

归脾汤合血府逐瘀汤加减治疗脑梗死后轻度认知障碍的临床疗效

李文颢¹, 吴知凡¹, 王凯¹, 张亚亚¹, 孙晓生¹, 邝秀英^{2*}

(1. 广州中医药大学, 广州 510006;

2. 广州中医药大学 第一附属医院, 广州 510405)

[摘要] 目的:观察归脾汤合血府逐瘀汤加减治疗脑梗死后轻度认知障碍(MCI)心脾两虚,血瘀阻络证的临床疗效及抗炎、抗氧化损伤作用。方法:将114例符合要求患者随机分为对照组和观察组,各57例。对照组,口服红鹿参片,4片/次,2次/d;观察组,口服归脾汤合血府逐瘀汤加减,1剂/d,均连续治疗8周。比较治疗前后蒙特利尔认知评估量表(MoCA), Rivermead行为记忆测验(RBMT),日常生活活动能力(ADL),连线测验-B(TMT-B),神经精神症状问卷(NPI)和中医证候(心脾两虚,血瘀阻络证)评分;检测治疗前后8-羟基脱氧鸟苷(8-OHDG),丙二醛(MDA),氧化低密度脂蛋白(ox-LDL),超氧化物歧化酶(SOD),同型半胱氨酸(Hcy),白细胞介素-8(IL-8),C-反应蛋白(CRP)和纤维蛋白原(FIB)水平。结果:观察组认知功能疗效总有效率为92.98%(53/57),高于对照组的78.95%(45/57),差异有统计学意义($\chi^2=4.653, P<0.05$);观察组认知功能恢复正常率为54.39%(31/57),高于对照组的33.33%(19/57),差异有统计学意义($\chi^2=5.130, P<0.05$)。与对照组比较,观察组MoCA, RBMT和ADL评分均显著升高($P<0.01$);TMT-B时间显著缩短($P<0.01$);中医证候评分, NPI-1和NPI-2评分显著降低($P<0.01$);观察组SOD水平显著升高($P<0.01$), 8-OHDG, ox-LDL, MDA, Hcy, IL-8, CRP和FIB水平显著降低($P<0.01$)。结论:归脾汤合血府逐瘀汤加减治疗脑梗死后MCI心脾两虚,血瘀阻络证患者可显著改善认知功能,并具有抗炎和抗氧化损伤作用,临床疗效优于红鹿参片。

[关键词] 轻度认知障碍; 脑梗死; 心脾两虚,血瘀阻络证; 归脾汤; 血府逐瘀汤; 炎症因子; 氧化应激

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R255.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)02-0147-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220299

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211117.1729.004.html>

[网络出版日期] 2021-11-18 13:39

Clinical Study on Modified Guipitang Combined with Xuefu Zhuyutang in Treating Mild Cognitive Impairment After Cerebral Infarction

LI Wen-hao¹, WU Zhi-fan¹, WANG Kai¹, ZHANG Ya-ya¹, SUN Xiao-sheng¹, KUANG Xiu-ying^{2*}

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy and anti-inflammatory and anti-oxidant effect of modified Guipitang combined with Xuefu Zhuyutang in the treatment of mild cognitive impairment (MCI) after cerebral infarction with syndromes of heart and spleen deficiency and blood stasis blocking collateral. **Method:** A total of 114 eligible patients were randomly divided into a control group and an observation group, with 57 cases in each group. Patients in the control group were given red deer ginseng tablets (*po*), 4 tablets/time, 2 times/day. Patients in the observation group were given modified Guipitang combined with Xuefu Zhuyutang (*po*, 1 dose/day) for continuous 8 weeks. This study compared the scores of montreal cognitive assessment

[收稿日期] 20210430(017)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1704706)

