

- 2017, 22: 1344-1354.
- [13] 李俊, 曾瑞峰, 奚小土, 等. 急性虚证与脓毒症[J]. 中西医结合急救杂志, 2015, 22(3): 225-226.
- [14] 赵梦雅, 李昂, 张淑文, 等. 参麦注射液及乌司他丁对重症脓毒症患者微循环的影响[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(3): 297-300.
- [15] 郭秀芹, 孔立, 范开亮, 等. 参附注射液治疗脓毒症休克研究进展[J]. 新中医, 2017, 49(6): 143-145.
- [16] Li Y, Zhang X, Lin P, et al. Effects of shenfu injection in the treatment of septic shock patients: A multicenter, controlled, randomized, open-label trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016(1): 1-9.
- (责任编辑: 吴凌)

养生益智汤治疗血管性痴呆临床观察

赵燕民¹, 洪丽¹, 王献¹, 赵莘瑜², 李珂¹, 魏瑞花¹

1. 河南省安阳地区医院神经内科, 河南 安阳 455000

2. 郑州大学第一附属医院神经内科, 河南 郑州 450052

[摘要] 目的: 探讨养生益智汤治疗血管性痴呆的临床疗效。方法: 将112例血管性痴呆患者随机分为实验组与对照组各56例。对照组给予盐酸多奈哌齐片治疗, 实验组给予养生益智汤治疗。4周为1疗程, 2组均治疗3疗程。评价2组临床疗效, 比较2组治疗前后日常生活量表(ADL)评分、简易精神状态检查表(MMSE)评分、长谷川痴呆量表修订版(HDS-R)评分、中医证候积分、血清微管相关(Tau)蛋白及半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)蛋白表达水平。结果: 总有效率实验组为83.93%, 对照组为66.07%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2组ADL、MMSE、HDS-R评分均较治疗前明显提高($P < 0.05$), 实验组ADL、MMSE、HDS-R评分明显高于对照组($P < 0.05$); 2组中医证候积分均较治疗前有明显降低($P < 0.05$), 实验组中医证候积分明显低于对照组($P < 0.05$); 2组血清Tau蛋白、Caspase-3蛋白表达水平较治疗前均有明显降低($P < 0.05$), 实验组血清Tau蛋白、Caspase-3蛋白明显低于对照组($P < 0.05$)。结论: 养生益智汤治疗血管性痴呆效果显著, 能提高患者生活自理能力, 明显改善痴呆症状, 降低血清Tau蛋白、Caspase-3蛋白表达水平, 具有良好的应用价值。

[关键词] 血管性痴呆; 养生益智汤; Tau蛋白; Caspase-3蛋白

[中图分类号] R277.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 06-0076-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.06.019

Clinical Observation of Yangsheng Yizhi Tang for Vascular Dementia

ZHAO Yanmin, HONG Li, WANG Xian, ZHAO Xinyu, LI Ke, WEI Ruihua

Abstract: **Objective:** To discuss the clinical effect of Yangsheng Yizhi tang for vascular dementia. **Methods:** Divided 112 cases of patients with vascular dementia into the test group and the control group randomly, 56 cases in each group. The control group was given donepezil hydrochloride tablets for treatment, while the test group was given Yangsheng Yizhi tang for treatment. The treatment lasted for 3 courses, which covered four weeks in one course. Evaluated the clinical effect in two groups, and compared the activity of daily living scale(ADL), mini-mental state examination(MMSE), hasegawa dementia scale revision(HDS-R), Chinese medicine syndrome scores, and expression levels of microtubule associated(Tau) protein in serum and cysteine aspartate protease-3(Caspase-3) protein in the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 83.93% in the test group and 66.07% in the control group, difference being significant($P < 0.05$). After

[收稿日期] 2018-03-07

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目 (201502005)

[作者简介] 赵燕民 (1975-), 男, 副主任医师, 主要从事脑血管病内科及介入治疗工作。

[通信作者] 赵莘瑜, E-mail: k4e0ec@163.com.

treatment, scores of ADL, MMSE and HDS-R in both groups were evidently increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). Scores of ADL, MMSE and HDS-R in the test group were obviously higher than those in the control group ($P < 0.05$). Chinese medicine syndrome scores in the two groups were clearly decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). Chinese medicine syndrome scores in the test group were distinctly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The expression levels of Tau protein and Caspase-3 protein in serum in two groups were clearly decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). The expression levels of Tau protein and Caspase-3 protein in serum in the test group were all markedly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Yangsheng Yizhi tang has an significant effect in treating vascular dementia. It can improve self-care ability of patients, significantly improve the symptoms of dementia, reduce the expression levels of Tau protein and Caspase-3 protein in serum, and has an effective application value.

