

补肾活血开窍方对糖尿病所致血管性轻度认知功能障碍 (肾虚血瘀型)的二级预防研究

赵欢¹, 郭强², 杨东东^{1*}, 史敏²

(1. 成都中医药大学附属医院神经内科, 成都 610072; 2. 成都中医药大学, 成都 610072)

[摘要] 目的: 观察补肾活血开窍方在糖尿病所致血管性轻度认知功能障碍(肾虚血瘀型)二级预防中的临床疗效及安全性。方法: 将85例糖尿病所致血管性轻度认知功能障碍的患者随机分为治疗组(43例)和对照组(42例), 治疗组予以补肾活血开窍方(肉苁蓉10g, 石菖蒲5g, 三七2.5g)免煎制剂治疗, 每天3次口服同时予以基础用药阿司匹林100mg, 每日1次口服; 对照组予基础用药阿司匹林100mg, 每日1次口服, 上述治疗持续6个月, 治疗结束后每6个月进行1次随访, 持续至治疗结束后12个月。分别采用日常生活能力量表(ADL)、蒙特利尔认知评估北京版(MoCA)、P300及中医症状评分进行评估。结果: 经重复测量资料的方差分析, 两组治疗后不同时期的ADL量表、MoCA量表、P300及中医症状评分优于治疗前, 其差异均有统计学意义($P < 0.05$), 两组治疗后、治疗结束后6个月随访的ADL量表、MoCA量表、P300及中医症状评分量表评分分别与对照组比较, 其差异无统计学意义; 治疗结束后12个月随访的ADL量表、MoCA量表、P300及中医症状评分量表评分分别与对照组比较, 其差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组不良事件发生率经 χ^2 检验比较无统计学意义。结论: 补肾活血开窍方能有效的预防糖尿病所致血管性认知功能障碍继续发展, 延缓其自然病程, 并且能提高患者的日常生活能力、改善患者的认知功能及中医症状。

[关键词] 补肾活血开窍方; 糖尿病所致血管性轻度认知功能障碍; 二级预防; 阿司匹林

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0181-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190181

Bushen Huoxue Kaiqiao Fang for Diabetes-induced Vascular Mild Cognitive Impairment (Kidney Deficiency and Blood Stasis) Secondary Prevention

ZHAO Huan¹, GUO Qiang², YANG Dong-dong^{1*}, SHI Min²

(1. Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China;

2. Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[收稿日期] 20131016027

[基金项目] 四川省中医药管理局项目(CSZYJ2011016)

[第一作者] 赵欢, 硕士, 从事神经内科方向的研究, Tel: 15184339770, E-mail: 710122950@qq.com

[通讯作者] * 杨东东, 博士, 主任中医师, 从事中西医结合内科学神经内科的研究, Tel: 18981883801, E-mail: 1241668186@qq.com

[11] 薛松妍, 蒋宏伟, 张晓菊, 等. 血栓通注射液联合贝那普利对糖尿病肾病临床疗效的观察[J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(3): 227.

[12] 云鹏, 龚婷, 马玲, 等. 氯沙坦联合复方血栓通胶囊治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(4): 67.

[13] 刘杰, 冯烈, 卢筱华, 等. 复方血栓通胶囊对糖尿病肾病的疗效观察[J]. 今日药学, 2012, 22(5): 289.

[14] 严晋华, 夏旋, 朱延华, 等. 复方血栓通胶囊对糖尿病

肾病大鼠肾脏保护作用的机制初探[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(30): 2099.

[15] 陈婧, 万毅刚, 卞茸文, 等. 中药延缓糖尿病肾病肾小球硬化的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(4): 525.

[16] 邢玉微, 唐文佳, 邹俊杰, 等. 复方血栓通胶囊对糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(10): 1091.

[责任编辑 邹晓翠]

[Abstract] Objective: This study aimed to observe the clinical efficacy and safety of Bushen Huoxue Kaiqiao fang in the secondary prevention of the diabetes-induced vascular mild cognitive impairment (kidney deficiency and blood stasis). **Method:** Eighty-five cases of diabetes-induced vascular mild cognitive impairment were randomly divided into treatment group (43 cases) and control group (42 cases). The treatment group received the Bushen Huoxue Kaiqiao fang treatment three times a day orally and an oral administration of aspirin 100 mg once daily, while the control group were given oral administration of aspirin 100 mg once daily alone. The treatment continued for six months, every 6 months after the treatment there was a follow-up study till 12 months after the treatment. Daily living scale (ADL), Montreal Cognitive Assessment Beijing Edition (MoCA), P300 and traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores were used for evaluation. **Result:** The variance analysis of repeated measurements analysis of variance revealed that, in both groups, the ADL scale, MoCA scale, P300 and TCM symptom score after treatment were all better than those before treatment at different periods, with the differences statistically significant ($P < 0.05$). However, as for the comparison between treatment group and control group, there was no statistically significant difference in both sharply after the treatment and 6 months after the treatment, by t test of ADL scale, MoCA scale, P300 and TCM symptom rating scale scores; while the ADL scale, MoCA scale, P300 and TCM symptom rating scale scores of treatment group all showed statistically significant difference ($P < 0.01$) between sharply after the treatment and 12 months after the treatment, compared with the control group. The incidence of adverse events in both groups showed no statistical significance by χ^2 test. **Conclusion:** Bushen Huoxue Kaiqiao fang can only effectively prevent diabetes-induced vascular cognitive dysfunction continuing to develop, delaying its natural course of the disease, and can improve the patient's activities of daily living, cognitive function and clinical symptoms.

