

健脑灵片联合复方银杏通脉口服液治疗 血管性认知障碍 45 例

王若丹^{1*}, 李国春²

(1. 第三军医大学附属第二医院, 重庆 400037; 2. 泸州医学院附属中医医院, 四川 泸州 646000)

【摘要】 目的:探讨健脑灵片联合复方银杏通脉口服液治疗血管性认知障碍(VCI)的临床疗效及对炎症反应和氧化损伤的影响。**方法:**将 90 例 VCI 患者随机按数字表法分为对照组和观察组各 45 例。对照组服用尼莫地平片, 20 mg/次, 1 次/d; 和盐酸多奈哌齐片, 5 mg/次, 1 次/d。观察组在对照组治疗的基础上加服健脑灵片, 4 片/次, 3 次/d; 和复方银杏通脉口服液, 10 mL/次, 3 次/d。两组疗程均为 12 周。认知功能评定采用简易精神状态(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评定, 生活质量采用日常生活功能(ADL)量表, 中医证候采用血管性痴呆辨证量表(DSVD), 治疗前后各评价 1 次; 检测治疗前后超氧化物歧化酶(SOD), 丙二醛(MDA), C-反应蛋白(CRP), 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和同型半胱氨酸(Hcy)水平。**结果:**经 Ridit 分析, 治疗后观察组认知能力疗效优于对照组($P < 0.05$); 治疗后观察组 MoCA, MMSE 和 ADL 评分均高于对照组, DSVD 评分比对照组低($P < 0.01$); 治疗后观察组 MMSE 量表定向力、注意和计算力和语言能力评分均高于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组 CRP, Hcy, TNF- α 和 MDA 水平低于对照组, SOD 高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在西医常规治疗的基础上, 健脑灵片联合复方银杏通脉口服液治疗能改善血管性认知障碍患者的认识功能, 减轻临床症状, 提高生活能力, 其作用机制可能与减轻炎症和氧自由基损伤有关。

【关键词】 血管性认知障碍; 健脑灵片; 复方银杏通脉口服液; 炎症反应; 氧化损伤; 同型半胱氨酸

【中图分类号】 R287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2015)19-0181-04

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.2015190181

Jiannaoling Tablets Combined with Compound Yinxing Tongmai Oral Liquid in Treatment of 45 Cases with Vascular Cognitive Impairment WANG Ruo-dan^{1*}, LI Guo-chun² (1. The Second Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Chinese Medicine Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

【Abstract】 Objective: To explore the clinical efficacy of Jiannaoling tablets combined with compound Yinxing Tongmai oral liquid in treatment of vascular cognitive impairment (VCI) and its impact on inflammation response and oxidative damage. **Method:** Ninety patients with VCI were randomly divided into control group (45 cases) and observation group (45 cases) by number table method. Patients in control group orally took Nimodipine tablets, 20 mg/time, 1 time/day; donepezil hydrochloride tablets, 5 mg/time, 1 time/day. The patients in observation group also took Jiannaoling tablets, 4 pieces/time, 3 times/day and Yinxing Tongmai oral liquid, 10 mL/time, 3 times/day based on the treatment of control group. Treatment course was 12 weeks in both groups. Minimum mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment scale (MoCA) were taken to evaluate cognitive function. The activity of daily living (ADL) scale was used to test the quality of life, and dialectical scale of vascular dementia (DSVD) was taken once both before and after treatment to evaluate the traditional Chinese medicine syndrome. Superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α) and homocysteine (Hcy) were detected both before and after therapy. **Result:** By Ridit analysis, the cognitive effect in observation group was superior to that in control group after treatment ($P < 0.05$). MoCA, MMS and ADL scores in observation group were higher than these in control group after treatment, while the DSVD score was lower than that in control group ($P < 0.01$). The scores in directional force, attention and calculation force and language ability in MMSE scale in observation group were higher than the data in control group ($P < 0.01$). CRP, Hcy, TNF- α and MDA levels in observation group were

【收稿日期】 20150211(142)

【通讯作者】 *王若丹, 副主任医师, 从事脑血管病预防研究的工作, Tel: 13983001702, E-mail: Ruodanwang@sina.com

lower than those in control group, while SOD was higher than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on the conventional western medicine treatment, Jiannaoling tablets combined with compound Yinxing Tongmai oral liquid can improve the cognitive function in patients with vascular cognitive impairment, reduce clinical symptoms and enhance the activities of daily living. Its mechanism may be related to reducing inflammation and oxygen free radical damages.

