

健脑益智颗粒治疗血管性痴呆的随机双盲临床研究^{*}

张伯礼¹ 王永炎² 陈汝兴³ 王荫华⁴ 宫 涛¹ 张云岭⁵ 谢颖桢⁵ 马 寰¹

内容提要 目的:开展中医药治疗血管性痴呆(vascular dementia, VD)的疗效观察及评定方法的研究。方法:采用多中心、随机双盲对照的研究方法,选取符合 VD 纳入标准的轻中度患者 242 例,其中中药治疗组 89 例(口服健脑益智颗粒),西药对照组 106 例(口服喜得镇),安慰剂组 47 例,治疗 60 天后,采用简易智力状态检查表(MMSE)、Blessed 行为量表(BBS)和中医症状分级评分的方法进行疗效评估。结果:中药治疗组总有效率为 58.4%,较安慰剂组及西药对照组治疗效果为优。该药在整体调节、改善全身机能状况方面优势明显,不仅对轻中度 VD 智能障碍的核心症状及智能障碍所致的功能活动下降具有改善作用,而且还具有明显减轻或消除周边症状的作用。结论:健脑益智颗粒治疗 VD 疗效确切,值得推广。

关键词 血管性痴呆 中医药治疗 随机双盲对照 疗效观察

Clinical Randomized Double-Blinded Study on Treatment of Vascular Dementia by Jiannao Yizhi Granule
ZHANG Bo-li, WANG Yong-yan, CHEN Ru-xing, et al *Tianjin TCM College, Tianjin (300193)*

Objective: To observe the effect of Chinese herbal medicine in treating vascular dementia (VD) and to explore the method for therapeutic effect evaluation. **Methods:** Multi-center, double-blinded randomize-controlled method was adopted to observe the effect of treatment of 242 patients with VD of mild or middle degree, they were 89 cases in the TCM group, 106 cases in the western medicine group and 47 in the placebo group. Mini-mental state examination (MMSE), Blessed dementia scoring and scoring on TCM symptom classified evaluation were used to evaluate the therapeutic effect after 60 days treatment. **Results:** The total effective rate of Jiannao Yizhi Granule was 58.4%, showing a better effect than that of the placebo group and the western medicine group respectively. The treatment was superior in holistic regulation and systemic functional state improvement, it could not only improve the mild middle key symptoms of VD and the mental disorder induced reduction of functional activities, but also alleviate or eliminate the peripheral symptoms of VD. **Conclusion:** The effect of treatment of vascular dementia by Jiannao Yizhi Granule is certain and is worth spreading.

Key words vascular dementia, traditional Chinese medicinal treatment, double-blinded randomize-control, observation on therapeutic effect

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是最常见的老年期痴呆之一。本研究作为国家九五攻关课题“益肾化浊法治疗血管性痴呆临床和实验研究”的部分临床试验内容,历时 5 年,采用多中心、随机双盲对照的方法,开展了中医药治疗 VD 的疗效观察及评定方法的研究,现报告如下。

临 床 资 料

1 诊断标准 依据世界卫生组织(WHO)正式公布的美国精神神经疾病分类学中 VD 诊断的 DSM-IV

标准⁽¹⁾,制定如下标准(1)确定有痴呆存在(2)阶梯式进展的病程,早期功能缺损呈斑块状分布(3)有局灶神经症状或体征(4)病史、体检及影像学支持脑血管病诊断,与痴呆有密切关系。

痴呆的分度:采用临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)⁽²⁾分轻、中、重 3 度。轻度指能工作,但社会活动受到明显影响,保持独立生活的能力、个人卫生和判断力相对完整。中度指独立生活能力受到影响,某种程度上需要他人的照料。重度指每天生活严重受影响,随时需要他人照料,无法保持个人卫生,明显的语无伦次或缄默不语。

2 纳入标准 (1)符合上述痴呆诊断标准及轻、中度临床诊断(2)脑血管病发病时间明确,影像学支持梗塞和出血诊断,在发病 3 个月内出现痴呆,并持续 3 个月(3)Hachinski 缺血积分(HDS 评分标准⁽³⁾) ≥ 7

^{*} 本课题为国家科技部九五攻关项目(No. 96-906-09-03)和天津市基金项目(No. 963107411)联合资助;本研究获国家教育部科技一等奖

1. 天津中医学院(天津 300193) 2. 中国中医研究院 3. 上海中医药大学附属龙华医院 4. 北京大学第一医院 5. 北京中医药大学

分。(4)除外其他原因引起的痴呆。

3 排除标准 (1)早老性痴呆(AD)或其他类型痴呆及重度 VD 患者 (2)Hachinski 缺血积分 < 7 分; (3)合并严重心、肺、肾功能障碍者,重症糖尿病及精神病史者 (4)近期曾系统接受过中、西医治疗者。

