

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.12.012

## 临床研究

## 醒脑开窍针法对非痴呆性血管认知障碍的影响

张任<sup>\*</sup>, 荣兵, 李建, 李欣同

(天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193)

**摘要** 目的 观察醒脑开窍针法治疗非痴呆性血管认知障碍 (VCIND) 的疗效并探讨其可能的作用机制。方法 82 例 VCIND 患者基于 Zelen's 设计分为针刺组 46 例和西药组 36 例, 两组患者均给予口服拜阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀钙片作为基础治疗; 西药组加用口服盐酸多奈哌齐片 5 mg, 每日 1 次; 针刺组加用醒脑开窍针法治疗, 每日 2 次, 每周 6 天, 两组均治疗 8 周。治疗前及治疗 4、8 周后评价两组患者蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、日常生活能力量表 (ADL) 评分结果, 并观察血清降钙素基因相关肽 (CGRP)、淀粉蛋白前  $\beta$  位分解酶 1 (BACE1) 及其 mRNA 水平。治疗 4、8 周后评价临床疗效。结果 针刺组治疗 4、8 周后总有效率分别为 64.86% (24/37)、89.19% (33/37), 均高于西药组的 54.84% (17/31)、80.65% (25/31) ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗 4、8 周后 MoCA、ADL 评分均较治疗前显著改善, 且针刺组优于西药组 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗 4、8 周后血清 CGRP 及其 mRNA 均升高, BACE1 及其 mRNA 均降低, 且针刺组治疗 4、8 周改善均优于西药组 ( $P < 0.05$ )。结论 醒脑开窍针法可显著改善 VCIND 患者临床症状, 其机制可能涉及调节神经中枢血管舒张因子 CGRP 和神经元损害蛋白标志物 BACE1 表达。

**关键词** 非痴呆性血管认知障碍; 醒脑开窍针法; 认知能力; 血清降钙素基因相关肽; 淀粉蛋白前  $\beta$  位分解酶 1

醒脑开窍针法由石学敏院士开创, 临床应用于卒中、痴呆等多种神经内科疾病均起到较好疗效<sup>[1-4]</sup>。非痴呆性血管认知障碍 (vascular cognitive impairment of no dementia, VCIND) 是由脑部血管损伤或狭窄引起的一种后天认知功能损害, 临床常表现为认知功能减弱、记忆力下降、执行能力降低等, 但尚未达到痴呆标准<sup>[5]</sup>。VCIND 被认为是血管性痴呆早期阶段, 此阶段积极治疗, 可能会改善一些患者认知障碍甚至促进其恢复正常认知状态<sup>[6]</sup>。已有研究显示, 醒脑开窍针法对缺血引起的痴呆有明确疗效, 可显著改善患者心理功能、社会功能、躯体功能及生活状态<sup>[7]</sup>, 但其对于 VCIND 的临床疗效尚未见报道。本研究通过观察醒脑开窍针法对 VCIND 的生活能力、认知能力的影响以评价其治疗 VCIND 的临床效果, 并通过观察患者血清降钙素基因相关肽 (CGRP)、淀粉蛋白前  $\beta$  位分解酶 1 (BACE1) 的含量变化以揭示可能的作用机理, 报告如下。

## 1 临床资料

## 1.1 诊断标准

VCIND 西医诊断标准参照《美国精神障碍诊断和统计手册 (第五版)》<sup>[8]</sup> 拟定: 1) 半年内有短暂脑缺血发作; 2) 有脑血管病相关危险因素, 如吸烟、血脂异常、糖尿病、高血压病等; 3) 记忆力无损害或轻度损害; 4) 经头 CT 或核磁检查有脑缺血改变; 5) 日常生活能力正常, 但未达到痴呆的诊断标准。

## 1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准; 2) 年龄  $> 40$  岁; 3) 1 个月内未进行 VCIND 相关治疗; 4) 均签署知情同意书。

## 1.3 排除标准

1) 合并心肌梗死、房颤、主动脉夹层或 NYHA 心功能分级<sup>[9]</sup> III 级或 IV 级患者; 2) 合并肿

基金项目: 天津市教育委员会科学技术研究项目 (TJJ160623)

