

· 临床论著 ·

参麻益智方治疗轻中度血管性痴呆气虚血瘀阳亢型患者的临床观察

吴 琼^{1,2} 韦 云¹ 刘剑刚¹ 裴 卉¹ 方军艳¹ 张 帅¹ 吴佳慧¹
刘美霞¹ 付 静³ 沈 泽³ 刘 方¹ 李 浩¹

摘要 **目的** 观察参麻益智方治疗气虚血瘀阳亢型轻中度血管性痴呆(VD)患者的临床疗效。**方法** 选取 64 例轻、中度 VD 患者,采用随机数字表法分为试验组和对照组,每组各 32 例,观察期间脱落病例 4 例,每组完成试验各 30 例。两组均进行健康教育及一般生活方式干预,在此基础上试验组口服参麻益智颗粒,每次 5 g,1 日 2 次;对照组口服银杏叶片 19.2 mg/次,1 日 3 次。共服用 3 个月。观察两组简易智能状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、日常生活能力评分量表(ADL)、临床神经功能缺损量表(NIHSS)、中医证候积分量表和血清乙酰胆碱(ACh)、乙酰胆碱酯酶(AChE)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、白细胞介素-6(IL-6)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平变化。**结果** 与治疗前比较,试验组和对照组 MMSE、MoCA、ADL、NIHSS、中医证候积分量表评分均有改善($P < 0.01$),且 MMSE、ADL、NIHSS、中医证候积分量表评分改善水平试验组优于对照组($P < 0.05$)。两组血清 ACh、AChE、SOD、MDA、IL-6、GSH-Px 水平均有改善($P < 0.05$),且血清 ACh、AChE、TNF- α 改善水平试验组优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 参麻益智方治疗轻、中度 VD,可改善认知功能,提高日常生活能力,缓解神经功能缺损症状,改善气虚血瘀阳亢证的中医证候,临床疗效优于银杏叶片。

关键词 参麻益智方;血管性痴呆;气虚血瘀阳亢;认知功能;胆碱能系统;氧化应激;炎症反应

Shenma Yizhi Recipe Treated Mild and Moderate Vascular Dementia Patients with Qi Deficiency and Blood Stasis Induced Gan-yang Hyperactivity WU Qiong^{1,2}, WEI Yun¹, LIU Jian-gang¹, PEI Hui¹, FANG Jun-yan¹, ZHANG Shuai¹, WU Jia-hui¹, LIU Mei-xia¹, FU Jing³, SHEN Ze³, LIU Fang¹, and LI Hao¹ 1 Institute of Geriatrics, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 2 Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 3 Beijing Tcmages Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing (101301)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of Shenma Yizhi Recipe (SMYZR) on mild to moderate vascular dementia (VD) patients with qi deficiency and blood stasis induced Gan-yang hyperactivity (QDBS-GYH). **Methods** Totally 64 mild to moderate VD patients with QDBS-GYH were assigned to the treatment group and the control group by random digit table, 32 cases in each group. Four cases dropped out or were rejected, and 30 patients finished the trial in each group. All patients were involved in healthy education and general lifestyle intervention. Patients in the treatment group additionally took SMYZ Granules, 5 g each time, twice per day. Those in the control group additionally took *Ginkgo biloba* Leaves Extract Tablets, 19.2 mg each time, 3 times per day. The treatment course for all was 3 months. After treatment changes of Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Activity of Daily Living Scale (ADL), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), integrals of

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81603616);北京市科技计划课题“十病十药”研发项目资助(No. Z171100001717016)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院老年医学研究所(北京 100091);2. 北京中医药大学东方医院眼科(北京 100029);3. 北京康仁堂药业有限公司(北京 101301)

通讯作者:李 浩, Tel: 010-62835631, E-mail: xyhplihao1965@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200211. 306

TCM syndromes, acetylcholine (ACh), acetylcholine esterase (AChE), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), IL-6, glutathione peroxidase (GSH-Px), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were observed in the two groups. **Results** Compared with before treatment, scores of MMSE, MoCA, ADL, NIHSS, and integrals of TCM syndromes were improved significantly in the two groups ($P < 0.01$). Besides, the improvements of MMSE, ADL, NIHSS, and integrals of TCM syndromes were superior in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of AChE, ACh, SOD, MDA, IL-6, and GSH-Px were improved in the two groups ($P < 0.05$). Moreover, the improvements of ACh, AChE and TNF- α were superior in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** SMYZR was superior to *Ginkgo biloba* Leaves Extract Tablets in treatment of mild to moderate VD patients with QDBS-GYH. It improved cognitive function and ADL, relieved symptoms of neurological deficits, and improved TCM syndromes of QDBS-GYH.

