

# 通脑饮治疗血管性痴呆疗效观察及其对血清代谢产物的影响

朱元 陆海芬 吴明华 王欣彤

(江苏省中医院脑病中心,南京,210029)

**摘要** 目的:探讨通脑饮治疗血管性痴呆的疗效及其对血清代谢产物的影响。方法:选取2015年1月至2017年1月江苏省中医院收治的脑梗死后血管性痴呆患者80例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组40例。2组患者均口服脑复康,观察组加服通脑饮,连续服用8周。2组均于治疗前后检测血黏度、红细胞压积,进行医症候积分、神经功能缺损评分、简易智力状态速查表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、长谷痴呆量表(HDS)评分,检测血清中sFas、sFasL、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FPG)水平。治疗后评价临床疗效。结果:观察组治疗后120 s全血黏度、血浆黏度、红细胞压积均较治疗前及对照组治疗后均明显降低( $P < 0.05$ )。观察组治疗后中医症候积分、神经功能缺损评分、ADL评分均明显低于对照组,MMSE评分、HDS评分均明显高于对照组( $P < 0.01$ )。观察组临床总有效率明显高于对照组(90.0% vs 72.5%;  $P < 0.05$ )。观察组治疗后血清sFas、sFasL、TC、TG、HbA<sub>1c</sub>、FPG水平明显低于治疗前及对照组治疗后( $P < 0.05$ )。结论:通脑饮在血管性痴呆的临床治疗方面,具有改善血液循环、保护脑组织的作用。

**关键词** 通脑饮;血管性痴呆;血清;糖代谢;脂代谢;凋亡;评分;代谢产物

## Clinical Efficacy Observation and Effects on Serum Metabolites of Tongnao Decoction in Treating Vascular Dementia

Zhu Yuan, Lu Haifen, Wu Minghua, Wang Xintong

(Encephalopathy Center of Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**Abstract Objective:** To explore the clinical efficacy observation and effects on serum metabolites of Tongnao Decoction in treating vascular dementia. **Methods:** In the period from January 2015 to January 2017, a total of 80 patients with cerebral infarction after cerebral infarction treated in Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 40 cases in each group. Both groups received oral piracetam, and the observation group was additionally given Tongnao Decoction for 8 weeks. The blood viscosity, erythrocyte deposited, medical symptoms integral, neural function defect scale, MMSE score, ADL score, HDS score. And the serum sFas, sFasL, TC, TG, HbA<sub>1c</sub>, FPG levels in both groups were detected before and after treatment and the clinical efficacy was evaluated after treatment. **Results:** After treatment, the total blood viscosity, plasma viscosity and erythrocyte pressure were significantly decreased in the observation group, which were decreased more significantly than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the TCM syndrome score, neurological deficit score and ADL score were all decreased more significantly in the observation group than those in the control group. The MMSE score and HDS score were increased more significantly in the observation group than those in the control group ( $P < 0.01$ ). The total clinical efficiency of the observation group was significantly higher than that of the control group (90.0% vs 72.5%;  $P < 0.05$ ). After treatment, serum sFas, sFasL, TC, TG, HbA<sub>1c</sub>, and FPG were decreased more significantly in the observation group than before treatment and the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Tongnao Decoction has the function of improving blood circulation and protecting brain tissue in the clinical treatment of vascular dementia.

**Key Words** Tongnao Decoction; Vascular dementia; Serum; Carbohydrate metabolism; Lipid metabolism; Apoptosis; Score; Metabolites

中图分类号:R277.7;R255.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.024

血管性痴呆主要由各种脑血管疾病引起,临床表现为神经系统损害症状、异常的心理症状和精神行为等,已成为继阿尔茨海默病后的第二大痴呆疾病<sup>[1]</sup>。中医学认为,血管性痴呆病位在心脑肾,肾精

基金项目:江苏省卫生厅科研项目(P201620);江苏省“333工程”第二层次培养项目(BRA2016507)

