

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.16.012

龙生蛭胶囊联合西药治疗气虚血瘀型 血管性痴呆 48 例临床观察

郭宏伟, 曾树林, 杨金凤, 邹慧兰*

(武汉市武昌医院, 湖北省武汉市武昌区杨园街 116 号, 430063)

摘要 目的 观察龙生蛭胶囊联合西药治疗气虚血瘀型血管性痴呆 (VaD) 疗效及机制。方法 轻度 VaD 患者 80 例, 按 3: 2 的比例随机分为治疗组 48 例与对照组 32 例。两组患者除基本治疗外, 治疗组同时给予龙生蛭胶囊每次 2.0 g 口服, 每日 3 次; 对照组给予奥拉西坦胶囊每次 0.8 g 口服, 每日 3 次, 两组疗程均为 6 个月。观察两组患者治疗前后简易智能状态量表 (MMSE)、日常生活能力 (ADL)、中医证候积分和血清 S100B 蛋白、人可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (SCD40L) 的变化。结果 患者中医证候疗效治疗组总有效率 85.42%, 对照组为 62.50%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组除语言积分外, 其他各项均较治疗前明显提高 ($P < 0.05$), 对照组定向积分较治疗前明显提高 ($P < 0.05$), 其他各项积分与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组回忆积分及总积分较对照组明显提高 ($P < 0.05$); 两组治疗后计算、识记、定向与语言积分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后躯体性日常生活能力积分较治疗前和同期对照组降低明显 ($P < 0.05$), 两组 ADL、工具性日常生活能力积分治疗前后以及两组治疗后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组中医证候积分治疗后均较治疗前降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组降低更为明显 ($P < 0.05$)。两组患者血清 S100B 和 SCD40L 水平治疗后均较治疗前降低, 治疗组降低更加明显 ($P < 0.01$)。结论 龙生蛭胶囊能联合西药治疗气虚血瘀型血管性痴呆, 其作用机制可能与其抗脑组织损伤和炎症反应有关。

关键词 血管性痴呆; 龙生蛭胶囊; 气虚血瘀; 血清 S100B 蛋白; 人可溶性白细胞分化抗原 40 配体

在血管性痴呆 (VaD) 的众多发病机制中, 缺血再灌注损伤和炎症反应学说已经被大多数学者所接受, 目前 VaD 的病因治疗也是针对这两个环节而展开^[1]。我们用龙生蛭胶囊联合西药治疗 VaD, 并观察其是否对患者缺血再灌注损伤和炎症反应相关因子 S100B 蛋白 (S100B protein) 及人可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (SCD40L) 产生影响。现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照 1994 年美国精神病学学会 (APA) 修订的《精神障碍诊断与统计手册》^[2] 中 VaD 的诊断标准, 且根据临床痴呆评定量表^[3] 评定为轻度痴呆。

中医诊断及辨证标准参照《血管性痴呆的诊

断、辨证及疗效判定标准》^[4] 中气虚血瘀型。主症: 智能减退、腰膝酸软、倦怠思卧、头晕耳鸣、肢体麻木、口唇爪甲青紫; 次症: 善惊易恐、不寐、心悸、气短乏力。舌质暗或有瘀斑, 苔薄白, 脉细涩或细弱。

1.2 纳入标准

符合轻度 VaD 中西医诊断标准; 年龄 45 ~ 80 岁; 脑血管病发病时间明确, 影像学支持脑梗死或出血诊断; 在脑血管病发病 3 个月内出现痴呆, 且痴呆症状持续 3 个月以上; 修订 Folstein 简易精神状态检查^[5] (MMSE) 评分在 15 ~ 22 分, 并根据文化程度进行调整 (小学程度 ≤ 20 分, 中学程度 ≤ 22 分, 大学程度 ≤ 23 分); Hachinski 缺血积分^[6] ≥ 7 分; 自愿参加并签订知情同意书。

