

临床报道

脑血疏通口服液治疗血管性痴呆的临床研究

项宝玉* 指导:谢道珍* 孙 怡*

摘要 采用益气活血化瘀法,以脑血疏通口服液治疗血管性痴呆 27 例,同时以促智药都可喜(Duxil)为对照观察 24 例。结果显示,两药总疗效相当,但治疗组中气虚血瘀证组疗效优于非符合证型组;脑血疏通在改善血管性痴呆患者经颅多普勒、血流变指标等方面优于对照组。

主题词 痴呆,血管性/中医药疗法 @ 脑血疏通口服液

血管性痴呆(Vascular dementia, VaD)是指由于脑血管病引起的痴呆。VaD 和老年性痴呆(Senile dementia of Alzheimer's type, SDAT)是老年期痴呆中最主要的类型。在我国脑血管病是高发性疾病,因此 VaD 的患病率高于 SDAT。目前国内外对 VaD 的治疗尚无公认的药物及疗法。近几年中医药治疗血管性痴呆有些研究,但是绝大多数研究中诊断和疗效标准不统一,大多没有设立对照组,更没有开展必要的药效学研究。本研究用导师经验方脑血疏通口服液,以益气活血化瘀、标本兼治的方法,治疗 VaD 27 例,同时以促智药物都可喜(Duxil)为对照组(24 例),从神经生理指标、中枢神经递质、神经病理学、相关基因表达等方面探讨了该药的作用机理,具体研究如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:将入选病例随机分为两组,第一组服用脑血疏通口服液(即治疗组),第二组服用西药都可喜(即对照组)。治疗组 27 例,男 22 例,女 5 例;平均年龄 65.00 ± 7.07 岁;平均病程 2.80 ± 2.02 年;平均中风次数 $1.85 \pm$

0.77 次;长谷川痴呆量表(HDS)平均积分 17.87 ± 7.75 分;简易精神状态检查表(MMSE)平均积分 16.07 ± 4.06 分。对照组 24 例,男 20 例,女 4 例;平均年龄 65.33 ± 7.12 岁;平均病程 2.69 ± 1.83 年;平均中风次数 2.15 ± 0.99 次;HDS 平均积分 20.81 ± 6.01 分;MMSE 平均积分 17.04 ± 3.93 分。两组各项情况比较,差异均无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准及中医辨证标准:血管性痴呆(VaD)的诊断标准采用美国神经病学学会《神经病诊断和统计手册》第四版(DSM-IV)关于 VaD 的诊断标准^[1]。

中医辨证标准参考卫生部《中药新药治疗痴呆临床研究指导原则》^[2]和卫生部《中药新药治疗中风临床研究指导原则》有关气虚血瘀证辨证标准制定^[3]。

2 治疗方法

治疗组服用脑血疏通口服液(由生黄芪、水蛭、生大黄、石菖蒲、牡丹皮、牛膝、川芎组成)由西苑医院制剂室提供。每次 20ml(每 ml 含生药 1.5g),每日 2 次。

对照组予都可喜(Duxil),每次 1 片,每片含阿米三嗪(Almitrine bismesylate)30mg,罗巴新(Raubasine)10mg,每日 2 次。

用以上药物治疗,疗程为 2 个月,治疗期间停用其它有关治疗 VaD 的药物及疗法。

3 疗效分析

3.1 疗效评定标准:根据卫生部颁布《中药新药临床研究指导原则》中的“新药(中药)治疗痴呆临床研究指导原则”^[2]所定标准。该标准因无具体定量化,在临床应用中难以操作,本研究以智力量表 MMSE 积分作为主要参考指标:

* 中国中医研究院西苑医院,北京市海淀区西苑(100091)

收稿日期:1997-10-11;修回日期:1998-02-25

药后积分值较药前上升 $<20\%$ 为无效;药后积分较药前上升 $\geq 20\%$ 为有效; $\geq 40\%$ 为显效;接近满分为基本控制。

表 1 两组 VaD 患者的总疗效比较

组别	例数	基本控制 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)
治疗组	27	2	5	8	12
对照组	24	1	4	9	10