[第一作者] 李文颢,博士,从事中医养生及慢病调理研究,E-mail:379690693@qq.com

[通信作者] *邝秀英,硕士,副主任中医师,从事中医内科疾病的防治研究,E-mail:781037821@qq.com

(MoCA) scale, Rivermead behavioral memory test (RBMT), activities of daily living (ADL), trail making test B (TMT-B), neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI) and scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome with syndromes of heart and spleen deficiency and blood stasis blocking collateral before and after treatment. Then we further detected the levels of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHDG), malondialdehyde (MDA), oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), superoxide dismutase (SOD), homocysteine (Hcy), interleukin-8 (IL-8), C-reactive protein (CRP) and fibrinogen (FIB) levels before and after treatment. **Result:** The total effective rate for the treatment of cognitive function impairment in the observation group was 92.98% (53/57), which was higher than 78.95% (45/57) in the control group ($\chi^2=4.653, P<0.05$). The recovery rate of cognitive function in the observation group was 54.39% (31/57), which was higher than 33.33% (19/57) in the control group ($\chi^2=5.130, P<0.05$). The MoCA, RBMT and ADL scores of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.01$), and the TMT-B time of the former was shorter than that of the latter ($P<0.01$). In addition, the observation group showed lower scores of TCM syndrome, NPI-1 and NPI-2 scores than the control group ($P<0.01$). The SOD level of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.01$), and the levels of 8-OHDG, ox-LDL, MDA, Hcy, IL-8, CRP and FIB were lower than those of the control group ($P<0.01$). **Conclusion:** Modified Guipitang combined with Xuefu Zhuyutang can improve cognitive function in MCI patients after cerebral infarction with syndromes of heart and spleen deficiency and blood stasis blocking collateral, with anti-inflammatory and anti-oxidant effect, and yield superior efficacy than red deer ginseng tablets.

[Keywords] mild cognitive impairment; cerebral infarction; deficiency of both heart and spleen, blood stasis blocking collateral syndrome; Guipitang; Xuefu Zhuyutang; inflammatory factor; oxidative stress

卒中后认知障碍(PSCI)是指卒中后6个月内出现达到认知障碍诊断标准的一系列综合征,在脑梗死患者中发病率达30%~69.8%,严重影响神经缺损功能的康复,使患者生活质量下降,是脑梗死后残疾的重要原因^[1]。PSCI包括了PSCI非痴呆(PSCIND)至卒中后痴呆(PSD)的不同程度的认知障碍,PSD患者5年生存率仅为39%,1.5年死亡率显著高于卒中后非痴呆患者,因此早期对卒中后患者进行筛查、积极预防,对改善患者预后具有重要意义^[2]。现代医学目前的药物治疗仅仅局限于PSD,对于卒中后轻度认知障碍(MCI)没有特异性的治疗药物,康复治疗的功效也非常有限,对卒中后MCI逆转效果甚微,因此,探索安全有效的措施干预卒中后MCI,逆转其进展至PSD具有重要的临床意义^[3]。

中医将本病归为“不慧”“呆痴”“健忘”等范畴,其病位在脑,多为本虚标实之证,多数学者从肾虚和痰瘀论治,虽然有效,但疗效仍有待进一步提高^[3]。“心者,君主之官也,神明出焉”,“任物者谓之心,心有所忆谓之意”,心气虚可导致健忘、认知障碍等神明失司症状,心脑相关,心与MCI关系密切,从“心”论治MCI应受到重视^[4]。国医大师邓铁涛教授对心脾相关学说进行了发挥,二者母子相依、

气血互济、经脉相贯,且心脾二脏均主意与思,《三因极一病证方论》言:“脾主意与思,意为记所往事,思则兼心之所为也……今脾受病则意舍不清,心神不宁、使人健忘。”可见心脾两虚,则脑失所养,使人渐发健忘、痴呆等证^[5]。结合古代论述和现代证候研究,有学者对MCI中医证候研究显示除肾虚、血瘀、痰浊外,心脾两虚和脾气虚也为其常见证型^[6]。归脾汤源于《正体类要》,能补脾益心、益气补血,临床用于健忘等病证,有效成分药理作用包括抗氧化应激、抗炎、抗血小板凝集、免疫调节、增强记忆力等^[7],临床观察显示本方对于PSCI患者的智力和日常生活活动能力均明显的改善作用^[8]。血府逐瘀汤载于《医林改错》,具有活血化瘀、行气止痛之功,能减轻脑梗死神经功能的损伤,可通过突触调节,改善脑损伤认知障碍^[9]。课题组重视从心脑、心脾相关论治卒中后MCI,临床中以归脾汤合血府逐瘀汤加减治疗脑梗死后MCI收到了较好的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性、随机、阳性药物平行对照、第三者评价试验设计,疗效评价者和统计人员施行盲态,治疗者不参与评价。研究经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(批号

