

加味地黄饮治疗 脑小血管病所致认知功能障碍 30 例临床观察

张尚鑫, 毕家香, 周利民

(湖南省湘潭市第二人民医院, 湖南 湘潭, 411100)

[摘要] 目的: 观察加味地黄饮对脑小血管病所致认知功能障碍的临床疗效。方法: 将 60 例脑小血管病所致认知功能障碍患者随机分为治疗组和对照组, 每组各 30 例。对照组给予西医基础治疗加奥拉西坦胶囊治疗, 治疗组在对照组基础上再加中药加味地黄饮治疗。治疗 3 个月后, 比较 2 组简易精神状态量表(MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(MoCA)的评分情况。结果: 总有效率治疗组为 90.0%, 对照组为 76.7%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 2 组患者 MMSE、MoCA 评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 加味地黄饮能有效改善患者认知功能, 提高临床疗效。

[关键词] 脑小血管病; 认知功能障碍; 中西医结合治疗; 加味地黄饮; 奥拉西坦

[中图分类号] R277.73 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.09.003

Clinical effect of Jiawei Dihuang decoction in treatment of cognitive impairment due to cerebral small vessel disease: An analysis of 30 cases

ZHANG Shangxin, BI Jiaxiang, ZHOU Limin

(The Second People's Hospital of Xiangtan, Xiangtan 411100, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Jiawei Dihuang decoction in the treatment of cognitive impairment due to cerebral small vessel disease. Methods: A total of 60 patients with cognitive impairment due to cerebral small vessel disease were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given basic Western medicine treatment and oxiracetam capsules, and those in the treatment group were given Jiawei Dihuang decoction in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of Mini-Mental State Examination (MMSE) score and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score after 3 months of treatment. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group (90.0% vs 76.7%, $P < 0.05$). Both groups had significant changes in MMSE and MoCA scores after treatment, and there were significant differences in these scores between the two groups after treatment ($P < 0.05$). Conclusion: Jiawei Dihuang decoction can effectively improve patients' cognitive function and clinical outcome.

[Key words] cerebral small vessel disease; cognitive impairment; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; Jiawei Dihuang decoction; oxiracetam

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)常因其起病隐匿、进展缓慢而易被临床忽视, 导致病情延误。近年来, 随着人口老龄化的加剧, 该病的发病率也有所增高, 越来越多的学者开始重视其病因及发病机制的研究。有学者发现, CSVD 与认知功能障碍关系密切, 约有 50% 的血管性认知功能障碍是由 CSVD 所引起^[1]。CSVD 所致

的认知功能障碍一旦发展为血管性痴呆(VD), 则将导致不可逆转的神经功能损伤, 其不仅严重危害着患者的身心健康, 同时也给家庭和社会造成沉重的经济负担。因此, 寻找一种有效的治疗方法以改善 CSVD 所致的认知功能障碍, 并预防该病的发生和发展, 是当前研究的热点和难点。本研究基于中医学“肾主骨生髓”的理论, 应用加味

基金项目: 湖南省中医药科研计划重点项目(编号: 201745)

第一作者: 张尚鑫, 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 脑血管疾病的防治

通讯作者: 周利民, 男, 主任医师, 研究方向: 脑血管疾病的临床与基础研究, E-mail: doctzhou@sina.com

地黄饮治疗 CSVD 所致认知障碍 30 例,获得满意疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取我院神经内科收治的脑小血管病所致认知功能障碍患者 60 例,将其随机分为治疗组与对照组,每组各 30 例。治疗组中,男 16 例,女 14 例;平均年龄(62.2±8.4)岁。对照组中,男 20 例,女 10 例;平均年龄(61.7±8.1)岁。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合 Rock wood 等^[2]关于血管性认知功能障碍的诊断标准及《中国脑小血管病诊治共识》^[3]中脑小血管病的诊断要点,并经头颅核磁共振成像(MRI)检查证实为腔隙性脑梗死,或提示有脑白质变性、脑微出血等不同程度的小血管病变。

1.2.2 中医辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则》^[4]中肾虚髓减证的辨证要点。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断标准与中医辨证标准;2)年龄≥50 岁;3)简易精神状态量表(MMSE)^[5]评分<27 分,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[6]评分<26 分,且不符合痴呆标准;4)签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)有明确卒中病史,颅脑 MRI 提示有大片皮层梗死和出血表现;2)由非小血管因素所致的认知功能障碍,如阿尔兹海默病、脑占位病变、代谢性疾病、系统性疾病、中枢神经系统感染性疾病、头部外伤等;3)有严重语言、视力、听力、精神障碍,并影响认知检查者;4)合并严重的心、肝、肾、内分泌系统和造血系统等疾病;5)观察中病情加重或出现严重不良事件者;6)依从性差或中途退出者。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用西医基础治疗加奥拉西坦胶囊治疗。基础治疗包括控制血压、抗血小板聚集、抗凝、降糖、降脂等。奥拉西坦胶囊(石药集团欧意药业有限公司,批准文号:国药准字号 H20031033,规格:0.4g/粒)口服,2 粒/次,2 次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上再加加味地黄饮治疗。处方:熟地黄 30g,山茱萸 15g,麦冬 15g,石斛 15g,肉苁蓉 15g,巴戟天 15g,石菖蒲 12g,远志 6g,当归 10g。水煎,1 剂/d,分 2 次温服。

