

神通胶囊治疗脑血管性痴呆临床与实验研究

王炎焱* 路 辉* 陈 巍* 吴 英* 崔 哲* 周明慧*

摘要 目的:研究神通胶囊治疗血管性痴呆(VaD)的临床疗效及其作用机制。方法:采用单盲法随机观察神通胶囊与喜得镇的临床疗效;并制作记忆障碍模型,观察了神通胶囊对小鼠学习记忆功能和小鼠脑组织单胺类神经递质含量的影响。结果:神通胶囊治疗 VaD 的显效率、总有效率分别为 45.0%、86.67%,喜得镇组显效率、总有效率分别为 22.5%、57.5%,两组 MMSE、BBS 评分指数均明显降低,两组间疗效比较差异有显著性($P<0.01$)。神通胶囊还能显著改善患者自觉症状及异常脑电图,副作用明显低于喜得镇组($P<0.01$)。神通胶囊对东莨菪碱、亚硝酸钠、乙醇所致的小鼠学习记忆障碍有明显的改善作用($P<0.05$),且能够显著提高小鼠脑组织多巴胺(DA)含量,与对照组比较差异有显著性($P<0.01$);对二羟苯乙酸(DOPAC)、去甲肾上腺素(NE)、3-甲氧 4-羟基苯乙酸(HVA)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)也有不同程度的影响。结论:神通胶囊是治疗 VaD 的有效药物,其作用机制可能与改善记忆、提高脑组织 DA 含量有关。

主题词 痴呆,血管性/中医药疗法 @ 神通胶囊

血管性痴呆(VaD)是一种常见的老年行为、智力障碍性疾病。近年来,中医药对本病的研究逐渐引起人们的重视。我们根据多年临床经验,拟定了治疗 VaD 的方药,并经现代科技加工提取制成神通胶囊,经临床观察和动物实验研究取得了满意效果,现将研究结果报道如下。

1 临床观察

1.1 一般资料:观察病例均来源于 1996 年 5 月~1999 年 5 月在本院门诊及住院的 VaD 患者。所有患者符合美国精神疾病分类中 VaD 诊断标准(DSM-Ⅲ-R)^[1],及中国中医药学会老年学会制定的《老年痴呆病中医诊断及疗效评定标准》^[2]。100 例患者按单盲法随机分为神通胶囊治疗组(治疗组)和西药喜得镇(Hydergine)对照组(对照组)。治疗组 60 例,其中男 43 例,女 17 例;年龄 56.6~82.3 岁,平均 70.6±12.2 岁;文化程度小学 13 例,中学 17 例,大学 28 例,文盲 2 例;脑梗塞 38 例,脑出血 10 例,脑萎缩 12 例;病程 6 个月~6 年,平均 3.8±2.0 年。对照组 40 例,其中男 35 例,女 5 例;年龄 58.6~82.5 岁,平均 68.5±12.6 岁;文化程度小学 8 例,中学 10 例,大学 19 例,文盲 3

例;脑梗塞 24 例,脑出血 6 例,脑萎缩 10 例;病程 6 个月~5 年,平均 3.5±2.2 年。两组在性别、年龄、文化程度、病程方面差异均无显著性($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗及观察方法:治疗组服神通胶囊(中国人民解放军第二一医院药厂提供,批号 950968,主要由黄芪、龟甲、玄参、石菖蒲、丹参、天麻、葛根、淫羊藿等组成,每粒 0.5g,每克含生药 1g),每次 4 粒,每日 3 次;对照组服喜得镇(天津华津制药公司与瑞士山德士制药厂合资生产,批号 950460),每日 3mg,分 3 次口服。均连续服用 60 天后统计疗效。治疗中不使用具有神经递质调节及抗精神病等作用的中西药物。