BF20190409-02)。研究采用非劣性试验设计,根据SAS 8.0软件中两独立样本均数检验的样本量计算公式,双侧检验,取 $\alpha=0.05, \beta=0.20$,计算样本量每组为52例患者,考虑研究过程中的脱落情况,增加20%的样本量,每组需要64例。共纳入2019年9月至2020年12月本院神经科和康复科住院的128例

符合要求的患者作为研究对象,依据SAS 8.0软件生成的随机数字表法分为对照组(64例,脱落、失访4例,剔除3例,完成57例)和观察组(64例,脱落、失访6例,剔除1例,完成57例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。两组患者的一般资料见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of two groups

组别	性别/例		年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	病程($\bar{x}\pm s$)/周	文化程度/例			合并疾病/例		
	男	女			小学	中学	大学	高血压	糖尿病	高脂血症
对照	34	23	63.78±7.47	10.93±2.71	13	30	14	39	12	43
观察	32	25	63.91±7.26	11.10±2.64	12	29	16	41	13	40

1.2 诊断标准

1.2.1 缺血性脑卒中(脑梗死)诊断标准 参照《中国各类主要脑血管病诊断要点2019》^[10],有缺血性脑卒中的临床症状、体征,并经计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)证进行确诊。

1.2.2 MCI诊断标准 参照《2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗》^[11],患者或家属/知情人报告,或医生发现有认知损害;出现至少一个认知功能域损害的客观证据,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)≤13分(文盲),MoCA≤19分(受教育年限1~6年者),MoCA≤24分(受教育年限≥7年者)定为认知功能受损;日常生活能力轻微受损,但保持独立的生活能力;未达到PSD诊断标准。

1.2.3 中医证候诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]制订,心脾两虚、血瘀阻络证辨证标准。主证为智能减退,面色晄白,体倦思卧,头痛如刺,口唇、指(趾)甲紫暗。次证为神情淡漠,沉默寡言,心悸,气短乏力,不欲饮食,神情默默,少欢寡言或烦躁不安,语言错乱,面色晦暗,肢体麻木,不寐。舌象为舌质淡暗,苔白,舌下脉络瘀张,脉沉细涩。证型确诊依据为智能减退必备,加其他3项主证和3项次证,结合舌脉。

1.3 纳入标准 ①符合缺血性脑卒中诊断标准;②缺血性脑卒中6个月之内出现认知功能损害,且符合MCI诊断标准;③符合心脾两虚、血瘀阻络证辨证标准;④年龄为45~75岁,不限性别;⑤患者意识清醒,获得书面知情同意书者。

1.4 排除标准 ①非首次脑卒中、脑出血、短暂性脑缺血、脑外伤者;②达到PSD诊断标准者;③在脑中风前已经存在认知障碍、痴呆及其他精神心理

疾病者;④合并心、肝、肾功能严重不全和凝血功能障碍者;⑤近4周服用过改善认知功能的西药者;⑥严重失语,沟通或语言表达理解障碍者,无法完成量表填写者;⑦近4周服用过益气健脾、养心、活血化瘀类中药者。