3.2 两组总疗效的比较:表 1 结果显示,脑血疏通组总有效率为 55.6%,都可喜组总有效率为 58.3%,两组病人总有效率经统计学检验,差异无显著性($P>0.05$)。但进一步对不同证型组 VaD 患者疗效进行分析,治疗组中符合气虚血瘀证型(15 例)的总有效率为 73.3%,非符合证型(12 例)的总有效率为 33.33%。两者比

较差异有显著性($P<0.05$),显示中医辨证施治的重要性。

3.3 两组治疗前后 MMSE 和 HDS 积分比较:MMSE 和 HDS 是目前国内外公认的用于诊断痴呆和评价促智药物疗效的智力量表。治疗组 MMSE 和 HDS 分别由治疗前的 16.07 ± 4.06 分和 17.87 ± 4.75 分提高到 20.15 ± 6.14 分和 25.12 ± 5.01 分;对照组也由 17.04 ± 3.93 分和 20.81 ± 4.01 分提高到 21.17 ± 5.93 分和 23.52 ± 2.05 分。经统计学检验,上述两组 VaD 患者 MMSE 和 HDS 积分治疗前后自身对照差异均有显著性(P 均 <0.01),提示两药对 VaD 患者的智能都有明显的改善作用。

3.4 两组治疗前后血液流变学的变化:由表 2 显示,脑血疏通对 VaD 患者血流变学(除血沉

表 2 脑血疏通对 VaD 患者血液流变学的影响($\bar{X}\pm S$)

血流变项目	治疗组(27 例)		对照组(24 例)	
	疗前	疗后	疗前	疗后
全血粘度低切(CP)	12.82 ± 3.18	$10.13\pm 2.24^{**}$	12.04 ± 2.80	$10.12\pm 2.12^{*}$
全血粘度高切(CP)	5.18 ± 1.21	4.62 ± 0.94	5.22 ± 1.35	4.84 ± 1.15
血浆粘度(CP)	1.85 ± 0.45	$1.64\pm 0.23^{*}$	1.79 ± 0.39	1.56 ± 0.28
红细胞压积(%)	47.21 ± 5.54	$44.13\pm 4.43^{*}$	48.01 ± 4.82	45.94 ± 4.29
血沉(mm/h)	14.01 ± 9.26	11.05 ± 8.34	12.01 ± 8.26	10.42 ± 7.65
体外血栓干重(mg)	32.70 ± 12.50	$26.21\pm 10.11^{*}$	29.95 ± 11.04	28.64 ± 10.64
体外血栓长度(mm)	30.25 ± 11.24	$24.43\pm 9.25^{*}$	28.19 ± 9.24	25.53 ± 8.29
纤维蛋白原(g/L)	4.24 ± 1.01	$3.65\pm 0.85^{*}$	4.35 ± 1.20	3.98 ± 1.10

治疗前后自身比较 * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表 3 脑血疏通对脑血流速度减慢组 VaD 患者平均血流速度(V_m)的影响($\bar{X}\pm S$)

部 位	例数	治疗组		例数	对照组	
		疗前	疗后		疗前	疗后
中动脉(左)	6	36.01 ± 4.26	$44.71\pm 6.20^{*}$	6	35.01 ± 5.51	37.52 ± 9.54
中动脉(右)	7	38.63 ± 3.06	41.72 ± 10.5	6	31.70 ± 4.46	32.09 ± 8.57
前动脉(左)	6	33.42 ± 2.19	34.43 ± 11.8	6	30.20 ± 2.38	29.60 ± 2.96
前动脉(右)	5	34.41 ± 6.28	36.52 ± 11.9	8	30.21 ± 5.61	31.72 ± 10.9
后动脉(左)	7	24.72 ± 3.54	25.01 ± 5.83	8	24.71 ± 3.54	23.00 ± 5.83
后动脉(右)	6	24.30 ± 3.81	24.60 ± 2.99	7	21.20 ± 3.37	22.50 ± 5.31
椎动脉(左)	8	19.01 ± 2.91	20.00 ± 4.03	6	22.30 ± 2.06	23.00 ± 3.06
椎动脉(右)	6	14.21 ± 1.09	16.80 ± 4.60	6	15.13 ± 2.01	16.81 ± 3.01
基底动脉	16	24.80 ± 4.71	25.90 ± 7.17	9	21.40 ± 4.03	20.40 ± 3.64

