

# 元通胶囊治疗血管性痴呆的临床研究\*

黄俊山<sup>1</sup> 林求诚<sup>2</sup> 黄荣璋<sup>1</sup> 郑关毅<sup>1</sup> 林智颖<sup>1</sup>

**摘要** 目的:观察元通胶囊治疗血管性痴呆(VD)的临床疗效。方法:将 83 例 VD 患者按 2:1 比例随机分为两组。治疗组(54 例)用元通胶囊,每次 3 粒,每日 3 次口服;对照组(29 例)予喜得镇,每次 2mg,每日 3 次口服,两组疗程均为 2 个月。结果:总有效率治疗组(92.6%)明显优于对照组(72.4%, $P < 0.01$ );在智能量表积分、生活自理能力积分、中医症状积分和实验室指标等方面,治疗组均优于对照组,两组比较差异有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论:元通胶囊为治疗血管性痴呆的有效药物。

**关键词** 元通胶囊 血管性痴呆 经颅血管彩色多普勒 血栓素  $A_2$  前列环素 内皮素 一氧化氮

**Clinical Study on Effect of Yuantong Capsule in Treating Vascular Dementia** HUANG Jun-shan, LIN Qiu-cheng, HUANG Rong-zhang, et al *Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou (350001)*

**Objective:** To observe the clinical effect of Yuantong Capsule (YTC) in treating vascular dementia (VD). **Methods:** Eighty-three patients of VD were randomized on ratio of 2:1 into two groups, the 54 patients in the treated group were treated with YTC orally administered, 3 times a day, 1 capsule in each time. The remaining 29 patients in the control group were treated with Hydergine orally, 3 times a day, 2 mg in each time. The therapeutic course for both groups was 2 months. **Results:** The therapeutic effect in the treated group was significantly better than that in the control group, significant difference ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) was shown in comparison of the two groups in terms of the mini-mental state examination (MMSE) and activity of daily living (ADL) test, symptoms scoring, total effective rate, and laboratory indexes findings. **Conclusion:** The therapeutic effect of YTC in treating VD was obvious.

**Key words** Yuantong Capsule, vascular dementia, transcranial color Doppler, thromboxane  $A_2$ , prostacyclin, endothelin, nitrogen monoxide

近 10 年来研究资料显示,中医药治疗血管性痴呆(vascular dementia, VD)不仅能改善近期临床症状,而且在提高智能及延缓病程上也有一定疗效。本研究采用的是导师林求诚研究员治疗本病的验方而制成的元通胶囊,为了进一步验证其疗效和探讨机理,2001 年 3 月—2002 年 11 月,我们对元通胶囊治疗血管性痴呆进行了临床研究,现报道如下。

## 临床资料

VD 的诊断采用美国精神病协会(APA)于 1994 年修定的 DSM-IV-R<sup>[1]</sup>标准,确定痴呆的程度采用简易智力量表(mini-mental state examination,

MMSE)<sup>[2,3]</sup>、日常生活功能水平量表(activity of daily living, ADL)<sup>[4]</sup>及临床痴呆评定表(clinical dementia rating, CDR)进行评分,抑郁症的鉴别采用哈密尔顿(Hamilton HDRS)<sup>[1,5]</sup>抑郁量表;VD 与早老性痴呆(Alzheimer Disease, AD)的鉴别采用 Hachinski 缺血指数量表(Hachinski ischemic score, HIS)<sup>[2]</sup>。中医辨证标准参照卫生部于 1995 年制定颁布的《中药新药临床研究指导原则》中的“中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则”<sup>[6]</sup>。分级标准:采用 CDR 分为 3 级:轻度:工作、学习及日常生活尚能保持完整性、独立性,而社会交往却明显缺损,以近事记忆下降为特征;中度:工作、学习及日常生活不能保持完整性、独立性,某种情况下需要帮助,以严重的近事记忆下降为特征;重度:工作、学习及日常生活完全丧失完整性、独立性,任何情况下都需要帮助,以远近记忆均下降及所有智力均损害为特征。

1 病例选择 符合西医 VD 诊断标准:年龄 45~80 岁;HIS $\geq 7$ 分;CDR 评分 1.0~2.0;中医辨证

\* 福建省卫生厅中医药重点资助课题(No. 104)

