

加减薯蓣丸对非痴呆血管性认知功能障碍 早期干预的临床研究

谭子虎^{1△} 兰汉超² 杨琼³ 陈军⁴ 毛善平⁵ 查云飞⁴ 肖胜军⁶

摘要 目的 观察加减薯蓣丸对非痴呆血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VCIND)的早期干预效果。**方法** VCIND患者随机分为治疗组(43例)和对照组(33例),在针对血管危险因素治疗的基础上,治疗组加用加减薯蓣丸,对照组加用盐酸多奈哌齐,疗程16周,观察患者用药前后简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MOCA)及中医痴呆证候量表评分。**结果** 与本组治疗前比较,两组治疗后MMSE、MOCA评分均明显增加($P < 0.01$),治疗前后两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与本组治疗前比较,治疗后治疗组中医痴呆证候量表评分显著减少($P < 0.01$),而对照组治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组治疗后中医痴呆证候量表评分比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 加减薯蓣丸可以有效干预VCIND的病程进展。

关键词 加减薯蓣丸;非痴呆血管性认知功能障碍;早期干预

Clinical Research of Early Intervention of Modified Shuyu Pill in Vascular Cognitive Impairment No Dementia TAN Zi-hu¹, LAN Han-chao², YANG Qiong³, CHEN Jun⁴, MAO Shan-ping⁵, ZHA Yun-fei⁴, and XIAO Sheng-jun⁶ 1 Gerontology Department, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan (430000), China; 2 Chinese Medical Clinical College, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan (430000), China; 3 Clinical Practice Training Center, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan (430000), China; 4 Radiology Department, Hubei Provincial People's Hospital, Wuhan (430000), China; 5 Neurology Department, Hubei Provincial People's Hospital, Wuhan (430000), China; 6 Department of Internal Medicine, Luotian County People's Hospital of Hubei Province, Hubei (438600), China

ABSTRACT Objective To observe early intervention effects of Modified Shuyu Pill (MSP) on vascular cognitive impairment no dementia (VCIND). **Methods** Totally 100 patients VCIND were randomly assigned to the treatment group (43 cases) and the control group (33 cases). On the basis of the treatment targeting risk factors of blood vessels, patients in the treatment group were treated by MSP, while those in the control group were treated by donepezil hydrochloride. The therapeutic course was 16 weeks. The neuropsychological scales [mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MOCA) score] and Chinese medicine dementia syndromes scales were observed before and after treatment. **Results** The MMSE and MOCA score of the two groups increased when compared with the same group before treatment ($P < 0.01$). But there was no statistical difference in MMSE or MOCA score after treatment between the two groups ($P > 0.05$). The Chinese medicine dementia syndromes scales significantly decreased in the treatment group when compared with before treatment ($P < 0.01$). But there was no statistical difference in Chinese medicine dementia syndromes scales in the control group

基金项目:2009-2010年度湖北省卫生厅科研重点资助项目(No.JX4A04)

作者单位:1.湖北省中医院脑病科(武汉 430000);2.湖北中医药大学中医临床学院(武汉 430000);3.湖北中医药大学临床实训中心(武汉 430000);4.湖北省人民医院放射科(武汉 430000);5.湖北省人民医院神经内科(武汉 430000);6.湖北省罗田县人民医院内科(湖北罗田 438600)

通讯作者:谭子虎, Tel:13971123180, E-mail:tanzihu2008@163.com

△现在湖北省中医院老年病科(武汉 430000)

between before and after treatment ($P > 0.05$). There was statistical difference in Chinese medicine dementia syndromes scales after treatment between the two groups ($P < 0.01$). Conclusion MSP could effectively intervene the progress of VCIND.

KEYWORDS Modified Shuyu Pill; vascular cognitive impairment no dementia; early intervention

非痴呆血管性认知功能障碍 (vascular cognitive impairment no dementia, VCIND) 是由脑血管疾病或脑血管病危险因素导致的认知功能损害, 其认知水平介于健康人和痴呆患者之间, 尚未达到痴呆的诊断标准, 可以认为是血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 的早期阶段, 如能及时诊断治疗将可有效延缓其向 VD 发展。关于 VCIND 的治疗, 目前尚无明确的特效药物, 临床运用和报道较多的是安理申 (盐酸多奈哌齐), 其对轻、中度 VD 患者的认知功能、痴呆程度和日常生活自理能力均有改善^[1,2], 但有腹泻、恶心、失眠等不良反应。加减薯蓣丸是根据张仲景《金匱要略》薯蓣丸化裁而来, 既往动物实验显示有抗衰老作用^[3], 今进行临床实验, 观察加减薯蓣丸对 VCIND 患者的早期干预效果。