治疗前后自身比较 * $P<0.05$

外)各项指标有明显的改善作用($P < 0.05$, $P < 0.01$):都可喜对 VaD 低切变率下全血粘度也有明显降低作用($P < 0.05$),对血流变的其它指标也有一定改善,但无明显差异($P > 0.05$)。

3.5 两组治疗前后经颅多普勒(TCD)的变化:表3显示,脑血疏通组对血流速度减慢组 VaD 患者的平均血流速度有增加的趋势,其中对左侧中动脉的血流速度有显著增加($P < 0.05$),这种作用可能与脑血疏通的益气活血化瘀的功效有关。

4 讨论

血管性痴呆,属于中医“痴呆”“呆证”“健忘”等范畴。近几年,有人将血管性痴呆命名为“中风痴呆”^[1],古代医家对中风所导致的痴呆无专门论述。近代学者认为,血管性痴呆的发生以肝肾精血亏损、气虚衰少、髓海不足为本,以肝阳化风、心火亢盛、痰湿蒙窍、肝郁不遂等为标^[2]。导师谢道珍教授经过多年中西医结合脑血管病临床研究认为:血管性痴呆是发生在中风之后的一个常见并发症,因此,其病因病机与中风的发生有密切的关系。中风的发生,病机虽较复杂,但归纳起来不外虚(阴虚、气虚)、火(肝火、心火)、风(肝风、外风)、痰(风痰、湿痰)、气(气逆)、血(血瘀)六端。血管性痴呆的诊断按国际公认的标准(即美国 DSM-IV)指发生在中风3个月之后的记忆、智能等严重障碍者,中风后3个月属中风的恢复期,此时虽然病邪大减,但正气也大伤,气虚运血无力,血行不畅,瘀血阻滞于脑,脑为元神之府,脑失所养,脑神逆乱则出现痴呆。因此,血管性痴呆其病位在脑,其病机属本虚标实之证,本虚为气虚,标实为血瘀,采用益气活血化瘀,标本兼治的方法,往往取得较好疗效。

脑血疏通口服液以生黄芪为君药,取其补益脾胃之气,使气旺以促进血行,与方中活血药相配伍以达到祛瘀而不伤正;水蛭、生大黄为臣药,具有破血、逐瘀、通经之功,其性迟缓善入,迟缓则生血不伤,善入则坚积易破,属祛瘀而不伤正之品;本方用生大黄与水蛭配伍更能增强其活血祛瘀之功,以上君臣药相伍共同起到益

气、活血、化瘀攻补兼施之功效。石菖蒲、牡丹皮、牛膝为佐药,三药相伍,有增加水蛭、大黄活血化瘀作用,并能防止瘀血郁久化热生痰。方中川芎为使药,川芎辛温,能上行头目,有引药上达病所的功能,综观全方,君臣佐使相伍,以益气活血化瘀为主要功效,有攻补兼施,标本兼治的组方特点。

实验研究证实:(1)脑血疏通对东莨菪碱所致小鼠记忆获得障碍有明显的改善作用,提示脑血疏通健脑益智的作用机理可能与其提高中枢胆碱能神经系统的功能活动有关。(2)脑血疏通可以明显提高小鼠脑内单胺类神经递质的含量,同时也能明显增加它们的代谢产物的含量,提示脑血疏通既可增加脑内单胺类神经递质的合成,又能促进其降解代谢,使脑内单胺类神经递质的含量保持相对恒定的水平,这可能是脑血疏通健脑益智作用的机理之一。(3)脑血疏通可以明显改善实验性 VaD 大鼠的学习记忆功能,并能明显改善 VaD 大鼠血液流变学指标。神经病理学证实:脑血疏通对实验性 VaD 大鼠海马 CA₁ 区神经元有明显的保护作用,提示脑血疏通不仅具有健脑益智的作用,同时有明显抗脑缺血和保护脑细胞的作用。(4)组织原位杂交图像分析结果显示:脑血疏通可以减弱 VaD 大鼠脑内 P₅₃ 基因的异常表达,提高 Hsp₇₀ 基因表达水平,从而起到抗脑缺血和保护脑细胞的作用。

5 参考文献

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1992; 143.
- 2 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗痴呆病的临床研究指导原则. 1995; 206.
- 3 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗中风病的临床研究指导原则. 1993; 32.
- 4 邓振明,等. 中风痴呆病. 中国医药学报 1991; (3): 13.
- 5 王永炎主编. 临床中医内科学(下册). 北京: 北京出版社, 1994; 2408.