1.3 观察项目:于治疗前后分别用 MMSE 评分表、Blessed 行为量表给予评分,同时观察治疗前后自觉症状及脑电图的变化。

1.4 统计学处理:计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

1.5 结果

1.5.1 疗效标准:根据 MMSE 评分标准^[3],治疗后增加 5 分者(包括 5 分)为显效,增加 1~4 分者为有效,不增加者为无效。

1.5.2 总体疗效比较:治疗组 60 例,显效 27 例(45%),有效 25 例(41.67%),无效 8 例(13.33%),显效率 45.00%,总有效率 86.67%;对照组 40 例,显效 9 例(22.55%),有效 14 例(35%),无效 17 例(42.5%),显效率 22.50%,总有效率 57.50%。治疗组显效率、总有效率均明显高于对照组($P<0.05$)。

1.5.3 MMSE 评分比较^[4]:治疗前治疗组、对照组 MMSE 评分分别为 18.04±2.395 和 18.44±1.828,治疗后分别为 21.93±2.878 和 20.10±1.556。两组治疗前后积分差分别为 3.932±2.299 和 1.833±1.386。两组疗前评分无显著差异($P>0.05$),两组疗后与疗前比较均有显著差异($P<0.01$),两组治疗前后积分差比较有显著差异($P<0.01$)。

1.5.4 BBS 评分比较^[4]:治疗前治疗组、对照组 BBS 评分分别为 15.0±1.609 和 14.93±1.810,治疗后分别为 8.40±1.453 和 11.07±0.988。两组治疗前后积分差分别为 6.67±1.806 和 3.70±1.250。两组疗前评分无显著差异($P>0.05$),两组疗后与疗前比有显

* 中国人民解放军第二一医院中医科,黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路 45 号(150080)

收稿日期:2001-04-04;修回日期:2001-11-13

著差异($P < 0.01$),两组治疗前后积分差比较有显著差异($P < 0.01$)。

1.5.5 自觉症状积分变化比较:治疗前治疗组、对照组自觉症状积分分别为 2.18 ± 0.72 和 1.94 ± 1.09 ,治疗后分别为 1.09 ± 0.61 和 1.35 ± 0.66 。两组治疗前后积分差分别为 1.07 ± 0.54 和 0.60 ± 0.42 。两组治疗前比较无显著差异($P > 0.05$),两组疗后与疗前比较有显著差异($P < 0.01$),两组治疗前后积分差比较有显著差异($P < 0.01$)。

1.5.6 脑电图改善情况:治疗前脑电图异常例数两组分别为 45 例、23 例,治疗后脑电图异常例数两组分别为 22、17 例。两组间比较差异有显著性($P < 0.05$)。

1.5.7 副作用:治疗组在治疗过程中无任何不适症状,检查肝肾功能均无异常。对照组在治疗过程中有 12 例出现肝功能轻度异常,2 例肾功能轻度异常,停药后自行消失。

2 实验研究

2.1 材料与方法

2.1.1 实验材料:实验动物为昆明种小鼠,体重 $18 \sim 25\text{g}$,雌雄各半,购自黑龙江中医药大学实验动物中心。实验药物神通胶囊由中国人民解放军第二一一医院药厂提供,批号 950968,每克含生药 1g ;用时以 0.5% 醋酸纤维素钠配制成 1.2g/ml 、 0.6g/ml 混悬液。仪器:小鼠跳台仪、高压液相(HPLC)仪(美国 Beckman 公司 HULC 系统)、WATERS-6000A 衡流泵、BAS-LC-4-C 电化学检测器(氧化法, $+7.5\text{V}$, 20mA , 0.3Hz)、分析色谱柱($0.46 \times 250\text{DS}$, $10\mu\text{m}$ 无定型 C18 固定相)、YEW3066 型记录仪。

2.1.2 实验方法:(1)对小鼠学习记忆力功能的影响。取小鼠 40 只,随机分为 4 组,每组 10 只,分别为神通胶囊大、小剂量组、模型组和对照组。大、小剂量组分别灌服不同剂量神通胶囊混悬液 1.2g/kg 、 0.6g/kg ,模型组和对照组灌服生理盐水,后两组灌胃量均为 $0.2\text{ml}/10\text{g}$,每日 1 次,连续灌服 7 日,于末次灌胃后 30min,按文献[5]方法对前 3 组分别给予腹腔注射东莨菪碱(5mg/kg)、皮下注射亚硝酸钠(120mg/kg)和 30% 乙醇灌胃,以造成小鼠记忆获得障碍、巩固障碍和再现障碍模型,用跳台法测定小鼠 5min 内的错误次