资料与方法

1 诊断标准 参照 Ingles JL 等^[4]在临床试验研究过程中使用的 VCIND 诊断标准, 并结合国内专家贾建平^[5]的建议拟定: 存在脑血管疾病或脑血管病危险因素; 认知功能损害的病程呈波动性进展; 记忆力无损害或损害程度轻度; 除外其他疾病影响, 脑血管病和认知功能损害之间有因果关系; 日常生活能力正常; 未达到痴呆的诊断标准。

2 纳入标准 参考文献^[6]: (1) 年龄 45 ~ 84 岁; (2) 首次发病; (3) 确诊为 VCIND 者; (4) 简易智能精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 标准: 文盲 ≥ 19 分, 小学 ≥ 22 分, 中学或以上 ≥ 24 分; (5) Hachinski 缺血指数 (HIS) ≥ 7 分; (6) 认知损害发生于脑卒中后 3 个月内, 至少持续存在 6 个月; (7) 签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 有引起痴呆的其他疾病如帕金森病 (PD)、亨廷顿病 (HD)、皮克病 (Pick disease) 等疾病的家族史; (2) HIS < 7 分; (3) Hamilton 抑郁量表 (HMD) 评分 > 8 分; (4) 伴有严重的神经功能缺损的患者, 如各种失语、失用及严重偏瘫者等; (5) 合并严重心、肝、肺、肾、内分泌系统及造血系统等严重原发性疾病者; (6) 患有精神疾病及合并癫痫者; (7) 过敏体质或对本药过敏者; (8) 除规定用药外, 试验观察期间使用任何其他影响 VCIND 病疗效评价药

物的患者。

4 一般资料 所选病例均来自 2009 年 12 月—2011 年 12 月湖北省中医院脑病科和湖北省人民医院神经内科门诊及住院部, 共纳入符合 VCIND 诊断标准患者 100 例, 利用 SAS 统计软件产生随机数, 分为 2 组, 其中治疗组 56 例, 对照组 44 例。在病例随访过程中, 治疗组脱落 13 例 (漏服 8 例、检查不配合 4 例、失随访 1 例), 对照组脱落 11 例 (药物不良反应 5 例、漏服 3 例、检查不配合 3 例), 最终治疗组纳入统计 43 例, 其中女性 21 例, 男性 22 例, 平均年龄 (59.55 ± 7.31) 岁, 平均受教育年限 (8.52 ± 1.75) 年; 对照组纳入统计 33 例, 其中女性 15 例, 男性 18 例, 平均年龄 (62.77 ± 7.51) 岁, 平均受教育年限 (9.21 ± 1.36) 年, 两组患者性别、年龄、受教育年限及 MMSE、蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MOCA)、中医痴呆证候量表评分 (见表 1) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

5 治疗方法 两组均予针对血管危险因素的基础治疗, 包括: (1) 高血压患者予钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂等治疗; (2) 糖尿病患者予促胰岛素分泌剂、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂、胰岛素等药物治疗; (3) 高脂血症者予他汀类或贝特类药物等治疗。基础疾病治疗包括针对脑梗死的抗血小板聚集、改善脑微循环、康复等。治疗组另服加减薯蓣丸 (山药 30 g 熟地黄 12 g 白芍 12 g 全当归 10 g 炙远志 6 g 茯苓 10 g 川芎 5 g 何首乌 60 g 西党参 12 g 石菖蒲 10 g 白术 10 g 杜仲 10 g 枸杞子 10 g 五味子 6 g, 由湖北省中医院药剂科提供, 水泛丸梧桐子大小), 每次 9 g, 每日 3 次; 对照组予盐酸多奈哌齐 (陕西方舟制药有限公司, 批号: H20030583, 5 mg/片) 治疗, 每次 5 mg, 每天 1 次, 晚上睡前服。两组疗程均为 16 周。

6 观察指标 治疗前 1 周内和治疗结束后 1 周内完成如下量表检测: MMSE^[7] 测试 (包括时间定向力、地点定向力、即刻回忆、注意力与计算力、延迟记忆、语言、视空间 7 个方面, 总分 30 分, 答对 1 题得 1 分); MOCA^[8] 测试 (包括视空间与执行功能、命名、记忆、注意力、语言、抽象、延迟回忆和定向力 8 个方