\* 通讯作者: xygjzz@sina.com

瘤及血液系统疾病患者; 3) 合并代谢性疾病患者; 4) 丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶、血肌酐、尿素氮超出正常值上限者; 5) 合并严重抑郁、焦虑者, Beck 抑郁评分<sup>[14]</sup> > 25 分, SAS 焦虑评分<sup>[11]</sup> > 70 分; 6) 改良 RANKIN 量表(modified rankin scale) 评分<sup>[12]</sup> > 4 分或有明显失语和构音障碍患者; 7) 正在参加其他临床试验者。

#### 1.4 剔除标准

1) 不符合纳入标准而被误纳入者; 2) 随机化后未使用过试验药物者; 3) 无任何试验记录者; 4) 试验期间使用了方案禁止且影响疗效判断的药物者; 5) 连续 3 次以上中断针刺治疗者。

#### 1.5 一般资料

纳入天津中医药大学第一附属医院 2017 年 4 月至 2018 年 6 月收治的 VCIND 患者 82 例。本研究基于 Zelen's 设计即随机兼顾患者需求<sup>[13]</sup>, 首先采用随机数字表法将患者分为针刺组 41 例和西药组 41 例, 在治疗开始前根据患者的强烈要求进行调组, 故而最终针刺组 46 例, 西药组 36 例。针刺组因中断治疗剔除 9 例, 最终纳入分析 37 例; 西药组因增用其他治疗药物及接受其他相关治疗剔除 5 例, 最终纳入分析 31 例。针刺组中男 16 例, 女 21 例, 年龄 48 ~ 67 岁, 平均年龄 (58.63 ± 8.24) 岁, 病程 6 个月 ~ 2 年, 平均病程 (1.42 ± 0.37) 年; 西药组中男 13 例, 女 18 例, 年龄 49 ~ 65 岁, 平均年龄 (58.11 ± 8.73) 岁, 病程 6 个月 ~ 2 年, 平均病程 (1.36 ± 0.35) 年。两组患者一般情况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

两组患者均参照《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防治疗指南 2014》<sup>[14]</sup> 给予基础治疗, 拜阿司匹林肠溶片 (德国拜耳药业, 批号 BJ20423) 100 mg、阿托伐他汀钙片 (辉瑞药业有限公司, 批号 140110R) 20 mg, 均每日 1 次口服。

西药组再给予盐酸多奈哌齐片 (贵州圣济堂制药有限公司, 批号 B17202069407), 5 mg 口服, 每日 1 次。

针刺组在基础治疗上给予醒脑开窍针法治疗, 取水沟、内关 (双侧)、三阴交 (双侧)、四神聪、悬钟 (双侧) 及太溪 (双侧)。针刺操作: 局部消毒后, 采用一次性毫针 (苏州医疗用品厂有限公司, 规格 0.35 mm × 40 mm, 批号 59400367812) 进

行针刺治疗。水沟向鼻中隔方向斜刺 5 ~ 10 mm, 用重雀啄手法至眼球湿润或流泪为度; 内关直刺 10 ~ 15 mm, 留针 10 min; 三阴交, 采用提插补法, 以患侧下肢抽动 3 次为度, 留针 20 min。每日治疗 2 次 (9:00 及 15:00), 每周 6 天。

两组均治疗 8 周。研究期间禁止所有患者使用其他益智活血类中药制剂。

### 2.2 观察指标与方法

2.2.1 认知功能和生活能力 于治疗前及治疗 4、8 周后采用蒙特利尔认知评估量表<sup>[15]</sup> (Montreal cognitive assessment, MoCA) 及日常生活能力量表<sup>[16]</sup> (activities of daily living scale, ADL) 评分。