1.3 排除标准

合并有严重心、肺、肾功能障碍、造血系统疾病及其他脏器功能不全者; 合并抑郁症者; 对使

* 通讯作者: 15327136558@163.com, 15327136558

用药物过敏者; 近期应用其他治疗痴呆的中西药物者。

1.4 一般资料

选取 2011 年 7 月至 2012 年 11 月在武汉市武昌医院神经内科门诊、住院部及部分社区诊断为轻度 VaD 患者 80 例。采用 SAS9.0 统计软件包将患者按 3:2 的比例用随机化方法分为治疗组 48 例和对照组 32 例。治疗组中男 32 例, 女 16 例; 年龄 51~80 岁, 平均 (70.30 ± 5.40) 岁; 文化程度低于小学 4 例, 小学 16 例, 中学 (含中专) 17 例, 大学 (含大专) 11 例; 脑血管病病程 6~40 个月, 平均 (13.50 ± 9.50) 个月; VaD 病程 4~36 个月, 平均 (12.50 ± 8.50) 个月; 合并高血压病 39 例, 糖尿病 18 例, 冠心病 26 例, 高脂血症 21 例。对照组中男 21 例, 女 11 例; 年龄 54~79 岁, 平均 (70.40 ± 5.60) 岁; 文化程度低于小学 4 例, 小学 9 例, 中学 (含中专) 12 例, 大学 (含大专) 7 例; 脑血管病病程 5~38 个月, 平均 (13.20 ± 9.40) 个月; VaD 病程 5~38 个月, 平均 (12.80 ± 8.70) 个月; 合并高血压病 22 例, 糖尿病 12 例, 冠心病 14 例, 高脂血症 11 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

两组患者均予以拜阿斯匹林片 (德国拜耳医药保健股份公司, 每片 0.1 g, 批号 XJ20050013) 每次 1 片, 每天 1 次口服; 阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司, 每片 10 mg, 批号 H20051407), 每次 1 片, 每天 1 次口服; 伴有高血压病、糖尿病或合并有感染类疾病患者加服降压药、降糖药或抗感染药物治疗。

治疗组: 加用龙生蛭胶囊 (每粒 0.4 g, 主要成分: 黄芪、水蛭、川芎、红花、桃仁、赤芍、木香、菖蒲、地龙等, 陕西步长制药有限公司生产, 批号: Z20010059) 每次 5 粒, 每天 3 次口服。

对照组: 加用奥拉西坦胶囊 (每粒 0.4 g, 主要成分: 奥拉西坦、淀粉、硬脂酸镁、微粉硅胶, 石药集团欧意药业有限公司, 批号 H20031033), 每次 2 粒, 每天 3 次口服。

两组疗程均为 6 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 认知能力评定 以 MMSE 积分^[8] 评定智能

障碍改善状况, 主要包括计算、识记、回忆、定向、语言五个方面。

2.2.2 日常生活能力评定 采用日常生活能力 (ADL) 量表^[9], 包括工具性日常生活能力 (IADL) 和躯体性日常生活能力 (PSMS) 两个部分, 对治疗前后患者的日常生活能力进行测评。

2.2.3 中医证候积分 参照《血管性痴呆现代中医临床与研究》^[8] 进行中医证候评分, 其中智能减退分别计 0、3、6、9 分, 其他主症分别计 0、2、4、6 分, 次症计 0、1、2、3 分。参照《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准》^[8] 的有关标准, 以治疗后中医证候积分值变化判定疗效: 包括显效 (证候积分改善 ≥ 8 分)、有效 (证候积分改善 ≥ 4 分, 但 < 7 分)、无效 (证候积分改善 ≤ 3 分)。

2.2.4 血清 S100B 蛋白及 SCD40L 的检测 所有患者在治疗前后均抽取空腹静脉血, 置于肝素抗凝管中, 摇匀, 放于 4℃ 冰箱冷藏, 1h 内离心, 血清置于 -70℃ 冷藏, 统一待检。血清 S100B 蛋白测定采用电化学发光免疫分析^[10], 试剂盒由 Roche 公司提供 (批号 120910), 测定仪器为 Roche 公司生产的 Elecsys 2010 型电化学发光免疫分析仪。血浆 SCD40L 的测定采用酶联免疫吸附法^[11] 测定, 试剂盒由欧洲奥地利 Bender MedSystems 公司提供 (批号 BMS239)。

2.2.5 不良反应 观察治疗期间有无出现头晕、头痛、恶心、呕吐、食欲下降等不适, 症状有无影响治疗, 有无死亡及不良事件发生。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计学软件进行数据处理, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, 两组等级资料比较采用两样本 Wilcoxon 秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医证候疗效比较

