

安脑片联合奥拉西坦治疗脑卒中后血管性痴呆热毒内盛证临床研究

黄平香, 毛平安, 方彩莲, 姚建亮

丽水市人民医院康复医学科, 浙江 丽水 323000

[摘要] 目的: 观察安脑片联合奥拉西坦治疗脑卒中后血管性痴呆 (VD) 热毒内盛证的临床疗效。方法: 按随机数字表法将 100 例脑卒中后 VD 热毒内盛证患者分为治疗组与对照组, 每组 50 例。对照组采用奥拉西坦治疗, 治疗组给予安脑片联合奥拉西坦治疗, 2 组均治疗 4 周。比较 2 组临床疗效与不良反应发生率。采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、简易智能精神状态检查量表 (MMSE)、临床痴呆评定量表 (CDR)、日常生活活动能力量表 (ADL) 评估神经功能、认知功能、痴呆程度和日常生活活动能力; 比较双侧大脑中动脉 (MCA)、基底动脉 (BA)、大脑前动脉 (ACA)、椎动脉 (VA) 平均血流速度, 以及血清脑源性神经营养因子 (BDNF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平。结果: 治疗后, 治疗组临床疗效总有效率 96.00%, 高于对照组 82.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 NIHSS、CDR 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), MMSE、ADL 评分均较治疗前升高 ($P < 0.05$); 治疗组 NIHSS、CDR 评分均低于对照组 ($P < 0.05$), MMSE、ADL 评分均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 BA、MCA、VA、ACA 血流速度均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 治疗组 BA、MCA、VA、ACA 血流速度均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 BDNF、VEGF 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 治疗组 BDNF、VEGF 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率 10.00%, 与对照组 8.00% 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 在奥拉西坦治疗脑卒中后 VD 热毒内盛证基础上加用安脑片可提高临床疗效, 促进患者认知功能及神经功能恢复, 提升其脑血流速度和血清 BDNF、VEGF 水平, 改善其生活质量, 不良反应少。

[关键词] 血管性痴呆; 脑卒中; 热毒内盛证; 安脑片; 认知功能; 神经功能; 脑血流速度; 生活质量

[中图分类号] R749.1+3

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2023) 08-0048-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.08.009

Clinical Study on Annao Tablets Combined with Oxiracetam for Vascular Dementia After Stroke with Internal Exuberance of Heat Toxin Syndrome

HUANG Pingxiang, MAO Ping'an, FANG Cailian, YAO Jianliang

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Annao Tablets combined with Oxiracetam on vascular dementia (VD) after stroke with internal exuberance of heat toxin syndrome. **Methods:** A total of 100 patients of VD after stroke with internal exuberance of heat toxin syndrome were selected and divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 50 cases in each group. The control group was treated with Oxiracetam, and the treatment group was treated with Annao Tablets combined with Oxiracetam. Both groups were treated for 4 weeks. The clinical effects and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. The neurological function, cognitive function, degree of dementia and activities of daily living were evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating (CDR) and Activities of Daily Living (ADL); the mean blood velocity of bilateral middle cerebral artery

[收稿日期] 2022-04-29

[修回日期] 2023-01-17

[作者简介] 黄平香 (1983-), 女, 主治医师, E-mail: hpx279@163.com。

(MCA), basilar artery (BA), anterior cerebral artery (ACA) and vertebral artery (VA), as well as the levels of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were compared. **Results:** After treatment, the total clinical effective rate was 96.00% in the treatment group, higher than that of 82.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of NIHSS and CDR were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of MMSE and ADL were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$); the scores of NIHSS and CDR in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the scores of MMSE and ADL were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the blood velocity of BA, MCA, VA and ACA in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the blood velocity of BA, MCA, VA and ACA in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum BDNF and VEGF in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above 2 levels in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions was 10.00% in treatment group, and was 8.00% in the control group, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** Based on the treatment of Oxiracetam, Annao Tablets for VD after stroke with internal exuberance of heat toxin syndrome can enhance the clinical effect, promote the recovery of cognitive function and neurological function in patients, increase the cerebral blood velocity and levels of serum BDNF and VEGF, and improve the quality of life, with less adverse reactions.