1. 福建医科大学附属协和医院(福州 350001);2. 福建省中医药研究院

通讯作者:黄俊山;Tel:0591-3345670,13950303767;E-mail:

hjs0825@163.com

属于虚(脾虚或肾虚)实(血瘀或痰阻)夹杂者。排除年龄在 45 岁以下或 80 岁以上的病例,VD 与 AD 的混合性痴呆,合并心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者,精神病患者,未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

2 一般资料 本组 83 例资料分别来自福建医科大学附属协和医院、福州屏西医院的住院患者。按数字表法(以 2:1 比例)随机分为两组,治疗组 54 例,男 31 例,女 23 例,年龄 46~80 岁,平均(64.8±15.1)岁,病程 1~5 年 28 例,6~10 年 14 例,>10 年者 12 例,轻度 15 例,中度 32 例,重度 7 例。对照组 29 例,男 17 例,女 12 例,年龄 45~80 岁,平均(62.5±17.4)岁,病程 1~5 年者 9 例,6~10 年者 12 例,10 年以上者 8 例,轻度 6 例,中度 21 例,重度 2 例。两组病例资料比较,差异无显著性,具有可比性。

### 方 法

1 治疗方法 基础治疗包括(1)对伴随精神症状的治疗:如有幻觉、妄想、抑郁状态、谵妄、徘徊及焦躁不安等,可适当配合应用奋乃静、氟哌啶醇、舒必利等;(2)监管及护理:避免单独外出以防意外,引导做适当、有趣的脑力和体力活动,戒除不良饮食及生活习惯,保证睡眠等。治疗组:在基础治疗的同时,加用元通胶囊(药物组成:人参、黄芪、石菖蒲、郁金、红花、仙灵脾、枸杞子、桃仁、川芎等配伍而成,每粒 0.3g,委托福州屏顶山制药厂生产),每次 3 粒,每日 3 次口服。对照组:在基础治疗的同时,加用喜得镇(Hydergine,每片 1mg,瑞士山德士药厂与天津华津制药厂合作生产),每次 2mg,每日 3 次口服。两组疗程均为 2 个月。

#### 2 观测指标及方法

2.1 主要疗效性指标 a. 智能改变(MMSE 量表积分变化);b. 生活自理能力(ADL 积分变化);c. 全身表现:症状与体征的改变及体位、步态、大小便能否自控等;d. 中医症状积分:参照 1995 年卫生部颁布的“中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则”,结合计量诊断原理,将每一症状按轻、中、重 3 级,分别记 1、2、3 分。

2.2 辅助疗效性指标 a. 血脂包括血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),采用自动生化分析仪测定;b. 血液流变学指标(全血粘度、血浆粘度及红细胞聚集指数采用旋转式粘度计测定,红细胞压积采用微量压积管法,纤维蛋白原采用血清粘度法);c. 血小板功能(血小板粘附率采用 Salzman 改良法,血小板聚集率采用比浊法);d. 血栓

素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)、6-酮-前列腺素 F<sub>1α</sub>(6-keto-PGF<sub>1α</sub>)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO),均采用放射免疫法,按药盒说明书操作(药盒由解放军总医院科技开发中心放射免疫所提供);e. 经颅血管彩色多普勒(TCD)测定,包括左、右大脑的中、前、后 6 条动脉,检测其最大流量(V<sub>max</sub>)、最小流量(V<sub>min</sub>)、平均流量(V<sub>mean</sub>)和阻力指数(RI),为方便统计,取其左右动脉平均值。

3 统计学方法 全部数据均经 SPSS 8.0 软件处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ<sup>2</sup> 检验,等级资料采用 Ridit 检验。

### 结 果

1 疗效标准 本研究参照 1995 年卫生部颁布《中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则》所制定的标准:临床控制:主要症状基本恢复正常,定向健全,回答问题正确,生活自理,能恢复一般社会活动;MMSE 参考指标接近满分。显效:主要症状大部分恢复正常,定向基本健全,回答问题基本正确,反应一般,生活可自理;中医症状积分值较治疗前下降≥2/3。有效:主要精神症状有所减轻或部分消失,生活基本自理,回答问题基本正确,但反应仍迟钝,智力与人格仍有障碍;中医症状积分值较治疗前下降≥1/3。无效:未达到有效标准者。