[**Key words**] vascular cognitive impairment; Jiannaoling tablets; Yinxing Tongmai oral liquid; inflammatory response; oxidative damage; homocysteine

血管性认知障碍 (VCI) 是指由脑血管病危险因素、显性或非显性脑血管病引起的从轻度认知损害到痴呆的一大类综合征, 包括了血管性认知功能障碍非痴呆 (VCIND), 血管性痴呆 (VaD) 和混合型痴呆^[1]。其病因包括血管性危险因素、缺血性或出血性卒中, 其他脑血管病如脑静脉窦血栓形成及脑动静脉畸形和脑血管病合并 VaD 等^[2]。VCI 的临床表现多样, 主要表现为语言、记忆、视空间技能、情感、人格和计算力、抽象判断力等认知功能的受损, 但由于其发病机制未完全清楚, 目前尚缺乏行之有效的特异性治疗^[3]。现代医学推荐胆碱酯酶抑制剂和非竞争性 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体拮抗剂治疗, 中医药在本病的治疗逐渐受到重视, 如银杏制剂预防和治疗作用仍然需要样本的研究^[1]。

现代中医学者将 VCI 归为“痴呆”等范畴进行研究, 其病位在脑, 精气亏虚为本, 风火痰瘀为标^[4]。近年来中医药治疗 VCI 的优势逐渐为学者认可, 但需要积极探索有效的方药为临床更好服务。健脑灵片滋肾, 镇静, 安神之功, 用于肾气亏虚诸证的治疗。复方银杏通脉口服液具有滋阴补肾, 舒肝通脉之功, 用于中老年人轻度动脉硬化^[5]。本研究观察了二者联合用于治疗 VCI 的疗效, 并从而炎症反应和氧化损伤方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 100 例均来源于 2012 年 4 月—2014 年 7 月第三军医大学附属第二医院神经科, 除去脱落、失访等共完成 90 例患者的研究。采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 45 例。对照组中男 29 例, 女 16 例; 年龄 57~74 年, 平均 (63.4 ± 7.5) 岁; 病程 6 个月~5 年, 平均 (17 ± 7) 个月; 受教育的程度: 小学 16 例, 中学 20 例, 大专以上 9 例; 有脑血管病史者 34 例, 合并高血压病 29 例, 合并糖尿病 27 例。观察组中男 26 例, 女 19 例; 年龄 60~75 年, 平均 (64.1 ± 6.5) 岁; 病程 6 个月~6.5 年, 平均 (18 ± 7) 个月; 受教育的程度: 小学 14 例, 中学 23 例, 大专以上 8 例; 有脑血管病史者 32 例, 合并高血

压病 30 例, 合并糖尿病 29 例。两组一般资料比较无显著性差异, 具有可比性。

1.2 诊断标准 参照 2011 年中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组制定的《血管性认知障碍诊治指南》^[1] 包括认知损害、血管因素和认知障碍与血管因素有因果关系。VCIND: 日常能力基本正常, 复杂的工具性日常能力可以有轻微损害, 不符合痴呆诊断标准。VaD: 认知功能损害明显影响日常生活能力、职业或社交能力, 符合痴呆诊断标准。中医诊断标准采用血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准^[6], 肾精亏虚兼瘀血阻络证。

1.3 纳入标准 ①符合 VCI 的诊断, 包括 VCIND 和 VaD; ②血管性痴呆辨证量表 (DSVD) 中肾精亏虚、瘀血阻络证均 ≥ 7 分; ③简易精神状态 (MMSE) 量表评分^[6] ≥ 10 分的轻、中度患者; ④取得患者或患者家属的知情同意。