4 临床资料 选择 1996 年 4 月~2000 年 6 月间以下单位 (1)天津中医学院中医药研究中心脑病门诊 (2)上海中医药大学附属龙华医院心脑血管科 (3)北京大学第一医院神经内科收集的合格病例,并符合上述标准。按照随机配对原则,将入选合格病例分为中药治疗组 110 例,西药对照组 110 例,安慰剂组 50 例。治疗期间中药治疗组:1 例死亡,8 例患者服用了其他亲智能西药,12 例未能坚持治疗;西药对照组:2 例死亡,2 例患者未能坚持治疗;安慰剂组:2 例死亡,1 例未能坚持治疗。以上病例均被剔除。统计病例:中药治疗组 89 例,西药对照组 106 例,安慰剂组 47 例。全部合格的 242 病例中,男 174 例,女 68 例,年龄分布为 52~86 岁。以 60~69 岁为多,占 59.5%。全部病例均符合血管性痴呆和老年呆病的临床诊断,其中轻度 185 例(76.4%),中度 57 例(23.6%)。3 组在发病年龄、性别、文化程度、病程、合并症、家族史上差异均无显著性($P>0.05$),见表 1。

方 法

1 治疗方法 中药治疗组:给予健脑益智颗粒(批号 970601,由制何首乌、炙黄芪、川芎、女贞子、锁阳、菟丝子、石菖蒲、胆南星等组成),每次 2 袋(每袋 5g,每克含生药 4.3g),1 日 2 次,空腹温开水冲服;西药对照组:采用健脑益智方 1 号(批号 970703,将喜得镇粉碎成颗粒状,加入苦味素、食用色素),每袋 5g(含喜得镇 1mg)。安慰剂组:采用健脑益智方 2 号(批号 970602,用炒麦芽加入苦味素、食用色素),每袋 5g(含炒麦芽 3g)。3 种药的外形、大小、颜色以及服法、剂量完全相同,均由亚东制药厂生产并提供。治疗、对照用药均由专人发放,处方的临床观察医师、测定各项量表的专业人员和患者均不知实情。治疗期间除合并高血压、糖尿病、感染等疾病,可对症降压、降糖、抗感染外,不使用其他具有抗凝、扩血管、亲智能等作用的中、西

药。3 组均 30 天为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程(60 天)后进行疗效判定。

2 观察项目及检测方法 采用定式检查表进行一般资料及临床病史的收集,于治疗前后分别进行简易智力状态检查表(MMSE)^[4]、Blessed 行为量表(BBS)^[5]检测以及中医证候学观察,记录治疗前后的变化,评定疗效及毒副反应。

3 统计学方法 应用 SAS 8.0 软件进行分析。治疗前后疗效(量表)用配对 t 检验,疗效比较采用 Ridit 分析、交差积差(cross product difference,CPD)分析进行统计学处理。定量资料用方差分析。

结 果

1 痴呆疗效判定标准 参照《中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则》^[6],以 MMSE-R 得分为主要参考指标,采用尼莫地平法计算,公式 1(治疗后积分-治疗前积分)÷治疗前积分]×100%,以百分数表示。评定标准:显效≥20%;有效≥12%,但<20%;无效<12%;恶化≥-20%。认知功能、行为能力改善情况,评定标准同上。

2 中医证候疗效判定标准 依据《中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则》^[6]中医证候疗效评定标准拟定。显效:治疗后症状积分值下降(与治疗前症状平均积分值比较)≥2/3;有效:症状积分值下降在 1/3~2/3 间;无效:症状积分值下降≤1/3。

3 各组治疗后疗效比较 见表 2。运用 SAS 软件分析得出 $\chi^2_{(Hc)}=18.4795$, $P=0.0001$,CPD 分析表

表 2 各组治疗后疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	恶化(例)	总有效率(%)
中药治疗	89	35	17	32	5	58.4* [△]
西药对照	106	36	15	47	8	48.1*
安慰剂	47	4	7	30	6	23.4

注:与安慰剂组比较,* $P<0.01$;与西药对照组比较,[△] $P<0.05$

表 3 各组治疗后中医证候疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
中药治疗	79	17	41	21	73.4* [△]
西药对照	84	14	32	38	54.8*
安慰剂	47	4	10	33	29.8