2.2.2 血清 CGRP、BACE1 水平 于治疗前及治疗 4、8 周后清晨采静脉血 5 ml 置于促凝管中, 静置 30 min 后在 2000 r/min, 离心半径 13.5 cm, 离心 10 min, 采用酶联免疫法 (ELISA) 检测各组患者血清中 CGRP、BACE1 含量, 严格按照说明书操作。CGRP 试剂盒购自上海樊克生物有限公司, 货号 FK-MB12294; VILIP-1 试剂盒购自上海武昊生物有限公司, 货号 E96677Hu。

2.2.3 血清 CGRP、BACE1 mRNA 引物由天津中医药大学基础医学院合成, 引物设计参考 16sRND 基因文库。引物序列 CGRP: F: 5'-GAGC-CTGTGACACTGCCACC-3', R: 5'-GGTGGCTGAC-CGGGCCTAGAT-3', 扩增片段长度: 435 bp; BACE1: F: 5'-AGACGCTCAACATCCTGGTG-3', R: 5'-CCTGGGTGTAGGGCACATAC-3', 扩增片段长度: 146 bp;  $\beta$ -actin: F: 5'-CTACAATGAGCT-GCGTGTGG-3', R: 5'-CGGTGAGGACTTCATGAGG-3', 扩增片段长度: 527 bp。应用 FTC3000 型实时荧光定量聚合酶链式反应 (Real-time PCR) 仪 (美国 Funglyn Biotech 公司) 按照 RNA 试剂盒说明完成血清总 RNA 的提取, 并采用紫外分光光度计测定其浓度及纯度; 建立反转录体系, 将 cDNA 模板 11  $\mu$ l、上下游引物 10  $\mu$ mol/L 各 0.5  $\mu$ l 加入赛博绿 PCR 反应液中 (10  $\mu$ l) 进行 PCR 循环, 反应结束后经 95 $^{\circ}$ C (10 min), 60 $^{\circ}$ C (25 s), 72 $^{\circ}$ C (40 s), 4 $^{\circ}$ C (5 min) 温度阶梯, 循环 40 次后每个基因样品行 3 个孔平行试验, 实验中扩增曲线无拐点, 无折线, 溶解曲线无多峰, 结果采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法分析数据。

2.2.4 安全性 记录患者用药情况、不良反应等, 若研究过程中出现严重不良反应, 则随时终止研究。

表 1 两组非痴呆性血管认知障碍患者治疗 4、8 周临床疗效比较 例 (%)

| 组别  | 时间     | 例数 | 显效        | 有效        | 进步         | 无效         | 总有效        |
|-----|--------|----|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| 针刺组 | 治疗 4 周 | 37 | 5 (13.51) | 5 (13.51) | 14 (37.84) | 13 (35.14) | 24 (64.86) |
|     | 治疗 8 周 | 37 | 6 (16.22) | 8 (21.62) | 19 (51.35) | 4 (10.81)  | 33 (89.19) |
| 西药组 | 治疗 4 周 | 31 | 3 (9.68)  | 4 (12.90) | 10 (32.36) | 14 (45.16) | 17 (54.84) |
|     | 治疗 8 周 | 31 | 4 (12.91) | 8 (25.81) | 13 (41.94) | 6 (19.34)  | 25 (80.65) |

### 2.3 疗效判定标准

参照文献 [5] 制定: 1) 显效: MoCA 评分提高  $\geq 5$  分, ADL 评分提高  $\geq 7$  分; 2) 有效: 3 分  $\leq$  MoCA 评分提高  $\leq 4$  分, 3 分  $\leq$  ADL 评分提高  $\leq 6$  分; 3) 进步: 0 分  $<$  MoCA 评分提高  $\leq 2$  分, 0 分  $<$  ADL 评分提高  $\leq 2$  分; 4) 无效: 治疗前后 MoCA、ADL 评分未提高或降低。总有效 = 显效 + 有效 + 进步。

### 2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行处理。计量资料数据以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 数据服从正态分布采用独立样本  $t$  检验, 数据不服从正态分布采用 Mann-Whitney 秩和检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 两组患者治疗 8 周总有效率显著高于 4 周 ( $P < 0.05$ ); 针刺组治疗 4、8 周总有效率均显著高于西药组 ( $P < 0.05$ )。

