

· 临床论著 ·

仙龙胶囊治疗血管性痴呆的临床观察^{*}罗增刚[△] 周文泉 高 普 崔 玲

内容提要 目的:探讨仙龙胶囊治疗血管性痴呆(vascular dementia, VD)的疗效机制。方法:对采用随机双盲双模拟法给药治疗的老年 VD 患者(仙龙胶囊组 35 例,喜得镇组 33 例)进行与学习记忆相关的胆碱能系统、氧自由基、一氧化氮(NO)方面的指标检测,并与正常组对照观察。结果:仙龙胶囊可以降低乙酰胆碱酯酶(AchE)活性,升高 RBC 和血浆乙酰胆碱(Ach)含量,增强红细胞超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,降低体内脂质过氧化物(LPO)含量,抑制患者体内一氧化氮合酶(NOS)活性,降低 NO 含量,并且尚未发现明显毒副作用。结论:仙龙胶囊治疗老年 VD 疗效肯定,其机理与增强 VD 患者胆碱能神经系统功能,改善氧自由基代谢,调节 NO 功能、减轻其兴奋性神经毒性有关。

关键词 仙龙胶囊 血管性痴呆 胆碱能神经系统 氧自由基 一氧化氮

Clinical Observation on Effect of Xianlong Capsule in Treating Vascular Dementia LUO Zeng-gang, ZHOU Wen-quan, GAO Pu, et al *National TCM Health Care Center of Geriatric Diseases, Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)*

Objective: To study the effect of Xianlong Capsule (XLC) in treating vascular dementia (VD) and to explore its therapeutic mechanism. **Methods:** The criteria of learning and memory related cholinergic nerve system, oxygen free radical and nitrogen monoxide (NO) in 35 patients with VD treated with XLC and 33 patients treated with hydergine were observed and compared with the normal control group. **Results:** XLC could lower the acetylcholine esterase activity, increase the acetylcholine content in erythrocytes and plasma and decrease the NO content. No toxic adverse reaction was found in the observation period. **Conclusion:** XLC has definite effect in treating VD in aged patients, the therapeutic mechanism may be related with the actions in strengthening cholinergic nerve system, improving oxygen free radical metabolism, regulating NO and relieving its excitatory neurotoxicity.

Key words Xianlong capsule, vascular dementia, cholinergic nerve system, oxygen free radical, nitrogen monoxide

随着全社会老龄人口的增多,脑血管性痴呆(vascular dementia, VD)已经成为老年人的常见病、多发病,尽管现代医学对本病病理有所认识,但目前尚缺乏有效的治疗方法以及控制本病病情进展的药物。近来研究显示,运用中医药治疗本病具有一定的优势,继续探求对 VD 行之有效的中医药疗法及方药是今后研究的重点。我们的以往研究已经证实,仙龙胶囊治疗老年 VD 具有肯定的疗效⁽¹⁾,本研究拟从胆碱能神经系统功能、氧自由基、一氧化氮等方面,探讨仙龙胶囊治疗血管性痴呆的疗效机制。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 采用美国精神病协会《精神障碍诊断与统计手册》(DSM-IV)血管性痴呆诊断标准⁽²⁾。

1.2 中医诊断及分型标准 参照 1990 年 5 月中华全国中医学会老年医学会和中华全国中医学会内科学会制定的《老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)》⁽³⁾。

1.3 痴呆分级标准 采用 WHO 国际疾病分类(ICD-10)的诊断标准⁽⁴⁾。

2 临床资料 本组资料完整者共 68 例,所有病例均来源于中国中医研究院西苑医院老年病科及其他科室门诊、病房,中央党校机关及各敬老院,符合

^{*} 国家科委“九五”攻关课题(No. 96-C02-03-06)

中国中医研究院西苑医院全国中医老年病医疗中心(北京 100091)

[△] 现在中国中医研究院研究生部(北京 100700)