注:与安慰剂组比较,* $P<0.01$;与西药对照组比较,[△] $P<0.05$

表 1 各组治疗前临床资料的基线比较

组别	病例数		性别比	年龄(岁)			文化程度构成比	病程	合并症比	家族史比
	男	女	男:女	最大	最小	平均($\bar{x} \pm s$)	文盲:小学:中学:大学	(月 $\bar{x} \pm s$)	有:无	有:无
中药治疗	64	25	2.56:1	86	60	74.35±7.12	1:2.75:6.0:1.38	11.51±9.12	8.67:1	1.70:1
西药对照	76	30	2.53:1	85	52	76.21±6.67	1:2.06:5.5:1.06	12.50±8.33	9.60:1	1.69:1
安慰剂	34	13	2.61:1	79	55	73.59±8.74	1:2.51:7.5:1.55	11.84±10.55	7.80:1	1.76:1

万方数据

表 4 各组治疗前后 MMSE、智能亚项、BBS 及行为能力亚项积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMSE 积分	智能亚项积分				BBS 积分	行为能力亚项积分		
			认知	记忆	语言	视空间技能		社会活动能力	日常生活能力	情感人格
中药治疗	89	疗前 16.53±5.30	7.21±3.26	3.36±1.38	3.84±1.20	2.11±1.20	10.28±5.09	4.34±1.62	2.63±1.83	3.57±2.52
		疗后 18.81±6.08*	8.75±3.80*	4.09±1.60*	4.07±1.10*	2.61±1.17*	8.20±5.24*	3.21±1.74*	1.88±1.73*	2.78±2.27*
西药对照	106	疗前 16.77±4.51	7.41±2.77	3.32±1.53	3.96±1.48	2.07±1.21	11.41±3.99	3.84±1.50	2.91±1.97	4.90±2.45
		疗后 18.93±4.59*	8.61±2.94*	3.92±1.32*	4.01±0.97*	2.42±1.13*	9.43±4.27*	3.37±1.67*	2.40±1.92*	4.24±2.40*
安慰剂	47	疗前 16.00±4.24	7.94±2.71	3.23±1.37	3.04±1.12	1.79±0.98	12.18±4.07	4.01±1.31	2.74±1.36	5.43±2.40
		疗后 16.34±4.17	8.23±2.94	3.40±1.41	3.10±1.11	1.79±0.98	11.72±4.26	3.84±1.44	2.57±1.50	5.13±2.37

注:与安慰剂组治疗后比较,* $P<0.01$

明 3 组比较差异有显著性,又因为 CPD_{中药治疗组} = 2.6386, $P<0.05$,说明中药治疗组临床疗效与对照组(西药对照组、安慰剂组)比较,差异均有显著性。按 CPD 值大小分析,中药治疗组优于西药对照组和安慰剂组。

4 各组治疗后中医证候疗效比较 见表 3。中药治疗组及西药对照组与安慰剂组比较,差异均有显著性($P<0.01$);中药治疗组与西药对照组比较,差异亦有显著性($P<0.05$)。

5 各组治疗前后认知功能及智能亚项积分比较见表 4。中药治疗组和西药对照组治疗后可明显提高 MMSE 积分,与安慰剂组比较,差异有显著性($P<0.01$),中药治疗组与西药对照组组间比较差异无显著性。

6 各组治疗前后行为能力亚项积分比较 见表 4。中药治疗组和西药对照组治疗后均可明显提高 BBS 积分,与安慰剂组比较差异有显著性($P<0.01$),中药治疗组和西药对照组组间比较差异无显著性。

7 各组治疗前后其他症状改善情况 健脑益智颗粒治疗后对周边症状均有明显改善作用,其中对头痛、耳鸣、舌麻、尿后余沥、便干便难、肢体拘急抽搐、手足麻木、四末发凉等症状改善较喜得镇为优。

8 毒副反应 中药治疗组 89 例患者治疗期间血、尿、粪常规及肝、肾功能检查均未见异常。

讨 论

本病属多因素致病,病程漫长,临床证候表现多样,病机不断演化转变。临床研究表明,起病较急、病情波动、阶梯样下滑为 VD 病情发生发展的特点。提示辨证诊断应先分期、再分型,并依据疾病发展的不同时期,轻重程度差异,以及不同证型特点进行论治。