KEYWORDS Shenma Yizhi Recipe; vascular dementia; qi deficiency and blood stasis induced Gan-yang hyperactivity; cognitive function; cholinergic system; oxidative stress; inflammatory reaction

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指由于脑卒中或脑区低灌注引起的认知功能障碍综合征。VD 的患病率为 1.0%~8.8%,发病率为每年 1~3/1 000^[1]。目前,VD 尚无治愈方法,但是目前唯一公认的可预防的一个痴呆的类型。中药复方因多靶点的作用机制在治疗上显示有一定优势。本临床研究旨在观察参麻益智方对轻、中度 VD 患者的临床疗效,并探讨其可能作用机制,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 VD 诊断采用美国国立神经病与卒中研究所/瑞士神经科学研究国际会议制定的“临床很可能 VD”的诊断标准^[2]。痴呆程度判定采用临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)。轻度、中度痴呆:CDR=1.0,2.0。

2 中医证候诊断标准 VD 气虚血瘀、肝阳上扰证的中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]。主症:智能减退、头晕、肢体麻木、神疲乏力、口唇爪甲暗、神情呆板迟钝;次症:躁动不安、自汗、眼干、面色晦暗、耳鸣、口苦、心悸、不寐、舌体胖、舌质紫暗、脉弦或细。主症具备两项(智能减退必备),次症至少具备 2 项以上者即可确诊。

3 纳入标准 (1)符合 VD 的西医诊断标准,痴呆程度评定为轻度、中度痴呆,且痴呆病程>3 个月;(2)中医辨证属气虚血瘀、肝阳上扰;(3)年龄 45~80 岁;(4)简易智能状态量表(Mini Mental State Examination, MMSE)^[4]积分为 10~26 分;(5)临床神经功能缺损量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)^[4]积分为 5~15 分;(6)Hachinski 缺血量表^[4]积分 ≥ 7 分;(7)汉密尔顿抑郁量表(Hamil-

ton Depression Scale, HAM-D)^[5]积分 ≤ 17 分;(8)自愿签署知情同意书。

4 排除标准 (1)患有严重胃肠道功能运化不良,或胃肠道梗阻,或胃、十二指肠溃疡,以及可能影响药物吸收的其他胃肠道疾病患者或合并有心、脑、肝、肾和造血系统等严重疾病者;(2)合并精神病、癫痫、混合性痴呆、脑外伤;(3)脑血管发病前已患痴呆者;(4)脑出血、蛛网膜下腔出血、短暂性脑缺血发作者;(5)伴有严重神经功能缺损者,如便利手偏瘫、视听障碍、失语;(6)研究前 4 周内同时使用其他益智药物治疗,或其他影响疗效评价的药物者;(7)研究前 4 周内,已参加其他临床试验或服用与本试验药物多味成分相同的药;(8)对本试验药物成分过敏者。