Traditional Chinese Medicine Network
 中国传统医药信息网
<http://WWW.MedicineChina.com>

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Clinical Study on Vascular Dementia Treated with Naoxue Shutong Oral Solution

Xu Baoyu

Twenty seven cases of vascular dementia were treated with Naoxue Shutong oral solution based on Qi — invigorating, blood — activating and stasis — eliminating method with another 24 cases treated with Duxil, an intelligence — promoting agent. Results showed that both remedies had similar total effectiveness. The therapeutic effect of cases of asthenic — Qi blood — stasis type was superior to other types, and the results of per cranial Dopler test and hemorrhheological indices in treatment group showed that Naoxue Shutong was superior to the control group.

Authors' add: Xiyuan Hospital, China academy of TCM, Beijing 100091

Key words: Dementia vascular/TCM therapy @ Naoxue Shutong oral solution

(Original article on page 340)

Long — term Observation on Effect of Methods of Kidney — benefitting, Qi — invigorating, Blood — cooling, and Detoxification on Liver — Fibrosis

Yang Hongzhi, Chen Yanbi, Xu Ruiyun, et al.

Forty — eight cases of liver fibrosis due to B — hepatitis were treated with this principle for over 2 years. It improved symptoms remarkably with normal ALT and recovery of normal serum bilirubin in most cases. After a course of 1/2 year therapy, the mean values of HA, PC III and circulated immunocomplex were all decreased as compared with that before the treatment, and all recovered to normal after 2 years of treatment. 82% of the cases revealed normal calibre of the widened portal vessels, and there was a tendency of decrease in size of the enlarged spleen.

Authors' add: Third Affiliated Hospital, Zhongshan Hospital, Guangzhou 510630

Key words: Liver/pathology Hepatitis, B type/TCM therapy

(Original article on page 343)

Effects of Shengjing — Infusion on Sperm Morphology in Sterility Cases with Varicocele

An Liwen, Wang Shulin, Bai Guilin, et al.

Comparative observation was made between 46 such cases received simple operation and that with

additional treatment of Chinese materia medica. Results revealed that, after treatment, the morphology of sperm in both groups were all improved, but the percentage of those in the Chinese materia medica group was higher than the simple operation group ($P < 0.01$). The rate of spear — head sperm and sperm with uncertain shape was much lower than those of the simple operative group ($P < 0.01$).

Authors' add: First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040

Key words: Varicocele/complication Sterility/TCM therapy

(Original article on page 349)

Infantile Rickets Treated with Bugu Solution

Yang Zhixin, Yan Tianyu, Li Li

Altogether 70 cases were treated, with another 30 cases treated with calcium gluconate as control. The 3 — month rate of amelioration was 68.6% in the treatment group and 46.7% in the control group, with significant difference ($P < 0.05$). Recovery of pavor nocturnus and skeleton X — ray changes were all better in the treatment group. Hence, Bugu solution can be served as a satisfactory agent for the treatment and prevention of infantile rickets and to decrease the application of Vit. D, so as to prevent its intoxication.

Authors' add: Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050

Key words: Ricket/TCM therapy @ Bugu Solution

(Original article on page 353)

Symptoms in Opiate Quitting Treated with Dongtang duke Capsule. Observation of 32 Cases

Zhang Guoen, Li Qing, Hou Juncai, et al.

Clinical cases were randomly divided into Dongtang duke capsule and clonidine groups, both revealing efficacy without significant statistical difference ($P > 0.05$) after 3 days of treatment. After 5 — 10 days of treatment, the therapeutic effect of treatment group was obviously superior to the control group.

Authors' add: Hebei Institute of TCM, Shijiazhuang, Hebei 050031

Key words: withdrawal syndrome/TCM therapy opium @ Dongtang duke capsule

(Original article on page 357)