### 3.2 两组患者治疗前后 MoCA、ADL 评分比较

表 2 示, 与治疗前比较, 两组治疗 4、8 周后 MoCA 及 ADL 评分均有所提高 ( $P < 0.05$ ), 且针刺组治疗 4、8 周后较西药组改善更为显著 ( $P < 0.05$ )。

表 2 两组非痴呆性血管认知障碍患者治疗前后 MoCA、ADL 评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 分组  | 时间     | 例数 | MoCA                                | ADL                                 |
|-----|--------|----|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 针刺组 | 治疗前    | 37 | 20.68 $\pm$ 2.54                    | 76.95 $\pm$ 6.28                    |
|     | 治疗 4 周 | 37 | 24.66 $\pm$ 2.87 * $\blacktriangle$ | 80.67 $\pm$ 7.13 * $\blacktriangle$ |
|     | 治疗 8 周 | 37 | 27.37 $\pm$ 3.31 * $\blacktriangle$ | 83.83 $\pm$ 7.44 * $\blacktriangle$ |
| 西药组 | 治疗前    | 31 | 20.71 $\pm$ 2.05                    | 76.78 $\pm$ 7.11                    |
|     | 治疗 4 周 | 31 | 22.59 $\pm$ 2.42 *                  | 78.25 $\pm$ 4.15 *                  |
|     | 治疗 8 周 | 31 | 24.21 $\pm$ 3.61 *                  | 80.33 $\pm$ 5.58 *                  |

注: MoCA, 蒙特利尔认知评估量表; ADL, 日常生活能力量表; 与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与西药组同时间比较,  $\blacktriangle P < 0.05$

### 3.3 两组患者治疗前后血清 BACE1、CGRP 水平比较

表 3 示, 与治疗前比较, 两组患者治疗 4、8

周后, 血清 CGRP 较治疗前升高, BACE1 降低, 且针刺组改善优于西药组 ( $P < 0.05$ )。

表 3 两组非痴呆性血管认知障碍患者治疗前后血清中 BACE1 及 CGRP 水平比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间     | 例数 | BACE1                                 | CGRP                                  |
|-----|--------|----|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 针刺组 | 治疗前    | 37 | 192.57 $\pm$ 32.08                    | 114.53 $\pm$ 15.71                    |
|     | 治疗 4 周 | 37 | 171.76 $\pm$ 26.91 * $\blacktriangle$ | 133.59 $\pm$ 17.36 * $\blacktriangle$ |
|     | 治疗 8 周 | 37 | 158.74 $\pm$ 8.97 * $\blacktriangle$  | 147.61 $\pm$ 14.86 * $\blacktriangle$ |
| 西药组 | 治疗前    | 31 | 191.88 $\pm$ 12.40                    | 113.85 $\pm$ 11.63                    |
|     | 治疗 4 周 | 31 | 185.75 $\pm$ 10.88 *                  | 122.73 $\pm$ 12.43 *                  |
|     | 治疗 8 周 | 31 | 179.67 $\pm$ 23.86 *                  | 128.01 $\pm$ 15.41 *                  |

注: BACE1, 淀粉蛋白前  $\beta$  位分解酶 1; CGRP, 降钙素基因相关肽; 与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与西药组同时间比较,  $\blacktriangle P < 0.05$

### 3.4 两组患者治疗前后血清 BACE1、CGRP mRNA 水平比较

表 4 示, 与治疗前相比, 两组患者治疗 4、8 周后, 血清 CGRP mRNA 升高, BACE1 mRNA 降低, 且针刺组改善优于西药组 ( $P < 0.05$ )。

