

灯盏生脉胶囊对血管性认知功能障碍患者的疗效及部分机制

喻露¹ 阿依努尔¹ 杜泽慧¹ 冯莉¹ 杨四梅²

(1 新疆军区总医院干五科,乌鲁木齐,830000; 2 新疆军区总医院输血科,乌鲁木齐,830000)

摘要 目的:评估灯盏生脉胶囊对血管性认知功能障碍(VCI)的疗效,探讨其实现作用的可能机制。方法:选取2015年12月至2018年7月新疆军区总医院首诊为VCI的患者130例作为研究对象,按照随机数表法将其分为对照组和观察组,每组65例。对照组患者接受临床VCI患者常规西医治疗,观察组患者在对照组基础上加入灯盏生脉胶囊,持续治疗3个月后评估疗效。比较2组患者认知功能量表评分及中医证候积分、血管内皮功能指标[内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)]及氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)]的水平,药物不良反应发生情况的差异。结果:治疗后,观察组的MoCA评分值高于对照组,血管性痴呆的中医辨证量表(SDSVD)评分值低于对照组;智能衰退、反应迟钝、头晕耳鸣、纳呆等中医证候积分值低于对照组;血清中ET-1的水平低于对照组,NO的水平高于对照组;血清中SOD、GSH-Px的水平高于对照组,MDA的水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组服药期间皮疹、腹泻便秘的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:灯盏生脉胶囊可有效改善VCI患者的认知功能且有良好的用药安全性,其作用机制可能与调节血管内皮功能、抗氧化应激等相关。

关键词 血管性认知功能障碍;灯盏生脉胶囊;中医证候积分;血管内皮功能;氧化应激

Exploration on the Efficacy and Some Mechanisms of Dengzhan Shengmai Capsules in Vascular Cognitive Impairment

Yu Lu¹, Ayi Nuer¹, Du Zehui¹, Feng Li¹, Yang Simei²

(1 Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Xinjiang Military Region General Hospital, Urumchi 830000, China;

2 Blood Transfusion Department, Xinjiang Military Region General Hospital, Urumchi 830000, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of Dengzhan Shengmai Capsule on vascular cognitive impairment(VCI) and explore its possible mechanism. **Methods:** A total of 130 cases of VCI patients first diagnosed in our hospital during December 2015 to July 2018 were divided into control group and Dengzhan Shengmai Capsule group each with 65 cases by random number table method. Patients in control group were treated with routine western medicine treatment, those in the Dengzhan Shengmai Capsule group added Dengzhan Shengmai Capsule on the basis of control group. The curative effect was evaluated after 3 months of continuous treatment. The differences of cognitive function scale score, TCM syndrome score, vascular endothelial function indexes [Endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide(NO)], oxidative stress indexes [Superoxide dismutase(SOD), glutathione peroxidase(GSH-Px), malondialdehyde(MDA)] and adverse drug reactions between two groups were compared. **Result:** After treatment, score of MoCA in Dengzhan Shengmai Capsule group was higher than those in control group, while score of SDSVD in SDSVD group was lower than those in control group; scores of TCM syndromes such as mental decline, slow reaction, dizziness, tinnitus and dementia were lower than those in control group; serum content of ET-1 was lower than that in control group, NO was higher than that in control group; serum contents of SOD and GSH-Px in serum were higher than those in control group ($P < 0.05$). There were no significant difference in the incidences of skin rash, diarrhea and constipation between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Dengzhan Shengmai Capsules can effectively improve the cognitive function of VCI patients and has good drug safety. Its mechanism may be related to the regulation of vascular endothelial function and antioxidant stress.