5 脱落标准 (1)因各种原因未完成本研究观察者,观察记录不完整者,资料不全者;(2)无故不予合作,自行退出者。

6 剔除标准 (1)不符合纳入标准而被误纳入者;(2)虽符合纳入标准而纳入后未曾用药者,或无任何复诊记录者。

7 一般资料 本研究筛选了 2016 年 5 月—2016 年 12 月来自北京市延庆区井庄卫生院(71 例)、河北省三河市小石庄村卫生所(27 例)以及西苑医院病房区(10 例)的共 108 例脑卒中后患者,符合 VD 纳入标准 64 例。将 64 例研究对象进行随机分组,应用 Excel 软件,输入 1~64 数字,生成 64 个随机数,并将这些随机数以“数值”的形式进行排序,则前 32 个对应的编号为试验组,后 32 个对应的编号为对照组。每组各 32 例,两组性别、年龄、文化水平、身高、体重、病程比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经中国中医科学院西苑医院临床伦理委员会审批(No. 2015XL037-2)。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		身高(m, $\bar{x} \pm s$)	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(月, $\bar{x} \pm s$)	文化程度构成比(例)			
		男	女					文盲	小学	中学	大专
试验	32	14	18	1.61 $\pm$ 0.08	65.44 $\pm$ 10.56	65.06 $\pm$ 5.65	15.09 $\pm$ 9.60	6	15	11	0
对照	32	14	18	1.61 $\pm$ 0.08	61.28 $\pm$ 10.92	65.94 $\pm$ 5.35	15.13 $\pm$ 10.02	5	11	15	1

8 治疗方法 两组患者均给予基础治疗,包括抗血小板药物、扩张血管药物及控制血压、血糖、血脂等药物治疗。对照组在此基础上加用银杏叶片(每片总黄酮醇苷 19.2 mg、萜类内酯 4.8 mg,贵州信邦制药股份有限公司生产,批号:Z20028023)1片/次,1日3次,口服3个月。试验组在常规治疗基础上,服用参麻益智颗粒剂,颗粒剂由生药人参 9 g 川芎 9 g 天麻 9 g 鬼箭羽 6 g 制成,由北京康仁堂药业集团公司提供,制剂生产严格遵循 GMP 标准的中药免煎颗粒提供,5 g/袋,1次1袋,1日2次。1个月为1个疗程,共服用3个疗程。

9 观察指标及检测方法

(1) 认知能力:使用 MMSE、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评价治疗前后患者认知能力的改变;(2) 日常生活能力:用日常生活能力评分量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)^[4]评价患者治疗前后日常生活能力的改变;(3) 临床神经功能缺损程度:使用 NIHSS 评价两组患者治疗前后神经功能缺损程度的改变;(4) 中医证候:使用中医证候量表^[3]评价患者治疗前后中医证候的改善;(5) 血清学指标:分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血 3 mL,离心分离血清,采用比色法测量血清乙酰胆碱(acetylcholine, Ach),乙酰胆碱酯酶(acetylcholine esterase, AchE),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA);采用双抗夹心酶联免疫法测定 IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α);采用非酶促反应法测定谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)。(6) 不良反应:治疗前后检查血、尿常规,肝、肾功能,心电图及血压,并观察记录不良事件。

10 疗效评定

10.1 痴呆疗效判定 参照中华中医药学会内科分会延缓衰老专业委员会指定的《血管性痴呆的诊

断、辨证及疗效判定标准》^[4],以 MMSE 积分作为主要参考指标,采用尼莫地平法计算,疗效指数(%)=(治疗后得分-治疗前得分)/治疗前得分 $\times$ 100%。显效:疗效指数 $\geq$ 20%;有效:疗效指数 $\geq$ 12%, $<$ 20%;无效:疗效指数 $<$ 12%。

10.2 中医证候疗效判定 参考《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定的中医证候评定标准。疗效指数(%)=(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分 $\times$ 100%。显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq$ 70%;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq$ 30%, $<$ 70%;无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $<$ 30%。

11 统计学方法 根据意向性分析原则进行数据统计分析。试验中脱落的 4 例研究对象,其末次结局指标使用最后 1 次随访结果进行结转。使用 SPSS 21.0 软件进行统计,首先对各组进行正态分布检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若样本服从正态分布,组内前后比较以及两组之间的比较则采用 t 检验;不服从正态分布采用非参数检验,即秩和检验(Wilcoxon test),计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例脱落情况 对照组有 2 例在入组后 1 个月因不愿意坚持服药而终止试验,治疗组 1 例在入组 3 周后因酒精中毒住院治疗而终止服药,1 例因行动不便不能随访复查于入组后 1.5 个月终止试验。