2 两组疗效比较 治疗组 54 例,临床控制 5 例(其中轻度 4 例、中度 1 例),显效 20 例(其中轻度 9 例、中度 10 例、重度 1 例),有效 25 例(其中轻度 2 例、中度 19 例、重度 4 例),无效 4 例(其中中度 2 例、重度 2 例),总有效率为 92.6%;对照组 29 例,临床控制 1 例(轻度),显效 3 例(其中轻度 2 例、中度 1 例),有效 17 例(其中轻度 3 例、中度 14 例),无效 8 例(其中中度 6 例、重度 2 例),总有效率为 72.4%(经 Ridit 检验,U=3.056,P<0.01)。

3 两组患者治疗前后 MMSE 智能、ADL 及中医症状评分结果 见表 1。MMSE、ADL 及中医症状积分,两组治疗前后比较差异均有显著性(P<0.05 或 P<0.01),说明两组日常生活功能水平及临床症状均明显改善。治疗后 ADL 及中医症状积分组间比较,治疗组明显低于对照组(P<0.01),提示元通胶囊在改善 VD 患者日常生活功能水平及临床症状方面均优于对照组,而 MMSE 的积分改善也是治疗组优于对照组(P<0.01)。

4 两组患者治疗前后血脂测定结果 见表 2。治疗后治疗组血清 TC、TG 明显下降,HDL-C 较治疗前升高(均 P<0.01),且优于对照组(P<0.01);对照

组 TC、TG 及 HDL-C 治疗前后比较差异无显著性,表明元通胶囊在调整脂质代谢方面明显优于喜得镇。

表 1 两组患者治疗前后 MMSE、ADL 及中医症状积分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别例数	MMSE	ADL	中医症状积分
治疗 54	治疗前 12.5±4.6	53.6±6.2	17.6±3.8
	治疗后 19.4±5.8**△	32.4±5.8**△	10.2±3.3**△
对照 29	治疗前 13.1±3.9	54.1±5.9	17.5±3.6
	治疗后 15.2±3.5*	42.1±3.5**	15.3±2.5**

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

表 2 两组患者治疗前后血脂测定结果比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别例数	TC	TG	HDL-C
治疗 54	治疗前 6.11±0.78	2.23±0.45	0.89±0.12
	治疗后 4.94±0.55*△	1.45±0.40*△	1.19±0.17*△
对照 29	治疗前 5.94±0.72	2.25±0.47	0.91±0.15
	治疗后 5.73±0.72	2.04±0.53	0.96±0.12

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

5 两组患者治疗前后血液流变学及血小板功能测定结果比较 见表 3。治疗后治疗组血液流变学除全血粘度高切和血浆粘度外,其余各指标均较治疗前明显下降( $P<0.01$ ),且优于对照组( $P<0.01$ )。对照组上述指标治疗前后比较差异无显著性;提示元通胶囊能够改善 VD 患者血液高凝状态。血小板粘附率、聚集率治疗组治疗后较治疗前均明显下降( $P<0.01$ ),且优于对照组( $P<0.01$ );对照组治疗前后比较差异无显著性。

表 3 两组患者治疗前后血液流变学及血小板测定结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 例数	全血粘度 (mpa/s)		血浆粘度 (mpa/s)	红细胞压积 (%)	红细胞聚集指数	纤维蛋白原 (g/L)	血小板 (%)	
	高切	低切					粘附率	聚集率
治疗 54	治疗前 5.68±0.62	33.01±5.54	1.97±0.53	51.83±5.76	8.17±1.52	4.25±0.27	45.5±6.7	54.3±8.2
	治疗后 5.52±0.57	21.60±4.92*△	1.92±0.27	48.67±5.17*△	4.84±1.08*△	3.51±0.21*△	31.4±6.7*△	41.3±6.5*△
对照 29	治疗前 5.62±0.58	31.86±4.85	1.96±0.28	51.69±4.94	8.37±1.76	4.26±0.29	43.9±5.5	54.3±7.8
	治疗后 5.57±0.52	28.64±4.36	1.92±0.27	50.68±4.44	8.16±1.67	4.06±0.24	42.5±6.6	52.2±7.1

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

表 4 两组患者治疗前后 6-keto-PGF<sub>1α</sub>、TXB<sub>2</sub>、ET 及 NO 测定结果比较 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	6-keto-PGF <sub>1α</sub>	TXB <sub>2</sub>	ET	NO
治疗	54	治疗前 134.2±58.5	415.2±187.5	75.52±16.72	41.3±6.5
		治疗后 316.5±46.1**△	236.1±97.8**△	41.72±16.51**	62.3±8.2**△
对照	29	治疗前 136.4±67.8	412.2±191.3	73.93±15.53	42.2±7.1
		治疗后 210.6±56.6*	352.2±76.4	42.65±16.16**	47.3±7.8