1.5 治疗方法 ①对照组,口服红鹿参片(宁波诚年药业有限公司,国药准字Z20040051,0.33 g/片),4片/次,2次/d。②观察组,口服归脾汤合血府逐瘀汤加减,药物组成为人参10 g(批号201904371),黄芪30 g(批号20506305),白术15 g(批号20501036),当归10 g(批号20801029),茯苓15 g(批号2011803),龙眼肉10 g(批号19012068),远志10 g(批号190450608),炙甘草10 g(批号200240124),桃仁10 g(批号19090647),红花5 g(批号2001406),川芎10 g(批号20360827),银杏叶10 g(批号191204008),丹参15 g(批号210105730),熟地黄30 g(批号20200802),益智仁10 g(批号19104069)。辨证加减,头晕沉或头重如裹加石菖蒲(批号19097027),半夏(批号20107106),佩兰各15 g(批号20039034);神疲乏力,倦怠嗜卧加党参20 g(批号21010483),红景天10 g(批号19840771);爪甲色暗,舌质紫暗,舌下脉络瘀张加地龙(批号191201024),郁金各10 g(批号191109304)。饮片由广州中医药大学第一附属医院采购于康美药业股份有限公司、华润三九药业有限公司、国药集团冯了性(佛山)药业有限公司,并由本院中药房提供,饮片经黄月纯副主任中药师参照饮片生产公司提供的合格检验书进行复核,所有饮片均鉴定合格。每日1剂,常规水煎2次,分早晚两次温服。两组连续治疗8周。两组治疗期间不使用抗氧化剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、胆碱酯酶抑制剂等可改善

认知功能的药物。

1.6 观察指标

1.6.1 主要结局指标 认知功能评估,采用MoCA评分^[11],MoCA含空间与执行功能、命名、注意力等7个维度,共30个条目,总分为30分,≥26分为正常,得分越低说明认识功能越差。治疗前后各评价1次,比较治疗后认知功能恢复正常情况。

1.6.2 次要结局指标 ①记忆力评估,采用Rivermead行为记忆测验(RBMT)^[13],RBMT含姓和名、脸部再认、记所藏物品等12个因子,总分24分,用于评估整体记忆功能,22~24分为正常,评分越低表示记忆功能损害越严重。治疗前后各评价1次。②执行能力评估,采用连线测验-B

(TMT-B)^[11],记录完成时间,时间越长,注意和执行功能越差。治疗前后各评价1次。③日常生活活动能力(ADL)评分,采用Barthel指数(BI)^[11],含吃饭、穿衣、洗澡等10项,总分100分,得分越高表示日常生活活动能力越高,依赖程度越低。治疗前后各评价1次。④行为障碍评估,采用神经精神症状问卷(NPI),包括NPI-1(0~36分)和NPI-2(0~5分),NPI-1评分越高表示精神行为症状越严重,NPI-2越高表示照料者的苦恼程度越高^[14]。治疗前后各评价1次。⑤中医证候(心脾两虚,血瘀阻络证)评分^[12],对各症状进行分级与评分,其中主证按无、轻、中、重记0,2,4,6分,次证记0,1,2,3分。治疗前后各评价1次。见表2。

表2 中医证候分级量化

Table 2 Classification and quantification table of traditional Chinese medicine(TCM) syndromes

症状	轻	中	重
智能减退	轻度减退	中度减退	重度减退
面色皤白	症状不明显	症状不明显	症状重,持续时间长
体倦思卧	不耐劳	稍劳即见,恢复慢	不劳即见
头痛如刺	症状轻,持续短,偶发	频发,但可忍受	剧痛难忍,持续时间长
唇甲紫暗	暗而有光泽	暗而稍有光泽	暗而无光泽
神情默默	症状轻,可自行缓解	有无触发均可出现,时轻时重	无触而发,持续存在
少欢寡言	症状不明显	症状不明显	症状重,持续时间长
心悸	偶发心悸	阵发心悸	心悸怔忡
气短乏力	劳作时间较长而现,休息可缓解	稍劳即见,恢复慢	不劳即见
不欲饮食	偶见	时有	经常发生
烦躁不安	症状轻,可自行缓解	有无触发均可出现,时轻时重	无触而发,持续存在
语言错乱	症状轻,可自行缓解	有无触发均可出现,时轻时重	无触而发,持续存在
面色晦暗	暗而有光泽	暗而稍有光泽	暗而无光泽
肢体麻木	症状轻,可自行缓解	时有麻木	麻木持续存在
不寐	可睡4~5 h,易醒	入睡困难,能睡2~3 h	彻夜难眠