2 两组治疗前后 MMSE 评分比较(表 2) 与本组治疗前比较,试验组与对照组 MMSE 总评分、延迟记忆评分均明显提高,试验组计算与注意力评分明显提高(均 $P < 0.05$);治疗后试验组 MMSE 总评分高于对照组 $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后 MMSE 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	总积分	即刻记忆	延迟记忆	计算与注意力
试验	32	治疗前	20.47 $\pm$ 3.13	2.75 $\pm$ 0.67	0.56 $\pm$ 0.67	2.34 $\pm$ 1.54
		治疗后	21.94 $\pm$ 2.49 [*] Δ	2.91 $\pm$ 0.30	1.10 $\pm$ 1.00 [*] Δ	3.16 $\pm$ 1.51 [*]
对照	32	治疗前	20.25 $\pm$ 2.77	2.72 $\pm$ 0.63	0.56 $\pm$ 0.62	2.41 $\pm$ 1.24
		治疗后	20.81 $\pm$ 2.18 [*]	2.91 $\pm$ 0.30	1.06 $\pm$ 0.98 [*]	2.75 $\pm$ 1.40

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组且比较, ^{Δ} $P < 0.05$

3 两组治疗前后 MoCA 评分比较(表 3) 与本组治疗前比较,试验组与对照组 MoCA 总积分均明显提高($P<0.01$);试验组视空间与执行能力积分及延迟回忆积分均明显提高($P<0.05$, $P<0.01$)。两组治疗后各项评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组治疗前后 MoCA 评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	总积分	视空间与执行能力	延迟回忆	计算力
试验	32	治疗前	14.25±4.23	1.75±1.16	0.59±1.07	1.84±0.88
		治疗后	16.75±4.17**	2.16±0.99*	1.41±1.41**	2.13±0.83
对照	32	治疗前	14.88±4.23	1.65±1.18	0.81±1.23	1.88±0.83
		治疗后	17.09±4.52**	1.75±1.22	1.22±1.29	2.00±0.88

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

4 两组治疗前后 ADL、NIHSS 评分比较(表 4) 与本组治疗前比较,试验组与对照组 ADL 总积分、NIHSS 总积分均明显降低($P<0.01$);治疗后试验组低于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组治疗前后 ADL、NIHSS 评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	ADL	NIHSS
试验	32	治疗前	35.69±4.51	8.03±2.71
		治疗后	29.16±3.59* [△]	6.66±2.34* [△]
对照	32	治疗前	36.00±4.87	8.31±2.61
		治疗后	31.28±4.04*	7.53±2.18*

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

5 两组治疗前后中医证候量表评分比较(表 5) 与本组治疗前比较,试验组与对照组中医证候量表总积分、头晕、体态声音、肢体麻木、口唇、爪甲青紫的单项积分均降低($P<0.05$, $P<0.01$);与对照组比较,治疗后试验组总评分、头晕、智能减退积分降低更明显($P<0.05$)。

6 两组临床认知功能疗效比较(表 6) 试验组治疗后总有效率为 46.9%;对照组治疗后总有效率为 21.9%。试验组优于对照组($\chi^2=4.43$, $P<0.05$)。

7 两组中医证候疗效比较(见表 7) 试验组治疗后总有效率为 84.4%;对照组治疗后总有效率为 62.5%。试验组优于对照组($\chi^2=3.92$, $P<0.05$)。

8 两组治疗前后血清 ACh、AChE 比较(表 8)

与本组治疗前比较,两组治疗后血清 ACh 显著升高, AChE 显著降低($P<0.01$);与对照组比较,治疗后

试验组 ACh 升高更显著, AChE 降低更显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 6 两组治疗后临床认知功能疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
试验	32	3	12	17	46.9*
对照	32	0	7	25	21.9

注:与对照组比较, * $P<0.05$

表 7 两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(%)
试验	32	25	2	5	84.4*
对照	32	11	9	12	62.5

注:与对照组比较, * $P<0.05$

表 8 两组患者治疗前后 ACh、AChE 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	ACh ($\mu\text{g/mL}$)	AChE (U/mL)
试验	32	治疗前	131.59±20.61	60.64±18.34
		治疗后	158.05±20.64* [△]	45.03±13.01* [△]
对照	32	治疗前	128.69±24.31	61.17±16.48
		治疗后	145.48±20.94*	52.23±14.31*