Key Words Vascular cognitive impairment; Dengzhan Shengmai Capsules; Integral of TCM Syndrome; Vascular endothelial function; Oxidative stress

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.039

血管性认知功能障碍(Vascular Cognitive Impairment, VCI)是由高血压、糖尿病等脑血管病危险

因素及脑血管病引起的,从早期认知障碍到痴呆的一类综合疾患^[1-2]。VCI患者随认知功能下降其正

基金项目:新疆兵团医药卫生科技攻关计划课题(2014BA03)

作者简介:喻露(1982.10—),女,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合内科临床,E-mail:53030438@qq.com

通信作者:杨四梅(1982.10—),女,硕士,主管技师,研究方向:临床输血和检验研究,E-mail:1679997284@qq.com

常的工作、生活均受到严重影响,确诊后需早期采取针对性治疗以优化病情、改善结局^[3]。基于 VCI 的发病基础,西医以抗血小板、降压、调节血糖血脂等为主要治疗策略,但其疗效存在局限性。中医治疗 VCI 具有悠久历史,姜国萍^[4]等对其具体中医辨证分型进行详细阐述,越来越多的中药制剂被发现在优化患者认知功能方面具有积极意义。灯盏生脉胶囊由灯盏细辛、人参、五味子、麦冬等多味中药制成,已成功用于胸痹心痛、手足麻木、冠心病心绞痛^[5]等治疗,推测在 VCI 的治疗中也有一定价值。本研究探讨灯盏生脉胶囊辅助治疗 VCI 的疗效,并探索可能的作用机制,为此类患者疗效提升、生命质量改善寻找新途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 12 月至 2018 年 7 月在新疆军区总医院首诊为 VCI 的患者 130 例作为研究对象,按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 65 例。对照组中男 34 例,女 31 例,年龄 50~74 岁,平均年龄(61.27±8.65)岁,病情严重程度中,轻度 24 例、中度 28 例、重度 13 例;中医分型中,脾肾亏虚型 35 例,瘀阻脑络型 30 例;观察组中男 33 例,女 32 例,年龄 52~76 岁,平均年龄(61.09±7.88)岁,病情严重程度中,轻度 22 例、中度 29 例、重度 14 例;中医分型中,脾肾亏虚型 34 例,瘀阻脑络型 31 例。2 组患者的性别、年龄、严重程度分级、中医分型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。本研究获本院伦理委员会审核批准(伦理审批号:382937291)。

1.2 诊断标准 西医标准:符合国家卫计委卒中防治工程委员会制定的《中国血管性认知障碍诊疗指导规范(2016 年)》^[6]中对 VCI 的定义,包括认知功能、记忆力明显下降,且对日常生活造成干扰;合并局灶性神经系统症状及体征,如偏瘫、语言障碍等;脑部影像学检查结果显示脑梗死或者脑室周围白质损害。

中医诊断标准:符合《中药新药临床研究指导原则》^[7]中制定的 VCI 诊断标准,包括善忘、神思不聚、呆滞、言辞颠倒、反应迟钝、淡漠、举动不经、头晕昏沉、肢体麻木、舌体偏瘦、苔腻、脉细弦。

1.3 纳入标准 1)首次确诊疾病、无既往治疗史;2)存在明显认知功能障碍≥3 个月;3)心肝肾功能基本正常;4)年龄<80 周岁;5)直系亲属签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)合并先天性智力低下和(或)阿

尔兹海默症、帕金森病等神经系统疾患;2)既往脑部手术史;3)合并谵妄、精神分裂症等可引起认知功能障碍的精神疾患;4)既往灯盏生脉胶囊服用史;5)合并活动性感染。

1.5 脱落与剔除标准 1)未完成疗程、中途离组;2)患者在治疗过程中自主服用其他药物;3)拒绝配合相关检查。

1.6 治疗方法 对照组患者接受临床 VCI 患者常规西医治疗,包括口服阿司匹林(贵州信邦制药股份有限公司,国药准字 H20051971)抗血小板、阿托伐他汀(北京嘉林药业股份有限公司,国药准字 H19990258)降血脂、尼莫地平(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字 H20066423)降血压。观察组患者在对照组基础上加入灯盏生脉胶囊治疗,具体如下:灯盏生脉胶囊(云南生物谷药业股份有限公司,国药准字 Z20026439)口服,2 粒/次,3 次/d,持续服用 3 个月后评估疗效。