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

表 5 两组患者治疗前后 TCD 参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 例数	大脑中动脉		大脑前动脉		大脑后动脉	
	V <sub>mean</sub> (cm/s)	RI	V <sub>mean</sub> (cm/s)	RI	V <sub>mean</sub> (cm/s)	RI
治疗 54	治疗前 42±15	0.69±0.13	44±15	0.52±0.08	45±17	0.67±0.15
	治疗后 68±12**△	0.58±0.12*	60±12**△	0.46±0.17*	71±19**△	0.53±0.12*
对照 29	治疗前 43±14	0.68±0.14	45±13	0.53±0.07	46±13	0.66±0.16
	治疗后 45±16	0.65±0.11	49±16	0.48±0.13	52±16	0.59±0.17

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

6 两组患者治疗前后 6-keto-PGF<sub>1α</sub>、TXB<sub>2</sub>、ET 和 NO 测定结果 见表 4。治疗组治疗后 6-keto-PGF<sub>1α</sub>、TXB<sub>2</sub>、ET 和 NO 较治疗前均有显著变化( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )除 ET 外,其他几项均优于对照组( $P<0.01$ )。对照组仅 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 和 ET 治疗前后差异有显著性( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),余指标治疗前后比较差异无显著性。

7 两组患者治疗前后 TCD 参数测定结果 见表 5。治疗组治疗后 TCD 各参数均较治疗前有所改善( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),且各动脉平均血流量改善程度均较对照组治疗后显著( $P<0.01$ )。对照组治疗前后 TCD 各参数比较差异无显著性。

8 不良反应 两组患者治疗过程中均未见不良反应发生。

### 讨 论

元通方是林求诚老师多年来精心研读经典、不断汲取新的研究成果,经过长期、大量、反复临床实践而研制的中药复方。他认为:VD 一病虽存在肾虚髓减,心脾两虚,痰瘀互阻,窍络阻滞等复杂病机,但心脾气虚和痰浊阻窍为本病的主要环节。心主血脉,主神志,为五脏六腑之大主;脾主思,为后天之本,生痰之源。心脾气虚不仅不能帅血上荣于脑,且聚湿生痰,蒙蔽脑窍,阻滞脑络而成为老年呆病的主要病机,因而拟出了元通方。方中人参、黄芪补益心脾以治本,石菖蒲、郁

金豁痰开窍醒神, 仙灵脾、枸杞子、巴戟天补肾益髓; 川芎、桃仁、红花活血通络以治标, 在理论上突出了心脾在病因病机中的重要作用。益气、化痰、活血三法相配合, 从而促进脑气的运行, 与脏气相连接而神气功能得以恢复。因此, 元通方具有补通结合、标本兼治的特点。已经过多年临床应用, 证实疗效独特, 适用范围广, 而且长期应用较为安全。但由于原方为煎剂, 服用不便; 且疗效机理未明, 因此制定本研究课题。

本研究结果表明元通胶囊在改善脑血流及学习记忆等方面有明显的效果。元通胶囊治疗 VD 的机理可能有以下几个方面 (1) 改善 VD 患者的血液高凝状态: 大量研究表明 VD 患者存在血液高凝状态, 如血液流变学异常、血小板功能亢进、粘附聚集增强等; 血液高凝状态的存在是 VD 发病的机理之一, 因此, 元通胶囊改善血液高凝状态有利于 VD 的治疗。(2) 调节脂质代谢: VD 患者的脂质代谢异常最常见是血清 TC、TG 明显增高, HDL-C 降低, 而元通胶囊能明显降低血清 TC、TG 水平, 升高 HDL-C 水平, 元通胶囊可能通过调整脂质代谢来改善 VD 患者的临床症状及延缓病情发展。(3) 扩张血管、改善脑部血液供应: 元通胶囊通过升高 PGI<sub>2</sub>、NO 水平, 降低 TXA<sub>2</sub>、ET 水平等减轻

脑缺血再灌注损伤, 改善脑血流及增强学习记忆功能等。另外, 元通胶囊在其他方面的作用, 由于未预计到及研究指标有限, 尚不能完全探明, 有待今后进一步研究。综上所述, 元通胶囊在改善 VD 患者临床症状及实验室指标等方面疗效确切, 具有明显的优势和广阔的前景, 值得开发和推广。

