

参芎补肾胶囊对轻度血管性痴呆患者的疗效及对脑神经递质的影响

郭明冬¹ 周文泉¹ 李贻奎¹ 安玉凤² 荆志伟³ 罗增刚^{3*}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场路 1 号, 100091;

2. 北京市海淀区西三旗社区卫生服务中心; 3. 中国中医科学院)

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学研究专项课题(02-03LP50)

* 通讯作者: luozenggang@sina.com, (010)62873947

[摘要] 目的 观察参芎补肾胶囊治疗血管性痴呆(VD)的临床疗效,并探讨其部分作用机制。方法 将符合研究要求的 66 例轻度 VD 患者随机分为治疗组 47 例与对照组 19 例,治疗组给予参芎补肾胶囊口服;对照组给予吡拉西坦片(经重新包装为胶囊)口服。两组疗程均为 2 个月。观察治疗前后两组患者认知能力、日常生活能力、中医证候积分和脑神经递质的变化。结果 治疗组认知能力总有效率 74.46%,对照组总有效率 68.42%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗后日常生活能力及中医证候积分均较治疗前明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),并且中医证候积分改善优于对照组($P<0.05$)。治疗组治疗后患者全脑乙酰胆碱、多巴胺和去甲肾上腺素有明显改善作用($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且对乙酰胆碱和去甲肾上腺素的改善作用明显优于对照组($P<0.05$)。结论 参芎补肾胶囊对轻度血管性痴呆患者疗效肯定,其部分作用机制可能与改善患者脑内神经递质水平有关。

[关键词] 参芎补肾胶囊;血管性痴呆;认知能力;脑神经递质

Therapeutic Effect of Shenxiong Bushen Capsule and Its Influence on the Brain Neurotransmitter of Patients with Mild Vascular Dementia

GUO Mingdong¹, ZHOU Wenquan¹, LI Yikui¹, AN Yufeng², JING Zhiwei³, LUO Zenggang³

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091; 2. Xisanqi Community Health Service Center, Haidian District, Beijing; 3. China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of Shenxiong Bushen Capsule [Capsule with Dangshen (*Radix Codonopsis Pilosulae*) and Chuanxiong (*Rhizoma Ligustici Chuanxiong*) in it for reinforcing the kidney] on the mild vascular dementia (VD) to study its functional mechanism. **Methods** In this random-controlled, double-blind, test 66 mild VD cases were randomized into treatment group, with 47 cases in it, and control group, with 19 cases in it. The treatment group was treated with Shenxiong Bushen Capsule, while the control group was given Piracetam (capsule shaped). The course of treatment was of 2 months. The cognitive ability, activities of daily living, scores of TCM symptoms, and brain neurotransmitter of the patients were observed and analyzed to evaluate the therapeutic effect. **Results** The total effective rate of cognitive ability of the treatment group was 74.46% and that of the control group was 68.42%, the difference was not significant ($P>0.05$). In the treatment group, activities of daily living and scores of TCM syndromes were significantly improved after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the improvement of scores of TCM syndromes was superior to the control group ($P<0.05$). Shenxiong Bushen Capsule could significantly improve acetylcholine, dopamine, and noradrenaline of the whole brain ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the treatment group was superior to the control group in the improvement of acetylcholine and noradrenaline ($P<0.05$). **Conclusion** Shenxiong Bushen Capsule is effective for the mild VD and its mechanism is possibly related with the improvement of brain neurotransmitter.

Keywords Shenxiong Bushen Capsule [Capsule with Dangshen (*Radix Codonopsis Pilosulae*) and Chuanxiong (*Rhizoma Ligustici Chuanxiong*) in it for reinforcing the kidney]; vascular dementia (VD); a random and controlled trial; cognitive ability; brain neurotransmitter; TCM therapy

近年来,血管性痴呆(vascular dementia, VD)的发病率呈明显上升趋势,已成为人类衰老过程中的常见难治性疾病,积极开展对本病的研究具有重要的现实意义。本研究在观察中药复方参芎补肾胶囊临床疗效的基础上,尝试采用超慢涨落分析技术

(SET)观察参芎补肾胶囊对轻度 VD 患者脑神经递质的影响。

1 临床资料

1.1 纳入标准

符合美国精神病学学会修订的《精神障碍的诊断

与统计手册》(DSM-IV)^[1]中“可能”VD诊断标准的轻度患者;年龄50~80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;根据《临床痴呆评定量表》评定为轻度痴呆;修订 Folstein 简易精神状态检查(MMSE)评分 >10 分且 ≤ 23 分,并根据文化程度进行调整(小学程度 ≤ 20 ,中学程度 ≤ 22 ,大学程度 ≤ 23);Hachinski 缺血量表积分 ≥ 7 分;有一定文化程度,既往能阅读简单文字,中医辨证为肾亏气虚血瘀证者。

