

改良三甲散对血管性痴呆病患者智能状态的调节作用

刘 涛¹ 王灿晖¹ 杨 进¹ 吴瑞枝² 邵凤扬³ 姚文龙⁴ 夏 晨⁴

摘要 目的 研究改良三甲散对血管性痴呆病(VD)的治疗作用。方法 治疗组 37 例,改良三甲散煎服,每天 1 剂;对照组 31 例,脑复康每次 0.8g,每天 3 次口服;疗程 3 个月。观察指标为长谷川痴呆量表(HDS)、简易智力状态检查表(MMSE)及 MMSE 分项记分,智商、记忆商。结果 改良三甲散能提高患者 HDS、MMSE 测试总成绩和 MMSE 单项计分成绩($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),改善患者的痴呆状态($P < 0.05$),提高患者的智商($P < 0.05$)和记忆商($P < 0.01$)。结论 改良三甲散具有一定的益智、抗痴呆作用。

关键词 改良三甲散;血管性痴呆;精神评定量表

Modified Sanjiasan Decoction in Regulating Intelligence State of Patients with Vascular Dementia LIU Tao, WANG Can-hui, YANG Jin, et al *Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029)*

Abstract Objective To investigate the therapeutic effects of modified Sanjiasan decoction (MSD) on vascular dementia (VD). **Methods** Thirty-seven patients in the treated group were given MSD, one dosage each day, and 31 patients in the control group were administered orally Naofukang 0.8 g three times a day. The treatment course for both groups was three months. The indices as Hasegawa dementia scale (HDS), mini mental state examination (MMSE) and its subentries, intelligence quotient (IQ) and memory quotient (MQ) were examined. **Results** MSD could improve the scores of HDS, MMSE and its subentries ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), ameliorate dementia state and enhance IQ ($P < 0.05$) and MQ ($P < 0.01$) in patients with VD.

Conclusion MSD has a certain effect on intelligence benefiting and dementia antagonizing.

Key words modified Sanjiasan decoction; vascular dementia; psychic rating scale

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是由于脑血管病变引起的以脑组织退行性变性,中枢神经系统高级功能全面衰退为主要表现的老年常见疾病。目前中医药对本病的治疗主要采用活血化瘀,涤痰通窍,益气养血,滋养肝肾等方法。在改善脑循环,增加脑血流量,纠正脑缺血,改善患者的智能状态等方面具有一定作用。

改良三甲散是在明、清温病学家吴又可、薛生白的古方“三甲散”基础上,结合自己临床运用体会,在药物组成方面加以优化,以虫类逐瘀药和介类重镇药为主配伍组成,具有滋补肝肾、填精益脑、活血化瘀、开窍益智的作用。我们以该方治疗血管性痴呆病患者取得了较好的效果,现将本方对血管性痴呆病患者精神评定量表的影响报告于下。

资料与方法

1 病例选择 参照美国精神病协会制定的精神障碍诊断和统计手册第 3 版(DSM-III)的标准^[1]和《中国精神疾病分类方案与诊断标准》(CCMD-2-R)^[2]以及 1990 年 5 月中华全国中医学会老年医学分会和内科学会在北京举行的全国老年期痴呆专题学术研讨会上修订的诊断标准^[3]选择病例。

所有病例治疗前经长谷川痴呆量表(HDS)、简易智力状态检查表(MMSE)评定符合痴呆的诊断标准,并经赫金斯基缺血指数量表(HIS)评定均符合血管性痴呆的诊断标准。

2 临床资料 本研究 2001 年 9 月—2004 年 8 月,共观察血管性痴呆病患者 68 例,全部病例均为门诊患者,按随机排列表随机分为两组,改良三甲散治疗组 37 例,其中男 21 例,女 16 例;年龄 50~78 岁,平均(65.6±13.7)岁;病程 0.5~5.0 年,平均(2.9±1.5)年。脑复康对照治疗组 31 例,男 19 例,女 12 例;年龄 50~78 岁,平均(65.3±13.4)岁;病程 0.5~5.0 年,平均(2.8±1.3)年。两组病例在性别、年龄和病程方

基金项目:江苏省中医药局项目(No. H-020)

作者单位:1. 南京中医药大学(南京 210029);2. 南京脑科医院;