作者简介:朱元(1987.04—),女,硕士,主治医师,研究方向:中医内科研究工作,E-mail:zy1987424@163.com

通信作者:陆海芬(1972.04—),女,硕士研究生,主任中医师,研究方向:脑血管病,颈腰椎病,E-mail:luhaifen1972@126.com

亏虚为本病之本;瘀血内阻,脉络不通为本病之标<sup>[2]</sup>。本研究将通脑饮用于血管性痴呆的临床治疗中,核心思想在于活血化瘀通络之法,通过诸药合用的功效,以修复血管内膜,改善血液流变学,恢复大脑血液循环,从而改善患者神经功能缺损症状。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年1月至2017年1月期间本院收治的脑梗死后血管性痴呆患者,按随机数字表法分为观察组和对照组。观察组中男23例,女17例,平均年龄(65.5±5.0)岁,平均病程(1.9±0.7)年,梗死部位:顶深部1例、额颞部5例、额顶部11例、放射冠区2例、基底节区例、腔隙性26例、颞叶区3例,梗死类型:大面积梗死1例、脑出血基底节区5例、脑白质退变1例、脑髓质缺血性改变2例、多发性25例;对照组中男22例,女18例,平均年龄(64.2±4.8)岁,平均病程(2.1±0.8)年,梗死部位:顶深部1例、额颞部4例、额顶部12例、放射冠区1例、基底节区2例、腔隙性25例、颞叶区2例、梗死类型:大面积梗死1例,脑出血基底节区4例、脑白质退变1例、脑髓质缺血性改变2例、多发性23例,2组年龄、性别、病程、梗死部位及类型均无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究经伦理委员会批准(伦理审批号:20150314)。

1.2 诊断标准 符合美国神经病学修订的《神经病诊断和统计手册》中对血管性痴呆的诊断标准<sup>[3]</sup>,符合《中药新药临床研究指导原则》中对血管性痴呆的诊断标准<sup>[4]</sup>。

1.3 纳入标准 中医辨证为痰瘀阻络型;年龄≥45岁;患者家属书面签署知情同意书,同意参与该项研究。

1.4 排除标准 患有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、造血系统疾病、严重感染的患者;伴有严重复合伤或联合伤的患者;认知功能障碍的其他病史;使用过抗精神病药物。

1.5 脱落与剔除标准 不能坚持研究服用药物者,中途脱落随访者。

1.6 治疗方法 2组患者均口服脑复康(石药集团欧意药业有限公司,国药准字:H13021787),3片/次,3次/d;连续服用8周。观察组加服通脑饮,具体方药:制南星10g、九节菖蒲10g、川芎10g、天麻10g、钩藤30g、水蛭5g、白僵蚕10g、红景天15g。1剂/d,水煎服,2次/d。连续服用8周。

1.7 观察指标 2组均于治疗前后:1)采用全自动血液流变分析仪检测外周血120s全血黏度、血浆黏

度、红细胞压积;2)进行中医症候积分、神经功能缺损评分、简易智力状态速查表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、长谷痴呆量表(HDS)评分;3)采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中血清sFas、sFasL;全自动生化分析仪检测血中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FPG)水平。

1.8 疗效判定标准 1)中医症候积分计算标准:0分,临床症状消失或无症状;1分,临床症状偶尔出现或轻微;2分,临床症状为中度;3分,临床症状显著且持续。2)神经功能缺损评分方法参照《脑卒中临床神经功能缺损程度评分标准》,评分越高表明患者神经功能缺损情况越严重。3)MMSE量表对患者认知功能进行评价,分值越高表明患者认知功能越好。ADL量表对患者日常生活能力进行评价,分值越高表明患者生活能力越差。HDS评分越低表明患者智力水平越低。4)2组治疗后评价疗效,显效为中医症状积分较治疗前下降>50%;有效为中医症状积分较治疗前下降33%~50%;无效为中医症状积分较治疗前下降<33%。临床总有效率=[(显效+有效)/总例数]×100%。

