

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.12.010

益肺宣肺降浊胶囊治疗血管性痴呆患者 107 例临床观察

唐 农¹, 胡跃强^{2*}, 吴 林¹, 吴云虎³, 张 千⁴, 何乾超², 黄后勇⁵

(1. 广西中医药大学经典中医临床研究所, 广西壮族自治区南宁市青秀区五合大道 13 号, 530222; 2. 广西中医药大学第一附属医院; 3. 广西中医药大学附属瑞康医院; 4. 广西壮族自治区南宁市第一人民医院; 5. 广西壮族自治区来宾市中医院)

基金项目: 广西壮族自治区技术与开发项目 (桂科攻 1140003B-52)

摘要 目的 观察益肺宣肺降浊胶囊治疗血管性痴呆的临床疗效并探讨其可能作用机制。方法 将 209 例患者随机分为治疗组 (107 例) 和对照组 (102 例)。治疗组口服益肺宣肺降浊胶囊, 每次 5 粒 (1.75 g), 每日 3 次; 对照组口服经重新包装后为每 5 粒含吡拉西坦片 0.8 g 的胶囊, 每次 5 粒, 每日 3 次, 两组均观察用药 2 个月。观察治疗前后两组患者认知功能 (HDS) 评分、日常生活能力 (ADL) 评分和血清超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、内皮素 (ET)、一氧化氮 (NO) 水平的变化, 治疗后评价临床疗效。结果 治疗组临床疗效总有效率为 51.40%, 对照组总有效率为 48.04%, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后 ADL、HDS 评分均显著改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗组治疗后 ADL 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后 HDS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后血清 SOD 水平显著上升, MDA、ET、NO 水平均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后治疗组血清 SOD 水平显著高于对照组、MDA 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 益肺宣肺降浊胶囊治疗血管性痴呆疗效肯定, 其机制可能与其降低患者血清 ET 和 NO 含量, 调节 SOD、MDA 的水平有关。

关键词 血管性痴呆; 益肺宣肺降浊胶囊; 吡拉西坦片

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是由缺血缺氧性脑损害导致的以认知损害为特征的一类综合征, 其特点是记忆力减退, 定向能力障碍, 注意力分散, 计算能力下降等^[1]。随着社会人口老龄化的加剧, VD 的发病率不断升高^[2], 而中医药以其疗效好、综合效益高及副作用少的特点, 在治疗 VD 的研究中显示出良好的前景^[3]。临床发现, 肺脏虚损及功能失调在 VD 发病中起着重要作用, 经验方益肺宣肺降浊方临床取得一定效果, 本研究观察了益肺宣肺降浊胶囊治疗 VD 的临床疗效并探讨其可能作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参考文献^[4]中 VD 的诊断标准。认知功能判定采用长谷川痴呆量表 (HDS) 积分^[5]。中医辨证标准参照《血管性痴呆的诊断、

辨证及疗效评定标准 (研究用)^[6]中气血亏虚兼腑滞浊留证。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准者; HDS 积分^[5]判定为轻度和中度者; 年龄 45 ~ 80 岁; 有脑卒中病史, 脑卒中前无认识障碍; 影像学诊断有脑卒中病灶; Hachinski 缺血积分^[7] ≥ 7 分; 试验前 2 周内未接受同类药品治疗者; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

对本药过敏者; 老年精神病、精神分裂症; 合并癫痫或帕金森病者; 合并严重心、肺、肝、肾疾患者。

1.4 剔除和脱落标准

纳入观察后发现不符合纳入标准或未按试验方案规定用药的病例予以剔除。发生严重不良事件者, 出现并发症不宜继续接受试验者, 盲法试验中被破盲者, 自行退出或未完成整个疗程而影响疗效或安全性评价者, 出现过敏反应者, 均应视为脱落。