1.7 观察指标 1)认知功能量表评分及中医证候积分:2 组治疗前后均采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[8]、血管性痴呆的中医辨证量表(SDS-VD)^[9]评估认知功能障碍变化情况。其中 MoCA 总分 30 分,分值越高、认知功能越好;SDSVD 总分 30 分,分值越高、认知功能障碍越严重。记录 2 组中医证候积分值,主症智力衰退,次症反应迟钝、头晕耳鸣、纳呆,主症分值 0~9 分,次症 0~6 分,分值越高、症状越重。2)血管内皮功能指标及氧化应激指标水平检测:治疗前后均采集 2 组患者的外周静脉血标本适量,分离并留取上层血清后用酶联免疫吸附试验法测定其中血管内皮功能指标:内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO),以及氧化应激指标:超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)的水平。3)药物不良反应:服药期间,记录药物不良反应的发生情况,包括皮疹、呼吸困难、腹泻便秘、心律失常、肝肾功能损伤等。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,计数资料用百分率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者认知功能量表评分比较 2 组治疗前 MoCA、SDSVD 的具体评分值差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗后 MoCA 评分值高于治疗前,SDSVD 评分值低于治疗前,且观察组上述评分值变

化幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者认知功能量表评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	MoCA 评分	SDSVD 评分
对照组($n=65$)		
治疗前	16.58 ± 3.09	22.48 ± 4.01
治疗后	20.70 ± 3.18*	18.64 ± 2.13*
观察组($n=65$)		
治疗前	16.39 ± 2.96	22.35 ± 3.87
治疗后	22.65 ± 4.12* Δ	13.07 ± 1.58* Δ

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

2.2 2组患者中医证候积分比较 2组治疗前智能衰退、反应迟钝、头晕耳鸣、纳呆等中医证候积分值的差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后上述证候积分值均低于治疗前,且观察组上述积分值变化幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	智能衰退	反应迟钝	头晕耳鸣	纳呆
对照组($n=65$)				
治疗前	6.58 ± 0.81	4.05 ± 0.48	3.13 ± 0.42	3.20 ± 0.37
治疗后	4.19 ± 0.43*	2.75 ± 0.34*	2.05 ± 0.27*	2.03 ± 0.25*
观察组($n=65$)				
治疗前	6.53 ± 0.84	4.07 ± 0.43	3.09 ± 0.45	3.26 ± 0.41
治疗后	3.22 ± 0.31* Δ	1.98 ± 0.23* Δ	1.31 ± 0.15* Δ	1.22 ± 0.26* Δ

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

2.3 血管内皮功能指标 2组治疗前血清中 ET-1、NO 水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后血清中 ET-1 的水平低于治疗前,NO 的水平高于治疗前,且观察组上述指标水平变化大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ET-1 (ng/mL)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
对照组($n=65$)		
治疗前	92.36 ± 10.18	54.38 ± 6.22
治疗后	80.47 ± 9.51*	62.07 ± 8.16*
观察组($n=65$)		
治疗前	92.44 ± 10.53	54.19 ± 5.94
治疗后	67.22 ± 8.51* Δ	70.88 ± 9.15* Δ

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

2.4 2组患者氧化应激指标比较 2组治疗前血清中 SOD、GSH-Px、MDA 水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后血清中 SOD、GSH-Px 的水平高于治疗前,MDA 的水平低于治疗前,且观察组上述指标水平变化幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组患者氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD ($\mu\text{g/mL}$)	GSH-Px (ng/mL)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)
对照组($n=65$)			
治疗前	43.82 ± 5.19	26.45 ± 3.01	7.19 ± 0.86
治疗后	51.76 ± 6.50*	32.71 ± 4.58*	5.08 ± 0.57*
观察组($n=65$)			
治疗前	44.07 ± 5.03	26.28 ± 2.99	7.22 ± 0.84
治疗后	62.88 ± 7.69* Δ	41.24 ± 5.19* Δ	4.11 ± 0.48* Δ

注:与组内治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 2组患者药物不良反应比较 2组服药期间皮疹、腹泻便秘的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组中无一例发生呼吸困难、心律失常、肾功能损伤等严重并发症。见表5。

