

黄连温胆汤联合智三针治疗脑卒中后轻度认知障碍疗效及相关机制研究

马光兴 仝 乐 韩雪梅

(山东青岛市中医院针灸推拿康复科, 青岛, 266000)

摘要 目的:观察黄连温胆汤联合智三针治疗脑卒中后轻度认知障碍的临床疗效及其对 MMSE、MoCA 评分的影响。方法:选取 2016 年 6 月至 2018 年 3 月青岛市中医院收治的脑卒中后轻度认知障碍患者 146 例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 73 例。对照组给予尼莫地平口服,观察组在对照组治疗的基础上予黄连温胆汤并配合针刺治疗。观察 2 组患者临床疗效、MoCA 评分、MMSE 评分、日常生命质量评分、IGF-1、HCY、CRP 及血脂水平。结果:治疗后,2 组 MoCA、MMSE、MBI 评分,IGF-1、HDL 水平均较治疗前升高,ADL 评分,HCY、CRP、TC、TG、LDL 水平明显降低,观察组上述指标变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后的总有效率(93.15%)明显高于对照组(76.71%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:黄连温胆汤联合智三针治疗脑卒中轻度认知障碍可通过降低血脂水平,减轻炎症反应,降低同型半胱氨酸水平,促进神经细胞生长等作用,提高 VCI 患者生命质量及临床疗效。

关键词 黄连温胆汤;智三针;脑卒中后轻度认知障碍;MoCA;MMSE;IGF-1;HCY;血脂

Clinical Effects and Related Mechanism of Huanglian Wendan Decoction Combined with Zhisan Acupuncture on Mild Cognitive Impairment after Stroke

Ma Guangxing, Tong Le, Han Xuemei

(Department of Acupuncture, Massage and Rehabilitation, Qingdao Hospital of Chinese Medicine, Qingdao 266000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Huanglian Wendan Decoction combined with Zhisan Acupuncture on mild cognitive impairment after stroke and the influences on MMSE, MoCA score. **Methods:** A total of 146 patients with mild cognitive impairment after stroke treated in Qingdao Hospital of Chinese Medicine from June 2016 to March 2018 were selected and divided into the control group and the observational group according to the random number table method, with 73 cases in each group. The control group was given nimodipine, while the observational group was given Huanglian Wendan Decoction combined with Zhisan acupuncture based on the same treatment of the control group. The clinical effect, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score, mini-mental state examination (MMSE) score, daily life quality score, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), homocysteine (HCY), C-reactive protein (CRP) and the level of blood lipid of 2 groups were compared. **Results:** After treatment, the MoCA, MMSE, modified Barthel indexes (MBI) scores, IGF-1, high density lipoprotein (HDL) levels of the 2 groups were increased, and the activities of daily living (ADL) scores, the HCY, CRP, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL) levels of the 2 groups were significantly decreased. The above indexes of the observation group changed more obvious, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group after treatment (93.15%) was significantly higher than that of the control group (76.71%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huanglian Wendan Decoction combined with Zhisan Acupuncture in the treatment of mild cognitive impairment after stroke can decrease the level of lipid, reduce inflammation, lower homocysteine, promote the growth of nerve cells to improve the life quality and clinical curative effect of VCI patients.

Key Words Huanglian wendan Soip; Zhisan Acupuncture; Mild cognitive impairment after stroke; Montreal cognitive assessment; Mini-mental state examination; Insulin-like growth factor-1; Homocysteine; Blood fat

中图分类号: R255.2; R245.3 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.014

脑卒中是临床常见的脑血管疾病,包括缺血性与出血性,其中缺血性卒中发病率更高,具有起病急、致死率高的特点,常伴随脑卒中后血管轻度认知

功能障碍(Vascular Cognitive Impairment, VCI), VCI主要表现为认知功能下降,记忆力障碍、失语、失用、视觉空间障碍等,甚至发生痴呆,给患者的日常生活

基金项目: 2014-2015 年度山东省中医药科技发展计划项目(2015-158)