上述 VD 的西医诊断标准以及中医辨证分型标准。其中仙龙胶囊组 35 例,男 22 例,女 13 例,年龄 51~79 岁,平均 (68.23 ± 8.26) 岁,受教育程度 (10.25 ± 4.84) 年,痴呆轻度 24 例,中度 11 例,病程 (1.85 ± 0.36) 年;辨证属肝肾阴虚、痰瘀阻窍(I 型)者 20 例,脾肾两虚、痰瘀阻窍(II 型)者 15 例;喜得镇组 33 例,男 23 例,女 10 例,年龄 51~78 岁,平均 (67.78 ± 8.45) 岁,受教育程度 (9.45 ± 4.91) 年,痴呆轻度 21 例,中度 12 例,病程 (1.68 ± 0.42) 年;辨证属 I 型者 18 例,II 型者 15 例。两组在发病年龄、性别、文化程度及所患疾病等方面情况相近,差异均无显著性,具有可比性;另设正常组(除外患有脑血管病、糖尿病者)18 名,均来自辽宁省基础医学研究所,其中男 7 名,女 11 名,年龄 40~80 岁,平均 (60.9 ± 12.7) 岁;平均受教育程度 (10.67 ± 5.23) 年。并排除以下情况(1)重度 VD 患者(2)患有 Alzheimer 病以及其他原因所致的痴呆者(3)Hachinski 缺血指数 < 7 分(4)合并有严重的心、肝、肾、造血系统以及重症糖尿病、精神病患者(5)伴有严重的神经缺损患者,如各种失语、失认、偏瘫者(6)由于各种原因未按规定用药、无法判定疗效或资料不全者。

3 治疗方法 采用双盲法给药,仙龙胶囊组给予口服仙龙胶囊加空白对照药,仙龙胶囊(由人参、天麻、石菖蒲等药物组成,由北京市中药研究所生产,每粒 0.5g,含生药 5g),每次 2 粒,每日 3 次,空白对照药(由淀粉制成)由西苑医院制剂室生产,剂型及服法与喜得镇相同;喜得镇组给予口服 Hydergin(国内译名喜得镇,由瑞士山德士药厂与天津华津制药厂合作生产)加空白对照药,喜得镇每次 1 片,每日 3 次,空白对照药(由淀粉制成)剂型和服法与仙龙胶囊相同。两组在治疗期间,除伴有高血压、糖尿病或合并有感染类疾病患者可加服降压药、降糖药或抗感染药物外,其他药物一概停用。两组均服药 2.5 个月为 1 个疗程,共观察 1 个疗程。正常组未做任何处理,只检测相应数值作为对照。

4 观察项目及检测方法 (1)红细胞(RBC)及血浆乙酰胆碱(Ach)含量和乙酰胆碱酯酶(AchE)活性测定:Ach 含量的测定采用碱性羟胺比色法^[5]。AchE 活性的测定采用羟胺三氯化铁法^[5]。(2)血浆脂质过氧化物(LPO)含量、红细胞超氧化物歧化酶(SOD)活性及红细胞谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性测定:血浆 LPO 含量的测定按八木荧光法^[6]。红细胞 SOD 活性的测定应用邻苯三酚自氧化法^[7]。GSH-Px 活性的测定采用 Hachman 方法^[8]。(3)血浆一氧化氮(NO)含

量及一氧化氮合酶(NOS)活性测定:应用南京聚力生物医学工程研究所生产的试剂盒并按其提供的方法进行。

5 统计学处理 采用华西医科大学 PEMS 软件包处理,计量资料用 t 检验,分类资料采用 χ^2 检验和 Ridit 检验。

结 果

1 疗效评定标准

1.1 痴呆疗效判定标准 依据《中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则》标准拟定。临床基本控制:主要症状基本恢复,神志清楚,定向健全,回答问题正确,反应灵敏,生活自理,能进行一般社会活动;显效:主要症状大部分恢复正常,定向基本健全,回答基本切题,反应一般,生活可以自理;有效:主要症状有所减轻或部分恢复正常,回答基本切题,生活基本自理,但反应仍迟钝,智力和人格仍有部分障碍;无效:主要症状无改变或病情加重。以简易智力状态速检表(MMSE)作为主要参考指标,治疗后积分较治疗前上升 $\geq 40\%$ 为显效;上升在 $20\% \sim 40\%$ 之间为有效;上升 $< 20\%$ 为无效。以上将临床基本控制及显效均归为显效,将无效及恶化归为无效。

