(4):514-517,548.
- [7] 崔荷英,崔昊震,徐军,等. 朝药三神益智胶囊对血管性痴呆患者脑保护作用的临床研究[J]. 时珍国医国药,2019,30(7):1544-1546.
- [8] 陈萍,程茹. 天麻钩藤饮联合阿托伐他汀钙治疗老年血管性痴呆患者的疗效及对炎性因子、氧化应激和血液流变学的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(2):315-318.
- [9] 陈欣欣,金鑫瑶,庞稳泰,等. 复方丹参注射液联合西药治疗血管性痴呆有效性及安全性的系统评价[J]. 中国中药杂志,2021,46(1):247-252.
- [10] 刘勰. 临床试验设计与数据处理(四)[J]. 疑难病杂志,2003,2(1):55-57
- [11] 田金洲,解恒革,秦斌,等. 适用于中国人群的血管性痴呆筛查和诊断框架[J]. 中华内科杂志,2019,58(1):10-16.
- [12] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:97-98.
- [13] 高明月,杨珉,况伟宏,等. 简易精神状态量表得分的影响因素和正常值的筛查效率评价[J]. 北京大学学报:医学版,2015,47(3):443-449.
- [14] 杨渊韩,贾建军,MORRIS J. 临床痴呆评估量表的应用[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(4):365-366.

- [15] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1998:166.
- [16] 张强,段艳文,杨翠红. 精神分裂症患者外周血 PI3K-Akt基因表达及与临床症状相关性分析[J]. 精神医学杂志,2020,33(4):297-300.
- [17] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:12-29.
- [18] 罗燕,付剑亮. 血管性痴呆的诊断和治疗进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2017,44(5):550-554.
- [19] 任庆国,梁兵,孟祥水. 血管性认知障碍临床诊断标准概述[J]. 实用医学杂志,2019,35(1):1-3.
- [20] 张尚鑫,毕家香,周利民. 加味地黄饮对脑小血管病认知障碍患者血清 MMP-9、hs-CRP、SOD 的影响[J]. 中医药导报,2020,26(14):40-43.
- [21] 刘娟,齐鏊,刘丽杰. 丁苯酞胶囊对老年血管性痴呆患者认知功能、炎症因子及氧化应激的影响[J]. 华夏医学,2020,33(6):22-26.
- [22] 黄忠,高国勋,曾义,等. 老年痴呆患者脂糖代谢指标及血清 CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展,2020,20(14):2740-2744.
- [23] 陈芳,杜蓉,杨玲. 化浊解毒通络法对血管性痴呆脑血管功能、Livin、TGF- $\beta$  的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(6):55-57.
- [24] 王文敏,石涵,张叶青. 盐酸多奈派齐联合石杉碱甲对老年血管性痴呆患者认知功能、血清 MDA 和神经肽 Y 的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(18):3907-3909.
- [25] 张广林,李天晓,常晓战,等. 黄芪甲甙对慢性脑缺血致 VD 模型大鼠空间学习和记忆能力的改善作用及其机制研究[J]. 中华神经医学杂志,2020,19(8):787-793.
- [26] ZHENG G M, WANG L, LI X Q, et al. Rapamycin alleviates cognitive impairment in murine vascular dementia: The enhancement of mitophagy by PI3K/Akt/mTOR axis[J]. Tissue Cell,2020,69(12):101481-101482.
- [27] 孟胜喜,陈慧泽,王兵,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路及自噬探讨恒清 I 号治疗血管性痴呆的作用机制[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(35):3877-3881.
- [28] 刘舒,李永秋,刘桂玲,等. 奥拉西坦联合丁苯酞软胶囊对卒中后血管性痴呆患者神经功能及血清脑源性神经营养因子水平的影响[J]. 中国慢性病预防与控制,2019,27(7):538-541.

[责任编辑 王鑫]