作者简介: 马光兴(1987.01—),男,硕士,住院医师,研究方向: 针灸治疗神经系统疾病的研究, E-mail: lightstarmgx@126.com

通信作者: 韩雪梅(1976.02—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向: 针灸治疗神经系统疾病, E-mail: lhanxuemei2008@yeah.net

带来严重的影响,并加重患者的经济负担及社会负担^[1-2]。临床上多采用改善脑细胞代谢、促进神经细胞生长等药物治疗 VCI,但疗效均不显著^[3-4]。研究表明,针刺治疗 VCI 可以明显提高患者认知能力,并促进肢体功能恢复^[5]。黄连温胆汤具有清热化痰、清脑开窍的作用,既往研究表明,其治疗 VCI 可明显提高患者生命质量^[6]。本研究拟探究黄连温胆汤联合针刺治疗脑卒中后轻度认知障碍的疗效及其相关机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2018 年 3 月山东青岛市中医院收治的脑卒中合并轻度认知障碍患者 146 例作为研究对象。按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 73 例。对照组中男 42 例,女 31 例;年龄 43 ~ 76 岁,平均年龄(57.8 ± 3.7)岁;文化程度:文盲 10 例,小学 23 例,初中及以上 40 例;疾病类型:脑梗死 46 例,脑出血 27 例。观察组中男 44 例,女 29 例;年龄 45 ~ 78 岁,平均年龄(58.9 ± 4.2)岁;文化程度:文盲 12 例,小学 25 例,初中及以上 36 例;疾病类型:脑梗死 48 例,脑出血 25 例。2 组患者在性别、年龄、疾病类型、文化程度等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)符合《中国急性脑卒中诊治指南 2010》中的诊断标准^[7];2)符合欧洲阿尔茨海默病联合会制定的血管性认知障碍诊断标准^[8];

1.3 纳入标准 1)简易智力状态检查量表(MMSE)评分:文盲患者评分≤17 分,小学文化程度患者≤20 分,中学及以上文化程度患者≤24 分;2)蒙特利尔认知量表(MoCA)评分 < 26 分;3)卒中量表(NIHSS)评估 4 ~ 24 分;4)本研究经我院医学伦理委员会批准[伦理审批号:(2016)伦审第(5925681)号],患者知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)非动脉粥样硬化性血栓性脑梗死者;2)由甲功异常等非脑血管病因素导致的认知障碍者;3)存在严重精神障碍疾病者;4)正在服用其他药物进行治疗者。

1.5 脱落与剔除标准 1)观察期间出现严重不良反应,需立即停药者;2)用药期间未按规定疗程服药;3)服用其他影响疗效判定的药物。

1.6 治疗方法 对照组患者给予尼莫地平(德国拜耳医药保健有限公司,国药准字 H20003010)口服,1 片/次,3 次/d。观察组在对照组治疗的基础上予黄连温胆汤并配合针刺治疗:1)黄连温胆汤:黄连 10

g、竹茹 10 g、枳实 15 g、熟大黄 10 g、姜半夏 10 g、石菖蒲 10 g、郁金 10 g、茯神 20 g、陈皮 8 g、胆南星 16 g、瓜蒌仁 15 g、甘草 8 g。加水 1 000 mL,浸泡 4 h,水煎 0.5 h,取汁 400 mL,分早晚温服;2)“智三针”疗法:选取智三针(本神、神庭)、内关、公孙。辨证配穴:肝气郁结加太冲、期门,气滞痰郁加丰隆、廉泉,智三针以 25 mm 长毫针从上往下透刺,内关以 50 mm 长针朝外关透刺,得气后接 G6805 电针仪,使针感向上肢、胸部传导,留针 30 min,配穴平补平泻,隔日治疗 1 次,共治疗 15 次。

1.7 观察指标 1)采用 MoCA 量表和 MMSE 量表评价 2 组患者治疗前后的认知功能,分数越低表示认知障碍程度越高;2)采用日常生活活动能力 Barthel 指数(MBI)以及日常生活能力表(ADL)对患者治疗前后的生活能力进行评价;3)采用酶联免疫吸附法测定 2 组患者治疗前后胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、同型半胱氨酸(HCY)、C-反应蛋白(CRP)水平;4)检测 2 组患者血清胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)水平变化。