Keywords: Vascular dementia; Stroke; Internal exuberance of heat toxin syndrome; Annao Tablets; Cognitive function; Neurological function; Cerebral blood velocity; Quality of life

血管性痴呆(VD)是由出血性或缺血性脑卒中引起的认知功能障碍,临床表现为记忆力、认知和行为能力等大脑功能的全面下降^[1]。有研究表明,随着年龄增长,器官的衰老速度逐渐加快,VD的发病率也相应增加^[2]。目前,临床对于VD尚无特效治疗方式,常采用奥拉西坦等药物治疗,奥拉西坦是一种促智药,可影响谷氨酸能、胆碱能等多个神经递质系统,促进未受损脑组织重组及功能重建,保护脑细胞。VD归属于中医学呆病范畴,中医学认为,本病为本虚标实之证,以精气亏损为本,风、火、痰、瘀夹杂,闭阻脑络为标,使得元神失养,发为本病。安脑片具有清热解毒、醒脑安神、豁痰开窍、镇惊熄风的作用。研究表明,脑源性神经营养因子(BDNF)和血管内皮生长因子(VEGF)在脑缺血后损伤及修复中发挥重要作用,可通过不同作用机制保护损伤的神经元,改善学习、记忆能力^[3-4]。本研究观察安脑片联合奥拉西坦治疗脑卒中后VD热毒内盛证的临床疗效,以及对BDNF、VEGF水平的影响,

报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《血管性痴呆诊断标准草案》^[5]中的诊断标准制定。存在记忆力下降,认知功能如定向、注意、言语、视空间功能、执行功能、运动控制等2项以上障碍;存在明确的脑卒中病史,脑卒中前无认知功能障碍,脑卒中后3~12个月出现痴呆症状,且持续时间 ≥ 3 个月;Hachinski缺血指数 ≥ 7 分。

1.2 辨证标准 参考《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)》^[6]辨为热毒内盛证。症见遗忘,心烦不眠,面红耳赤,气促,口唇干红、肿痛,尿短赤,舌质红、苔薄黄或灰黑、干燥,脉大有力或弦数或滑数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断与辨证标准;既往未使用VD相关药物治疗;9分 $<$ 简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分 ≤ 26 分;患者或家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并心、肝、肾等器质性病变；既往有本研究所用药物过敏史；伴有血液、传染性疾病，以及脑肿瘤等恶性疾病患者。

1.5 剔除标准 治疗中途发生严重不良反应，不适合继续接受治疗者；依从性不佳者；相关试验资料统计不全，影响疗效评估者。

1.6 一般资料 选取2020年1月—2021年12月在丽水市人民医院治疗的100例脑卒中后VD热毒内盛证患者，采用随机数字表法分为对照组与治疗组，每组50例。对照组男29例，女21例；年龄42~78岁，平均 (62.51 ± 7.36) 岁；病程4~40个月，平均 (22.06 ± 6.85) 个月；体质量50~84 kg，平均 (64.26 ± 6.35) kg；出血性脑卒中19例，缺血性脑卒中31例；基础疾病：高血压病19例，糖尿病7例，心脏疾病6例；吸烟史14例，饮酒史23例；痴呆程度：轻度(MMSE评分21~26分)21例，中度(MMSE评分10~20分)29例。治疗组男27例，女23例；年龄43~79岁，平均 (62.46 ± 7.31) 岁；病程3~38个月，平均 (22.11 ± 6.92) 个月；体质量54~90 kg，平均 (64.35 ± 6.41) kg；出血性脑卒中20例，缺血性脑卒中30例；基础疾病：高血压病18例，糖尿病8例，心脏疾病5例；吸烟史15例，饮酒史22例；痴呆程度：轻度19例，中度31例。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。本研究经丽水市人民医院医学伦理委员会批准(Y-2020-068)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予奥拉西坦胶囊(石药集团欧意药业有限公司，国药准字H20031033，规格：0.4 g/粒)口服治疗。每次2粒，每天3次，治疗4周。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予安脑片(哈尔滨蒲公英药业有限公司，国药准字Z23020125，规格：0.5 g/片)口服治疗。每次4片，每天3次，治疗4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②神经功能。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估，NIHSS包括意识程度、回答问题/遵从指令的能力、眼球运动、视野、面部肌力、上肢/下肢运动功能、肢体协调、感觉功能、语言、构音、感觉忽视共11项，总分0~42分，0~1分为正常，1~4分为轻度卒中，5~15分为中度卒中，16~20分为中重度卒中，