1.2 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;近期应用其他治疗痴呆的中西药物者。

1.3 一般资料

选取2006年5月至2007年3月中国中医科学院西苑医院老年科门诊、住院及部分社区轻度VD患者70例,采用SAS9.0统计软件包将治疗组与对照组按5:2的比例用随机化方法产生随机编码,根据此随机数由与本试验无关的人员对药品进行编码并保存随机表,临床研究时按分配的药品编号和病例入选次序依次使用。其中治疗组50例,男32例,女18例;对照组20例,男14例,女6例。剔除资料不全、未按规定服药等4例,符合研究要求的共66例。其中治疗组47例,对照组19例,两组患者在性别、年龄、脑血管病程、痴呆病程、受教育程度、常见合并病等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

参芎补肾胶囊[由(制)何首乌30g、党参30g、川芎15g等组成]由中国中医科学院西苑医院药厂提供,每粒0.35g(相当于生药1.4g,批号:20060116);吡拉西坦片由北京紫竹药业有限公司提供(批号:20061006),每片含0.4g,经中国中医科学院西苑医院药厂添加辅料重新制作包装为胶囊,外观、大小、形状与参芎补肾胶囊完全相同。对照组采用西医常规治疗,不服中药,治疗组加服参芎补肾胶囊,每次5粒,每天3次口服。两组均用药2个月。两组在治疗期间,除伴有高血压、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,其他药物一概停用。

2.2 观察指标

以MMSE积分^[1]评定认知能力及智能障碍改

善状况。依据其治疗前后的积分值变化判定其疗效,疗效判定方法及标准依据《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》^[2]。

日常生活能力评定采用《日常生活能力(ADL)量表》^[1],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。

中医证候积分评定参照文献^[2]评定两组患者治疗前后中医证候积分。

脑内神经递质测定采用北京太阳电子科技有限公司生产的QDBS2032定量数字脑电图仪及SUPERET(SET)脑电分析软件进行脑电超慢涨落分析测定。主要测定乙酰胆碱及单胺类神经递质抑制素(INH)、兴奋性递质(EXC)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、乙酰胆碱(Ach)等,治疗前后各检测1次。

2.3 统计学方法

采用SPSS 11.5统计分析软件处理,计数资料采用卡方检验,计量资料数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,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 两组认知能力疗效比较

治疗组47例,显效10例,有效35例,无效12例,总有效率74.46%;对照组19例,显效3例,有效10例,无效6例,总有效率68.42%;两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 两组治疗前后MMSE积分比较

表1示,治疗组治疗后计算及总积分均较对照组明显改善($P<0.05$),两组定向、识记、回忆、与语言积分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组除语言积分外,其它各项及总积分均较治疗前明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),对照组定向积分和总积分较治疗前改善明显($P<0.05$),其他各项积分与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 两组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积分较对照组改善明显($P<0.05$),两组ADL、IADL积分统计差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组ADL、IADL积分较治疗前改善明显($P<0.05$),治疗组PSMS积分及对照组ADL、IADL、PSMS积分与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

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

组别	时间	例数	定向	识记	计算	回忆	语言	总积分
治疗组	治疗前	47	7.83±2.15	2.79±0.51	1.60±0.95	0.72±0.83	7.38±1.55	20.28±1.84
	治疗后	47	8.43±2.32**	2.98±0.14*	1.85±0.90*	1.09±0.5**	7.55±1.59*	21.81±1.99**△
对照组	治疗前	19	7.63±1.80	2.63±0.59	1.47±0.77	0.95±1.08	7.21±1.03	19.79±1.78
	治疗后	19	8.32±1.70*	2.90±0.32	1.37±0.49	0.84±0.83	7.32±1.10	20.53±1.12*

注:本组与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

表 2 两组 VD 患者治疗前后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	证候积分
治疗组	治疗前	47	26.30±7.77	16.26±3.98	10.02±4.95	20.04±6.27
	治疗后	47	24.60±6.05*	15.49±3.99*	8.89±3.09*	14.26±5.55**△
对照组	治疗前	19	26.47±6.35	15.00±3.59	11.52±4.44	19.95±3.85
	治疗后	19	26.21±3.36	14.95±3.57	11.26±3.93	17.05±3.66*