3. 江苏省连云港市中医院;4. 江苏省中医院

通讯作者:刘 涛, Tel:025-86798108, E-mail:liutao@njutcm.edu.cn

面差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

3 观察指标

3.1 HDS 检测 采用张继志^[4]的修改版本。共 11 项记分指标,采用正向记分法,满分为 32.5 分,根据得分的高低分为痴呆、可疑痴呆、边缘状态、正常 4 级。

3.2 MMSE 采用张明园^[4]修订版。MMSE 共计 30 个项目,共 30 分,分别检查患者的定向能力、记忆能力、计算能力、语言能力等;根据得分的高低分为重度、中度、轻度、正常。

3.3 智商(IQ)和记忆商(MQ) 分别采用韦氏成人智力量表(WAIS)、韦氏记忆量表(WMS),对 24 例改良三甲散治疗组患者和 20 例脑复康对照治疗组患者于心理检查室进行智商和记忆商评定。

4 治疗方法 治疗组采用改良三甲散,每天 1 剂,水煎,分 2 次早晚分服,改良三甲散的组成及药量比例为龟甲 1.5:鳖甲 1.5:廬虫 1:地龙 1:石菖蒲 2:何首乌 2;对照治疗组口服脑复康片(南京第二制药厂生产),每次 0.8g,每天 3 次,疗程 3 个月。

5 统计学方法 采用 SPSS 10.0 统计软件,数据资料采用 t 检验,秩和检验。

结 果

1 两组治疗前后 HDS 和 MMSE 评分比较 见表 1。治疗前两组患者 HDS、MMSE 的分值差异无显著性($P>0.05$),说明两组具有可比性。改良三甲散和脑复康治疗后与治疗前比较,HDS、MMSE 分值均增加,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后两组间 HDS、MMSE 的分值比较差异无显著性($P>0.05$),说明改良三甲散能够提高 HDS、MMSE 评分,其作用强度与脑复康相似。

表 1 两组治疗前后 HDS、MMSE 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HDS	MMSE
改良三甲散	37	治疗前	13.45 $\pm$ 5.87	15.03 $\pm$ 3.44
		治疗后	17.14 $\pm$ 6.49 *	18.22 $\pm$ 4.62 **
脑复康	31	治疗前	12.52 $\pm$ 5.39	15.13 $\pm$ 3.97
		治疗后	17.10 $\pm$ 6.11 **	17.96 $\pm$ 3.99 **

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2 两组治疗前后 HDS 和 MMSE 评定分级的比较 见表 2。改良三甲散治疗前后,HDS 和 MMSE 评定的痴呆分级状态差异有显著性($P<0.05$),提示改良三甲散能改善 HDS 和 MMSE 评定的痴呆程度。脑复康治疗前后,HDS 评定的痴呆分级状态差异有显著性($P<0.05$),MMSE 评定的痴呆分级状态差异无显著性($P>0.05$)。提示脑复康能改善 HDS 评定的痴呆程度。

表 2 两组治疗前后 HDS、MMSE 评定分级的比较 (例)

组别	例数	时间	HDS 评定分级				MMSE 评定分级			
			痴呆	可疑痴呆	边缘状态	正常	重度	中度	轻度	正常
改良三甲散	37	治疗前	15	20	2	0	14	19	4	0
		治疗后	10	15	9	3	9	15	10	3
脑复康	31	治疗前	12	17	2	0	11	17	3	0
		治疗后	8	12	9	2	8	13	9	1

注:秩和检验:HDS 评定分级:改良三甲散组治疗前与治疗后比较, $H=4.70$, $P<0.05$;脑复康组治疗前与治疗后比较, $H=4.20$, $P<0.05$;MMSE 评定分级:改良三甲散组治疗前与治疗后比较, $H=4.31$, $P<0.05$;脑复康组治疗前与治疗后比较, $H=2.55$, $P>0.05$