Keywords: Vascular dementia; Yangsheng Yizhi tang; Tau protein; Caspase-3 protein

血管性痴呆(VD)是近年来临床较为常见的疾病,主要是由缺血性卒中、出血性卒中等一系列脑血管疾病引起的以记忆和认知功能障碍为特征的痴呆综合征^[1]。VD的发病率在我国所有痴呆患者中约占10%~50%^[2]。随着老龄化程度的加剧,VD的发病率逐渐上升。西医对VD的治疗以改善微循环、调节细胞能量代谢为主^[3],但疗程长,长期使用西药会产生一定毒副作用。中医药可延缓病情发展,改善全身症状,具有改善智能的效果。本研究就养生益智汤治疗VD患者的临床疗效进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 参照《中国痴呆与认知障碍诊治指南》^[4]中相关诊断标准:①肢体功能障碍并有假性延髓麻痹等相关症状;②存在失语、失认、失用等认知缺陷;③存在执行功能障碍;④因上述症状、缺陷、障碍等导致工作、生活能力减退。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中呆病肾精亏虚兼痰瘀阻络证的标准拟定。主症:智力降低,功能减退;次症:反应迟钝、神经呆滞、少寐多梦、全身酸软乏力、纳呆腹胀、痰多吐涎、耳鸣头晕;舌淡苔白或白腻;脉细或兼弦滑涩。

1.3 纳入标准 ①符合诊断标准和辨证标准;②年龄50~80岁,具备一定的文字理解能力;③临床痴呆评定量表评分2分以下,轻度或中度痴呆;④纳入研究前1个月未接受其他同类药物的治疗;⑤患者了解此次研究的方法和目的,自愿参加并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①重度痴呆患者;②假性痴呆、阿兹海默症、精神疾病等;③合并严重心肝肾及血液系统原发性疾病或颅脑肿瘤、外伤、手术史患者;④存在视听障碍以及嗜酒,吸毒或者药物滥用等影响认知功能评价者;⑤其他疾病引起的痴呆;⑥对治疗药物过敏。

1.5 一般资料 纳入本院2015年5月—2017年5月期间收治的VD患者112例,随机分为实验组和对照组各56例。对照组男31例,女25例;年龄50~78岁,平均(67.42±5.64)

岁;病程3~19月,平均(6.71±2.46)月;合并基础疾病18例;病情程度:轻度37例,中度19例;受教育时间(8.52±1.72)年。实验组男29例,女27例;年龄51~80岁,平均(67.18±5.93)岁;病程2~21月,平均(7.15±2.38)月;合并基础疾病20例;病情程度:轻度39例,中度17例;受教育时间(8.81±1.67)年。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

所有患者均进行常规内科治疗,合并基础病患者给予降血压、血糖等治疗,并给予降血脂、抗血小板聚集等中风预防治疗,部分消化道出血或感染患者给予对症治疗处理。

2.1 对照组 给予睡前口服盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司生产,国药准字:H20070181]。每天用量为5~10mg。

2.2 实验组 给予养生益智汤治疗,方剂组成:黄芪20g,益智仁、丹参、茯苓、川芎各15g,制何首乌、肉苁蓉、陈皮、桃仁、石菖蒲、天麻、黄精各10g,水蛭5g。水煎至400mL,分早晚2次服用,每次200mL。

4周为1疗程,2组均治疗3疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①2组临床疗效。②日常生活能力量表(ADL)评分^[6]。该量表包括洗浴、进食、穿衣、如厕、行走、上下楼梯等多个方面,得分越高表示生活自理能力越强。③简易精神状态检查表(MMSE)评分^[7]和长谷川痴呆量表修订版(HDS-R)评分^[8]。MMSE包括定向力、记忆力、注意力和计算力、语言能力、判别能力等多个维度,总分为30分,得分越低表示障碍程度越严重;HDS-R包括定向力、记忆功能、常识、计算、物体铭记命名回忆等维度,满分为32.5分,得分越高表示智能越正常。④中医证候积分。根据症状程度分别计0~3分,总分为30分,评分越高表示症状越严重。⑤2组治疗前后血清微管相关(Tau)蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)蛋白的含量。采集患者静脉血5mL置于抗凝管,离心分离后冷藏,采用Tau蛋白试剂盒(北京绿源博德生物科