21~42分为重度卒中，得分越高表明神经功能缺损越严重。③认知功能。以MMSE评估定向、记忆、注意、计算、理解、语言及视空间等能力，MMSE总分30分，分值越高表示认知功能越好，轻度认知功能障碍21~26分，中度认知功能障碍10~20分，重度认知功能障碍 ≤ 9 分。④痴呆程度。应用临床痴呆评定量表(CDR)判定，CDR=1分为轻度痴呆，CDR=2分为中度痴呆。⑤日常生活活动能力。采用日常生活活动能力量表(ADL)评估，ADL包含洗漱、上下楼梯、刷牙等项目，总分14~56分，分值越高表明日常生活活动能力越好。⑥脑血管血流速度。采用BT-1000型经颅多普勒超声仪(武汉凯典瑞医疗科技有限公司)检查双侧基底动脉(BA)、大脑中动脉(MCA)、椎动脉(VA)和大脑前动脉(ACA)平均血流速度。⑦血清BDNF、VEGF水平。采用酶联免疫吸附试验测定。⑧不良反应发生率。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0统计学软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验；计数资料以百分比(%)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 治疗4周后，参考文献[5-6]综合评定疗效。疗效指数=(治疗后MMSE评分-治疗前MMSE评分)/治疗后MMSE评分 $\times 100\%$ 。显效：临床症状基本消失，神智清晰，问题回答正确，生活能够自理，并能参与一般社会活动，疗效指数 $\geq 20\%$ ；有效：临床症状基本缓解，问题回答基本正确，有生活自理能力，反应一般，疗效指数 $12\% \sim 19\%$ ；无效：临床症状未改善或加重，疗效指数 $< 12\%$ 。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，治疗组临床疗效总有效率96.00%，高于对照组82.00%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.3 2组治疗前后NIHSS、MMSE、CDR、ADL评分比较 见表2。治疗前，2组NIHSS、MMSE、CDR、ADL评分比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组NIHSS、CDR评分均较治疗前降低($P < 0.05$)，MMSE、ADL评分均较治疗前升高($P < 0.05$)；治疗组NIHSS、CDR评分均低于对照组($P < 0.05$)，MMSE、ADL评分均高于对照组($P < 0.05$)。

4.4 2组治疗前后脑血管血流速度比较 见表3。治疗前,2组BA、MCA、VA、ACA血流速度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组BA、MCA、VA、ACA血流速度均较治疗前升高($P<0.05$),治疗组BA、MCA、VA、ACA血流速度均高于对照组($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	50	42(84.00)	6(12.00)	2(4.00)	48(96.00)
对照组	50	27(54.00)	14(28.00)	9(18.00)	41(82.00)
χ^2 值					5.005
P 值					0.025

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

分

组别	例数	NIHSS评分		MMSE评分		CDR评分		ADL评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	10.85±2.64	5.68±1.62 ^①	15.17±1.64	25.53±2.74 ^①	1.58±0.49	0.46±0.12 ^①	20.08±4.12	35.18±6.24 ^①
对照组	50	10.94±2.73	8.35±1.84 ^①	15.26±1.71	19.24±2.68 ^①	1.62±0.51	0.89±0.20 ^①	19.73±3.88	30.27±6.15 ^①
t 值		0.168	7.701	0.268	5.943	0.400	10.005	0.437	3.963
P 值		0.867	<0.001	0.889	<0.001	0.690	<0.001	0.663	<0.001