3 两组治疗前后 MMSE 分项评定分值比较 见表 3。治疗前两组患者时间空间定向、地点定向、即刻记忆、短程记忆(回忆),计算能力、语言能力的值无明显差异($P>0.05$),说明两组具有可比性。改良三甲散和脑复康治疗后与治疗前比较,患者的时间空间定向和地点定向的能力均无明显变化($P>0.05$)。即刻记忆、短程记忆、计算能力的分值均增加,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);在语言能力方面,改良三甲散治疗前后差异有显著性($P<0.01$),脑复康治疗前后差异无显著性($P>0.05$);治疗后两组间各项分值的变化无明显差异($P>0.05$)。说明改良三甲散能够提高血管性痴呆病患者即刻记忆、短程记忆、计算、语言能力,其作用强度与脑复康相似。

4 两组治疗前后 IQ 和 MQ 比较 见表 4。治疗前两组患者 IQ 和 MQ 水平差异无显著性($P>0.05$),说明两组具有可比性。改良三甲散和脑复康治疗后与治疗前比较,IQ 和 MQ 的分值均增加,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后两组间 IQ 和 MQ 的分值差异无显著性($P>0.05$)。提示改良三甲散和脑复康能够提高血管性痴呆病患者的 IQ 和 MQ 水平,且两者的作用强度相似。

表 3 两组治疗前后 MMSE 分项评定分值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	时间空间定向	地点定向	即刻记忆	短程记忆(回忆)	计算能力	语言能力
改良三甲散	37	治疗前	2.35 $\pm$ 1.55	2.95 $\pm$ 1.56	2.11 $\pm$ 0.83	1.16 $\pm$ 0.64	1.24 $\pm$ 0.71	5.30 $\pm$ 1.45
		治疗后	2.56 $\pm$ 1.59	3.30 $\pm$ 1.45	2.59 $\pm$ 0.75 *	1.62 $\pm$ 0.88 *	1.86 $\pm$ 0.96 **	6.35 $\pm$ 1.23 **
脑复康	31	治疗前	2.32 $\pm$ 1.47	2.74 $\pm$ 1.48	2.13 $\pm$ 0.86	1.19 $\pm$ 0.64	1.35 $\pm$ 0.82	5.35 $\pm$ 1.49
		治疗后	2.58 $\pm$ 1.66	2.94 $\pm$ 1.52	2.60 $\pm$ 0.61 *	1.74 $\pm$ 0.91 **	1.94 $\pm$ 0.98 *	6.03 $\pm$ 1.45

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 4 两组治疗前后 IQ 和 MQ 比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IQ	MQ
改良三甲散	24	治疗前	62.4 ± 10.3	46.6 ± 8.0
		治疗后	70.2 ± 11.2 *	59.1 ± 11.4 **
脑复康	20	治疗前	60.6 ± 8.1	47.8 ± 11.5
		治疗后	68.7 ± 11.3 *	57.1 ± 13.7 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

5 不良反应 两组在整个疗程中未发现明显的不良反应。

讨 论

血管性痴呆病(VD)是由于脑血管病变引起的以脑组织退行性变性,中枢神经系统高级功能全面衰退为主要表现的老年常见疾病。临床发现,在老年期痴呆中以血管性痴呆病和阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)最为多见,也有二者共有的混合性痴呆。精神评定量表是精神科疾病诊断和疗效判定的重要方法之一,能简明、客观、准确地描述疾病,使研究工作具有可比性和可重复性。在精神科的临床和研究工作中,量表的使用越来越广泛。长谷川智能量表由日本学者长谷川和夫于 1974 年编制,该量表方法简易,操作方便,且中日两国文化背景相仿,适合东方民族老年人群使用,在我国使用甚广,我们采用的是北京张继志的修改版本;简易智力状态检查表(MMSE)由 Folstein 于 1975 年编制,是目前世界上最具影响的标准化智力状态检查工具之一,被作为不少综合检测工具的组成部分,具有良好的信度和效度,国内有张明园和李格两种中文修订版本,我们采用的是张明园修订版。韦氏成人智力量表(WAIS)和韦氏记忆量表(WMS)是临床最为常用的检查智商和记忆商的工具。