面,总共 30 分,答对 1 题得 1 分);中医痴呆证候量表^[6]测试(包括肾精亏虚型、气血亏虚型、痰浊阻窍型、瘀血阻络型、肝阳上亢型、火热内盛型和腑滞浊留型 7 个证型,各证候满分为 30 分,≥7 分为该证候成立);并做好安全性指标(主要包括血、尿、便常规,肝、肾功能及心电图)及不良反应记录。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行分析处理,所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后分析采用配对样本 t 检验,组间分析采用独立样本 t 检验,计数资料两组间构成比的分析采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 MMSE、MOCA、中医痴呆证候量表评分比较(表 1) 与本组治疗前比较,两组治疗后 MMSE 及 MOCA 评分均显著增加($P < 0.01$);治疗后两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗组治疗后中医痴呆证候量表评分显著减少($P < 0.01$);对照组治疗前后中医痴呆证候量表评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组治疗后中医痴呆证候量表评分显著减少,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2 安全性及不良反应记录 两组血、尿、便常规,肝、肾功能及心电图治疗前后均无异常改变。治疗组未出现明显不良反应,对照组出现失眠 8 例(其中 3 例因不能忍受脱落)、腹泻 2 例(脱落)、头痛 2 例。

表 1 两组治疗前后 MMSE、MOCA、中医痴呆证候量表评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | MMSE | MOCA | 中医痴呆证候量表 |
|----|----|-----|---------------|---------------|---------------------------|
| 治疗 | 43 | 治疗前 | 26.47 ± 2.02 | 21.53 ± 3.01 | 18.48 ± 5.22 |
| | | 治疗后 | 28.16 ± 1.95* | 24.05 ± 4.24* | 9.60 ± 2.99* [△] |
| 对照 | 33 | 治疗前 | 26.58 ± 2.15 | 20.94 ± 2.44 | 16.78 ± 6.03 |
| | | 治疗后 | 28.06 ± 1.97* | 23.76 ± 2.49* | 16.17 ± 5.84 |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.01$

讨 论

我国面临着痴呆高患病率和发病率带来的巨大社会心理压力和经济负担,而 VCIND 是指由脑血管性损伤所致的早期或轻度认知障碍,病情较为隐匿,认知障碍程度尚未达到痴呆诊断标准,随时间推移和病情发展,多数 VCIND 将发展为 VD^[9],如何对 VCIND 进行针对性治疗是减轻认知功能障碍程度或预防痴呆发生的重要环节。

关于 VCIND 的治疗,目前尚无明确的特效药物。但一些临床治疗可减少认知功能的损害程度和预防 VD 的发生,包括改善脑血液循环和脑代谢药物,如胆碱酯酶抑制剂、钙离子拮抗剂、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂、自由基清除和抗氧化剂等^[10]。研究发现,上述药物虽然对 VD 均有不同程度的疗效,但确切疗效仍有待于进一步研究^[11]。目前国内对 VD 的中医研究取得了很大的进展,如银杏叶、三七制剂能够防止活化胶质细胞损伤神经元,可以有效改善 VD 患者的认知水平,也具有较强的清除自由基能力^[12-15]。然而却很少有专门针对 VCIND 的中医研究^[16]。少量报道多为以活血化瘀药为主的单味中药,而 VCIND 发病时以虚实夹杂为基本病机,活血化瘀单味中药只能达到祛实治标的作用而无补虚治本之功。

VCIND 在临床上主要表现为注意力和执行功能下降,处理能力的迟钝,记忆力轻度受损,中医学可归为痴呆的范畴。中医学理论认为“诸髓者,皆属于脑”、“脑为髓之海”,脑为元神之府,灵机记忆皆出于脑。中医内科学认为痴呆是由髓减脑消,神机失用所致的一种神智异常的疾病,以呆傻愚笨,智能低下,善忘为主要临床表现,其基本病机为髓海不足,神机失用。由精、气、血亏损不足,髓海失充,脑失所养,或气、火、痰、瘀诸邪内阻,上扰清窍所致。老年人肾精亏虚,脏腑功能失调,进而出现气滞、血瘀、痰凝,蒙蔽清窍而为神志失常,故本病的发生有虚亦有实,临证时切不可一概以虚证论之。