1.6.3 相关机制探讨 ①抗氧化应激作用,治疗前后空腹抽肘静脉血2 mL,检测8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG),丙二醛(MDA),氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测8-OHdG和ox-LDL,采用比色法检测SOD,采用硫代巴比妥酸法检测MDA,试剂盒(上海雅吉生物科技有限公司,批号分别为Y20741, S63028, Z8153, S47291)。②抗炎作用,治疗前后空腹抽肘静脉血2 mL,检测同型半胱氨酸(Hcy),白细胞介素-8(IL-8),C-反应蛋白(CRP)和纤维蛋白原(FIB)水平,采用循环酶法检测Hcy,采用ELISA检测IL-8和CRP, FIB采用Clauss法检测,

试剂盒(南京建成生物公司,批号分别为J19294, D0273, D5037, Z20089)。

1.7 疗效标准^[12] 以MoCA评分的改善情况作为认知功能的疗效标准。疗效指数=(治疗后得分-治疗前得分)/治疗前得分×100%。基本控制为疗效指数≥85%;显著进步为50%≤疗效指数<85%;进步为20%≤疗效指数<50%;无变化为疗效指数<20%;恶化为疗效指数<-20%。总有效率=(基本控制+显著进步+进步)/总例数×100%

1.8 统计学方法 采用SPSS 22.0统计分析软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行t检验, $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者认知功能疗效比较 观察组认知功

能疗效总有效率为92.98%(53/57),高于对照组的78.95%(45/57),组间比较差异有统计学意义($\chi^2=4.653, P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者认知功能疗效比较

Table 3 Comparison of efficacy of cognitive function between two groups

组别	基本控制/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/例(%)
对照	15	19	11	10	2	45(78.95)
观察	27	20	6	4	0	53(92.98) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2 两组患者认知功能恢复情况比较 治疗后,观察组有31例患者认知功能恢复正常(MoCA \geq 26分),占54.39%(31/57),对照组有19例,占33.33%(19/57),组间比较差异有统计学意义($\chi^2=5.130, P<0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后MoCA评分, RBMT评分和TMT-B比较 与本组治疗前比较,两组患者MoCA评分, RBMT评分均显著升高($P<0.01$), TMT-B时间显著减少($P<0.01$);与对照组治疗后比较,观察组MoCA评分, RBMT评分均显著升高($P<0.01$), TMT-B时间显著缩短($P<0.01$)。见表4。

2.4 两组患者ADL, 中医证候和NPI评分比较 与本组治疗前比较,两组患者ADL评分显著升高($P<0.01$), 中医证候, NPI-1和NPI-2评分均显著下

表4 两组患者治疗前后MoCA评分, RBMT评分和TMT-B比较 ($\bar{x}\pm s, n=57$)

Table 4 Comparison of MoCA score, RBMT score and TMT-B before and after treatment in two groups ($\bar{x}\pm s, n=57$)

组别	时间	MoCA评分/分	RBMT评分/分	TMT-B/s
对照	治疗前	19.22 \pm 2.48	16.89 \pm 1.76	128.31 \pm 16.79
	治疗后	24.57 \pm 2.76 ¹⁾	21.33 \pm 2.25 ¹⁾	110.38 \pm 13.34 ¹⁾
观察	治疗前	19.37 \pm 2.50	16.76 \pm 1.81	127.69 \pm 17.45
	治疗后	26.13 \pm 2.83 ^{1,2)}	23.42 \pm 2.19 ^{1,2)}	90.25 \pm 12.71 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$ (表5~7同)。

降($P<0.01$);与对照组治疗后比较,观察组ADL评分显著升高($P<0.01$), 中医证候, NPI-1和NPI-2评分显著降低($P<0.01$)。见表5。

表5 两组患者ADL, 中医证候和NPI评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=57$)

Table 5 Comparison of ADL, TCM syndrome, and NPI scores in two groups ($\bar{x}\pm s, n=57$)