1.2 中医证候疗效标准 按照第二次全国中医、中西医结合老年医学研究协作组会议通过的《延缓衰老中药的筛选规程和临床观察规范》标准。显效:治疗后症状积分值较治疗前下降 $\geq 2/3$;有效:下降在 $1/3 \sim 2/3$ 之间;无效:下降 $\leq 1/3$ 。

2 临床结果 仙龙胶囊组总有效率为 68.57%(24/35 例),喜得镇组为 51.52%(17/33 例),对轻度患者疗效分别为 75.0%(18/24 例)和 66.67%(14/21 例),中度患者分别为 54.55%(6/11 例)和 25.00%(3/12 例),组间比较差异均无显著性($\chi^2 = 2.0640$, $P > 0.05$)提示两药对老年血管性痴呆患者均有一定的治疗作用,尤其对轻度患者疗效较好。仙龙胶囊对 I 型及 II 型疗效非常接近,分别为 75.00%(15/20 例)和 60.00%(9/15 例),两型比较,差异无显著性($\chi^2 = 0.8949$, $P > 0.05$),证明仙龙胶囊对 VD 患者不同证型之间作用差异无显著性。

3 实验室指标测定结果

3.1 两组患者治疗前后血浆及红细胞 Ach 含量、AchE 活性的比较 见表 1。治疗前仙龙胶囊组和喜得镇组 RBC 和血浆 Ach 含量均明显低于正常组($P < 0.01$),AchE 活性均明显高于正常组($P < 0.01$)。治疗后,两组患者 RBC 和血浆 Ach 含量明显升高,

AchE 活性明显降低,自身比较差异均有显著性($P < 0.01$)并接近正常组水平。但在升高 Ach 含量方面,仙龙胶囊组改善明显,与喜得镇组比较,差异有显著性($P < 0.05$)。此结果表明,仙龙胶囊与喜得镇均能改善 VD 患者中枢胆碱能神经系统功能,增加 Ach 含量,抑制 AchE 活性,但仙龙胶囊在升高 RBC Ach 含量的作用方面,要较喜得镇为优。

3.2 两组患者治疗前后血清 LPO、SOD 含量及 GSH-Px 活性的比较 见表 2。治疗前两组患者血浆 LPO 含量增高,红细胞 SOD、GSH-Px 活性降低(与正常组比较, $P < 0.01$),治疗后两组患者均有明显改善(与自身比较, $P < 0.01$),但仙龙胶囊组在降低 LPO 含量、升高 SOD 活性方面与喜得镇组比较差异有显著性($P < 0.05$),并且 LPO 含量接近于正常值水平($P > 0.05$)。提示仙龙胶囊在改善氧自由基代谢方面,作用优于喜得镇。

3.3 两组患者治疗前后血浆 NOS 活性、NO 含量的变化 见表 3。VD 患者和正常组比较,血浆 NO 含量增高,NOS 活性明显增强(均 $P < 0.01$)。治疗