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

9 两组治疗前后血清 SOD、GSH-Px 及 MDA 比较(表 9) 与本组治疗前比较,治疗后两组患者的血浆 SOD、GSH-Px 含量显著升高,MDA 含量显著降低,差异均有显著统计学意义($P<0.05$);治疗后 SOD、MDA、GSH-Px 两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 9 两组患者治疗前后氧化应激反应指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mL)	GSH-Px (U/mL)
试验	32	治疗前	4.99±1.25	72.18±22.62	683.13±189.04
		治疗后	3.61±1.07*	83.78±27.47*	1042.38±292.92*
对照	32	治疗前	4.97±1.80	76.43±24.97	751.11±240.45
		治疗后	3.60±0.97*	88.11±21.09*	971.72±254.52*

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$

10 两组治疗前后血清 IL-6 及 TNF- α 比较(表 10) 与本组治疗前比较,试验组与对照组血清 IL-6 含量均降低($P<0.05$);试验组血清 TNF- α 含量降低($P<0.05$)。与对照组比较,治疗后试验组血清 TNF- α 降低更明显($P<0.05$)。

表 5 两组治疗前后中医证候量表评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	总积分	智能减退	头晕	体态声音	肢体麻木	口唇、爪甲青紫
试验	32	治疗前	18.16±6.47	3.47±1.88	2.13±1.60	2.25±1.81	2.13±2.03	2.31±1.26
		治疗后	11.72±5.54* [△]	2.44±1.78* [△]	0.81±1.23* [△]	1.19±1.33*	1.00±1.52*	1.69±1.15**
对照	32	治疗前	17.34±6.29	3.66±1.47	2.25±1.41	1.63±1.56	2.31±2.04	2.56±1.63
		治疗后	15.16±5.73*	3.38±1.01	1.56±1.58**	1.06±1.24**	1.31±1.65*	1.94±1.08**

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

表 10 两组患者治疗前后 IL-6 及 TNF- α 比较 (pg/mL $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-6	TNF- α
试验	32	治疗前	163.65 $\pm$ 25.90	76.84 $\pm$ 17.66
		治疗后	129.61 $\pm$ 33.05*	65.63 $\pm$ 12.06* $^{\Delta}$
对照	32	治疗前	157.77 $\pm$ 24.09	77.45 $\pm$ 19.93
		治疗后	120.97 $\pm$ 28.88*	72.59 $\pm$ 11.97

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

11 两组不良反应比较 治疗前后两组患者的血常规、肝肾功能、血压、心电图指标均未出现异常情况,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),未发生头晕、头痛、恶心、呕吐等不适,无不良反应事件发生。

讨 论

VD 属中医学“呆病”“健忘”“神呆”等神志病范畴。VD 的发病与中风密切相关,这也是它与老年性痴呆在中医病机上的不同:阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者大抵以肾虚精亏为主,而 VD 患者绝大多数病起中风之后,故其病机表现与中风所产生的病理产物密切相关,本虚主要为肾虚、气血亏虚,标实责于瘀痰阻窍,肝肾阴虚、肝阳上亢。瘀血闭阻脑脉或溢络于外,阻碍气血运行,大脑失于濡养,发为痴呆^[6]。《内经》云:“血并于下,气并于上,乱而善忘”“蓄血在上善忘”。王清任曰:“凡有瘀血也,令人善忘”^[7]。《血证论》云:“须知痰水之壅,由瘀血使然”^[8]。因此,血瘀既是中风后痴呆的重要病机也是其病理产物。中医学理论认为,气血关系密切,气能生血,亦能行血摄血。气虚不能行血,气虚不摄而血溢脉外,都会导致瘀血阻于脑络,发为中风,故益气活血法必不可少。因此以虚为本,从肝入手,瘀痰并治,是本病治疗取效的关键^[9]。参麻益智方由人参、天麻、鬼箭羽、川芎组方而成,旨在益气化痰,平肝潜阳,标本兼顾,治疗气虚血瘀、肝阳上亢的 VD 患者。方中人参大补元气,安神益智,为君药;天麻平肝熄风,补虚滋阴以潜阳,为臣药;加之鬼箭羽为佐药,破血祛瘀,行血通经;川芎“主中风入脑,头痛”,张锡纯《医学衷中参西录》中指出:“其特长在能引人身清轻之气上至于脑”^[10],其“上行头目,下达血海”,为血中之气药,故善行脑中瘀血,为使药。四药合用,共奏补虚活血平肝益智之效。