智能障碍是痴呆病最主要的临床表现,主要表现为患者分析、综合和判断能力,以及通过实践活动,学习和掌握知识,认识和理解事物,并运用既往获得的知识 and 经验来分析解决新问题,形成新概念能力的全面下降。中医学理论认为人的精神活动、记忆及聪明智慧与心、肾和脑密切相关,强调心肾亏虚、脑髓不足是引起本病的主要因素,因而治疗十分注重养心补肾固本。另一方面从理论、临床和实验中均证实本病与“瘀血”、“痰浊”直接相关。我们认为:血管性痴呆病的病变机理有虚实两个方面,虚主要表现为肾精亏损,实主要为瘀血、痰浊留滞于脑,蒙蔽清窍。且在病变过程中虚和实两方面的病理变化大多相互影响,同时并存,从而表现为虚实夹杂,本虚标实。因而滋肾、活血、化痰是治疗本病重要的方法,改良三甲散是融滋补肾精、活血祛瘀、化痰开窍三法于一体的方剂,其中鳖甲、龟板

滋补肝肾真阴,重镇潜阳安神,填补脑髓之虚;地龙、麝虫活血通络,祛除机窍、经脉之痰瘀;石菖蒲涤痰开窍,健脑益智;何首乌滋养肝肾,养心安神。将补肾、活血、涤痰的治疗思想集中地体现于方中,并将介类重镇药与虫类活血通经药有机结合,寓通于补,寓补于泻,具有鲜明的组方特点,其功效和主治符合血管性痴呆病的病证特点。研究发现改良三甲散能够降低东莨菪碱、乙醇诱导的学习记忆障碍小鼠电迷宫测试成绩^[5],降低东莨菪碱诱导的学习记忆障碍小鼠脑一氧化氮(NO)的含量和一氧化氮合酶(NOS)的活性^[6],提高利血平诱导的拟痴呆小鼠脑中单胺类神经介质多巴胺(DA),去甲肾上腺素(NE),五羟色胺(5-HT)含量^[7],能够提高 D-半乳糖诱导的亚急性衰老小鼠脑内蛋白质的含量,脑乳酸脱氢酶(LDH)的活性,提高脑内超氧化物歧化酶(SOD)的活性,降低脑内丙二醛(MDA)的含量^[8]。改良三甲散中的石菖蒲对多种学习记忆障碍模型都有改善作用,其挥发油 β -细辛醚是其最主要的有效部位,能抑制脑内乙酰胆碱酯酶活力、提高脑内乙酰胆碱水平,诱导 c-jun 基因表达^[9]。何首乌能够提高实验性 AD 大鼠海马 SOD 的活性,降低 MDA 的含量,改善实验大鼠的学习记忆能力^[10];通过损伤基底前脑不同部位胆碱能神经元建立胆碱能系统损伤大鼠模型,观察何首乌对毁损实验组的 ACh 神经元的保护作用的研究发现,何首乌喂饲组比非何首乌喂饲组基底前脑中的 Meynert 核数量多,且细胞完整无破坏,其投射到海马及大脑皮质的 ACh E 纤维数目多,纤维形态无破坏^[11]。我们的临床研究结果表明,改良三甲散能够明显提高血管性痴呆病患者的 HDS 和 MMSE 评定分值,改善患者痴呆的程度,提高患者的记忆、计算、语言能力以及智商和记忆商水平,改善患者的智能状态,提示改良三甲散具有较好的益智、抗痴呆作用,是治疗血管性痴呆病的有效方药。

参 考 文 献

- 1 American Psychiatric Association. DSM-III-R. Washington DC: APA, 1986:4.
- 2 中华医学会精神科学会、南京医科大学脑科医院. 中国精神疾病分类方案与诊断标准. 南京:东南大学出版社,1995:5.
- 3 中华全国中医学学会老年医学分会和内科学会. 老年呆病诊断、辨证分型及疗效评定标准. 中医杂志 1991;(2):56.
- 4 Gerontological Society and Internal Medicine Society, China