技术有限公司)检测血清 Tau 蛋白水平, Caspase-3 蛋白表达 ELISA 定量检测试剂盒(上海宝曼生物科技有限公司)检测 Caspase-3 水平。所有步骤均严格按照试剂盒规定步骤执行。

3.2 统计学方法 应用统计学软件 SPSS22.0 进行数据分析, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验; 计数资料用百分率(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5] 的相关疗效标准拟定。显效: 临床症状消失, 生活自理, 中医证候疗效指数 $\geq 70\%$, MMSE 疗效指数 $\geq 20\%$; 有效: 临床症状减轻, 生活基本自理, $30\% \leq$ 中医证候疗效指数 $< 70\%$, $12\% \leq$ MMSE 疗效指数 $< 20\%$; 无效: 临床症状无好转甚至加重, 中医证候疗效指数 $< 30\%$, MMSE 疗效指数 $< 12\%$ 。疗效指数 = (治疗后积分 - 治疗前积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。实验组总有效率为 83.93%,

对照组总有效率为 66.07%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
实验组	56	18	29	9	47(83.93) ^①
对照组	56	11	26	19	37(66.07)

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后ADL、MMSE、HDS-R评分比较 见表2。治疗前, 2组 ADL、MMSE、HDS-R 评分比较均无差异($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 2组 ADL、MMSE、HDS-R 评分与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 实验组 ADL、MMSE、HDS-R 评分改善与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后ADL、MMSE、HDS-R评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ADL		MMSE		HDS-R	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	56	41.24 \pm 6.29	58.65 \pm 8.32 ^②	15.76 \pm 4.15	24.38 \pm 3.69 ^②	14.75 \pm 5.61	24.69 \pm 4.16 ^②
对照组	56	40.36 \pm 6.98	51.73 \pm 7.52 ^①	16.37 \pm 4.68	21.23 \pm 4.64 ^①	15.38 \pm 4.82	20.58 \pm 4.71 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后中医证候积分比较 见表3。治疗前, 2组中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 2组中医证候积分与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 实验组中医证候积分与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
实验组	56	26.71 \pm 2.52	10.75 \pm 3.82 ^②
对照组	56	27.25 \pm 2.43	14.36 \pm 4.07 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后血清 Tau 蛋白、Caspase-3 蛋白水平比较 见表4。治疗前, 2组血清 Tau 蛋白、Caspase-3 蛋白水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 2组血清 Tau 蛋白、Caspase-3 蛋白水平与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 实验组血清 Tau 蛋白、Caspase-3 蛋白水平与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

5 讨论

VD 发生的最主要因素是脑缺血。患者反复发生脑缺血会使脑组织产生累积损伤效应, 损害脑组织缺血敏感区海马, 减少胆碱能神经元数量, 造成胆碱系统投射纤维功能障碍, 进而使患者产生学习、记忆缺陷。多奈哌齐是一种广谱的胆碱酯酶抑制剂, 具有可逆性、选择性的特殊属性^[9], 能够抑制脑内乙

表4 2组治疗前后血清 Tau 蛋白、Caspase-3 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Tau(pg/mL)		Caspase-3(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	56	11.45 \pm 2.73	6.48 \pm 1.85 ^②	8.83 \pm 1.25	5.47 \pm 1.08 ^②
对照组	56	11.83 \pm 2.58	9.67 \pm 2.21 ^①	9.12 \pm 1.32	7.68 \pm 1.15 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

酰胆碱分解过程, 提高大脑皮层内胆碱含量, 对患者的痴呆症状有较为明显的改善。但是西药治疗服药周期长, 且药物价格昂贵, 给患者和家庭带来较大的经济压力。

中医学认为本病属中医学呆病范畴。肾为先天之本, 《灵枢·海论》曰: “髓海不足, 脑转耳鸣, 胫酸眩暈, 目无所视, 懈怠安卧。” 年老体弱则肾精亏损, 髓海失养, 易发眩暈、酸软乏力诸症, 加之血瘀痰阻, 气机不畅, 不能上营于脑, 元神失养, 发为呆病。辨证属本虚标实, 肾中精气亏虚为本, 血瘀痰阻为标。本次研究中实验组采用养生益智汤进行治疗, 方中黄芪益气固表, 养先天之精气, 补肾精之不足; 茯苓健脾益气, 配合黄芪使精、气、血生化有源; 益智仁温补肾元, 固气温脾; 丹参凉血安神、活血化瘀, 桃仁化痰破血, 川芎活血祛风, 肉苁蓉、制何首乌滋补肾阴、补益精血; 黄精补脾益气, 陈皮健脾燥湿、化痰行气; 天麻通脉开窍; 水蛭通络活血、逐瘀通经; 石菖蒲化浊祛痰、开窍宁神。诸药配伍, 共奏活血生