表5 2组患者药物不良反应比较(例)

组别	皮疹	呼吸困难	腹泻便秘	心律失常	肾功能损伤
对照组($n=65$)	0	0	1	0	0
观察组($n=65$)	2	0	2	0	0

3 讨论

中医将 VCI 归于“痴呆”“健忘”“神呆”等范畴,古医书对其多有记载,黄帝内经述“脑为髓之海,髓海不足则脑转耳鸣、目无所见、懈怠安卧”;《灵枢·调经论》曰“血并于上、乱而善忘”;《医林改错》记载“灵机记性不在心在脑”^[10-11]。VCI 病机主要为肾精亏虚、热毒内盛、肝阳上亢,具有本虚标实、虚实错杂的特点,该病好发于老年人群,由于其脏腑气血皆虚、气血不能濡养脑之清阳,痰瘀内生、日久化生浊毒、脑络痹阻,终以元神失养、灵机记性渐失而发病^[12]。VCI 的治疗应以通腑降浊、活血祛瘀为原则,选用具有相似作用的中药制剂以优化病情。

灯盏生脉胶囊的主要成分为灯盏细辛、人参、五味子、麦冬,其中灯盏细辛活血通络止痛,祛风散寒;人参复脉固脱、补脾益肺、安神益智;五味子收敛固涩,益气生津,补肾宁神;麦冬滋阴生津、清心除烦,诸药共奏益气养阴,活血健脑之功效^[13]。现代药理学对灯盏生脉胶囊进行研究后发现,该药富含黄酮类化合物,在改善微循环、增加脑组织灌注、优化脑细胞代谢具有积极作用^[14]。VCI 的发生与脑血管意外后神经元血流灌注不足等密切相关,与灯盏生脉胶囊的治疗适用状况吻合,本研究观察组患者治疗后 MoCA 评分值较治疗前增加、且进一步高于对照组,SDSVD 评分值则显著下降,说明 VCI 患者经灯盏生脉胶囊辅助治疗后其认知功能大幅改善。智能衰退、反应迟钝、头晕耳鸣、纳呆是中医领域中

VCI 的主要证候,其严重程度可客观反映患者病情严重程度,本研究观察组患者治疗后上述主症及次症积分值均较治疗前大幅下降,且显著低于对照组患者,进一步明确了该药物减轻 VCI 患者病情的作用。

灯盏生脉胶囊发挥上述治疗作用的具体机制未明,本研究从血管内皮功能、氧化应激反应两方面进行探索。研究证实 VCI 患者存在血管内皮功能异常,导致血管收缩过度及脑血流灌注不足,这也是患者认知功能持续进展性下降的本质原因之一。灯盏生脉胶囊的主要化学成分灯盏花乙素、高黄芹菜素、黄酮类化合物等被发现可影响 ET-1、NO 等血管舒缩因子的表达^[15-16],本研究观察组患者治疗后血清中 ET-1 水平呈下降趋势、NO 水平呈上升趋势,且改变幅度均大于对照组,推测灯盏生脉胶囊应用后通过调控 ET-1/NO 表达而影响脑血管收缩/舒张,最终改善脑血流灌注,增加受损神经细胞的营养供应,从而优化患者认知功能。氧化应激也是 VCI 的重要发病机制之一,缺血缺氧状态下机体氧化应激反应被激活,大量氧自由基合成并导致脂质过氧化、氧化代谢产物过度合成并消耗抗氧化物质,导致机体氧化/抗氧化失衡^[17-18]。SOD、GSH-Px、MDA 是目前研究最多的氧化应激相关指标,SOD、GSH-Px 具有抗氧化作用而 MDA 为氧化代谢产物^[19],本研究观察组患者治疗后 SOD、GSH-Px 水平较对照组高,MDA 的水平较对照组低,说明灯盏生脉胶囊在抑制 VCI 患者氧化应激方面有肯定作用,推测这也是其减轻患者病情严重程度的机制之一。

综上所述,灯盏生脉胶囊可有效减轻 VCI 患者的认知功能障碍程度,且不会增加用药风险,其作用机制可能与该药物调节血管内皮功能、抗氧化应激相关。

参考文献

[1] Ye Q, Bai F. Contribution of diffusion, perfusion and functional MRI to the disconnection hypothesis in subcortical vascular cognitive impairment[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(3): 131-139.