表 4 两组非痴呆性血管认知障碍患者治疗前后血清中 BACE1 及 CGRP mRNA 水平比较 ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间     | 例数 | BACE1 mRNA                         | CGRP mRNA                          |
|-----|--------|----|------------------------------------|------------------------------------|
| 针刺组 | 治疗前    | 37 | 8.31 $\pm$ 1.85                    | 3.29 $\pm$ 0.57                    |
|     | 治疗 4 周 | 37 | 5.19 $\pm$ 0.82 * $\blacktriangle$ | 5.63 $\pm$ 0.84 * $\blacktriangle$ |
|     | 治疗 8 周 | 37 | 2.63 $\pm$ 0.46 * $\blacktriangle$ | 7.87 $\pm$ 0.61 * $\blacktriangle$ |
| 西药组 | 治疗前    | 31 | 8.49 $\pm$ 1.48                    | 3.41 $\pm$ 0.45                    |
|     | 治疗 4 周 | 31 | 6.88 $\pm$ 1.27 *                  | 4.29 $\pm$ 0.62 *                  |
|     | 治疗 8 周 | 31 | 4.27 $\pm$ 0.48 *                  | 5.04 $\pm$ 0.21 *                  |

注: BACE1, 淀粉蛋白前  $\beta$  位分解酶 1; CGRP, 降钙素基因相关肽; 与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与西药组同时间比较,  $\blacktriangle P < 0.05$

### 3.5 安全性结果

针刺组 1 例出现胸闷、心慌等晕针症状, 处理后继续治疗。其余患者治疗后均未出现不适。

## 4 讨论

VCIND 在老年人中极为常见, 但常被认为是年龄因素导致的退行性病变而被忽视。在一项加拿大的社区调查中发现, 65 ~ 84 岁的老年人 VCIND 患病率高达 46% [7]。VCIND 是血管性痴呆的早期阶段, 错过最佳治疗时机可能进展为痴呆 [8]。中

医学无 VCIND 对应疾病名称记载, 但根据其临床症状可将其归属为“健忘”“文痴”“呆病”范畴。清代林佩琴在《类证治裁·卷四》中提出:“夫人之神, 宅于心, 心之精, 依于肾, ……而脑为元神之府, ……精髓之海, 实记性所凭也”<sup>[9]</sup>, 提示认知障碍可能为肾精不足、髓海不充所致。

醒脑开窍针法由石学敏院士 1972 年开创<sup>[20]</sup>, 方中以水沟、内关、三阴交为主穴, 水沟穴为足阳明与督脉交汇之穴, 可入巅顶, 通行一身之阳; 内关穴为心包经与阴维脉相通之穴, 养心藏神; 三阴交为肝、脾、肾三经交汇, 具有健脾益气、补益肝肾之功, 以三穴为主, 可沟通心肾、益精填髓、通行正气、上清头目。在本研究中四神聪、悬钟及太溪穴为辅穴, 四神聪为巅顶奇穴, 主治失眠、健忘; 太溪穴为肾经原穴, 补益肾原, 化精化气; 悬钟穴为周身髓会之穴, 可通经活络、强健筋骨, 并可改善脑血管舒张功能<sup>[21]</sup>。

本研究采用 Zelen's 分组设计, 即随机对照试验结合患者意愿进行分组。此设计方法的优点在于考虑到实际操作中患者本人的意愿, 可获得更好的依从性, 并且更符合临床实际情况<sup>[3]</sup>。本研究结果证实, 醒脑开窍针法可有效改善 VCIND 患者临床症状, 提高记忆能力与认知能力, 在治疗 4 周即可见效, 治疗 8 周疗效更佳, 且优于对照西药。