表 1 两组患者血浆及红细胞 Ach 含量、

AchE 活性的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Ach 含量		AchE 活性	
	RBC ($\mu\text{g/gHb} \times 10^2$)	血浆 ($\mu\text{g/ml}$)	RBC ($\text{u/gHb} \times 10^3$)	血浆 (u/ml)
仙龙胶囊	3.64 $\pm$ 1.16 *	66.2 $\pm$ 30.0 *	1.03 $\pm$ 0.07 *	103 $\pm$ 21 *
(35)	治后 7.92 $\pm$ 2.89 Δ	120.9 $\pm$ 30.0 Δ	0.59 $\pm$ 0.09 Δ	52 $\pm$ 6 Δ
喜得镇	3.36 $\pm$ 0.81 *	61.7 $\pm$ 14.7 *	1.03 $\pm$ 0.08 *	107 $\pm$ 29 *
(22)	治后 6.38 $\pm$ 1.90 Δ	152.9 $\pm$ 14.3 Δ	0.62 $\pm$ 0.08 Δ	53 $\pm$ 9 Δ
正常(18)	6.75 $\pm$ 2.29	115.3 $\pm$ 22.2	0.63 $\pm$ 0.22	48 $\pm$ 15

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.01$;与喜得镇组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ ()内为例数

表 2 两组患者 LPO 含量、SOD 和 GSH-Px 活性的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LPO 含量 ($\mu\text{mol/L}$)	红细胞 SOD 活性 ($\text{u/gHb} \times 10^3$)	GSH-Px 活性 (u/gHb)
仙龙胶囊	35	治前 9.6 $\pm$ 1.0 *	1.50 $\pm$ 0.28 *	10.3 $\pm$ 2.0 *
		治后 6.5 $\pm$ 1.2 Δ	2.07 $\pm$ 0.33 Δ	13.5 $\pm$ 4.3 Δ
喜得镇	22	治前 10.0 $\pm$ 1.9 *	1.49 $\pm$ 0.24 *	10.5 $\pm$ 2.6 *
		治后 7.8 $\pm$ 2.3 Δ	1.94 $\pm$ 0.34 Δ	13.4 $\pm$ 4.5 Δ
正常	18	6.1 $\pm$ 1.3	2.56 $\pm$ 0.37	19.6 $\pm$ 5.6

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.01$;与喜得镇组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 两组患者 NOS 活性、NO 含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NOS 活性(u/ml)	NO 含量($\mu\text{mol/L}$)
仙龙胶囊	35	治前 3.37 $\pm$ 0.96 *	84.9 $\pm$ 19.2 *
		治后 2.09 $\pm$ 0.72 Δ	59.2 $\pm$ 20.0 Δ
喜得镇	22	治前 3.35 $\pm$ 1.09 *	82.8 $\pm$ 20.4 *
		治后 2.67 $\pm$ 1.06 Δ	65.3 $\pm$ 20.1 Δ
正常	18	2.07 $\pm$ 0.41	45.7 $\pm$ 12.8

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.01$;与喜得镇组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

后,两组 NO 含量和 NOS 活性均较治疗前明显降低,自身比较差异有显著性($P < 0.01$),说明仙龙胶囊和喜得镇均有降低血浆 NO 和 NOS 的作用。但仙龙胶囊组在抑制 NOS 活性方面要优于喜得镇组,两组比较,差异有显著性($P < 0.05$),提示仙龙胶囊在改善血浆 NO 代谢方面要优于喜得镇。

讨 论

1 仙龙胶囊对 VD 患者中枢胆碱能神经递质的影响 中枢胆碱能通路是构成学习记忆的主要通路,Ach 是其中的重要神经递质,它由 AchE 分解,通过 Ach 受体发挥生物学效应。近年来有学者研究证实各类痴呆患者 AchE 活性均显著降低^[9]。本次研究结果显示,治疗前两组患者 RBC 和血浆 Ach 含量较正常组明显降低,各自 AchE 活性均明显升高,证实了老年血管性痴呆患者体内存在着 Ach 含量不足以及 AchE 活性增高的病理改变。经服用仙龙胶囊治疗后,患者 RBC 和血浆 Ach 含量均明显升高,AchE 活性亦明显降低,并接近于正常组水平,表明改善中枢胆碱能神经系统功能,可能是仙龙胶囊改善学习记忆功能的重要途径之一。