* 通讯作者: shitousay1111@tom.com, (0771) 5848502

1.5 一般资料

220 例研究对象来源于 2011 年 1 月至 2013 年 7 月广西中医药大学第一附属医院、广西中医药大学附属瑞康医院、广西壮族自治区南宁市第一人民医院、广西壮族自治区来宾市中医院门诊或住院患者。按入院先后顺序,应用 PMS1.5 医用统计软件产生随机数字表分为治疗组 114 例和对照组 106 例。治疗组剔除 3 例,脱落 4 例,完成研究 107 例,其中男 68 例,女 39 例;年龄 56~80 岁,平均 (70.5 ± 6.1) 岁;受教育程度:大学 18 例,中学 67 例,小学及以下 22 例;病程 10 个月~7 年,平均 (2.2 ± 1.4) 年;病情程度:轻度 84 例,中度 23 例。对照组脱落 4 例,完成研究 102 例,其中男 62 例,女 40 例;年龄 51~78 岁,平均 (68.6 ± 6.7) 岁;受教育程度:大学 20 例,中学 64 例,小学及以下 18 例;病程 12 个月~9 年,平均 (2.5 ± 1.8) 年;病情程度:轻度 80 例,中度 22 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组口服益肺宣肺降浊胶囊:黄芪 15 g,人参 15 g,桔梗 10 g,麦冬 10 g,石菖蒲 10 g,苦杏仁 10 g,三七粉 15 g,火麻仁 10 g (广西中医药大学制药厂,每粒 0.35 g,相当于生药 2.8 g,批号:20080906),每次 5 粒,每日 3 次;对照组口服经重新包装后为每 5 粒含吡拉西坦片 0.8 g 的胶囊 (北京紫竹药业有限公司,批号:20101124),胶囊外观、大小、形状与益肺宣肺降浊胶囊完全相同,每次 5 粒,每日 3 次。采用双盲法给药,治疗、对照用药均由专人发放,处方的临床观察医师、测定各项量表的专业人员和患者均不知实情,并设有专人揭盲。两组在治疗期间,除伴有高血压病、糖尿病或合并有感染类疾病患者可加服降压药、降糖药或抗感染药物外,其他药物一律停用。两组均观察用药 2 个月。本试验方案经过中心伦理委员会批准 (批准号:GZYL10110815)。

2.2 观察指标及方法

①认知功能:治疗前后记录两组患者 HDS 评分^[8]。②日常生活能力:治疗前后记录两组患者日常生活功能量表 (ADL)^[8] 评分。③两组分别于入组当日和治疗结束次日清晨采血,离心分离血清,放置 -80°C 冰箱中冷冻保存。采用 Elisa 法测

定内皮素 (ET) 和一氧化氮 (NO) 含量,试剂盒分别由美国 R&D SYSTEMS 公司和南京建成生物工程研究所提供,批号分别为 211969、20110758;采用黄嘌呤氧化酶法测定血清超氧化物歧化酶 (SOD) 活性、硫酸巴比妥比色法测定丙二醛 (MDA) 含量,所用试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,批号分别为 20110815、20111203。同批所有标本收集完毕,由专人一批完成测定,以减少测定误差,有关试验人员进行临床前技术培训和神经心理学评价一致性检验。④治疗结束后进行疗效判定。

2.3 疗效判断标准

参照《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效评定标准 (研究用)》^[9] 制定,疗效指数 (n) = (治疗后 HDS 得分 - 治疗前 HDS 得分) / 治疗前 HDS 得分 $\times 100\%$ 。显效: $n \geq 20\%$;有效: $12\% \leq n < 20\%$;无效: $-12\% \leq n < 12\%$;恶化: $n < -12\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件处理数据。计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料用 Ridit 分析。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组 107 例患者显效 23 例,有效 32 例,无效 46 例,恶化 6 例,总有效率为 51.40%。对照组 102 例患者显效 15 例,有效 34 例,无效 43 例,恶化 10 例,总有效率为 48.04%。两组患者总有效率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后 ADL、HDS 评分比较

表 1 示,两组患者治疗后较本组治疗前 ADL 评分降低、HDS 评分升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组治疗后 ADL 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 HDS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组 VD 患者治疗前后 ADL、HDS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ADL	HDS
治疗组	治疗前	107	45.30 $\pm$ 13.46	13.85 $\pm$ 3.80
	治疗后	107	30.69 $\pm$ 9.95 ^{**Δ}	18.26 $\pm$ 4.72 [*]
对照组	治疗前	102	47.57 $\pm$ 13.83	14.01 $\pm$ 3.67
	治疗后	102	39.42 $\pm$ 11.28 [*]	17.93 $\pm$ 4.91 [*]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后血清 SOD、MDA、ET、NO 水平比较