本研究同时监测了血清中神经中枢血管舒张因子 CGRP 和神经元损害蛋白标志物 BACE1。CGRP 主要来源于神经末梢的释放, 正常情况下在人体内浓度很低, 其可降低神经元对缺氧的易感性, 并防止神经细胞发生钙超载造成细胞凋亡<sup>[22]</sup>。BACE1 在人体内所有的组织中均有表达, 但脑组织表达最高, 血管性认知障碍患者血清中 BACE1 含量升高, 且在早期认知障碍即可发生变化<sup>[23]</sup>。当神经元细胞发生缺氧时, 低氧诱导因子-1 $\alpha$  可增强与 BACE1 mRNA 的结合, 提高 BACE1 蛋白表达水平, 而 BACE1 水平增高会导致更多的脑损害物质  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积, 形成恶性循环<sup>[24]</sup>。研究证实, 针刺使脑卒中患者外周血中血管内皮素含量下降, 并可升高 CGRP 含量, 改善患者血管舒缩功能, 从而起到增加缺血半暗带供血的作用<sup>[25]</sup>, 提示针刺治疗与常规西药均具有扩张脑血管、增加神经元供血、改善神经细胞代谢的作用。本研究发现, 经醒脑开窍针法及盐酸多奈哌齐片治疗的 VCIND 患者外周血中 CGRP 蛋白及 mRNA 升高, BACE1 蛋白及 mRNA 降低, 基因表达与转录翻译水平呈一致性, 且针刺组改善 CGRP 及 BACE1 表达优于西药组。

针刺治疗 4 周后血清 CGRP、BACE1 蛋白及其 mRNA 改善趋势即优于西药治疗, 这与患者临床症状改善时间一致, 故 CGRP、BACE1 可能是醒脑开窍针法见效更快的分子机制。

本研究样本量较小, 且未对不同性别、年龄患者进行分层研究, 未进行多中心病例采集。另外, 本研究每 4 周进行 1 次数据采集, 未能及时了解患者病情变化, 并且未对治疗后复发率进行统计。以上问题有待于今后进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 张辽. 醒脑开窍针法配合康复训练治疗脑梗塞后认知功能障碍的疗效观察 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(2): 196-197.
- [2] 刘建峰. 醒脑开窍针刺法治疗中风病的临床效果 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(17): 67-68.
- [3] 路明, 罗苓芝, 蒙璐. 醒脑开窍针法结合头皮针电刺激治疗卒中后丘脑痛 40 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2018, 59(10): 861-865.
- [4] 李雅洁, 田浩, 安丽, 等. 醒脑开窍针刺法治疗丘脑痛: 随机对照研究 [J]. 中国针灸, 2017, 37(1): 14-18.
- [5] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会, 脑卒中防治系列指南规范编审委员会. 2016 中国血管性认知障碍诊疗指南 [J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(1): 3-6.
- [6] GOLDMAN L, HASHIMOTO B, COOK EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale [J]. Circulation, 1981, 64(6): 1227-1234.
- [7] 韩颖, 齐惠, 崔鹏, 等. 不同疗法对非痴呆性血管性认知障碍疗效观察 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2012, 32(10): 1405-1410.
- [8] 王海涛, 方丽丽, 谭占国, 等. 醒脑开窍针联合通脑汤治疗脑梗死后血管性痴呆临床研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(2): 1-3.
- [9] BOVIN MJ, MARX BP, WEATHERS FW, et al. Psychometric properties of the PTSD checklist for diagnostic and statistical manual of mental disorders-fifth edition (PCL-5) in veterans [J]. Psychol Assess, 2016, 28(11): 1379-1391.
- [10] BUTTON KS, KOUNALI D, THOMAS L, et al. Minimal clinically important difference on the Beck Depression Inventory-II according to the patient's perspective [J]. Psychol Med, 2015, 45(15): 3269-3279.
- [11] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册 [M]. 增订版. 北京: 中国心理卫生出版社, 1999: 235.
- [12] DEWILDE S, ANNEMANS L, PEETERS A, et al. Modified Rankin scale as a determinant of direct medical costs after stroke [J]. Int J Stroke, 2017, 12(4): 392-400.
- [13] MATTS J, MCHUGH R. Randomization and efficiency in