[Key words] Bushen Huoxue Kaiqiao fang; diabetes-induced vascular mild cognitive impairment; secondary prevention; aspirin

大量流行病学资料和基础研究表明,糖尿病与认知功能障碍之间有一定的关联^[1],新近的研究已证实糖尿病患者较非糖尿病人群有着更差的认知表现^[2],滕艳萍等^[3]研究显示病程延长以及糖尿病高血压等合并症是脑血管病患者发生血管性痴呆的主要风险因素,陈晓春等^[4]糖尿病引起的代谢异常及相关并发症是血管损害独立危险因素,此外糖尿病患者即使不出现脑血管病理性损伤,其认知功能仍可受到一定损害,这与高血糖导致糖基化产物大量增加直接损害脑组织结构及功能蛋白有关,而糖基化终产物尚可引起脑动脉粥样硬化诱发隐匿性脑缺血事件,进而导致血管性痴呆的发生。另外范琳娜^[5]研究显示,血管性痴呆和糖尿病有一定的关联,患者合并糖尿病可对其血管内皮细胞造成损害,导致脑内酸性代谢物质堆积,影响脑细胞能量代谢,是多因素相互作用的结果。尽量控制糖尿病等危险因素。目前,对于糖尿病所致血管性认知功能障碍的治疗,一方面从控制基础疾病出发,经过严格的血糖控制后,以期认知功能受损害的程度得到减轻^[6],另一方面亦有大量关于免疫治疗药物、作用于胆碱系统的药物、脑代谢改善药、钙离子拮抗剂、

神经细胞营养物等对症治疗药物的研究^[7],但真正有明确疗效的治疗药物仍然缺乏,因此对于本病来说,预防其疾病的发展及延缓其自然病程就显得尤为重要,如何预防糖尿病所致血管性认知功能障碍继续发展,延缓其自然病程,改善其临床症状,受到了越来越多研究者的关注。本研究观察补肾活血开窍方预防糖尿病所致血管性轻度认知功能障碍85例。

1 资料

1.1 一般资料 选择2011年8月—2012年7月成都中医药大学附属医院神经内科的糖尿病所致血管性轻度认知功能障碍85例,随机分为治疗组(补肾活血开窍方免煎制剂)和对照组(阿司匹林),治疗组43例,男20例,女23例,年龄45~75岁,平均(60.5±6.4)岁,改良Hachinsk缺血量表总分4~10分,平均(6.3±4.2)分,受教育年限6~18年,平均(14.5±4.7)年,空腹血糖(FPG)平均(6.08±1.45)mmol·L⁻¹,糖化血红蛋白(HbA1c)平均(6.26±0.64)%;对照组42例,男21例,女21例,年龄50~72岁,平均(62.0±5.6)岁,改良Hachinsk缺血量表总分5~10分,平均(5.7±4.7)分,受教育年限8~18年,平均

(13.9 ± 4.5)年, FPG 平均(6.32 ± 1.19) mmol · L⁻¹, HbA1c 平均(6.68 ± 0.45)%。两组性别、年龄、改良 Hachinski 缺血量表、总分文化程度、FPG 和 HbA1c 比较无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入标准 ①符合糖尿病的诊断标准^[6];②符合轻度认知功能障碍 MCI-V 诊断标准^[6];③改良 Hachinski 缺血量表总分 ≥ 4;④年龄在 45 ~ 75 岁;⑤小学以上文化程度(含小学);⑥中医证候辨证为肾虚血瘀证(中医诊断标准根据第 7 版《中医内科学》“痴呆”证型分型的标准纳入)男女不限;⑦签署知情同意书者。

1.3 排除标准 ①其他脑部疾病所致认知功能障碍;②患有高血压、高脂血症或其他与引起其脑血管病变有明确关联疾病者;③汉密尔顿抑郁量表总分 > 1;④合并有严重心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病。