本病早期多虚实并见,积极治疗不仅可以改善智能障碍核心症状,还可明显减轻甚或消除困扰和影响患者生活及社会活动的周边症状,如头痛头晕、失眠、心烦急躁、便干便难等,在一定程度上稳定和控制病情,取得肯定的近期疗效。

健脑益智方具有补肾益气、祛痰活血、降浊醒神之功效,主要适用于早期轻中度 VD。方中制何首乌、炙黄芪为君药,可补肾益气,滋养脑髓,健脑益智。女贞子补益肝肾,明目益智,助主药补中安五脏,养精神,菟丝子助阳益阴,固精缩尿,补肾养肝,明目止泻,锁阳补肾助阳,益精养血,强筋壮骨,润肠通便,上药共用为臣,川芎、石菖蒲、胆南星活血祛痰,通降浊邪,散发蕴毒。诸药合用脾肾双补,通降浊邪,以醒神健脑,且补中兼通,痰瘀并治。

基础医学研究结果(另文发表)亦证明,健脑益智方对大鼠多发梗塞性痴呆模型的缺血脑组织病理形态学、神经肽类物质、兴奋性氨基酸、单胺类神经递质以及行为学等均具有调节和改善作用,尤其以术前中药组效果明显。通过运用体外培养 13 周龄合法健康人胚大脑神经细胞,观察表明健脑益智颗粒对血清正常培养条件下的人胚大脑神经细胞无损伤及毒害作用,对缺氧培养条件下人胚大脑神经细胞的损伤有保护作用。

本课题采用国际上公认的广泛应用于痴呆评定的标准化量表,分别对患者的认知、记忆、语言、视空间技能、以及社会活动和生活能力、个性情感等全面进行评价。结果表明,健脑益智颗粒可明显提高 MMSE 积分,降低 BBS 积分。对轻中度 VD 智能障碍核心症状具有改善作用,对智能障碍所致功能活动能力下降也具改善作用,而且还具有明显减轻或消除周边症状作用。本药品使用安全,具有肯定的近期疗效。

(致谢 北京中医药大学孟庆刚博士采用了 CPD 分析方法对本课题的疗效进行了比较,在此表示衷心的感谢)

参 考 文 献

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Revised Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994:143—147.
2. John C, Morris MD. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current Version and Scoring Rules. Neurology 1993 ;43:2412.
3. O’neill D, Gerrard J, Surmon D, et al. Variability in scoring the Hachinski ischemic score. Age and Aging 1995 ;24: 242—246.

4. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "Mini-Mental State Examination": a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. Journal of Psychiatric Research 1975; 12:189—198.
5. Blessed G, Slater E, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral

grey matter of the elderly subjects. Br J Psychiatry 1968 ;114: 797—811.

6. 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 2 辑. 1995:206.

(收稿 2002-03-13 修回 2002-05-25)

中西医结合治疗在食管癌贲门癌围手术期的应用

杨永珠 苏云峰

1993 年 1 月~2000 年 12 月,我们对 50 例食管癌贲门癌围手术期患者采用中西医结合治疗,同时与单纯西药治疗 50 例进行对比观察,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 选择本院食管癌贲门癌围手术期患者为观察对象,按手术先后顺序单盲法随机分为中西医结合治疗组(治疗组)和单纯西药对照组(对照组)。依据《实用中医内科学》[1]方药中等主编,上海:上海科学技术出版社,1986:235—236 结合临床实际进行中医分型。阳气虚型:面色白,神疲形寒,舌胖苔淡白,脉细弱。阴虚型:口干喜饮,五心烦热,舌质红苔少,脉细数。痰湿型:胸膈痞满,呃逆吐涎,舌胖苔厚腻,脉弦滑。血瘀型:胸膈疼痛,面色灰黯,舌质紫苔黄腻,脉细涩。以上各型均包括不同程度的吞咽困难。对照组男 40 例,女 10 例,年龄 43~71 岁,平均(52.3±11.8)岁;病程 1~3 个月,平均(2.75±0.28)个月;食管癌 29 例,贲门癌 21 例;中医分型:阳气虚型 12 例,阴虚型 15 例,痰湿型 18 例,血瘀型 5 例。治疗组男 38 例,女 12 例,年龄 40~73 岁,平均(51.3±12.8)岁;病程 1~3 个月,平均(2.72±0.31)个月;食管癌 31 例,贲门癌 19 例;中医分型分别为 10 例、15 例、15 例、10 例。两组在性别、年龄、病位、病程、中医分型等方面差异均无显著性。