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$

表3 2组治疗前后脑血管血流速度比较($\bar{x}\pm s$)

m/s

组别	例数	BA		MCA		VA		ACA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	24.63±5.94	39.06±6.24 ^①	41.95±6.84	61.62±11.05 ^①	21.53±4.62	35.37±6.25 ^①	35.03±5.26	53.06±5.91 ^①
对照组	50	24.71±6.05	35.30±6.12 ^①	42.13±6.91	56.42±10.37 ^①	21.48±4.57	30.86±6.14 ^①	34.91±5.14	48.30±5.85 ^①
t 值		0.067	3.042	0.131	2.426	0.054	3.640	0.115	4.048
P 值		0.947	0.003	0.896	0.017	0.957	0.001	0.908	0.001

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$

4.5 2组治疗前后血清BDNF、VEGF水平比较 见表4。治疗前,2组血清BDNF、VEGF水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组血清BDNF、VEGF水平均较治疗前升高($P<0.05$),治疗组BDNF、VEGF水平均高于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后血清BDNF、VEGF水平比较($\bar{x}\pm s$) pg/mL

组别	例数	BDNF		VEGF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	20.04±2.15	27.72±2.91 ^①	206.54±13.51	305.28±25.06 ^①
对照组	50	19.95±2.12	23.45±2.20 ^①	204.26±13.42	265.04±16.24 ^①
t 值		0.211	8.277	0.847	9.529
P 值		0.834	<0.001	0.399	<0.001

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$

4.6 2组不良反应发生率比较 治疗期间,对照组腹泻、胃肠胀气各2例,占8.00%(4/50),治疗组恶心呕吐3例,皮疹、头晕各1例,占10.00%(5/50)。

2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.122$, $P=0.727>0.05$)。所有不良反应在停药后均自行缓解。

5 讨论

脑卒中后VD病程往往较长,可影响患者的判断力及理解力^[7]。促进脑部血管和神经的修复、改善缺血性脑组织的血液供应、挽救受损的神经元和血管内皮细胞在VD的治疗中起着关键作用。目前,临床多采取奥拉西坦治疗VD,奥拉西坦为 γ -氨基丁酸类促智药,可直接或间接作用于门冬氨酸受体,发挥拟胆碱样作用,促使蛋白质和核酸生成,提高患者的学习和记忆能力。但长期使用会增加耐药性和不良反应,故本研究采用中西医结合疗法治疗,以期提高疗效、确保用药安全。

脑卒中归属于中医学中风范畴,VD归属于中医学呆病范畴。火热为阳邪,其性炎上,易侵犯脑窍,扰乱神明,使脑主神明的功能异常,发生记忆

力减退等症状。热毒阻碍气血、津液运行,煎液为痰,停血为瘀,痰、瘀、火热夹杂,闭阻脑脉,导致呆病病情进展。治疗应以清热解毒、醒脑安神、豁痰开窍、镇惊熄风为原则。安脑片由人工牛黄、猪胆汁粉、水牛角浓缩粉、珍珠、石膏、黄芩、黄连、栀子等中药组成。其中人工牛黄、猪胆汁粉解热镇痛;黄芩、黄连泻火解毒、化痰通络;栀子泻火除烦、清肝明目、清热利湿、凉血解毒;珍珠安神定惊、解毒生肌,可清心肝之火;石膏清热泻火、除烦止渴;水牛角浓缩粉清热凉血、定惊解毒。诸药合用,共奏醒脑开窍、清热解毒等功效。药理学研究表明:黄芩的主要活性成分黄芩素、黄芩苷能清除羟自由基、烷自由基,抑制由此引起的线粒体脂质过氧化和卵磷脂脂质体代谢,对抗过氧化氢引起的细胞损伤,对心肌缺血再灌注有保护作用^[8];黄连所含的小檗碱可以扩张血管、降压、降糖、降脂、抗血小板聚集,并可双向调节乙酰胆碱(胆碱酯酶抑制剂对老年痴呆的治疗有稳定作用)^[9];栀子提取物可降低心肌收缩力、降压、抗动脉粥样硬化,还可有效调节中枢神经^[10]。