西医将 VD 发病的直接病因归于脑血管病,包括缺血性脑卒中、出血性脑卒中及脑部的缺血缺氧等。一些危险因素例如高血压病、高血脂症、心脏病、糖尿病、吸烟、年龄、受教育程度等也可导致 VD。近年来细胞和分子水平研究使人们对 VD 的发病机制有了更深

入的了解,包括胆碱能通路障碍、突触及突触可塑性的改变、tau 蛋白的过度磷酸化、 β -淀粉样沉积、氧化应激、炎症反应、基因遗传机制等。大量研究证实,VD 患者脑内存在胆碱能神经功能障碍^[11-13]。中枢胆碱能通路是构成学习记忆的主要通路,而 Ach 是重要的神经递质, AchE 和乙酰胆碱转移酶是分解和合成 Ach 的两个最重要的酶。此外,有研究表明氧化应激反应、氧自由基的产生是 VD 发病的机制之一^[14]。VD 是由脑血管病变引起的脑损害,当脑发生缺血再灌注时可产生大量的自由基,生物膜的不饱和脂肪酸在自由基的作用下发生脂质过氧化,生成脂质氧化物,脂质氧化物进一步分解产生 MDA。当 MDA 遇到体内的磷脂蛋白,二者极易产生化学反应,形成老年脂褐斑,积聚在脑组织内,造成脑组织损伤及影响认知功能^[15],而机体本身拥有较完善的抗氧化酶体系,能清除机体产生过多的氧自由基, SOD、GSH-PX 作为体内重要的氧自由基清除剂,对维持机体氧自由基的产生与清除的动态平衡起到关键作用,代表了机体清除氧自由基的能力。另外,炎性细胞因子参与 VD 的神经病理损伤。TNF- α 与 IL-6 是多肽类细胞因子,具有外周血和中枢神经系统的双重来源,是机体炎症及免疫应答的重要调节因子,可通过多种途径参与脑损伤过程,在炎症反应中起着重要作用,影响脑损伤的发展和预后^[16]。研究血清 TNF- α 、IL-6 含量的动态变化对痴呆的预防、治疗及预后也具有一定作用^[17]。中医药治疗 VD 的优势也在于它的多靶点作用,可以影响多个机制或者通路,从而达到治疗干预的目的。

采用水提加醇提的方法制备参麻益智复方总提取物,经高效液相色谱法检测,共检测到的 11 种有效成分,其中人参皂苷 Rg1、Rb1、Re、天麻素、槲皮素、阿魏酸 6 种为主要入脑成分,现代药理学研究此 6 种成分也有益智作用,并且可以改善中枢胆碱能系统、抗氧化应激以及炎症反应^[18-22]。在国内外众多研究已证实银杏叶片治疗 VD 的疗效,可以调节中枢胆碱能系统,抗氧化,调节各种炎症因子水平^[23-27],因此本研究选用银杏叶片作为对照药,通过与银杏叶片的对照,来研究参麻益智方治疗 VD 的临床疗效以及可能存在的机制。

研究结果显示,经过 3 个月的药物干预,两种药物均可提高 VD 患者的 MMSE 积分和 MoCA 积分,改善患者的认知功能,且参麻益智方的作用更为显著,尤其在改善患者延迟回忆、计算力与注意力以及视空间与执行能力上。在日常生活能力方面,两组患者均较治疗前提高,但有效率差异不大。在改善神经功能缺损症状上,参麻益智方较银杏叶片作用更佳。此外,两者

均可改善 VD 患者气虚血瘀阳亢证的证候,可以缓解患者智能减退、头晕、肢麻、神疲乏力、口唇紫绀等症状,但参麻益智方在改善中医证候的疗效上较银杏叶片更为显著,更能有效地减轻患者头晕,改善患者智能。患者在经过治疗后,血清中枢胆碱能系统、氧化应激、炎症反应的指标均有改善,但参麻益智方调控胆碱能系统的作用更显著。