2 治疗方法 对照组:术前即输营养剂和液体(复方氨基酸 500ml 加 10%脂肪乳剂 500ml 加平衡液 500~1000ml 静脉滴注,每日 1 次,连用 5~7 天);术后 3 天内每日静脉滴注液体 2500~3000ml,其中包括复方氨基酸、脂肪乳剂,间断用血浆、白蛋白等;并静脉滴注抗生素(罗氏芬 2g,每天 2 次或氧氟沙星 0.1g,每天 2 次,连用 5~7 天);术后第 1 天经十二指肠营养管灌注少量温开水,逐次增量,待胃肠功能恢复,减少输液量,增加营养素灌注量,手术 1 周后停静脉输液,逐渐恢复经口饮食,2 周后拔出营养管。治疗组:术前即服中药煎剂(阳气虚型:补气助阳用补中益气汤加减,人参 12g 当归 12g 陈皮 12g 升麻 12g 柴胡 12g 白术 12g 肉桂 12g 半夏 12g 砂仁 12g 枸杞子 12g 黄芪 20g 附子 10g;阴虚型:滋阴生津用沙参麦冬汤加减,沙参 12g 麦冬 12g 玉竹 12g 桑叶 12g 花粉 12g 白扁豆 12g 生地 12g 甘草 6g;痰湿型:健脾利湿用平陈汤加减,半夏 12g 陈皮 12g 茯苓 12g 苍术 12g 厚朴 12g 砂仁 12g 白术 12g 藿香 12g 薏苡仁 15g 猪苓 15g;

血瘀型:活血化瘀用桃红饮加减,桃仁 12g 红花 12g 川芎 12g 当归 12g 威灵仙 12g 三棱 12g 莪术 12g 郁金 12g 丹参 15g),1 天 1 剂,连用 5~7 天,进食特别困难者输一些液体及营养剂;术后 3 天输液量同对照组;术后第 1 天从十二指肠营养管灌注中药,待肠鸣音恢复后加用营养剂(豆浆、牛奶、黄豆粉等);抗生素用法、用量同对照组;输液天数、恢复经口饮食和拔管时间同对照组。

3 观察指标和方法 入院后均纪录舌质、舌苔、脉象、体重,结合症状予以辨证分型。重点观察术后消化功能、体重及免疫功能恢复情况。

4 统计学方法 观察指标用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

结果

1 两组术后消化功能恢复情况比较 对照组恢复肛门排气、肛门排便及恢复食欲时间分别为(50.5±12.3)h、(53.2±13.3)h 及(53.5±11.9)h,治疗组分别为(31.7±7.5)h、(33.8±8.5)h 及(35.6±9.7)h,两组比较,差异有显著性($P < 0.01$)。

2 两组术后体重改善情况比较 术前两组体重分别为(57.3±12.3)kg、(56.5±13.5)kg,两组比较,差异无显著性($P > 0.05$);术后第 14 天两组体重分别为(45.3±9.7)kg、(51.5±11.3)kg,两组间比较,差异有显著性($P < 0.05$)。

3 两组免疫球蛋白测定结果比较 见表 1。治疗组术后 2 周较术后第 1 天体液免疫功能明显改善($P < 0.05$),Hb 明显升高($P < 0.05$),对照组无明显变化($P > 0.05$)。

表 1 两组免疫球蛋白测定结果比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	IgG	IgA	IgM	Hb
对照术后 1 天	9.5±3.4	1.72±0.56	1.25±0.36	98.8±13.1
(50)术后 2 周	11.2±4.7	1.84±0.74	1.38±0.39	10.2±11.8
治疗术后 1 天	10.3±3.1	1.81±0.54	1.31±0.29	97.8±12.1
(50)术后 2 周	13.1±3.5*	2.25±0.58*	1.65±0.33*	120.3±12.5*

注:与本组术后 1 天比较,* $P < 0.05$ ()内数据为例数

讨 论 中医学认为,脾胃为后天之本,是气血生化之源,脾胃的运化吸收功能正常,营养物质才能通过其运化被人体吸收而发挥作用。笔者应用中药使食管癌贲门癌患者术后早期恢复了胃肠功能,促进了营养物质的吸收,改善了患者的营养状况,早日纠正了负氮平衡。同时,对气虚、阴虚、脾虚的患者,通过补气、补血、滋阴、健脾等方法,改善了症状,血红蛋白得以较快恢复,体液免疫指标明显高于手术后 1 天($P < 0.05$),提高和稳定了机体的免疫功能,增强对手术、放疗或化疗等的耐受性。