2 仙龙胶囊对 VD 患者自由基指标的影响 脑缺血再灌注过程中的自由基代谢失衡是血管性痴呆患者产生学习记忆障碍的机制之一,而 SOD 和 GSH-Px 则是体内清除自由基的重要抗氧化酶^[10]。本次研究结果显示,治疗前两组患者血浆 LPO 含量均偏高,而红细胞 SOD、GSH-Px 活性均偏低,证实了氧自由基代谢失衡是 VD 患者体内的病理特征之一。仙龙胶囊组治疗后血浆 LPO 含量较治疗前明显降低,并接近于正常组水平,红细胞 SOD、GSH-Px 活性较治疗前明显升高,证明仙龙胶囊能够明显改善 VD 患者体内氧自由基代谢失衡状态,这可能是仙龙胶囊的作用途径和疗效机理之一。

3 仙龙胶囊对 VD 患者一氧化氮指标的影响 NO 是一种血管、神经活性物质,其与学习记忆的关系集中表现为 NO 在小脑、海马长时程突触增强(LTP)中的作用。脑缺血时 NO 过量释放会产生细胞毒性作用,而 NOS 抑制剂会对抗这种损害作用^[11]。本次研究显示,VD 患者血浆 NO 含量明显增高,NOS 活性明显增强,这可能是导致老年血管性痴呆患者记忆障碍的主要原因之一。仙龙胶囊组治疗后 NO 含量和 NOS 活性均较治疗前明显降低,后者接近于正常组水平,说明仙龙胶囊具有抑制 NOS 活性和降低血浆 NO 含量的作用,且优于喜得镇,这可能是仙龙胶囊改善

VD 患者学习记忆功能的另一重要作用途径。

4 老年血管性痴呆的中医病机和仙龙胶囊的组方特点 血管性痴呆是老年期痴呆常见的一种类型,属于中医学“健忘”、“呆病”等范畴。我们体会 VD 患者,绝大多数病例是继发于中风之后,故其病机表现与中风所产生的病理产物密切相关,本虚主要为气血亏虚,标实责于痰瘀阻窍,肝阳的变化是导致病情波动的主要病机症结。抓住疾病在早、中时期,以虚为本,从肝入手、痰瘀并治,是本病治疗取效的关键。仙龙胶囊正是遵此治则,针对 VD 病机而设,具有补虚增智、平肝熄风、活血祛瘀、化痰开窍之功,对 VD 患者疗效肯定。

参 考 文 献

1. 赵 琰,周文泉,高 普,等. 仙龙胶囊治疗老年血管性痴呆的临床研究. 中国中西医结合杂志 1999;19(10):585—588.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994:143.
3. 傅仁杰执笔. 老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准 万方数据

(讨论稿). 中医杂志 1991;32(2):56.

4. 盛树力. 老年性痴呆:从分子生物学到临床诊治. 北京:科学技术文献出版社,1998:2.
5. 王会宣,杨会宣,王文学,等. 碱性羟胺比色法测定全血乙酰胆碱. 临床检验杂志 1995;13(3):125—126.
6. Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. Biochem Med 1976;15:212.
7. 袁勤生. 邻苯三酚自氧化法测定超氧化物歧化酶的活性. 医药工业 1983;1:16.
8. Hafeman DG, Sunde RA, Hoekstra WG. Effect of dietary selenium on erythrocytes and liver glutathione peroxidase in the rat. J Nutr 1974;104:580—587.
9. Bigl V, Arendt T. Cholinergic neurons of the central nervous system: Morphofunctional aspects. Acta Psychiatr Scand 1991;366(Suppl):7—13.
10. 李卫平,刘晓加,林宏川,等. 老年期痴呆患者血液和脑脊液的氧自由基反应相关指标研究. 临床神经病学杂志 1996;9(4):218—220.
11. Kato K, Zorumski CF. Nitric oxide inhibitors facilitate the induction of hippocampal LTP by modulating NMDA responses. J Neurophysiol 1993;70:1260—1263.

(收稿 2000-12-21 修回 2001-05-18)