治疗组 48 例, 显效 14 例, 占 29.17%, 有效 27 例, 占 56.25%, 无效 7 例, 占 14.58%, 总有效率 85.42%。对照组 32 例, 显效 5 例, 占 15.62%, 有效 15 例, 占 46.88%, 无效 12 例, 占 37.50%, 总有效率 62.50%, 治疗组疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后 MMSE 积分比较

表 1 示, 治疗后治疗组除语言积分外, 其他各项及总积分均较治疗前明显提高 ($P < 0.05$); 对照组仅定向积分较治疗前明显提高 ($P < 0.05$),

表 1 两组 VaD 患者治疗前后 MMSE 积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	计算	识记	回忆	定向	语言	总积分
治疗组	治疗前	48	1.52 ± 0.76	2.43 ± 0.52	0.68 ± 0.55	7.03 ± 2.15	7.86 ± 1.75	19.46 ± 1.68
	治疗后	48	1.89 ± 0.92*	2.96 ± 0.75*	0.90 ± 0.74* [△]	8.64 ± 2.32*	7.91 ± 1.84	22.30 ± 1.95* [△]
对照组	治疗前	32	1.49 ± 0.73	2.35 ± 0.61	0.69 ± 0.58	7.01 ± 2.18	7.79 ± 1.72	19.45 ± 1.71
	治疗后	32	1.31 ± 0.75	2.46 ± 0.64	0.70 ± 0.60	8.16 ± 2.25*	7.87 ± 1.78	20.43 ± 1.78

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

表 2 两组 VaD 患者日常生活能力与中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ADL	IADL	PSMS	中医证候积分
治疗组	治疗前	48	27.12 ± 6.98	16.69 ± 4.05	10.42 ± 4.95	21.60 ± 6.43
	治疗后	48	24.60 ± 6.25	15.87 ± 3.84	8.73 ± 4.28* [△]	14.45 ± 4.92* ^{**△}
对照组	治疗前	32	27.15 ± 7.04	16.58 ± 3.97	10.62 ± 4.95	20.24 ± 6.57
	治疗后	32	26.07 ± 6.89	15.96 ± 3.84	10.41 ± 4.86	18.13 ± 6.04*

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

其他各项积分与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组回忆及总积分较对照组明显提高 ($P < 0.05$); 两组治疗后计算、识记、定向与语言积分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后日常生活能力与中医证候积分比较

表 2 示, 治疗组治疗后 PSMS 积分较治疗前和同期对照组明显降低 ($P < 0.05$), 两组 ADL、IADL 积分治疗前后以及两组治疗后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组中医证候积分治疗后均较治疗前降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组较对照组降低更为明显 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后血清 S100B 蛋白和 SCD40L 比较

表 3 示, 两组患者血清 S100B 蛋白和 SCD40L 水平治疗后均较治疗前降低 ($P < 0.01$), 并且治疗组降低更加明显 ($P < 0.05$)。

表 3 两组 VaD 治疗前后血清 S100B 蛋白和 SCD40L 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	S100B 蛋白 (ng/L)	SCD40L (ng/ml)
治疗组	治疗前	48	0.23 ± 0.16	243.26 ± 52.40
	治疗后	48	0.10 ± 0.09* [△]	136.52 ± 26.15* [△]
对照组	治疗前	32	0.21 ± 0.14	248.35 ± 53.21
	治疗后	32	0.15 ± 0.12*	192.47 ± 35.24*

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

3.5 不良反应

两组在治疗过程中未发现明显不良反应。

4 讨论

VaD 是老年期痴呆的常见类型之一, 它是在广泛动脉硬化基础上的全脑血流量下降, 脑实质多发小灶性缺血改变和皮质传导功能缺失的结果。中医学大多将本病归于“呆病”、“痴呆”、“健忘”等范畴中, 其病位在脑, 涉及肝、肾、心、脾, 以精气亏虚为本, 风火痰瘀为标, 临床上多见血瘀, 同时多伴有气虚或肾亏^[8]。龙生蛭胶囊具有益气活血、化瘀通络之功效, 临床上主要用于气虚血瘀型缺血性脑梗死。其中黄芪能够扶助正气, 恢复脏腑气化功能。水蛭含有多种生物活性物质, 其主要成分是水蛭素, 其有效成分为水蛭素和蚓激酶样物质, 经分析主要为氨基酸、小分子肽和黏多糖等, 具有较强的抗凝、抗血栓及抑制血小板聚集的作用^[9]。川芎具有活血通脉、畅达气血之效; 红花可以活血化瘀, 桃仁不仅活血祛瘀, 而且可润肠通便; 赤芍有抗血栓形成作用、抗血小板聚集作用、降血脂和抗动脉硬化作用; 木香具有行气止痛、健脾消食功效; 石菖蒲理气、活血、散风、祛湿功效; 地龙有通经活络功效。因此诸药合用达到了补气逐瘀、活血通经的功效^[10]。