1.4 排除标准 ①老年性痴呆 (AD) 或其他类型的痴呆; ②MMSE < 10 分的重度患者; ③合并抑郁者, 即汉密尔顿抑郁量表 < 8 分者; ④2 周内的卒中急性期患者; ⑤有干扰认知功能评价的既往史或疾病如精神性药物滥用或合并癫痫或帕金森病者; ⑥存在严重的心、肝、肾功能衰竭, 消化性溃疡, 精神病患者, 肿瘤病人。

1.5 治疗方法 对照组采用控制血压和血糖到理想水平、调节血脂和抗血小板聚集。并给予尼莫地平片 (上海新亚药业闵行有限公司, 国药准字 H20003605), 20 mg/次, 1 次/d; 和盐酸多奈哌齐片 (重庆植恩药业有限公司, 国药准字 H20010723), 5 mg/次, 1 次/d。观察组在对照组治疗的基础上加服健脑灵片 (广州白云山和记黄埔中药有限公司, 国药准字 Z44021727), 4 片/次, 3 次/d; 复方银杏通脉口服液 (湖南补天药业有限公司, 国药准字 B20020924), 10 mL/次, 3 次/d。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 ①认知功能评定, 采用 MMSE 和使用蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评定。②生活

质量,采用日常生活功能(ADL)量表,治疗前后各评价 1 次。③中医证候评分,采用 DSVD 量表,治疗前后各评价 1 次。④血清检测,超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),C-反应蛋白(CRP),肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和同型半胱氨酸(Hcy),治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准^[6] 认知能力疗效采用 MMSE 评分。显效 $\geq 20\%$;有效 $\geq 12\%$,无效 $< 12\%$;恶化 $< -12\%$ 。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗后得分} - \text{治疗前得分}) / \text{治疗前得分} \times 100\%$$

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组认知能力疗效比较 经 Ridit 分析,治疗后观察组认知能力疗效优于对照组,差异有统计学

意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组认知能力疗效比较

Table 1 Comparison of cognitive effect in two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例
对照	12	15	13	5
观察	18	19	8	0

2.2 两组治疗前后 MoCA,MMSE,ADL,DSVD 量表评分比较 与治疗前比较,治疗后两组 MoCA,MMS 和 ADL 评分均明显升高,DSVD 评分则明显下降($P < 0.01$),治疗后观察组 MoCA,MMS 和 ADL 评分均高于对照组,DSVD 评分则比对照组低($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组治疗前后 MMSE 量表各维度评分比较 治疗后 MMSE 量表定向力、记忆力、注意和计算力、回忆能力和语言能力等维度评分均比治疗前上升($P < 0.01$),治疗后观察组各项评分均高于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 2 两组治疗前后 ADL,DSVD 和 MMSE 量表评分比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 2 Comparison of ADL, DSVD and MMSE scales in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	MoCA	MMSE	ADL	DSVD
对照	治疗前	13.5 \pm 3.3	13.9 \pm 2.8	57.5 \pm 9.3	26.7 \pm 5.4
	治疗后	18.7 \pm 3.5 ¹⁾	19.2 \pm 3.4 ¹⁾	68.2 \pm 12.5 ¹⁾	15.3 \pm 4.8 ¹⁾
观察	治疗前	13.1 \pm 2.8	14.1 \pm 3.0	55.9 \pm 11.6	27.4 \pm 5.6
	治疗后	21.3 \pm 3.7 ^{1,2)}	22.8 \pm 3.9 ^{1,2)}	80.4 \pm 14.2 ^{1,2)}	11.2 \pm 4.3 ^{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 3~4 同)。