张仲景《金匱要略》薯蓣丸由山药、当归、桂枝、干地黄、豆黄卷、甘草、人参、川芎、白芍、白术、麦门冬、杏仁、柴胡、桔梗、茯苓、阿胶、干姜、白藜、防风、大枣 20 味中药组成,全方具有补气养血、疏风散邪之功,为攻补兼施的名方,而加减薯蓣丸是取其攻补兼施之意,融秘方益智灵^[17]于一体化裁而来。全方由薯蓣丸去桂枝、干地黄、豆黄卷、甘草、人参、麦门冬、杏仁、柴胡、桔梗、阿胶、干姜、白藜、防风、大枣,加熟地黄、炙远志、何首乌、西党参、石菖蒲、杜仲、枸杞子、五味子而成,更加针对痴呆的病机,以补肾益精填髓为补,祛瘀化痰为泻,全方补泻兼施,相得益彰,共奏扶正祛邪之功。现代研究表明,加减薯蓣丸能提高实验大鼠红细胞超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,降低血清过氧化脂质(lipid peroxide, LPO)含量,减少脑组织脂褐素(lipofuscin, LPF)的积累^[3]。提示加减薯蓣丸可能通过清除自由基,从而发挥对脑组织的保护作用。

本研究加减薯蓣丸可以显著改善 VCIND 患者 MMSE、MOCA 及中医痴呆证候量表的评分,而盐酸多奈派齐虽然可以有效改善 VCIND 患者 MMSE、MOCA 的评分,但改善中医痴呆证候量表评分不明显。其中 MMSE、MOCA 可以比较客观地反应患者的认知功能水平,而中医痴呆证候量表是对患者全身证候的综合评价,由此可以推断加减薯蓣丸及盐酸多奈派齐均能够有效改善 VCIND 患者认知功能水平,但加减薯蓣丸还可以改善患者全身状况。在临床使用中也确实发现患者失眠、头昏、乏力、夜尿频多等症状得到了有效改善,而盐酸多奈派齐副反应较明显,尤以失眠最为突出。

综上所述,在针对血管危险因素治疗的同时,加用加减薯蓣丸可以有效改善 VCIND 患者的认知功能水平及其伴随症状,且副反应小,为治疗及预防 VCIND 的有效用药。

参 考 文 献

- [1] 韩冰. 安理申治疗脑卒中后痴呆的疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2006, 9(6): 362-363.
- [2] 冯亚青, 孙占用, 刘桂芳, 等. 安理申治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2005, 13(6): 426-427.
- [3] 谭子虎, 吕继端, 朱明方. 加减薯蓣丸对 D-半乳糖致大鼠衰老作用的影响[J]. 中华老年医学杂志, 1995, 14(5): 268-270.
- [4] Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, et al. Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia[J]. Stroke, 2002, 33(8): 1999-2002.
- [5] 贾建平. 重视血管性认知障碍的早期诊断和干预[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(1): 4-6.
- [6] 田金洲, 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] 郑观成主编. 脑老化与老年痴呆[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 229-231.
- [8] Nasreddine ZS, Phillip NA, Bedirian V. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [9] Rockwood K, Howard K, MacKnight C, et al. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment[J]. Neuroepidemiology, 1999, 18(5): 248-254.
- [10] O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment[J]. Lancet Neurol, 2003, 2(2): 89-98.
- [11] 骆迪, 毕齐. 血管性痴呆的药物治疗研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2011, 6(5): 423-426.
- [12] 张申, 李树平, 卫涛涛, 等. 银杏叶提取物对星形胶质细胞诱导型一氧化氮合酶基因表达的调控[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(18): 1424-1427.
- [13] 张爱林. 银杏叶提取物抗脑缺血作用机制研究进展[J]. 中国药房, 2005, 16(8): 626-629.
- [14] 周敏, 童林根, 冯锦. 银杏达莫注射液治疗缺血性中风后轻度认知功能障碍疗效观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(1): 21-22.
- [15] 罗诚, 杨俊伟, 周文全. 三七胶囊治疗慢性脑缺血伴认知障碍临床研究[J]. 云南中医学院学报, 2008, 31(4): 53-56.
- [16] 袁莲芳, 刘楠, 李毓新, 等. 通心络胶囊对脑卒中后不同程度血管性认知功能障碍并偏瘫患者功能结局的影响[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(2): 83-86.
- [17] 王昌俊, 刘庆芳. 益智灵为主治疗老年痴呆 51 例[J]. 中国医药学报, 1993, 8(1): 33-34.

(收稿:2012-06-26 修回:2012-09-22)