2 方法

2.1 治疗 将符合标准的患者随机分为治疗组和对照组。采用随机分组、(空白)对照、第三者盲(即量表评估为我科神经心理测评室经培训合格的评价者统一进行测评,并盲其入组、服药)。随机分组:随机数字表由统计人员提供,利用 SAS 8.2 软件模拟产生。治疗组予以补肾活血开窍方免煎制剂(肉苁蓉 10 g,石菖蒲 5 g,三七 2.5 g,免煎制剂由成都中医药大学附属医院统一采购,并制作成粉末,以

2.5 g/袋密封袋装)治疗,每天 1 次,分 3 次口服,同时予以基础用药阿司匹林 100 mg,每日 1 次口服。对照组予以基础用药阿司匹林 100 mg,每日 1 次口服,上述治疗持续 6 个月。并在治疗后 6,12 个月随访进行疗效评价。

2.2 疗效评价 患者在治疗前及治疗后、治疗结束后 6,12 个月随访分别进行日常生活能力量表(ADL)、蒙特利尔认知评估(北京版)(MoCA),P300 及中医症状评分进行评估,并在治疗前及治疗后进行血、尿常规、肝肾等功能及心电图,糖化血红蛋白检查。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据处理,定量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据进行重复测量资料的方差分析;两组间比较,方差不齐时用 Mann-Whitney U 检验,方差齐时采用独立样本 *t* 检验;分类数据采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组 MoCa 量表、ADL 量表、P300 积分评价比较 两组治疗后,6,12 个月随访的 ADL 量表、MoCa 量表、P300 均优于本组治疗前($P < 0.05$)。治疗组治疗后、6 个月随访的 ADL 量表、MoCa 量表、P300 与对照组比较,其差异无统计学差异;治疗结束后 12 个月随访的 ADL 量表、MoCa 量表、P300 与对照组比较($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组治疗前和治疗后的 MoCa 量表、ADL 量表、P300 积分评价、证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	MoCa 量表	ADL 量表	P300	证候积分
治疗	43	治疗前	18.78 ± 10.32	20.56 ± 2.61	392.11 ± 6.885	15.12 ± 4.21
		治疗后	20.32 ± 7.15 ¹⁾	18.23 ± 2.96 ¹⁾	389.83 ± 2.582 ¹⁾	9.84 ± 3.34 ¹⁾
		6 个月随访	22.20 ± 4.6 ¹⁾	17.94 ± 4.44 ¹⁾	386.20 ± 3.380 ¹⁾	7.48 ± 4.27 ¹⁾
		12 个月随访	24.51 ± 3.46 ^{1,2)}	16.05 ± 4.04 ^{1,2)}	381.17 ± 1.765 ^{1,2)}	6.07 ± 3.56 ^{1,2)}
对照	42	治疗前	18.61 ± 10.43	20.30 ± 2.48	391.78 ± 8.789	14.3 ± 7.23
		治疗后	21.06 ± 3.87 ¹⁾	^{1)7.82 ± 3.11¹⁾}	^{3)90.18 ± 1.490¹⁾}	10.17 ± 4.62 ¹⁾
		6 个月随访	21.98 ± 6.18 ¹⁾	18.23 ± 2.48 ¹⁾	385.89 ± 3.779 ¹⁾	7.39 ± 5.69 ¹⁾
		12 个月随访	20.96 ± 4.08 ¹⁾	19.74 ± 2.14 ¹⁾	387.58 ± 2.821 ¹⁾	7.89 ± 5.67 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后同期比较²⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 中医临床证候积分比较 两组治疗后,6,12 个月随访的中医临床证候积分和本组治疗前对比($P < 0.05$)。治疗组治疗后 6 个月随访的中医临床证候积分与对照组比较,其差异无统计学差异;治疗结束后 12 个月随访的中医临床证候积分与对照组比较($P < 0.01$),见表 1。

3.3 不良事件的比较 两组出现的不良反应主要为头晕、头痛、血压下降、面色潮红、泄泻、恶心呕吐等,两组不良反应比较无统计学意义,见表 2。治疗组脱落 2 例,1 例脱落于治疗后第 1 次随访,另 1 例脱落于治疗后第 2 次随访,对照组脱落 3 例,2 例于治疗后脱落,1 例于治疗后第 1 次随访脱落。两组

脱落病例未计入临床研究。

3.4 实验室评价 治疗前及治疗后 6 周末的血常规、尿常规,肝功能、肾功能、心电图、糖化血红蛋白等检查,其改变无临床意义。

表 2 两组不良反应比较

组别	例数	头晕	头痛	血压下降	面色潮红	泄泻	恶心呕吐
治疗	43	1	1	1	1	1	2
对照	42	2	1	1	1	1	1

4 讨论

糖尿病所致血管性认知功能障碍患者多系老年患者,肾虚确为本病之本,而与单纯肾虚证候不同,本病同时存在瘀血之标,阴伤气耗影响气血的正常运行,使血行不畅而致血脉瘀滞,瘀血内阻,元神为之迷蒙,血脉为之阻塞,使元神失养,故为之其标。袁怡等^[8]分析认为肾气亏虚,湿痰、瘀血、浊毒互结是糖尿病脑病发生的根本病机,中医药治疗糖尿病脑病的可能作用机制为抑制神经元细胞凋亡,增强海马 LTP 效应,改善突触可塑性,防治神经元退变和影响神经营养因子。