表 2 示,两组患者治疗后较本组治疗前血清

表 2 两组 VD 患者治疗前后血清 SOD、MDA、ET、NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SOD (NU/ml)	MDA (mol/ml)	ET (ng/L)	NO (mol/L)
治疗组	治疗前	107	73.87 ± 13.81	8.30 ± 3.46	84.45 ± 12.47	90.93 ± 15.43
	治疗后	107	93.26 ± 19.73 ^{**△}	4.89 ± 2.94 ^{**△}	70.61 ± 10.89 ^{**}	77.60 ± 12.64 ^{**}
对照组	治疗前	102	74.15 ± 13.68	8.57 ± 3.83	86.76 ± 13.12	92.32 ± 17.28
	治疗后	102	82.93 ± 17.92 [*]	6.92 ± 3.17 [*]	75.93 ± 11.05 [*]	81.95 ± 14.92 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

SOD 水平显著上升, MDA、ET、NO 水平均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后治疗组血清 SOD 水平显著高于对照组、MDA 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

4 讨论

研究发现^[9-10], 肺脏虚损及功能失调在 VD 发生发展过程中不仅是不可忽视的环节, 而且起着重要的作用, 因此 VD 从肺论治值得深入探讨。根据肺与心肾二脏相生相克的密切关系、肺与大肠表里络属关系等中医理论, 结合临床实践经验, 我们首次提出了“肺气虚”和“浊毒蕴结肠道”是 VD 发生发展和演变过程中的重要因素, 并采用益肺宣肺降浊法和方药治疗 VD。方中以黄芪、人参大补元气为君药, 桔梗、麦冬滋肺宣肺柔肝为臣药, 辅以三七活血化瘀, 石菖蒲开窍宁神, 苦杏仁、火麻仁宣肺通便, 诸药合用, 共奏益肺降浊、活血化瘀之功效。现代医学证实, 方中黄芪、人参均具有较好的抗衰老、改善学习记忆功能的作用^[11-12]。

MDA 是脂质过氧化物反应的主要降解产物, 是体内自由基水平及其影响的反映; SOD 是体内重要的自由基清除酶, 能促使超氧阴离子氧化为过氧化氢和氧离子, 其活性高低与体内过氧化物含量密切相关, 基本代表了组织清除氧自由基的能力。研究认为 VD 与自由基关系密切, 患者因脑缺血缺氧, 引起细胞膜及细胞器发生脂质过氧化, 释放大量的自由基, 导致 SOD 降低, 产生大量的 MDA^[13-14]。ET、NO 均为血管内皮活性物质。ET 是一种很强的血管收缩神经肽, 是激活血管平滑肌增生的有丝分裂原^[15], 具有神经毒性, 可引起神经元损伤。而缺血缺氧环境下过量产生的 NO 作为自由基直接损伤或间接地引起神经元凋亡, 是痴呆发生的主要机理之一^[16]。

本研究结果显示, 益肺宣肺降浊胶囊与吡拉西坦对 VD 患者的疗效相当。益肺宣肺降浊胶囊能显著升高 SOD 活性、降低 MDA 水平, 表明该药有明

显的抗氧化及自由基清除作用; 并且该药可明显降低患者血清内 NO 和 ET 含量, 提示其可能通过调节 NO 的合成与释放来保护脑组织, 以及调节缩血管肽 ET 含量而达到减轻脑功能损害, 进而对 VD 产生治疗作用, 这可能是该药治疗血管性痴呆的作用机制之一。