参 考 文 献

- 1 盛树力主编. 老年性痴呆. 北京: 科学技术文献出版社, 1998: 17—18.
- 2 高素荣, 袁锦楣. 痴呆诊疗学. 北京: 科学技术出版社, 1998: 79.
- 3 Folstein MF. "Mini-Mental State" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res 1975 ;12: 189—198.
- 4 Devanand DP, Folz M, Gorly M, et al. Questionable dementia: Clinical course and predictors of outcome. J Am Geriatr Soc 1997 ;45( 3 ): 321.
- 5 陶国枢, 张京立. 老年期痴呆研究进展. 中国老年学杂志 1998 ;18( 2 ): 57—60.
- 6 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则. 中药新药临床研究指导原则( 下集 ). 1995: 206—209.

( 收稿 2003-02-15 修回 2003-04-16 )

## 沙棘油外敷治疗 II、III 度烧伤患者 151 例

王富生

1996 年 9 月—2002 年 9 月, 我科用沙棘油治疗 II、III 度烧伤患者 151 例, 获得良好的疗效, 现报告如下。

临床资料 病例来源于门诊和住院的烧伤患者 151 例为治疗组, 既往用凡士林常规治疗的 91 例患者作为对照组, 两组均排除合并有肝肾疾患和糖尿病病例。治疗组 151 例, 男 113 例, 女 38 例, 年龄 8~70 岁, 平均 33 岁, 病程 7~22 天, 平均 16 天, 烧伤面积 3%~70%, 平均 34%; 烧伤程度: 浅 II 度 62 例, 深 II 度 50 例, III 度肉芽创面 39 例。对照组 91 例, 男 47 例, 女 44 例, 年龄 12~70 岁, 平均 35 岁, 病程 14~28 天, 平均 24 天; 烧伤面积 5%~70%, 平均 28%; 烧伤程度: 浅 II 度 42 例, 深 II 度 35 例, III 度肉芽创面 14 例。

治疗方法 治疗组选用山西科林生物技术公司生产的科林沙棘油( 每毫升含沙棘 0.7g )。将医用纱布裁成片状, 重叠放入盛器内, 将沙棘油均匀倒入盛器内, 沙棘油与纱布重量之比为 3:1, 经高压灭菌即得。换药时将沙棘油纱布贴敷于创面上, 一般隔日换药 1 次, 直至创面愈合, 疗程为 7~22 天, 平均 16 天。对照组用凡士林油纱布贴敷, 治疗方法同治疗组, 疗程为 14~28 天, 平均 24 天。两组除创面用药不同外, 在补充水电解质、预防烧伤休克和感染方面两组均相同。

统计学方法 采用 *t* 检验。

结 果

1 两组患者创面愈合时间 治疗组浅 II 度愈合时间为 ( 8.2±2.6 ) 天, 深 II 度为 ( 18.4±4.3 ) 天; 对照组分别为 ( 14.4±3.5 ) 天、( 25.6±2.9 ) 天, 两组比较差异有显著性 ( *P* < 0.01 )。另治疗组用药后创面脓性分泌物减少, 坏死组织脱落迅速、完整, 上皮及肉芽组织生长迅速, 愈合加快。

2 不良反应情况 用沙棘油后患者普遍感到创面烧灼痛感缓解, 个别患者有轻度疼痛, 但于数小时内消退, 无一例发生过敏反应和其他不良反应。

讨 论 沙棘油是从沙棘果汁或种子中提取所得, 具有抗辐射、抗疲劳、生肌、增强机体免疫功能等作用。有文献报道沙棘油中含有全面的营养成分, 如维生素 C、A、E、K 等, 沙棘油中含有超过 85% 的不饱和脂肪酸, 维生素 E 含量达 200mg/100g; 此外还含有花青素、槲皮素等近 160 多种生命活性物质。我们的观察初步认为沙棘油的治疗机理是由于该药对局部的营养作用, 使局部炎症减轻, 渗出减少, 促进上皮细胞的分裂繁殖, 因而创面上皮细胞修复的过程加速。本法操作方便, 且无过敏及不良反应发生, 是一种可行的方法。但沙棘油无抗菌作用, 需要选用相应的抗生素预防创面感染。

( 收稿 2003-05-30 修回 2003-07-20 )