1.8 疗效判定标准 痊愈:MMSE 评分增加 ≥ 75%;显效:MMSE 评分增加 ≥ 50%;有效:MMSE 评分增加 ≥ 25%;无效:MMSE 评分增加 < 25%。总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效)/总患者数 × 100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料采用率(%)表示,进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后 MoCA 评分和 MMSE 评分比较 2 组患者治疗前 MoCA、MMSE 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组 MoCA、MMSE 评分均较治疗前升高,观察组上述指标变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后 MoCA 评分和 MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	MoCA 评分	MMSE 评分
对照组($n = 73$)		
治疗前	21.78 ± 4.29	19.27 ± 3.65
治疗后	26.2 ± 84.38 *	24.19 ± 4.26 *
观察组($n = 73$)		
治疗前	22.45 ± 4.17	19.48 ± 3.94
治疗后	30.78 ± 5.26 * [△]	28.90 ± 4.73 * [△]

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

2.2 2 组患者治疗前后生活能力 MBI 和 ADL 评分

比较 与治疗前比较,2 组治疗后 MBI 评分明显升高,ADL 评分明显降低;观察组治疗后 MBI 评分明显高于对照组治疗后水平($P < 0.05$),ADL 评分明显低于对照组治疗后水平($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后生活能力 MBI 和 ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	MBI 评分	ADL 评分
对照组($n = 73$)		
治疗前	24.8 ± 3.7	23.9 ± 3.7
治疗后	28.4 ± 4.6 *	20.1 ± 3.5 *
观察组($n = 73$)		
治疗前	24.6 ± 3.2	23.7 ± 3.6
治疗后	32.7 ± 5.1 * [△]	16.5 ± 2.7 * [△]

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

2.3 2 组患者治疗前后 IGF-1、HCY、CRP 水平比较 与治疗前比较,2 组治疗后 IGF-1 水平明显升高,HCY、CRP 水平明显降低;观察组治疗后 IGF-1 水平明显高于对照组治疗后水平($P < 0.05$),HCY、CRP 水平明显低于对照组治疗后水平($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后 IGF-1、HCY、CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IGF-1 (ng/mL)	HCY (μmol/L)	CRP (mg/L)
对照组($n = 73$)			
治疗前	98.7 ± 12.6	21.8 ± 4.6	15.3 ± 3.9
治疗后	123.6 ± 18.4 *	17.3 ± 2.8 *	12.6 ± 3.5 *
观察组($n = 73$)			
治疗前	97.4 ± 11.5	21.9 ± 4.3	15.0 ± 3.8
治疗后	167.3 ± 23.4 * [△]	13.4 ± 2.5 * [△]	8.7 ± 2.6 * [△]

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

2.4 2 组治疗前后 2 组患者治疗前后血脂水平比较 与治疗前比较,2 组治疗后 HDL 水平明显升高,TC、TG、LDL 水平明显降低;观察组治疗后 HDL 水平明显高于对照组治疗后水平($P < 0.05$),TC、TG、LDL 水平明显低于对照组治疗后水平($P < 0.05$)。

表 4 2 组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	TC	TG	HDL	LDL
对照组($n = 73$)				
治疗前	6.8 ± 2.4	2.8 ± 0.4	1.4 ± 0.3	4.8 ± 0.7
治疗后	5.1 ± 1.8 *	1.8 ± 0.3 *	1.7 ± 0.3 *	3.7 ± 0.4 *
观察组($n = 73$)				
治疗前	6.9 ± 2.6	2.9 ± 0.4	1.4 ± 0.2	4.9 ± 0.8
治疗后	3.7 ± 1.2 * [△]	1.1 ± 0.2 * [△]	2.2 ± 0.4 * [△]	2.8 ± 0.2 * [△]