1.9 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两样本均数比较采用独立样本 $t$ 检验。计数资料用率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组治疗前后血流动力学指标 2组治疗前120s全血黏度、血浆黏度、红细胞压积无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组治疗后120s全血黏度、血浆黏度较治疗前明显降低( $P<0.05$ ),红细胞压积与治疗前比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组治疗后120s全血黏度、血浆黏度、红细胞压积均较治疗前及对照组治疗后均明显降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。见表1。

表1 2组治疗前后血流动力学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	120 s 全血黏度 (mpa·s)	血浆黏度 (mpa·s)	红细胞压积 (%)
观察组( $n=40$ )			
治疗前	5.36±0.33	1.65±0.10	47.51±3.36
治疗后	4.52±0.41* $\Delta$	1.41±0.11* $\Delta$	44.20±3.05* $\Delta$
对照组( $n=40$ )			
治疗前	5.29±0.45	1.67±0.12	46.80±3.41
治疗后	5.03±0.48*	1.60±0.15	46.02±3.12

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表2 2组治疗前后症候积分、神经功能缺损情况比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	中医症候积分	神经功能缺损评分	MMSE 评分	ADL 评分	HDS 评分
观察组( $n=40$ )					
治疗前	27.61 ± 2.30	17.60 ± 1.53	16.58 ± 1.30	55.54 ± 3.46	18.09 ± 1.12
治疗后	20.32 ± 1.96* $\Delta$	10.13 ± 1.06* $\Delta$	20.06 ± 1.85* $\Delta$	46.33 ± 3.85* $\Delta$	25.36 ± 2.19* $\Delta$
对照组( $n=40$ )					
治疗前	27.15 ± 2.65	17.52 ± 1.46	16.12 ± 1.43	56.78 ± 3.50	18.22 ± 1.50
治疗后	24.34 ± 2.54*	14.41 ± 1.22*	17.86 ± 1.29*	51.06 ± 4.56*	20.65 ± 2.15*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组( $n=40$ )	8(20.0)	28(70.0)	4(10.0)	36(90.0)
对照组( $n=40$ )	4(10.0)	25(62.5)	11(27.5)	29(72.5)
$\chi^2$	1.5686	0.5031	4.0205	4.0205
$P$	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表4 2组治疗前后血清可溶性凋亡因子水平及其糖脂代谢情况( $\bar{x} \pm s$ )

组别	sFas( $\mu\text{g/L}$ )	sFasL( $\mu\text{g/L}$ )	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HbA <sub>1c</sub> (%)	FPG(mmol/L)
观察组( $n=40$ )						
治疗前	148.82 ± 11.30	235.56 ± 19.77	4.97 ± 0.26	1.89 ± 0.20	6.56 ± 0.52	7.38 ± 1.05
治疗后	106.45 ± 9.56* $\Delta$	185.36 ± 16.67* $\Delta$	4.16 ± 0.21* $\Delta$	1.66 ± 0.23* $\Delta$	5.95 ± 0.74* $\Delta$	6.68 ± 0.88* $\Delta$
对照组( $n=40$ )						
治疗前	146.56 ± 10.69	230.48 ± 20.60	4.95 ± 0.28	1.90 ± 0.24	6.49 ± 0.48	7.40 ± 0.69
治疗后	130.22 ± 12.50*	216.69 ± 18.54*	4.75 ± 0.30*	1.81 ± 0.25*	6.30 ± 0.30*	7.03 ± 0.65*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 2组治疗前后症候积分、神经功能缺损情况比较 经比较,2组治疗前中医症候积分、神经功能缺损评分、MMSE评分、ADL评分、HDS评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组治疗后中医症候积分、神经功能缺损评分、ADL评分均较治疗前明显降低,MMSE评分、HDS评分均较治疗前明显增高,经比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。观察组治疗后中医症候积分、神经功能缺损评分、ADL评分均明显低于对照组,MMSE评分、HDS评分均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表2。