注:本组与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

表 3 两组 VD 患者治疗前后全脑神经递质(SET 值)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	INH	5-HT	Ach	DA	NE	EXC
治疗组	治疗前	47	13.77±10.57	-9.87±9.12	3.48±2.96	10.43±9.76	-4.82±3.89	1.62±1.42
	治疗后	47	13.15±6.34	-11.71±8.57	6.27±5.72*△	15.11±4.32**	-8.90±4.67*△	5.56±3.24*
对照组	治疗前	19	12.13±11.26	-10.08±8.70	2.93±2.34	11.87±10.56	-5.75±3.65	2.46±2.07
	治疗后	19	11.57±4.73	-11.68±6.87	3.14±3.15	11.96±6.82	-6.26±3.83	3.78±3.87

注:本组与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

两组治疗后中医证候积分均较治疗前明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗组治疗后中医证候积分明显优于对照组($P<0.05$)。

3.4 全脑神经递质(SET 值)变化情况比较

表 3 示,治疗组治疗后 Ach 和 NE 较对照组明显改善($P<0.05$);治疗组治疗后 Ach、DA、NE、EXC 较治疗前明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而 INH、5-HT 与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),对照组治疗后各类递质与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

肾亏气虚血瘀是 VD 的基本病机之一^[3]。据此以补肾益气活血法作为该病的主要治法,我们在以往研究的基础上,创制了中药复方参芎补肾胶囊治疗该病。该方主要由(制)何首乌、党参、川芎等组成,具有填精补肾、益气增智、活血通络之效。方中何首乌补肝肾而不腻、性平和而不偏,又兼有补肾益智增强记忆力与抗动脉硬化等多重作用,与 VD 的基本病机较为契合,故用为方中主药。

现代药理研究表明,何首乌主要成分二苯乙烯苷具有降血脂、益智、抗衰老等作用^[4],其可促进 Ach 合成,减少 Ach 分解,调整中枢单胺类神经递质的合成,通过影响中枢胆碱能神经系统和单胺类

神经递质的功能而发挥抗痴呆作用^[5]。川芎为“血中气药,活血兼行气,可引诸药上达颠顶,旁通四肢,能通过血脑屏障,有利于治疗中枢神经系统及脑血管病”^[6]。其主要成分川芎嗪能明显改善痴呆模型小鼠的学习记忆能力^[7]。党参是补气养血要药,其对缺血再灌注损伤后神经细胞的坏死和凋亡过程均具有抑制作用^[8]。党参总碱能够拮抗东莨菪碱所致的痴呆模型大鼠脑内 Ach 浓度的下降以及胆碱乙酰转移酶、胆碱乙酰基转移酶活性的降低。诸药相合,共奏补肾益气活血、健脑益智抗呆之效。前期实验研究显示,该药具有促进小鼠脑微血管内皮细胞脑缺氧复氧模型缺氧复氧后内皮细胞释放一氧化氮、减少释放内皮素的作用,并具有促进血管内皮生长因子表达,保护脑神经的作用^[9]。

本研究结果显示,参芎补肾胶囊对 VD 患者的中医证候积分、认知能力、日常生活能力和神经递质均有改善作用。神经递质的变化在诸多脑病的诊断与疗效评价中具有重要地位,但因脑脊液检测的有创性和血液检测的不确定性,使其临床检测应用受到很大限制。脑电超慢涨落分析(ET)技术是近年来不断完善和推广的由我国首创的先进技术,SET 是原 ET(脑电超慢涨落)技术的高级发展阶

(下转第 132 页)