本研究结果显示, 治疗组患者在基础治疗上联合使用龙生蛭胶囊 6 个月后, 认知功能和中医证候疗效明显优于对照组, MMSE 多个单项和总积分, 以及中医证候积分均优于对照组。说明龙生蛭胶囊可用于治疗气虚血瘀型血管性痴呆, 尤其是患者认知功能的改善, 则是该病治疗的有益补充。

S100B 蛋白属于 S100 蛋白超家族中的一员。它主要由星形胶质细胞通过旁分泌和自分泌而产生。生理量的 S100B 蛋白, 在营养和激活胶质细

胞,促进神经元生长,调节细胞可塑性,参与信息传递等方面,具有重要生物学功能^[12]。过度分泌的 S100B 蛋白与脑损伤的病理机制密切相关,因为正常情况下它不能通过血脑屏障,只有在中枢神经系统损伤时,血清和脑脊液中 S100B 蛋白浓度才会升高,才能被检测出^[13]。本研究中治疗组患者联合服用龙生蛭胶囊 6 个月后,血清 S100B 蛋白水平大幅降低,较本组治疗前和同期对照组,差异具有统计意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明龙生蛭胶囊具有抗脑组织缺血损伤的作用。

CD40 及 CD40L 系统作为重要的动脉粥样硬化相关物质参与粥样斑块的形成和进展,是目前脑卒中研究中一个较新的特异性炎症性标记物^[14]。由于患者普遍存在持续的血小板活化,活化血小板内 CD40L 在数分钟或数小时内迅速转移至其表面并脱落形成 SCD40L,有研究证实,血液中 95% 的 SCD40L 来源于激活的血小板^[15]。SCD40L 与斑块内 B 淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞上的 CD40 相互作用,促进细胞间黏附分子和血管黏附分子表达增加,引起血管功能失调和组织损伤;同时 SCD40L 与 CD40 互联后产生的基质金属蛋白酶可破坏纤维帽中的胶原,引起斑块破裂,影响疾病的预后。可见 SCD40L 水平的升高可作为炎性活跃和斑块不稳定的指标^[16]。同样本研究中治疗组患者联合服用龙生蛭胶囊 6 个月后,血清 SCD40L 蛋白水平大幅降低,较本组治疗前和同期对照组,差异具有统计意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明龙生蛭胶囊具有抗炎性反应,进而稳定动脉粥样斑块的作用。这可能与该药多种组份的抗血小板聚集和抗凝作用相关。

本研究结果初步证实,龙生蛭胶囊联合西药治疗气虚血瘀型血管性痴呆,且具有抗脑组织损伤和炎性反应的作用。至于对患者日常生活能力的影响,考虑到仅 PSMS 单项积分较治疗前和同期对照组改善明显 ($P < 0.05$),而两组 ADL、IADL 积分在治疗前后以及两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),所以需要进一步扩大样本、延长治疗和观察时间加以明确。

Clinical Observation on Longshengzhi Capsules Combined With Western Medicine for 48 Vascular Dementia Patients with Qi Deficiency Blood Stasis Syndrome

GUO Hongwei, ZENG Shulin, YANG Jinfeng, ZOU Huilan

(Wuchang Hospital of Wuhan City, Hubei Province 430063)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect and mechanism of Longshengzhi Capsules combined with