2.3 2组临床疗效比较 观察组临床总有效率为90.0%,对照组临床总有效率为72.5%,经统计学分析,观察组临床总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

2.4 2组治疗前后血清可溶性凋亡因子及其糖脂代谢情况 2组治疗前血清sFas、sFasL、TC、TG、HbA<sub>1c</sub>、FPG水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗后血清sFas、sFasL、TC、TG、HbA<sub>1c</sub>、FPG水平明显低于治疗前及对照组治疗后,差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见表4。

### 3 讨论

血管性痴呆为慢性进行性疾病,是一种获得性

智能损害综合征,主要由各种脑血管疾病引起,临床表现为神经系统损害症状、异常的心理症状和精神行为等<sup>[5]</sup>。随着生活环境的改变、生活压力的增大以及人口老龄化趋势,血管性痴呆的发病率逐年升高,已成为继阿尔茨海默病后的第二大痴呆疾病,为患者、家庭、社会增加了沉重的负担。因此,血管性痴呆的早诊断、早预防、早治疗为医学界的重要课题和学者研究的热点<sup>[5-6]</sup>。

中医学认为,血管性痴呆病位在心脑肾,肾精亏虚为本病之本;瘀血内阻,痰浊内蕴为本病之标。本研究将通脑饮用于血管性痴呆的临床治疗中,核心思想在于活血化瘀,化痰通络之法<sup>[7]</sup>。方中以川芎活血行气化瘀,制南星疏通经络、祛风、燥湿化痰,以天麻、钩藤平肝息风,佐以水蛭、白僵蚕等虫药,发挥破血通经逐瘀之效<sup>[8]</sup>。现代药理学研究也表明,川芎等活血化瘀药物以及水蛭、白僵蚕等虫药多具有抗凝奇效<sup>[9]</sup>;制南星等燥湿化痰药物具有降脂、稳定斑块之功效;钩藤具有增加脑血流量之效<sup>[10]</sup>。本研究自拟成通脑饮,旨在发挥诸药合用的功效,以修复血管内膜,改善血液流变学,恢复大脑血液循环,从而改善患者神经功能缺损症状。

本研究结果证实,通脑饮能够更加明显的降低

血管性痴呆患者的血液黏度和红细胞压积,改善中医症候积分、神经功能缺损评分、MMSE 评分、ADL 评分、HDS 评分。证实了通脑饮在改善血管性痴呆患者血液流变学、神经功能缺损症状,改善患者生活能力与智力状态方面的效果。

有研究发现,细胞凋亡参与了多种脑血管疾病导致的继发性脑损伤过程,脑部的缺血再灌注损伤将导致神经元损害甚至凋亡,可能与血管性痴呆的发病机制密切相关<sup>[11]</sup>。Fas/FasL 系统及其可溶性形式(sFas、sFasL)为介导细胞凋亡的重要膜蛋白分子,在机体免疫反应、造血、异常细胞清除等方面具有重要作用<sup>[12-13]</sup>。齐若兵等<sup>[14]</sup>在研究中比较了血管性痴呆人群与健康人群外周血清中的 sFas、sFasL 水平,结果发现老年血管性痴呆患者外周血中 sFas、sFasL 水平明显高于正常人群,且与血糖、血脂水平呈正相关。表明血管性痴呆患者外周血中 sFas、sFasL 可能参与了神经细胞的凋亡过程,也说明高血糖、高血脂的环境可能会发挥促进细胞凋亡,进而引起认知功能障碍的效应<sup>[15]</sup>。