组别	时间	ADL	中医证候	NPI-1	NPI-2
对照	治疗前	69.37 \pm 6.76	17.92 \pm 2.37	15.42 \pm 2.26	3.02 \pm 0.37
	治疗后	82.46 \pm 7.93 ¹⁾	6.48 \pm 1.54 ¹⁾	6.14 \pm 1.37 ¹⁾	1.48 \pm 0.19 ¹⁾
观察	治疗前	70.14 \pm 6.53	18.17 \pm 2.28	15.65 \pm 2.18	2.97 \pm 0.35
	治疗后	90.35 \pm 8.16 ^{1,2)}	4.64 \pm 1.15 ^{1,2)}	4.20 \pm 1.03 ^{1,2)}	0.91 \pm 0.13 ^{1,2)}

2.5 两组患者8-OHdG, ox-LDL, SOD和MDA水平变化比较 与本组治疗前比较,两组患者SOD水平显著升高($P<0.01$), 8-OHdG, ox-LDL和MDA

水平显著下降($P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组SOD水平显著升高($P<0.01$), 8-OHdG, ox-LDL和MDA水平显著降低($P<0.01$)。见表6。

表6 两组患者治疗前后8-OHdG, ox-LDL, SOD和MDA水平变化比较 ($\bar{x}\pm s, n=57$)

Table 6 Comparison of 8-OHdG, ox-LDL, SOD and MDA levels before and after treatment in two groups ($\bar{x}\pm s, n=57$)

组别	时间	8-OHdG/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	ox-LDL/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	SOD/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	MDA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	88.65 \pm 9.36	19.17 \pm 2.24	72.94 \pm 9.65	9.65 \pm 1.72
	治疗后	64.23 \pm 8.41 ¹⁾	13.52 \pm 1.67 ¹⁾	81.06 \pm 10.39 ¹⁾	7.37 \pm 1.48 ¹⁾
观察	治疗前	90.11 \pm 10.24	19.26 \pm 2.27	70.63 \pm 8.91	9.73 \pm 1.80
	治疗后	51.45 \pm 7.32 ^{1,2)}	10.49 \pm 1.58 ^{1,2)}	95.41 \pm 11.78 ^{1,2)}	5.56 \pm 1.03 ^{1,2)}

2.6 两组患者Hcy, IL-8, CRP和FIB水平变化比较 研究结果显示与本组治疗前比较,两组患者Hcy,

IL-8, CRP和FIB水平均显著下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组Hcy,

IL-8, CRP 和 FIB 水平均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 7。

表 7 两组患者治疗前后 Hcy, IL-8, CRP 和 FIB 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s, n=57$)

Table 7 Comparison of changes in Hcy, IL-8, CRP and FIB levels before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n=57$)

组别	时间	Hcy/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-8/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	FIB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	22.75 \pm 2.68	29.65 \pm 2.84	14.64 \pm 1.82	4.34 \pm 0.75
	治疗后	16.63 \pm 2.01 ¹⁾	17.26 \pm 2.13 ¹⁾	8.36 \pm 1.08 ¹⁾	3.47 \pm 0.56 ¹⁾
观察	治疗前	22.81 \pm 2.74	30.34 \pm 3.07	14.58 \pm 1.75	4.41 \pm 0.72
	治疗后	13.45 \pm 1.82 ^{1,2)}	13.79 \pm 1.85 ^{1,2)}	6.51 \pm 0.94 ^{1,2)}	2.78 \pm 0.53 ^{1,2)}