- Zelen's single-consent design [J]. Biometrics, 1987, 43(4): 885-894.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.
- [5] OJEDA N, DEL PINO R, IBARRETXE-BILBAO N, et al. Montreal Cognitive Assessment Test: normalization and standardization for spanish population [J]. Rev Neurol, 2016, 63(11): 488-496.
- [6] NAMDARI S, YAQNIK G, EBAUGH DD, et al. Defining functional shoulder range of motion for activities of daily living [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2012, 21(9): 1177-1183.
- [7] DEVINE ME, FONSECA JA, WALKER Z. Do cerebral white matter lesions influence the rate of progression from mild cognitive impairment to dementia [J]. Int Psychogeriatrics, 2013, 25(1): 120-127.
- [8] VASQUEZ BP, ZAKZANIS KK. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis [J]. J Neuropsychol, 2015, 9(1): 109-136.
- [9] 林佩琴. 类证治裁 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 179.
- [10] 石学敏, 张大千, 张杰, 等. “醒脑开窍”针刺治疗缺血性脑血管病的脑血流观察 [J]. 天津医药, 1978(8): 361-363.
- [11] 陈文, 顾红卫, 刘兴勤, 等. 针刺足三里、悬钟穴对缺血性脑卒中神经功能的影响及其临床意义 [J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(12): 1110-1111.
- [12] RUSSO AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2015, 55(10): 532-533.
- [13] COIMBRA JRM, MARGUES DFF, BAQTISTA SJ, et al. Highlights in BACE1 inhibitors for alzheimer's disease treatment [J]. Front Chem, 2018, 24(6): 178-187.
- [14] ZHANG X, ZHOU K, WANG R, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and beta-amyloid generation [J]. J Biol Chem, 2007, 282(15): 10873-10880.
- [15] 潘丽佳, 赵雪, 郭义. CGRP 与针刺效应相关性的研究进展 [J]. 上海针灸杂志, 2016, 35(1): 117-120.

# Effect of *Xingnao Kaiqiao Acupuncture* (醒脑开窍针法) on Vascular Cognitive Impairment of No-dementia

ZHANG Ren, RONG Bing, LI Jian, LI Xintong

(The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 200193)

**ABSTRACT Objective** To observe the therapeutic effects of *Xingnao Kaiqiao Acupuncture* (醒脑开窍针法) on vascular cognitive impairment of no-dementia (VCIND) patients and its possible action mechanism. **Methods** A total of 82 patients with VCIND were randomly divided into acupuncture group of 46 cases and western medicine group of 36 cases based on Zelen's design. Both groups were treated with oral aspirin enteric-coated tablets and atorvastatin calcium tablets as basic treatment. In the western medicine group, donepezil hydrochloride tablets 5 mg were given orally on the basic treatment, once a day, while in the acupuncture group, *Xingnao Kaiqiao Acupuncture* was given on the basic treatment, twice a day, for 6 days in a week. Both groups were treated for 8 weeks. The scores of Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA scale), Activity of Daily Life Scale (ADL) before and after 4 and 8 weeks of treatment were evaluated. The serum calcitonin gene related peptide (CGRP),  $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) and their mRNA levels were observed. Clinical efficacy was evaluated after 4 and 8 weeks of treatment. **Results** After 4 and 8 weeks of treatment, the total effective rates of the acupuncture group were 64.86% (24/37) and 89.19% (33/37) respectively, which were higher than those of the western medicine group 54.84% (17/31) and 80.65% (25/31) ( $P < 0.05$ ). After 4 and 8 weeks of treatment, MoCA and ADL scores of 2 groups were significantly improved than those before treatment, and the acupuncture group was superior to the western medicine group ( $P < 0.05$ ). After 4 and 8 weeks of treatment, serum CGRP and its mRNA of both groups were increased, and BACE1 and its mRNA were decreased. The improvement of the acupuncture group was better than the western medicine group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** *Xingnao Kaiqiao Acupuncture* can obviously improve the clinical symptoms of VCIND patients, and its mechanism may be related to the regulation of neuronal vasodilator CGRP and neuronal damage protein marker BACE1 expression.

**Keywords** no-dementia vascular cognitive impairment; *Xingnao Kaiqiao Acupuncture* (醒脑开窍针法); cognitive ability; serum calcitonin gene-related peptide; amyloid precursor protein cleaving enzyme

(收稿日期: 2018-11-15; 修回日期: 2019-04-08)

编辑: 焦爽