参考文献

- [1] 李梨,周岐新,石京山. 血管性痴呆研究概况 [J]. 中国老年学杂志,2005,25(10):1269-1271.
- [2] American PA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DMS-IV) [M]. Washington: American Psychiatric Association,1994:143.
- [3] 田金洲,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准 [J]. 北京中医药大学学报,2000,23(5):16-24.
- [4] 石苗茜,刘卫平. 血管性痴呆发病机制研究进展 [J]. 第四军医大学学报,2007,28(9):861-862.
- [5] 韩学青,冯峰,陈建,等. 日常生活能力量表辅助诊断痴呆值的界定 [J]. 中国临床康复,2005,9(37):13-15.
- [6] 王永炎,张伯礼. 血管性痴呆现代中医临床与研究 [M]. 北京:人民卫生出版社.2003:49.
- [7] 薛建中. ACI 患者血清 Hsp70、Copeptin 和 S100B 水平与认知功能障碍的相关性分析 [J]. 放射免疫学杂志,2013,26(4):451-454.
- [8] 李江,赵水平,彭道泉,等. 冠心病患者血清 sCD40L 和 MMP-9 的变化及相关性 [J]. 中南大学学报(医学版),2004,29(5):517-520.
- [9] 赵平丽,吕哲. 中医药治疗血管性痴呆的临床与实验研究进展 [J]. 中医学报,2010,25(3):565-567.
- [10] 阳昀,蒋海源,莫建德,等. 丹红注射液联合针刺治疗脑梗塞的临床疗效观察 [J]. 辽宁中医药大学学报,2010,11(11):87-89.
- [11] 丛学,李学军,张兴中. 丹红注射液合并龙生蛭胶囊治疗脑梗塞临床观察 [J]. 辽宁中医杂志,2011,38(12):2398-2399.
- [12] 刘康,丁素菊. S100B 蛋白在脑血管病中的研究新进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志,2010,12(2):667-668.
- [13] Petzold A, Michel P, Stock M, et al. Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2008,17(4):196-203.
- [14] Cholette JM, Blumberg N, Phipps RP, et al. Developmental changes in soluble CD40 ligand [J]. J Pediatr,2008,152(1):50-54.
- [15] Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and ather osclerotic plaque stability [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther,2007,5(2):265-282.

western medicine on mild vascular dementia (MVD) patients with qi deficiency blood stasis syndrome. **Methods** Eighty cases of MVD were randomized into the treatment group of 48 cases and control group of 32 cases at a ratio of 3: 2. Both groups were given basic treatment. The treatment group was added with *Longshengzhi Capsules* 2. 0 g each time, three times each day. The control group was added with Oxiracetam Capsules 0. 8 g each time, three times each day. The treatment lasted for 6 months. The Mini-Mental State Examination (MMSE) , activities of daily living (ADL) , TCM syndromes and the changes of S100B protein and soluble CD40 ligand (SCD40L) were observed in both groups. **Results** The total effective rate of TCM syndromes in the treatment group and control group was 85. 42% and 62. 50% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0. 05$) . The scores of MMSE in the treatment group were significantly increased after treatment except the language score ($P < 0. 05$) . The orientation score was significantly increased after treatment in the control group ($P < 0. 05$) . The memory score and total score in the treatment group were significantly higher than those in the control group after treatment ($P < 0. 05$) . There was no significant difference between groups in the scores of calculation, memorization, orientation and language after treatment ($P > 0. 05$) . The scores of Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) were significantly decreased in the treatment group after treatment ($P < 0. 05$) , with a significant difference between groups ($P < 0. 05$) . There was no significant difference between before and after treatment in the scores of ADL and Instrumental ADL (IADL) in both groups ($P > 0. 05$) . There was no significant difference between groups in the scores of ADL and IADL ($P > 0. 05$) . The scores of TCM syndromes were significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0. 05$ or $P < 0. 01$) , especially in the treatment group ($P < 0. 05$) . The levels of S100B protein and SCD40L were significantly decreased in both groups after treatment, especially in the treatment group ($P < 0. 01$) . **Conclusion** The combo therapy of *Longshengzhi Capsules* and western medicine is effective for VD with qi deficiency blood stasis syndrome. Its mechanism may be relevant to inhibiting the damage and inflammation of brain tissue.

Keywords vascular dementia; *Longshengzhi Capsules*; qi deficiency and blood stasis; S100B protein; soluble CD40 ligand

(收稿日期: 2014 -01 -10; 修回日期: 2014 -02 -16)

编辑: 叶 晨

东华原煎药设备 打造行业领军品牌

中药煎药机国家标准起草单位



东华原医疗
DONGHUAYUAN MEDICAL



十功能煎药机



双循环2+1煎药包装一体机



均分包装机

更高效
均分包装

更经济
自动两煎

更安全
滑动锁紧



北京东华原医疗设备有限公司
网 址: www.donghuayuan.com

电话: 400-888-0258 800-810-0359