精、通络化痰、益智开窍之效。现代药理学亦证实,茯苓具有增强机体耐缺氧、清除自由基保护脑细胞的作用^[10];益智仁具有保护神经元的功效;丹参、桃仁均能抗血小板聚集、抗凝,有效增加脑血流量,改善微循环;水蛭能有效扩张血管,促进血液循环;川芎、肉苁蓉、制何首乌有效降低血脂,保护脑血管和神经系统的作用;黄精、石菖蒲可以提高大脑学习能力、巩固和增强记忆力。因此,养生益智汤从中医学和现代药理角度,都有较好的治疗VD的作用。

Tau蛋白可与微管蛋白结合促进其聚合形成微管,维持微管稳定性,其磷酸化和去磷酸化保持一种平衡状态。Tau蛋白去磷酸化异常会导致微管崩解、神经元受损,是导致VD患者认知功能障碍的原因之一,VD患者Tau蛋白的表达水平与痴呆程度正相关^[11]。此外,Caspase-3蛋白的高表达与VD严重程度以及患者预后具有明显的相关性,是介导细胞凋亡的开关分子。因此,在VD治疗中降低Tau蛋白、Caspase-3蛋白表达具有重要作用。

本研究表明,实验组临床疗效明显优于对照组($P < 0.05$),ADL、MMSE、HDS-R评分均明显高于对照组($P < 0.05$),中医证候评分明显低于对照组($P < 0.05$),提示养生益智汤能够显著改善临床症状,缓解痴呆程度,提高生活自理能力,临床治疗效果显著。实验组血清Tau蛋白、Caspase-3蛋白表达水平明显低于对照组($P < 0.05$),提示养生益智汤可能通过降低Tau蛋白、Caspase-3蛋白表达来发挥治疗VD的作用。

综上所述,养生益智汤治疗VD效果显著,能够明显改善症状,提高生活自理能力,降低血清Tau蛋白、Caspase-3蛋白表达水平,具有良好的应用价值。

[参考文献]

- [1] 周晓卿. 血管性痴呆中医病机理论及证治规律探析[J]. 中医学报, 2012, 27(2): 181-182.
- [2] 李思, 张智龙, 杨元庆, 等. 调神益智针法联合西药治疗血管性痴呆 42 例临床观察[J]. 中医杂志, 2014, 55(15): 1295-1298.
- [3] 吴俊. 尼莫地平联合卡巴拉汀治疗老年血管性痴呆的临床疗效与不良反应[J]. 中国基层医药, 2017, 24(8): 1257-1261.
- [4] 贾建平, 王荫华, 李焰生, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 痴呆分型及诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(10): 651-655.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 91-98.
- [6] 翁映虹, 黄坚红. 阿尔茨海默病评定量表-认知部分中文版与日常生活能力量表评价血管性痴呆的信度与效度[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(7): 1751-1753.
- [7] 贾功伟, 殷樱, 虞乐华, 等. 蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态检查用于评定阿尔茨海默病患者认知功能的比较[J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(4): 319-321.
- [8] 曹德鹏, 高之旭, 方贻儒. 改良长谷川痴呆量表在中老年期痴呆筛选中的应用[J]. 中国心理卫生杂志, 1997, 10(4): 22-24.
- [9] 隋晓峰, 马罕. 试析中医固脑益智汤联合多奈哌齐治疗老年肾虚痰浊型血管性痴呆的临床疗效[J]. 中医临床研究, 2017, 9(21): 17-19.
- [10] 梁学清, 李丹丹, 黄忠威. 茯苓药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2012, 30(2): 154-156.
- [11] 刘扬, 孙中武. 血清 β -淀粉样蛋白与 Tau 蛋白在皮质下缺血性血管性痴呆早期诊断的应用价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2011, 36(3): 227-230.

(责任编辑: 冯天保)