[2] Chen YK, Xiao WM, Li W, et al. Microbleeds in fronto-subcortical circuits are predictive of dementia conversion in patients with vascular cognitive impairment but no dementia[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(11): 1913-1918.

[3] Hietamies TM, Ostrowski C, Pei Z, et al. Variability of functional outcome measures used in animal models of stroke and vascular cognitive impairment—a review of contemporary studies[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(11): 1872-1884.

[4] 姜国萍, 于俊杰, 王琳, 等. 血管性痴呆中医辨证分型概述[J]. *浙江中医杂志*, 2017, 52(3): 232-233.

[5] 陈靖, 王素梅. 灯盏生脉胶囊联合单硝酸异山梨酯治疗冠心病心绞痛临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(1): 74-78.

[6] 国家卫计委脑卒中防治工程委员会. 中国血管性认知障碍诊疗指南规范(2016年)[J]. *全科医学临床与教育*, 2016, 14(5): 484-487.

[7] 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: 134-139.

[8] Sokołowska N, Sokołowski R, Polak-Szabela A, et al. Comparison of the effectiveness of the Montreal Cognitive Assessment 7.2 and the Mini-Mental State Examination in the detection of mild neurocognitive disorder in people over 60 years of age. Preliminary study[J]. *Psychiatr Pol*, 2018, 52(5): 843-857.

[9] 刘锦灿, 刘健. 补肾益髓汤对不同 MTHFR 基因型血管性痴呆患者 Hey 及临床症状的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(2): 205-209.

[10] 廖伟龙, 姜文斐, 孙传河, 等. 非痴呆型血管性认知功能障碍病因及防治的研究进展[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2017, 13(2): 85-90.

[11] 石慧慧, 陈红霞, 邵晶. 血管性认知功能障碍的中西医研究进展[J]. *新疆中医药*, 2018, 36(5): 95-98.

[12] 野成鹰, 邢邯英, 潘宝根, 等. 血脑屏障紧密连接在血管性认知障碍中作用的研究进展[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(19): 3639-3642.

[13] 宋秋英, 方红丽, 叶小军, 等. 灯盏生脉胶囊对卒中后认知功能障碍的疗效[J]. *浙江实用医学*, 2018, 23(2): 82-84.

[14] 高红英. 灯盏生脉胶囊联合抗血小板药物及他汀治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(15): 1402-1405.

[15] de Montgolfier O, Pinçon A, Pouliot P, et al. High Systolic Blood Pressure Induces Cerebral Microvascular Endothelial Dysfunction, Neurovascular Unit Damage, and Cognitive Decline in Mice[J]. *Hypertension*, 2019, 73(1): 217-228.

[16] Fulop GA, Kiss T, Tarantini S, et al. Nr2f deficiency in aged mice exacerbates cellular senescence promoting cerebrovascular inflammation[J]. *Geroscience*, 2018, 40(5-6): 513-521.

[17] Aalling N, Hageman I, Miskowiak K, et al. Erythropoietin prevents the effect of chronic restraint stress on the number of hippocampal CA3c dendritic terminals—relation to expression of genes involved in synaptic plasticity, angiogenesis, inflammation, and oxidative stress in male rats[J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(1): 103-116.

[18] Ravindran S, Swaminathan K, Ramesh A, et al. Nicorandil attenuates neuronal mitochondrial dysfunction and oxidative stress associated with murine model of vascular calcification[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2017, 77(1): 57-67.

[19] Singh P, Sharma B. Selective Serotonin-norepinephrine Re-uptake Inhibition Limits Renovascular-hypertension Induced Cognitive Impairment, Endothelial Dysfunction, and Oxidative Stress Injury[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2016, 13(2): 135-146.