本研究发现,给予了通脑饮的观察组,经过一段时间的治疗后,血管性痴呆患者外周血中 sFas、sFasL 水平、血糖血脂水平均有明显下降,且下降的程度优于对照组。证实了 sFas、sFasL 及血糖血脂水平可能在血管性痴呆的发病机制上有潜在的联系,对上述指标的监测有助于血管性痴呆的早期诊断。但 Fas/FasL 系统的具体作用机制,以及高血糖、高血脂是否为血管性痴呆的危险因素还有待进一步证实<sup>[16]</sup>。总之,通脑饮在血管性痴呆的临床治疗方面,具有改善血液循环、保护脑组织的作用。

#### 参考文献

- [1] O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia [J]. *Lancet*, 2015, 386 (10004):1698-1706.
- [2] 胡跃强,唐农,吴林,等. 血管性痴呆的中医综合治疗方案[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(17):4287-4289.
- [3] 徐岩,郭起浩(译). 血管性认知障碍的诊断标准:国际血管性行为与认知障碍学会的申明[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2014, 10(3):144-154.

- [4] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:156-188.
- [5] D'Onofrio G, Panza F, Sancarolo D, et al. Executive Dysfunction Detected with the Frontal Assessment Battery in Alzheimer's Disease Versus Vascular Dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(2):699-711.
- [6] Wang F, Wang M. Acupuncture at five mind points combined with modified kidney decoction for vascular dementia of kidney essence deficiency [J]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2018, 38(2):127-134.
- [7] 吴琼,刘剑刚,刘美霞,等. 血管性痴呆患者红细胞流变性变化特点和中药防治的研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(18):114-116.
- [8] Rastiti IAA, Zheng HL, Chen CL. Electroencephalogram brain connectome: An approach in research to identify the effect of acupuncture on human brain wave [J]. *World J Tradit Chin Med* 2018, 4(3):127-133.
- [9] 牛凤菊,丁苏东,黄修玲,等. 醒脑开窍针刺法联合补肾益智方口服治疗血管性痴呆效果观察[J]. *山东医药*, 2016, 56(26):93-94.
- [10] 董菲,于文涛,李强,等. 基于关联规则对血管性痴呆方药组成规律的文献研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(19):2303-2305.
- [11] Xu QQ, Shan CS, Wang Y, et al. Chinese Herbal Medicine for Vascular Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of High-Quality Randomized Controlled Trials [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(1):429-456.
- [12] Royall DR, Al-Rubaye S, Bishnoi R, et al. Serum proteins mediate depression's association with dementia [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0175790.
- [13] Xu B, Li M, Yu Y, et al. Effects of harmaline on cell growth of human liver cancer through the p53/p21 and Fas/FasL signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2):1931-1936.
- [14] 齐若兵,陈斌华,谭忠林,等. 血管性痴呆患者血清可溶性凋亡因子水平及其与糖脂代谢的关系[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(27):3186-3188.
- [15] Sánchez-Bretaña A, Baba K, Janjua U, et al. Melatonin partially protects 661W cells from induced death by inhibiting Fas/FasL-caspase-3 [J]. *Mol Vis*, 2017, 23(11):844-852.
- [16] Hu T, Fei Z, Wei N. Chemosensitive effects of Astragaloside IV in osteosarcoma cells via induction of apoptosis and regulation of caspase-dependent Fas/FasL signaling [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(6):1159-1164.

(2018-05-10 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2463 页)

- [16] 王晓华,李炳源. 银屑病患者血浆 16 种氨基酸检测及其临床意义[J]. *中国全科医学杂志*, 1999, 2(2):113-115.
- [17] 刘英. 基于代谢组学方法探讨寻常型银屑病的生物标志物并研究药物对标志物的作用[D]. 广州:暨南大学, 2017:1-88.
- [18] 刘英,李沙沙,吴晓松,等. 基于核磁共振的寻常型银屑病患者

血浆代谢组学研究[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(1):74-80.

- [19] 贾小芳,陈军,马芳,等. 糖蛋白质组学方法研究人类免疫缺陷病毒感染相关糖蛋白[J]. *中华传染病杂志*, 2011, 29(4):193-198.

(2017-06-27 收稿 责任编辑:杨觉雄)