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

表 5 2 组患者治疗后临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效	χ^2	P
对照组($n = 73$)	12(16.44)	22(30.14)	22(30.14)	17(23.29)	56(76.71)	7.706	0.005
观察组($n = 73$)	17(28.29)	28(38.36)	23(31.51)	5(6.85)	68(93.15)		

见表 4。
2.5 2 组临床治疗效果比较 观察组治疗后的总有效率(93.15%)明显高于对照组(76.71%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

研究发现,脑卒中患者半数以上合并认知功能障碍,近 1/3 患者发生痴呆^[9]。脑卒中导致认知障碍的发病机制复杂,目前尚不明确。流行病学调查显示,随着年龄的增长,认知功能障碍的发生率呈上升趋势^[10]。患者年龄每增加 5 岁,则认知障碍的发病率升高 1 倍^[11]。此外,男性、低教育水平、生长于农村、抑郁等均是认知功能障碍的危险因素^[12]。脑梗死患者大部分合并高血压、高血脂、糖尿病,研究发现,半数以上合并脑卒中后认知功能障碍患者均有高血压,而这些患者主要表现为收缩压升高,舒张压多正常或升高^[13]。患者的收缩压和舒张压均降低有助于减少痴呆的发生率。糖尿病是 VCI 的独立危险因素,有效控制血糖可明显降低 VCI 的发病率^[14]。高胆固醇血症和高三酰甘油血症可明显增加认知功能障碍的发病率,而早期服用降脂药物可降低 VCI 的发病风险。高同型半胱氨酸血症与脑卒中后认知障碍的发生密切相关,是其独立危险因素。亦有研究发现,脑卒中后认知障碍与吸烟、饮酒具有相关性^[15]。

VCI 在中医理论中属“呆病”范畴,是肝郁积脾,脾肾功能受损,痰液积聚于胸,化火生风,蕴藏于心窍,积聚成毒,损伤神明,致神志不清。本病治疗的关键在于清热、祛瘀、健肾、排痰。黄连温胆汤出自清代《六因条辨》,由黄连、陈皮、半夏、茯苓、枳实、甘草、竹茹、生姜组成,具有通利三焦,清热解毒,补中调脾,祛痰燥湿的功效。方中黄连为君药,性苦寒,

具有泻火解毒、清热燥湿之功效;半夏为臣药,性辛温,具有祛痰利脾、开郁通窍之功效;竹茹性甘淡,具有止呕除烦、清神醒脑之效;甘草可调和诸方。现代药理学研究表明,黄连温胆汤可调控脑组织神经递质含量,维持神经元细胞膜稳定,修复受损神经元,清除氧自由基,改善脑循环等作用^[16]。研究表明黄连温胆汤治疗脑卒中后认知障碍可明显提高患者生命质量及临床疗效^[17]。研究发现,黄连温胆汤可降低脑卒中认知障碍患者体内同型半胱氨酸水平及血脂水平,防止血管内皮细胞受损,改善血液高凝状态^[18]。针刺是中医常见治疗手段,具有改善血液流变学状态,调节中枢神经递质以及血管活性物质功能。

脑卒中的发生发展与炎症反应具有相应关系。CRP 是一种重要的炎症反应因子,其水平高低反映炎症反应的程度。研究发现,CRP 与脑卒中后认知障碍呈正相关^[19]。脑卒中后血液流变学发生改变,可通过损伤内皮细胞促进炎症反应水平升高。高同型半胱氨酸血症可直接对神经元产生毒性作用,减慢甲基化作用,加重神经元的损伤程度。此外,Hcy可引起内皮功能受损,使血液呈高凝状态,促进脑卒中后认知障碍的发生^[20]。神经胶质细胞可产生 IGF-1,IGF-1 可促进神经细胞生长,且 IGF-1 升高可降低细胞的凋亡作用^[21]。本研究结果表明,观察组治疗后 MoCA、MMSE、MBI 评分、IGF-1、HDL 明显高于对照组治疗后水平,ADL 评分、Hcy、CRP、TC、TG、LDL 水平明显低于对照组治疗后水平($P < 0.05$)。观察组临床治疗有效率明显高于对照组,表明黄连温胆汤联合智三针治疗脑卒中轻度认知障碍可通过降低血脂水平,减轻炎症反应,降低同型半胱氨酸水平,促进神经细胞生长等作用,提高 VCI 患者生命质量及临床疗效。