参考文献

- [1] 田金洲. 血管性痴呆 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1.
- [2] Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu [J]. Arch Neurol, 2005, 62(3): 447-453.
- [3] 何婷婷, 张允岭, 金香兰, 等. 中医药治疗血管性痴呆临床近况 [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2012, 19(3): 9-14.
- [4] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) [M]. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1994: 142-147.
- [5] Zhang MY, Katzman R, Salmon D, et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education [J]. Ann Neurol, 1990, 27(4): 428-437.
- [6] 田金洲, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效评定标准(研究用) [J]. 中国老年学杂志, 2002, 22(5): 329-331.
- [7] 陈学诗, 金弘敏. 赫金斯缺血量表在多发性梗塞性痴呆鉴别中的应用 [J]. 中华神经精神科杂志, 1992, 25(6): 334-337.
- [8] Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop [J]. Neurology, 1993, 43(2): 250-260.
- [9] 黄立武, 蓝青强, 董少龙. 复正胶囊治疗多发脑梗死痴呆的临床观察 [J]. 广西中医药, 1999, 22(5): 1-4.
- [10] 黄立武, 蓝青强, 张茂林. 复正胶囊对脑缺血复灌注损伤致大鼠行为学障碍及脑内自由基水平的影响 [J]. 广西中医学院学报, 1999, 16(4): 75-77.
- [11] 李英顺, 李天琪, 梁莎, 等. 黄芪多糖对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响 [J]. 延边大学医学学报,

2013, 36(2): 92-94.

〔2〕 石瑛, 姬锋养, 赵艳. 人参皂苷 Rg1 联合吡拉西坦治疗血管性痴呆临床观察 〔J〕. 实用中医药杂志, 2011, 27(10): 682-683.

〔3〕 Li WZ, Wu WY, Huang H, et al. Protective effect of bilobalide on learning and memory impairment in rats with vascular dementia 〔J〕. Mol Med Rep, 2013, 8(3): 935-941.

〔4〕 罗云, 赵海平, 张婧, 等. 阿魏酸对血管性痴呆大鼠学

习记忆障碍的改善作用及其机制研究 〔J〕. 药学报, 2012, 47(2): 256-260.

〔5〕 Palmer JC, Kehoe PG, Love S. Endothelin-converting enzyme-1 in Alzheimer's disease and vascular dementia 〔J〕. Neuropathol Appl Neurobiol, 2010, 36(6): 487-497.

〔6〕 吴莹, 温优良, 杜丽. 生脉散对 VD 大鼠行为学及海马组织 NOS 和神经元细胞凋亡的影响 〔J〕. 南方医科大学学报, 2010, 30(6): 1327-1329, 1332.

Clinical Observation on Yifei Xuanfei Jiangzhuo Capsule for 107 Cases of Vascular Dementia Patients

TANG Nong¹, HU Yueqiang², WU Lin¹, WU Yunhu³, ZHANG Qian⁴, HE Qianchao², HUANG Qiyong⁵

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530222; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine; 3. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine; 4. The First People's Hospital of Nanning; 5. Laibin Hospital of TCM)

ABSTRACT Objective To observe and study the efficacy and mechanism of *Yifei Xuanfei Jiangzhuo Capsule* (capsule to supplement the lung, diffuse the lung and downbear the turbid) for vascular dementia (VaD). **Methods** Totally 209 cases of VaD were randomized into the treatment group with 107 cases and control group with 102 cases. The treatment group was given 1.75 g (5 caps) *Yifei Xuanfei Jiangzhuo Capsule* three times daily. The control group was given 0.8 g (5 caps) repackaging capsules contained with Piracetam Tablets three times daily. Both groups were treated for 2 months. The scores of Hasegawa's Dementia Scale (HDS) and activities of daily living (ADL) and the serum levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), endothelin (ET) and nitric oxide (NO) were observed before and after treatment in both groups. The clinical efficacy was evaluated after treatment. **Results** The total effective rate of the treatment group and control group was 51.40% and 48.04% respectively, with no significant difference between groups ($P > 0.05$). The scores of HDS and ADL were significantly improved after treatment in both groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), especially ADL score in the treatment group ($P < 0.05$). There was no significant difference between groups in the HDS score ($P > 0.05$). The serum level of SOD was significantly increased but the serum levels of MDA, ET and NO were significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), especially SOD and MDA in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Yifei Xuanfei Jiangzhuo Capsule* is effective for VaD with an equivalent efficacy of Piracetam Tablets, which may be relevant to decreasing the serum levels of ET and NO and regulating the serum levels of SOD and MDA.

Keywords vascular dementia; *Yifei Xuanfei Jiangzhuo Capsule*; Piracetam Tablets

(收稿日期: 2013-10-31; 修回日期: 2013-12-12)

编辑: 王利芬

欢 迎 投 稿

欢 迎 订 阅