数。(2)对小鼠脑组织单胺类神经递质含量的影响。取小鼠 24 只,随机分为 3 组,即大剂量组 8 只、小剂量组 8 只和对照组 8 只,分别灌胃大、小剂量的神通胶囊混悬液和生理盐水,剂量同前。连续灌胃 1 周,于最后 1 次给药后 1h 处死动物,迅速剖取全脑,冷冻送检。将样品快速称重后,放置小离心管中,加入 0.1mol/L 高氯酸(含内标 DHBA 200ng/ml) 2ml ,超声匀浆 30s, 12000r/min ,离心 10min,取上清 $20\mu\text{l}$ 注入 HPLC 色谱柱中,测定脑组织中多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)及其代谢产物二羟苯乙酸(DOPAC)、3-甲氧-4-羟基苯乙酸(HVA)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的含量。采用组间 t 检验进行统计学处理。

2.2 结果

2.2.1 对小鼠学习记忆功能的影响:表 1 示,神通胶囊对东莨菪碱、亚硝酸钠、乙醇所致的记忆获得障碍、巩固障碍和再现障碍模型小鼠学习记忆功能有明显的改善作用,且呈剂量依赖关系。

2.2.2 神通胶囊对小鼠脑组织单胺类神经递质含量的影响:表 2 示,神通胶囊能够显著提高小鼠脑组织 DA 含量,与生理盐水对照组比较,差异有显著性($P < 0.01$);对 DOPAC、NE、HVA、5-HIAA 也有不同程度的影响,但除 5-HIAA 外,差异均无显著性($P > 0.05$)。说明神通胶囊治疗血管性痴呆的作用机制可能与提高脑组织 DA 受体含量有关。

3 讨论

中医学认为, VaD 主要是由于肾虚精亏,痰浊蒙窍,瘀血阻络,气机不调等因素导致清阳不升,浊阴不降,神机不转,神无所守,心神不明等病理变化。本病以

表 1 神通胶囊对模型小鼠学习记忆功能的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	剂量	跳台错误次数(次)		
			东莨菪碱	亚硝酸钠	乙醇
大剂量组	10	1.2g/kg	$2.1 \pm 1.1^{\Delta\Delta}$	$1.8 \pm 1.0^{\Delta}$	$1.5 \pm 1.2^{\Delta\Delta}$
小剂量组	10	0.6g/kg	$4.1 \pm 1.2^{**}$	$2.9 \pm 1.2^*$	$1.7 \pm 1.1^{\Delta}$
模型组	10	$0.2\text{ml}/10\text{g}$	$4.6 \pm 1.7^{**}$	$3.5 \pm 2.0^*$	$3.2 \pm 1.6^*$
对照组	10	$0.2\text{ml}/10\text{g}$	1.5 ± 0.9	1.5 ± 1.2	1.4 ± 1.0

与对照组比较, $* P < 0.05$, $** P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 神通胶囊对小鼠脑组织 DA、NE、5-HT、DOPAC、HVA、DOPAC、HVA、5-HIAA 的影响(ng/g , $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	剂量	DA	NE	5-HT	DOPAC	HVA	5-HIAA
大剂量组	8	1.2g/kg	$22.77 \pm 4.56^{**}$	2.85 ± 0.59	1.36 ± 0.59	0.89 ± 0.14	1.89 ± 0.34	$4.99 \pm 1.20^*$
小剂量组	8	0.6g/kg	$20.50 \pm 3.92^{**}$	1.86 ± 0.66	9.98 ± 0.26	0.96 ± 0.25	2.18 ± 0.50	2.58 ± 1.12
对照组	8	$0.2\text{ml}/10\text{g}$	15.36 ± 2.48	2.44 ± 0.46	1.12 ± 0.27	0.88 ± 0.17	1.87 ± 0.35	3.03 ± 1.90