参考文献

- [1] Zietemann V, Koczek A, Müller C, et al. Validation of the Telephone Interview of Cognitive Status and Telephone Montreal Cognitive Assessment Against Detailed Cognitive Testing and Clinical Diagnosis of Mild Cognitive Impairment After Stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 2952-2957.
- [2] Kandiah N, Chander RJ, Lin X, et al. Cognitive Impairment after Mild Stroke: Development and Validation of the SIGNAL2 Risk Score[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 49(4): 1169-1177.
- [3] Dong Y, Slavin MJ, Chan BP, et al. Improving screening for vascular cognitive impairment at three to six months after mild ischemic stroke

and transient ischemic attack[J]. *Int Psychogeriatr*, 2014, 26(5): 787-793.

- [4] Urbanova BS, Schwabova JP, Magerova H, et al. Reduced Cerebrovascular Reserve Capacity as a Biomarker of Microangiopathy in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2): 465-477.
- [5] 宋海燕. 针刺结合认知康复训练对脑卒中后认知障碍患者突触相关 miRNAs 表达的影响[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [6] 罗磊玲, 钟志国, 叶秋丽. 黄连温胆汤联合益脑针刺法治疗脑卒中后轻度认知障碍疗效观察[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(4): 32-33, 35.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(35): 4013-4017.
- [8] 孙宇, 韩璠, 戴建平. 血管性认知障碍诊断标准的演变与解读[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 27(1): 13-17.
- [9] 李鸿梅. 缺血性脑卒中后血管性痴呆的影响因素分析[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(1): 48-51, 70.
- [10] 陈东泉. 缺血性脑卒中患者认知障碍影响因素分析[J]. *中国卫生统计*, 2014, 31(2): 327-330.
- [11] 王旭霞, 巩尊科, 陈伟, 等. 脑卒中认知障碍患者 MRS 与简易精神状态量表的相关性研究[J]. *中国现代医药杂志*, 2014, 16(5): 40-43.
- [12] 储新娟, 涂志兰, 金芃芃, 等. 缺血性脑卒中患者血管性认知功能障碍的现状及相关因素分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(12): 43-44.
- [13] 姜财. 针刺结合 Rehacom 训练康复方案改善脑卒中后认知功能障碍的 rs-fMRI 研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.
- [14] 胡智艳, 李洪艳, 王庆红. 脑卒中认知障碍相关危险因素的研究[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(14): 103.
- [15] 刘庆冉. 社区、农村脑卒中高危人群抑郁、认知障碍筛查及其相关因素分析[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [16] 刘丰. 加减黄连温胆汤对膳食诱导 MS 大鼠内皮功能及脂肪细胞因子干预的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2009.
- [17] 郭志平. 黄连温胆汤联合益脑针刺法治疗脑卒中后轻度认知障碍临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2018, 34(1): 16-17.
- [18] 毛拉提·努尔沙德克, 付德军. 黄连温胆汤对 H 型高血压患者同型半胱氨酸和血管内皮功能的影响[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(23): 201-201, 202.
- [19] 朱卫香, 刘彦敏, 韩亚军, 等. 缺血性脑卒中患者血清 MMP-9、Hs-CRP 与脑梗死体积及神经功能缺损的关系[J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(4): 341-343.
- [20] 周荣佼, 王金燕, 孙健. 老年缺血性脑卒中患者颈动脉斑块性质与血脂、细胞纤维结合蛋白和同型半胱氨酸水平的关系[J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2014, 49(6): 876-878.
- [21] 王涛, 李斌, 安中平, 等. 脑梗死患者血清 VILIP-1、IGF-1 水平与卒中后认知障碍的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(2): 121-124.

(2018-05-30 收稿 责任编辑: 王明)