糖尿病所致血管性认知功能障碍中医辨证为瘀血闭阻脉络,蒙蔽清窍,三七具有活血化瘀作用,肉苁蓉具有补肾开窍作用,再加上引药入脑之石菖蒲醒脑开窍,一方面对于肾精不足脑髓亏虚能起到补益的作用,使得肾精得固髓海得充。另一方面对于瘀阻脑络、痰浊蒙窍起到活血化瘀通络涤痰的作用。故补肾活血开窍治疗糖尿病血管性痴呆标本兼治疗效更佳。同时相关研究表明,石菖蒲具芳香开窍、醒神益智之功,药理学研究发现其挥发油中 α -细辛醚、 β -细辛醚等成分可通过血脑屏障抑制神经细胞凋亡,而起到脑保护作用^[9]并可“引药上行”^[10],促进其他药物入脑;陈松盛等^[11]试验研究表明补肾活血中药能显著提高 VD 大鼠的血浆,脑组织(海马、皮质)神经递质 AVP,SS 的含量,明显改善 VD 大鼠的学习记忆能力。现代药理表明^[12-13]补肾药物肉苁蓉、化痰石菖蒲有提高超氧化物歧化酶活性,清除自由基,抗氧化,降脂,抗血栓作用。活血药物可抗血小板聚集,扩张血管,增强血流量,抗自由基损伤。与现代医药治疗血管性痴呆清除自由基,抗氧化,降血黏度,改善脑组织机制相符合。可见补肾活血法是从多环节改善血管性痴呆后的病理状态,促进神经功能恢复^[14]。本文治疗组采用补肾活血法治疗血管性痴呆的治疗后患者的日常生活能力、认知功

能、中医证候方面有改善($P < 0.05$),并且在治疗结束后 12 个月的随访时,与对照组比较,日常生活能力和认知功能,中医症状有明显提高($P < 0.01$)。

故本研究表明:补肾活血开窍方能有效的预防糖尿病所致血管性认知功能障碍继续发展,延缓其自然病程,提高患者的日常生活能力、改善患者的认知功能及中医症状。

[参考文献]

[1] 杨月嫦,谢瑞满. 老年 2 型糖尿病和痴呆相关性研究进展[J]. 老年医学与保健,2008,14(5):310.

[2] Koga H, Takashima Y, Murakawa R, et al. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2009, 18(4):32.

[3] 滕艳萍. 脑血管病并发血管性痴呆相关因素分析[J]. 现代预防医学,2012,31(16):4332.

[4] 陈晓春,潘晓东. 有效防治高血压和糖尿病是预防痴呆的关键[J]. 中国现代神经疾病杂志,2010,10(2):162.

[5] 范琳娜. 血管性痴呆 107 例临床分析[J]. 中外医学研究,2011,33(9):147

[6] John V Bowler, Philip B Gorelick. Advances in vascular cognitive impairment[J]. Stroke, 2007, 38:241.

[7] 任汝仙. 老年性痴呆的药物治疗进展[J]. 中国药业,2010,19(12):87.

[8] 袁怡,张跃明. 中医药治疗糖尿病脑病机理研究[J]. 杏林中医药,2008(12):867.

[9] 卢薇,黄玉芳. 中药对血脑屏障作用的实验研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(1):60.

[10] 方永奇,李翎. 醒脑开窍中药治疗脑病的共性作用概况[J]. 广州中医药大学学报,2008,25(5):470.

[11] 陈松盛,王敬卿,李悦,等. 补肾活血中药治疗血管性痴呆的中药研究[J]. 中国中医基础学杂志,2000,6(1):39.

[12] 黄小波,王宁群,陈文强,等. 对药远志、石菖蒲对糖尿病大鼠血清 3-脱氧葡萄糖醛酮和认知能力的影响[J]. 北京中医药,2013,32(7):545.

[13] 李佳川,顾健,赵兴冉. 黄连-石菖蒲药对改善糖尿病小鼠认知功能障碍[J]. 中药药理与临床研究,2012,28(75):132.

[14] 刘玲玲,张博,吕素君. 肾虚血瘀在血管性痴呆中的地位及意义[J]. 河北中医,2006,28(1):77.

[责任编辑 邹晓翠]