表 3 两组治疗前后 MMSE 量表各维度评分比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 3 Comparison of each dimension score in MMSE scale in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	定向力	记忆力	注意和计算力	回忆能力	语言能力
对照	治疗前	4.51 \pm 1.16	1.48 \pm 0.63	2.61 \pm 0.75	1.51 \pm 0.60	3.95 \pm 0.92
	治疗后	6.08 \pm 1.49 ¹⁾	2.11 \pm 0.57 ¹⁾	3.18 \pm 0.66 ¹⁾	2.08 \pm 0.55 ¹⁾	5.84 \pm 1.49 ¹⁾
观察	治疗前	4.46 \pm 0.95	1.51 \pm 0.65	2.55 \pm 0.69	1.47 \pm 0.63	3.88 \pm 0.90
	治疗后	6.93 \pm 1.24 ^{1,2)}	2.20 \pm 0.49 ¹⁾	3.79 \pm 0.70 ^{1,2)}	2.15 \pm 0.47 ¹⁾	7.01 \pm 1.55 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后血清 CRP,Hcy,TNF- α ,SOD 和 MDA 水平比较 治疗后对照组 Hcy,TNF- α 和 MDA 水平下降,SOD 水平升高($P < 0.01$),CRP 变化无统

计学意义;治疗后观察组 CRP,Hcy,TNF- α 和 MDA 水平均明显下降并低于对照组,SOD 水平上升,并高于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 CRP,Hcy,TNF- α ,SOD 和 MDA 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 4 Comparison of serum CRP, Hcy, TNF- α , SOD and MDA levels in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	CRP/mg·L ⁻¹	Hcy/ μ mol·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	SOD/NU·mL ⁻¹	MDA/ μ mol·L ⁻¹
对照	治疗前	14.6 \pm 3.15	15.82 \pm 3.05	16.72 \pm 2.18	68.72 \pm 10.16	8.59 \pm 1.76
	治疗后	13.4 \pm 2.77	12.96 \pm 2.24 ¹⁾	14.05 \pm 1.84 ¹⁾	80.69 \pm 13.85	7.04 \pm 1.61 ¹⁾
观察	治疗前	15.2 \pm 3.09	15.76 \pm 2.73	17.08 \pm 2.35	70.45 \pm 11.51	8.47 \pm 1.68
	治疗后	10.1 \pm 2.18 ^{1,2)}	11.27 \pm 1.75 ^{1,2)}	11.49 \pm 1.73 ^{1,2)}	89.37 \pm 14.24 ^{1,2)}	5.83 \pm 1.16 ^{1,2)}

3 讨论

VCI 发生与一系列的负性事件如谷氨酸毒性作

用、胆碱能障碍、炎症反应、氧化损伤等有关。胆碱能障碍改变了 VCI 患者局部的脑组织血流,导致 β

淀粉样蛋白(A β)沉积和神经元缺失,从而引起认知功能障碍。炎症反应学说是VCI的分子机制之一。有学者对168例轻度认知功能障碍患者追踪随访2年发现血清CRP水平升高可促进认知功能减退,并且增加其患痴呆的风险^[8]。

CRP影响卒中后认知功能的可能机制可能与促炎性反应造成神经元的毒性作用有关;与内皮功能失调,脑大小血管改变破坏脑的额叶皮质下环路的完整性,导致的认知障碍有关;还可能与抑制新生血管的形成来影响认知功能的恢复有关^[7]。TNF- α 是促炎因子,能通过不同的途径反馈性加重小胶质细胞的活化效应,能激活星形胶质细胞,导致恶性循环,促进神经元损伤^[8]。

中医学对痴呆的认识颇为久远,如《灵枢·调经论》“血并于下,气并于上乱而善忘”。《灵枢·海论》“脑为髓之海,髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧”。《本草备要》“老人健忘者,脑渐空也”等,其所论均与现代医学所述VCI极其相近,可见中风(脑血疾病)、年老体弱(髓海不足)与血管性认知功能障碍的发病密切相关^[9]。

盐酸多奈哌齐片是常用的碱酯酶抑制剂,是临床最常用防治VCI药物。尼莫地平能促使脑血管扩张,使灌注量增加,并能阻断L-型钙通道,减少因钙离子内流导致的神经细胞的损伤或者死亡,对VCI神经元损伤有保护作用^[10]。