- [6]Breklemans WA, Poort HW, Slooff TJ. A new method to analyse the mechanical behaviour of skeletal parts[J]. Acta Orthop Scand, 1972, 43(5): 301—317.
- [7]Teo EC. Finite element stress analysis of a cadaver second cervical vertebra[J]. Med Biol Eng Comput, 1994, 32(2): 236—238.
- [8]Bogduk NT, Twonmey LT. Nerves of the lumbar spine. In: Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum [M]. Melbourne: Churchill Livingstone, 1991: 107—120.
- [9]Roberts S, Eisenstein SM, Menage J, et al. Mechanoreceptors in intervertebral discs. Morphology, distribution, and neuropeptides[J]. Spine, 1995, 20(24): 2645—2651.
- [10]Rhalmi S, Yahia LH, Newman N, et al. Immunohistochemical study of nerves in lumbar spine ligaments[J]. Spine, 1993, 18(2): 264—267.
- [11]Yahia LH, Newman N. Neurohistology of lumbar spine ligament[J]. Acta Orthop Scand, 1988, 59(5): 508—512.
- [12]Yamashita T, Cavanaugh JM, el-Bohy AA, et al. Mechanosensitive afferent units in the lumbar facet joints[J]. Bone Joint Surg Am, 1990, 72(6): 865—870.
- [13]McLain RF. Mechanoreceptor endings in human cervical facet joint[J]. Spine, 1994, 19(5): 495—501.
- [14]McLain RF, Pickar JG. Mechanoreceptor endings in human thoracic and lumbar facet joints[J]. Spine, 1998, 23(2): 168—173.
- [15]Giles LG, Harvey AR. Immunohistochemical demonstration of nociceptors in the capsule and synovial folds of human zygapophyseal joints[J]. Br J Rheumatol, 1987, 26(5): 362—364.
- [16]武敏, 刘志财, 夏玉军. 颈深肌肌梭密度及背根节 NT-3 和 Trk C 表达与退变性颈椎失稳关系[J]. 青岛大学医学院报, 2009, 45(4): 339—341.
- [17]房敏, 朱清广, 洪水棕. 推拿手法调整脊柱骨错缝的杠杆原理分析[J]. 中国骨伤, 2010, 23(10): 780—783.
- [18]汪芹, 黄顺贤. “骨错缝”“筋出槽”理论的临床认识[J]. 现代中医药, 2009, 29(4): 60—61.
- [19]邱寿良. 刘氏伤科手法治疗“筋出槽, 骨错缝”的体会[J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30(6): 11.
- [20]温建民, 孙卫东. “骨离缝, 筋出槽”对拇外翻翻疗的指导意义[J]. 中医杂志, 2007, 48(10): 877—878.

(收稿日期: 2011-04-08; 修回日期: 2011-07-14)

[编辑: 崔京艳]

(上接第 128 页)

段。该系统能够在一定程度上反映人类大脑神经递质的变化情况, 这为痴呆、抑郁症等脑内神经递质改变相关疾病的神经递质测量提供了一种新的无创的手段。亦有不少学者将之用于痴呆的临床研究, 如谢海等^[10]以之观察老年痴呆患者的脑功能, 取得了较好的效果。

本研究采用 SET 对患者治疗前后脑神经递质进行了检测, 结果显示, 参芎补肾对全脑 Ach、DA 和 NE 有明显改善作用 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且对 Ach 和 NE 等单胺类神经递质的改善作用明显优于对照组 ($P < 0.05$)。以上结果表明, 参芎补肾胶囊对患者脑内 Ach 和单胺类神经递质水平均有一定改善作用, 通过改善 VD 患者的脑功能而促进患者认知能力的改善, 从而改善患者的症状。

参考文献

- [1]Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnosis criteria for research studies[J]. Neurology, 1993, 43(2): 250—260.
- [2]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.
- [3]郭明冬, 周文泉, 韦云, 等. 参芎补肾胶囊治疗血管性痴

呆患者的疗效及对其生存质量的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(6): 593—597.

- [4]王文静, 张维明, 董小玲, 等. 滇产何首乌药材的化学成分研究[J]. 云南中医学院学报, 2005, 28(1): 10—12.
- [5]黄忠仕, 黎昀, 黄健, 等. 二苯乙烯苷对 SAMP8 鼠脑组织胆碱能及单胺类神经递质的影响[J]. 右江医学, 2010, 38(4): 381—383.
- [6]周金黄, 王筠默. 中药药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 190.
- [7]袁树民, 曹兴水, 高翔, 等. 川芎嗪对痴呆小鼠模型学习记忆能力的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(5): 46—49.
- [8]张壮, 闫彦芳, 韦颖, 等. 党参皂苷 L1 抗缺氧缺糖再给氧诱导大鼠皮质神经细胞凋亡的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(5): 341—343.
- [9]郭明冬, 周文泉, 郭仁真, 等. 补肾益气活血法对小鼠脑微血管内皮细胞株 bEnd. 3 缺氧复氧模型的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(10): 736—738.
- [10]谢海, 战同霞, 魏秀宏, 等. 葡萄籽原花青素对老年痴呆认知障碍患者脑功能的影响[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(6): 465—466.

(收稿日期: 2011-03-28; 修回日期: 2011-06-29)

[编辑: 行之]