综上所述,在治疗气虚血瘀阳亢证的轻、中度 VD 患者时,参麻益智方较银杏叶片更能有效提高患者认知功能、日常生活能力,改善中医证候以及神经功能缺损症状,可以在临床推广应用,其机制可能与药物改善中枢胆碱能系统、抗氧化应激及炎症反应有关。笔者在接下来的研究中还需要对参麻益智方治疗气虚血瘀阳亢型 VD 患者的机制做进一步的探讨和研究,本研究临床疗效确切,但样本量偏少,有待开展更大样本量的研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 汪耀主编. 实用老年病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 249.
- [2] Voltz R, Rosen FV, Yousry T, et al. Reversible encephalopathy with cerebral vasospasm in a Guillain-Barre syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin[J]. Neurology, 1996, 46(1): 250-251.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 176-179.
- [4] 田金洲, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(5): 16-24.
- [5] Bech P, Allerup P, Gram LF, et al. The Hamilton Depression Scale[J]. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2007, 63(3): 290-299.
- [6] 雷清怡. 宋一亭教授治疗脑中风后痴呆临证经验拾零[J]. 中国中医急症, 2011, 20(2): 234-235.
- [7] 清·王清任. 医林改错[M]. 北京:中国中医药出版社, 1995: 15-16.
- [8] 清·唐容川. 血证论[M]. 北京:人民军医出版社, 2007: 107.
- [9] 罗增刚, 周文泉, 高普, 等. 参麻益智胶囊治疗老年血管性痴呆的临床研究[J]. 中医杂志, 2001, 42(8): 470-473.
- [10] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 石家庄:河北科学技术出版社, 2017: 378.
- [11] Colloby SJ, Firbank MJ, Pakrasi S, et al. Alterations in nicotinic $\alpha 4\beta 2$ receptor binding in vascular dementia using I-5IA-85380SPECT: comparison with regional cerebral blood flow[J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(2): 293-301.
- [12] Keverne JS, Low WC, Ziabreva I, et al. Cholinergic neuronal deficits in CADASIL[J]. Stroke, 2007, 38(1): 188-191.
- [13] Woolf NJ, Butcher LL. Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness[J]. Behav Brain Res, 2011, 221(2): 488-498.
- [14] 古建波, 张涛, 吴良森, 等. 神经细胞氧化应激在血管痴呆大鼠模型中病理学变化及其意义[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(10): 897-900.
- [15] 张永英. 胡黄连苷 II 对大鼠脑缺血损伤后 MDA 含量和 SOD 活性的影响[D]. 山东:青岛大学, 2013.
- [16] 董为伟主编. 神经保护的基础与临床[M]. 北京:科学出版社, 2002: 138-143.
- [17] 王德生, 张守信主编. 老年性痴呆[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 254-255.
- [18] 蒋唯松, 陈涛, 胡金家. 人参治疗老年性痴呆的研究进展[J]. 解剖学研究, 2007, 29(6): 463-464.
- [19] 张乐多, 龚晓健, 胡苗苗, 等. 天麻素抗血管性痴呆作用及其机理[J]. 中国天然药物, 2008, 6(2): 130-134.
- [20] 邓奕, 汪宁, 朱荃, 等. 阿魏酸对损伤神经细胞的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(6): 32-34.
- [21] 廖铭能, 王艳平, 张永平, 等. 阿魏酸钠的神经保护和神经发生增强作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2010, 32(6): 840-849.
- [22] 李素君. 槲皮素对记忆障碍模型小鼠及血管性痴呆大鼠的影响及机制研究[D]. 吉林:延边大学, 2010.
- [23] Li WZ, Wu WY, Huang H, et al. Protective effect of bilobalide on learning and memory impairment in rats with vascular dementia[J]. Mol Med Reports, 2013, 8(8): 935-941.
- [24] Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of *Ginkgo biloba* extract EGb761 in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. Clin Interv Aging, 2014(9): 2065-2077.
- [25] Dekosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. *Ginkgo biloba* for prevention of dementia: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 300(19): 2253.
- [26] 王石红, 魏晓娜, 李艳青, 等. 银杏叶片对血管性痴呆患者自由基及血液流变学的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(6): 334-336.
- [27] Zhou YH, Yu JP, Liu YF, et al. Effects of *Ginkgo biloba* Extract on inflammatory mediators (SOD, MDA, TNF- α , NF-kappaBp65, IL-6) in TNBS-induced colitis in rats[J]. Mediators Inflamm, 2006, 2006(5): 1-9.

(收稿: 2018-10-09 在线: 2020-03-20)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