健脑灵片由红参、鹿茸、熟地黄、川芎等13味中药组成,方中以红参大补元气,鹿茸壮元阳、益精髓、补气血,肉苁蓉补肾阳、益精血,熟地黄补肾填精,酸枣仁、白芍、五味子酸涩敛精固肾,安神定志,柏子仁养心安神,茯苓、甘草健脾和中,当归、川芎活血行气。全方共奏滋肾、镇静,安神。用于肾阳不足引起的神经衰弱、头晕、失眠、尿频、多梦等症。药理研究显示健脑灵片具有镇静、催眠及抗疲劳作用,并可明显改善学习记忆^[11]。复方银杏通脉口服液中制何首乌补肝肾,益精血,女贞子补益肝肾、清热明目,杜仲补肾强腰,银杏叶、丹参、川牛膝活血散瘀通络,钩藤平肝祛风。全方共奏滋阴补肾,舒肝通脉之功。临床研究显示能调节血脂,减轻脂质在血管的沉积,对脑动脉粥样硬化有一定疗效^[5]。

本研究显示健脑灵片联合复方银杏通脉口服液治疗VCI能升高MoCA和MMSE量表评分,说明了二者联系使用能进一步的改善患者的认知能力。治疗后观察组ADL评分高于对照组,DSVD评分比对照组低,提高了患者的日常生活能力,同时降低了肾

精亏虚、瘀血阻络证临床症状。研究还显示治疗后观察组CRP, TNF- α 和MDA水平明显下降并低于对照组, SOD水平上升并高于对照组,提示了二药的联合使用具有一定的抗炎反应,减轻氧化损伤的作用,这可能是其治疗VCI的重要作用机制。

Hcy是认知功能障碍的独立危险因素之一,其损害的认知领域不仅包括记忆和非文字记忆,而且包括视空间技能、信息处理速度等多个领域,特别是对注意和执行功能损害明显^[12]。本研究显示健脑灵片联合复方银杏通脉口服液能降低VCI患者血清Hcy水平,对神经功能具有一定的保护作用,从而促进认识功能的提高。

[参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(2): 142-147.
- [2] 徐岩, 郭起浩. 血管性认知障碍的诊断标准: 国际血管性行为与认知障碍学会的申明[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2014, 11(2): 144-154.
- [3] 蒲凡, 孟红旗. 血管性痴呆的分类、临床与诊断进展[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(21): 201-203.
- [4] 王一洲, 刘宇, 赵强. 中医药治疗血管性痴呆的研究进展[J]. 四川中医, 2013, 31(1): 144-146.
- [5] 王鹏嵩, 吴海涛. 复方银杏通脉口服液联合阿托伐他汀钙片治疗老年脑动脉粥样硬化50例[J]. 中国药业, 2014, 23(6): 28-29.
- [6] 田金州, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. 中国老年学杂志, 2002, 22(5): 329-331.
- [7] 邓长林, 杜秦川. 非痴呆型血管性认知功能损害与血同型半胱氨酸、C-反应蛋白及卒中部位的相关性分析[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(5): 397-399.
- [8] 杨文明, 何望生. 脑络通颗粒对痴呆型血管性认知功能障碍模型大鼠行为学及脑组织IL-1 β , TNF- α 含量的影响[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(3): 265-268.
- [9] 东红, 常松超. 血管性认知功能障碍的中医研究进展[J]. 甘肃医药, 2014, 33(8): 581-583.
- [10] 常春娣, 邢影, 杨宏. 血管性认知障碍治疗进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(3): 857-859.
- [11] 范振良, 李永胜, 范振远. 健脑灵片药理作用的研究[J]. 中成药, 1996, 18(3): 34-35.
- [12] 尹顺雄, 闵连秋. 高血压、高同型半胱氨酸血症与血管性认知障碍[J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(6): 516-521.

[责任编辑 何希荣]