与对照组比较, $* P < 0.05$, $** P < 0.01$

本虚标实为病理特点,病位在心、脑、肾等部位。治疗当标本同治,故立填精益气守神、补肾养心通脑、活血除痰开窍之法。神通胶囊方用淫羊藿补精益髓壮阳;龟甲滋阴潜阳,养血补心;石菖蒲宁神开窍除痰;丹参活血化瘀,养血安神;天麻、葛根、黄芪合用可补益脑部气机,宁心安神。诸药合用,有补肾填精,调整阴阳,宁心安神,益智开窍之功,可使肝肾得补,髓海得充,阴阳得调,心神得宁,使痴呆诸症重者缓解、轻者自除。

临床研究表明,中药神通胶囊治疗 VaD 的显效率、总有效率明显高于西药喜得镇,统计学分析两组间差异有显著性($P<0.05$)。在 MMSE 积分、BBS 积分、临床自觉症状及脑电图异常改善等方面,两组间比较亦有显著性差异($P<0.01$)。治疗组在治疗过程中无任何不适症状,检查肝肾功能均无异常。说明神通胶囊治疗 VaD 不仅疗效可靠,而且副作用少,从而验证了本方组合的合理有效。

现代医学对 VaD 的发病机制尚未完全明了,多数学者认为^[6,7],中枢神经系统胆碱能神经突触的信息传递和单胺类神经递质异常与本病的发生有密切的关系。我们的研究表明,神通胶囊对东莨菪碱、亚硝酸钠、

乙醇所致的小鼠学习记忆障碍有明显的改善作用,且能够显著提高小鼠脑组织 DA 含量,与生理盐水对照组比较,有显著性差异($P<0.01$);对 DOPAC、NE、HVA、5-HT、5-HIAA 也有不同程度的影响。说明神通胶囊治疗 VaD 的作用机制可能与改善中枢神经系统胆碱能神经突触的信息传递、提高脑组织单胺类神经递质含量有关。

参考文献

- 1 Merhan G. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease; Report of the NINCDS—ADRDA work group under the auspices of department of Health and Human Services Takes forces on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984, 34: 939—944.
- 2 傅仁杰执笔. 老年痴呆的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿). *中医杂志*, 1991, 32(2): 56.
- 3 廖鸿石, 朱耀连主编. 脑卒中的康复评定和治疗. 北京: 华夏出版社, 1996: 42—45.
- 4 王春芳. 老年期痴呆的心理诊断. *实用老年医学*, 1996, 10(3): 108—111.
- 5 张均田, 斋藤洋. 十二种化学药品破坏小鼠被动回避性行为——跳台实验和避暗实验的作用比较. *药理学学报*, 1986, 21(1): 12—19.
- 6 路于方, 王铁任, 金耀, 等. 老年血管性痴呆临床治疗学. 北京: 中国医药科技出版社, 1990: 120—128.

欢迎选购中药煎药机

中药药液包装机

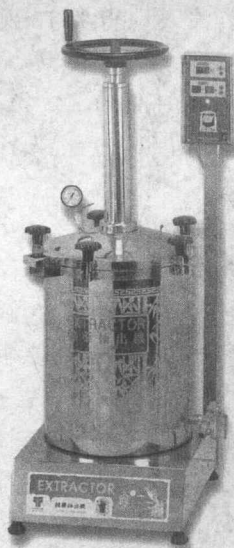
韩国 IERAE 特殊包装(株)荣获以下证书:

- 1、ISO9002 国际证书(AC-02071 号)
- 2、韩国卫生安全合格证书(HS99-05 号)
- 3、韩国商品质量合格证书(Q98-104 号)



中药药液包装材料

可为客户在包装材料上印制各种文字及图片



中药煎药机

容量: 8000ml 25000ml 44000ml

产地: 韩国京西机械产业



包装机

经销商: 北京阿卡细亚经贸有限责任公司

地址: 北京市安定门外大街小关北里 45 号 世纪嘉园 4 号楼 22D

电话: 010-84896271 84896272 传真: 010-84896273 手机: 13901096325 邮编: 100029