3 讨论

目前并无针对脑梗死后 MCI 的有效措施, 若不积极预防和管理, 则很有可能发展为 PSD, 严重影响脑卒中的康复, 大大加重社会经济负担^[14-15]。

《类证治裁》载:“脑为元神之府, 精髓之海, 实记忆之所凭也。”若肾精亏虚, 髓无所生, 髓消脑减, 神无所归, 神机失用, 则记忆衰减, 因此临床多以补肾填精进行治疗^[16]。而脾胃为“后天之本”“先天之精”需要脾胃运化生成的水谷之精充养^[16]。心脾气虚, 气血生化不足, 则“精神离散, 恒多忧虑, 耳目不聪, 故令心智不利而健忘”(《太平圣惠方》)^[17]。明代《普济方》^[4]有载:“夫健忘之病, 本于心虚, 血气衰少, 精神昏愤。故志动乱而多忘也。盖心者, 君主之官, 神心伤则喜忘。健忘者, 陡然而忘返也。”张锡纯在《医学衷中参西录》有云:“人之神明, 原在心与脑两处。”故张氏认为心脑共主神明^[18]。而瘀血是引起认知功能下降的重要病理因素, 中风后血停脉中, 瘀阻脑络, 则清窍失养, 脑窍不通, 神机失用, 正如《伤寒论》曰:“其人喜忘者, 必有蓄血。”《证治准绳》也言:“瘀血在上, 令人健忘^[17-18]。”可见脑梗死后 MCI 除与肾相关外, 还与心脾密切相关, 血瘀阻络是重要病理要素^[16-17], 因此治疗上采用补益心脾, 活血通络之法。

本组归脾汤合血府逐瘀汤加减方人参大补元气、健脾益肺、生津养血、益智安神, 黄芪补气升阳、生津养血, 与人参合用使气旺血行, 瘀去络通; 白术、茯苓、炙甘草健脾益气、运化湿浊, 当归补血活血, 远志益智安神、交通心神、祛痰, 龙眼肉补益心脾、养心安神, 熟地黄益精填髓、补血滋阴, 益智仁温脾暖肾、固精缩尿, 桃仁、红花、川芎、丹参活血散瘀、通经止痛, 银杏叶活血化瘀、通络化浊, 全方共奏补益心脾、补气生血、散瘀通络、益智安神之功。药理研究显示熟地黄有神经保护、益智、抗焦虑、抗衰老抗氧化作用, 熟地黄以及复方可改善痴呆患者的记忆能力、认知功能、行为异常等^[19]。益智仁具

有神经保护、抗衰老、抗氧化、抗细胞凋亡、清除自由基、抑制乙酰胆碱酯酶等功效, 具有较好的改善认知作用效果^[20]。银杏叶具有抗氧化、抗凋亡、改善脑血流、神经保护、抑制血小板活性等多种药理活性, 可起到改善记忆和认知功能障碍、改善脑缺血等作用^[21]。黄芪具有抗神经炎症、抗氧化应激、抑制细胞凋亡、重建微循环、促神经修复、抗衰老、提高学习记忆能力等药理效应^[22]。人参能改善认知功能、学习记忆功能, 起到良好的益智作用, 并具有抗焦虑、抗抑郁、神经保护、免疫调节等作用^[23]。

红鹿参片由红参、鹿茸、人参茎叶总皂苷、丹参等组成, 具有补益气血, 活血通滞之功, 用于轻、中度血管性痴呆治疗, 与本研究组方的功能主治基本一致, 因此选择作为对照药物。本组结果显示治疗后观察组认知功能疗效总有效率和认知功能恢复正常率均高于对照组, MoCA, RBMT 和 ADL 评分均高于对照组, TMT-B 时间短于对照组, 中医证候, NPI-1 和 NPI-2 评分低于对照组, 结果提示了归脾汤合血府逐瘀汤加减治疗脑梗死后 MCI, 在改善认知功能、记忆力、执行力和日常生活能力方面均优于对照组, 并可减轻中医证候和精神行为症状, 临床疗效优于红鹿参片。

PSCI 发病机制目前仍然不清, 可能与脑神经逆行性变、炎症、氧自由基损伤等机制有关^[1-2]。8-OHdG, ox-LDL 和 MDA 反映了氧化应激过度激活及人体组织氧化损伤的严重程度, SOD 是抗氧化酶, 反映机体清除氧自由基的能力, 研究证实 8-OHdG 和 MDA 与 PSCI 独立相关, 可作为 PSCI 氧化应激生物标志物^[13,24]。IL-8 具有促进炎症过程, 有细胞杀伤效应, 影响细胞代谢等作用, 研究证实 IL-8 水平与脑梗死后认知功能损害独立相关^[25]。FIB 不仅是凝血因子, 且在炎症反应中也发挥着重要的作用, FIB 水平与 PSCI 发生以及严重程度相关^[24]。CRP 具有直接神经毒性, 并可导致内皮细胞功能紊乱, 可引起认知功能, 特别是记忆和执行功