- Association of Chinese Medicine. Criteria of diagnosis, syndrome differentiation and therapeutic assessment of senile dementia. J TCM 1991; (2):56.
- 4 郑观成主编. 脑老化与老年痴呆. 上海:上海科学技术出版社, 1995:229, 231.
Zheng GC editor. Brain aging and senile dementia. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1995:229, 231.
 - 5 刘 涛, 王灿晖. 改良三甲散对拟痴呆小鼠的益智作用. 江苏中医 1997; 18 (11):41—43.
Liu T, Wang CH. Effect of improved Sanjia powder in improving intelligence of mice with dementia. Jiangsu J TCM 1997; 18(11): 41—43.
 - 6 刘 涛, 王灿晖, 卞慧敏, 等. 改良三甲散对小鼠脑一氧化氮和一氧化氮合酶的影响. 中国中医药信息杂志 1999; 6 (6):19.
Liu T, Wang CH, Bian HM, et al. Effect of modified Sanjia powder on NO and NOS in brain of mice. Chin J Information TCM 1999; 6(6): 19.
 - 7 耿义红, 徐 彬, 刘 涛. 改良三甲散对拟痴呆小鼠单胺类神经递质含量的影响. 中医药学刊 2004; 22(12):2296.
Geng YH, Xu B, Liu T. Effect of modified Sanjia powder on the contents of monoamine neurotransmitter of dementia mice. Chin Archives Chin Med 2004; 22(12):2296.
 - 8 刘 涛, 王灿晖, 杨 进, 等. 改良三甲散抗脑衰老作用的实验研究. 中国老年学杂志 2001; 21(4):803.
Liu T, Wang CH, Yang J, et al. Experimental studies of improved Sanjia powder on delaying brain aging. Chin J Gerontol 2001; 21(4):803.
 - 9 吴 宾. 石菖蒲益智作用的物质基础及其机理研究. 中医药学刊 2004; 22(9):1635—1636, 1640.
Wu B. Study on substance base and mechanism of *Acorus tatarinowii* in improving intelligence. Chin Archives Chin Med 2004; 22(9): 1635.
 - 10 侯德仁, 杨期东, 周 琳, 等. 何首乌对 Alzheimer 病模型大鼠学习记忆的影响及其机制的研究. 中国医师杂志 2004; 6(3):347—349.
Hou DR, Yang QD, Zhou L, et al. Effect of polygonum multiflorum thunb on learning-memory ability in rats with Alzheimer disease and its probable mechanism. J Chin Physician 2004; 6(3):347—349
 - 11 李 旻, 杜小平, 杨期东, 等. 何首乌对海人藻酸致大鼠脑 AChE 神经元及纤维损伤的保护作用. 卒中与神经疾病 2002; (9)5:299—302.
Li M, Du XP, Yang QD, et al. The protection of polygonum multiflorum thunb to the rats' cerebral AChE neurons damaged by Kainic acid. Stroke Ner Dis 2002; 9(5):299—302.

(收稿:2004-10-08 修回:2005-03-20)

欢迎订阅《中国中西医结合杂志》及《CHINESE JOURNAL OF INTEGRATIVE MEDICINE》

《中国中西医结合杂志》是由中国科协主管,中国中西医结合学会和中国中医研究院主办的全国性中西医结合综合性学术期刊。自 1981 年创刊以来,积极宣传党的中医政策和中西医结合方针,报道我国中西医结合在临床、科研、预防、教学等方面的经验和成果,探讨中西医结合思路和方法,介绍国内外有关本专业的进展。本刊设有:述评、专题笔谈、临床论著、实验研究、博士之窗、经验交流、学术探讨、思路与方法学、基层园地、综述、会议纪要等栏目。本刊为大 16 开本,96 页,月刊,国内外公开发行;铜版纸印刷,国内定价:10.00 元/期,全年定价:120.00 元,全国各地邮局均可订阅,国内邮发代号:2-52;国外代号:M640。2005 年增刊已出版,每册定价 30.00 元,欢迎邮购(免邮费)。2004 年合订本每册定价 140.00 元,另加邮费 10%。

《CHINESE JOURNAL OF INTEGRATIVE MEDICINE》,原名《CHINESE JOURNAL OF INTEGRATED TRADITIONAL AND WESTERN MEDICINE》,由国家中医药管理局主管,中国中西医结合学会和中国中医研究院主办,创刊于 1995 年,是全国唯一的关于中西医结合的综合性英文学术期刊,为季刊,大 16 开本,80 页,国内外公开发行。国内定价:25.00 元/期,全年定价:100.00 元,全国各地邮局均可订阅;国内邮发代号:82-825;国外代号:1521(QR)。亦可直接汇款至本社邮购,地址:北京西苑操场 1 号中国中西医结合杂志社,邮编 100091;电话:010-62886827,传真:010-62877592。