本研究结果显示,治疗后,治疗组临床疗效总有效率高于对照组,提示安脑片联合奥拉西坦治疗VD热毒内盛证能提高治疗效果。BDNF是一种脑源性神经营养因子,能穿透血脑屏障并从大脑释放到血液中,保护神经细胞^[11];VEGF可诱导内皮细胞增殖,促进侧支循环建立,改善缺血区脑组织血供,保护缺血、缺氧的神经元^[12]。治疗后,治疗组BDNF、VEGF水平均高于对照组。与对照组相比,治疗组治疗后MMSE、ADL评分更高,NIHSS、CDR评分更低。说明安脑片能修复神经功能,改善痴呆症状,提高患者的日常生活活动能力。与对照组相比,治疗组治疗后脑血管血流速度更快,提示安脑片联合奥拉西坦治疗能改善脑卒中后VD热毒内盛证患者的脑血流指标。2组治疗期间产生的不良反应停药后均消失,提示安脑片联合奥拉西坦治疗脑卒中后VD热毒内盛证安全性好。

综上所述,安脑片联合奥拉西坦治疗脑卒中后VD热毒内盛证安全有效,能缓解患者的痴呆症状,

促进其认知功能及神经功能恢复,提高日常生活活动能力。分析原因与该疗法可改善患者的脑部血液循环有关,其作用机制可能与上调血清BDNF、VEGF水平有关。

[参考文献]

- [1] 《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗血管性痴呆临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 273-279.
- [2] 张钱林, 孟兰芳, 赵丽娟, 等. 中老年初次脑梗死发作后血管性痴呆的相关影响因素分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(5): 492-497.
- [3] 薛紫怡, 魏昌伟, 吴安石. 脑源性神经营养因子在围手术期神经认知障碍中的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(10): 1090-1093.
- [4] 史红星, 李洪梅, 郭洋, 等. 复元胶囊联合醒脑开窍针刺治疗血管性痴呆的疗效及对血管内皮生长因子、同型半胱氨酸和脑源性神经营养因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(5): 941-944, 949.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 血管性痴呆诊断标准草案[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(4): 246.
- [6] 中国中医药学会内科延缓衰老专业委员会. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. 中国老年学杂志, 2002, 4(5): 329-331.
- [7] 姚永坤, 张志强, 祁鸣, 等. 缺血性脑卒中患者发病后不同时期生活质量的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(33): 4200-4205.
- [8] 余诗强, 蒋林树, 熊本海. 黄芩素结构与生物学功能关系研究进展[J]. 动物营养学报, 2021, 33(6): 3106-3114.
- [9] 伍晓丽, 王钰, 刘飞, 等. 黄连根腐病镰刀菌属病原真菌鉴定[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1323-1328.
- [10] 张锐, 张季林, 李冰涛, 等. 基于网络药理学研究栀子入血成分抗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2601-2610.
- [11] 赵春林, 杨艳红, 杨海澜. 脑源性神经营养因子在新生儿缺氧缺血性脑病中的作用研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(10): 690-694.
- [12] 李婷婷, 赵俊杰, 吴钦娟, 等. 双嘧达莫联合奥拉西坦对皮质下缺血性血管性痴呆患者血管内皮生长因子、血红素氧化酶-1、低氧诱导因子-1 α 水平的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(6): 431-435.

(责任编辑: 刘迪成, 蒋维超)