能下降^[26]。Hcy通过氧化应激、神经炎症反应和影响凝血纤溶过程等破坏血管内皮细胞功能,造成血管内皮损伤,并可直接导致神经毒性病理损害,使认知功能下降,参与了PSCI发生、发展^[13]。本组资料显示治疗后观察组SOD水平高于对照组,8-OHdG, ox-LDL, MDA, Hcy, IL-8, CRP和FIB水平低于对照组,结果提示了归脾汤合血府逐瘀汤加减内服可具有抗炎和抗氧化应激损伤作用,从而减轻神经元损伤,起到改善认知功能的效果。

综上所述,归脾汤合血府逐瘀汤加减治疗脑梗死后MCI心脾两虚,血瘀阻络证患者可显著改善认知功能,并具有抗炎和抗氧化应激损伤作用,临床疗效优于红鹿参片,值得进一步的研究与使用。但本研究为单中心、小样本的探索性研究,研究结论存在一定的局限性,仍然需要更多数据给予支持。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 秦鲁平,王诺,张萍,等. 卒中后认知功能障碍的临床研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(10): 1130-1134.

[2] 中国卒中学会卒中后认知障碍研究圆桌会议专家组. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(2): 158-166.

[3] 孙盼盼,张敬华,虞鹤鸣. 卒中后认知障碍中医研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(9): 114-117.

[4] 王健,林水森. 从“心”论治轻度认知障碍的思考[J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(1): 24-25.

[5] 郭海英. 从心脾论治老年性痴呆[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(5): 293-295.

[6] 余忠海,李亚明. 轻度认知障碍的中医证候研究概况及其思考[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 689-691.

[7] 张楚洁,刘慧萍,杨璐瑜,等. 归脾汤有效成分与现代药理学的关联性[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1553-1558.

[8] 刘黎明. 归脾汤治疗脑梗卒中后认知功能障碍疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(9): 31-32.

[9] ZHOU J, LIU T, CUI H, et al. Xuefu Zhuyu decoction improves cognitive impairment in experimental traumatic brain injury via synaptic regulation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 72069-72081.

[10] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 710-715.

[11] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员

会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301.

[12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 92-96.

[13] 刘晶京,恽晓平. 汉化版Rivermead行为记忆测验第3版的信度和效度[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(5): 511-513.

[14] 蒋翠蕾,赵俊杰,姜飞,等. 培元通脑胶囊联合“智三针”治疗卒中后痴呆的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 103-108.

[15] 王瑞云,于宏丽,赵继巍,等. 脑卒中后认知功能障碍的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(11): 1129-1133.

[16] 刘立瑾,王建军,郑浩涛,等. 魏周科基于“脾肾亏虚,痰瘀阻络”论治血管性轻度认知障碍经验[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(6): 1159-1163.

[17] 高利民,裴瑜,李瑞玲,等. 益气温阳活血法对轻度认知功能障碍患者干预的疗效观察[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(1): 18-21.

[18] 薛善乐,严智慧,杨珊珊,等. 基于“心脑共主神明”观察补阳还五汤联合智三针对卒中后认知障碍的临床疗效[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(4): 713-716.

[19] 孙文贤,安红梅. 熟地黄及其复方在老年性痴呆治疗中的作用[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(4): 766-768.

[20] 郭曼萍,赵俊男,施伟丽,等. 益智仁改善认知障碍的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(18): 2778-2783.

[21] 李思佳,耿剑亮,张悦,等. 银杏药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 731-741.

[22] 周龙云,田子睿,刘书芬,等. 黄芪对中枢神经系统的药理作用及毒理研究现状[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4935-4944.

[23] 万茜淋,吴新民,刘淑莹,等. 人参皂苷参与调控神经系统功能的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 230-235.

[24] 齐冬园,刘路然. 脑卒中后认知功能障碍生物标志物的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(6): 856-859.

[25] NARASIMHALU K, LEE J, LEONG Y L, et al. Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(4): 513-518.

[26] ZHENG F, XIE W. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing[J]. *Psychol Med*, 2018, 48(8): 1381-1389.

[责任编辑 王鑫]