2 组均治疗 3 个月 after 比较疗效。治疗期间嘱患者忌食辛辣、油腻之品。

3 疗效观察

3.1 观察指标 观察 2 组治疗前后 MMSE 及 MoCA 评分。

3.2 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中的有关标准拟定。显效:单独症状或体征明显好转,积分减少≥70%;有效:单独症状或体征有所好转,积分减少≥30%、但<70%;无效:单独症状或体征无明显改善,积分减少<30%。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用成组 t 检验;计数资料以率(%)表示,等级资料用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组综合疗效比较 总有效率治疗组为 90.0%,对照组为 76.7%,2 组比较,差异有统计学意义。(见表 1)

表 1 2 组综合疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	11(36.7)	16(53.3)	3(10.0)	27(90.0) ^a
对照组	30	8(26.7)	15(50.0)	7(23.3)	23(76.7)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3.4.2 2 组治疗前后 MMSE 及 MoCA 评分比较 2 组 MMSE 及 MoCA 评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义。(见表 2)

表 2 2 组治疗前后 MMSE 及 MoCA 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间节点	MMSE	MoCA
治疗组	30	治疗前	22.96±1.91	19.35±2.02
		治疗后	25.48±2.35 ^{ab}	22.97±2.56 ^{ab}
对照组	30	治疗前	22.89±1.86	19.27±1.97
		治疗后	24.68±2.28 ^a	21.79±2.48 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

4 讨论

CSVD 是指由各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管及小静脉所引起的一系列临床、影像及病理综合征,是临床上引起血管性认知功能障碍(VCI)的重要病因,在 VCI 的发展进程中起着重要作用。CSVD 所致认知障碍的发病机制目前尚不明确,可能与以下几个方面有关:1)CSVD 导致了脑血流量的储备下降^[7];2)CSVD 影响了脑内的类淋巴

系统,进而导致大脑内代谢产物甚至淀粉样蛋白、Tau蛋白的清除也均受到影响^[8];3)年龄、性别等生理因素以及高血压病、高脂血症、胰岛素抵抗等病理因素也与CSVD相关。目前,临床治疗上尚无特效药物,主要以对症处理、控制危险因素及抗痴呆治疗为主,如胆碱酯酶抑制剂、非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(美金刚)、二氢吡啶类钙离子拮抗剂(尼莫地平)等虽能在一定程度上改善CSVD患者的认知功能^[9],但其疗效仍有待进一步验证。奥拉西坦能通过影响中枢胆碱能及递质系统来改善记忆、提高学习能力,并能促进能量代谢、修复神经细胞,起到改善代谢障碍、保护受损神经元的作用^[10]。

中医学将本病归为“呆病”“健忘”范畴,认为其病位在脑,而肾虚精亏、髓海不足是其主要病机。治疗上应以补肾培元为基本大法,佐以活血、化痰、通络之品,使肾精得补,髓海得济,脑神得养,神机复灵^[11]。经典名方地黄饮子具有抗衰老及益智的作用,在临床上应用广泛。方中熟地黄填精益髓,山茱萸滋补肾阴,巴戟天、肉苁蓉温肾壮阳,共为君药;石斛、麦冬滋养肺肾,壮水济火,共为臣药;石菖蒲、远志开窍化痰、交通心肾,为佐使;加用当归以活血补血。全方阴阳并补,水火相济,补肾化痰,标本同治。现代药理研究表明,地黄的有效活性成分梓醇能下调促凋亡蛋白Bax的表达,抑制海马神经细胞的凋亡,并改善VD大鼠的学习记忆的能力^[12]。山茱萸多糖能够使模型大鼠增加跨越平台位置的次数、缩短Morris水迷宫的平均逃避潜伏期、延长平台滞留的时间,还可上调海马神经元脑源性神经营养因子、B淋巴细胞瘤-2的基因表达,抑制细胞凋亡,提高VD大鼠学习记忆的能力^[13]。肉苁蓉可以改善帕金森病模型大鼠的运动障碍,并对其神经元具有保护作用^[14]。石斛能清除氧自由基,具有较强的抗氧化活性,能延缓衰老^[15]。远志、石菖蒲能改善氧化应激,消除炎症因子,改善记忆能力^[16]。总之,地黄饮子能促进血管新生和神经细胞的分化,恢复受损神经元;并能清除自由基,抑制细胞凋亡,提高机体的抗氧化能力;还可抑制炎症反应,减轻脑组织损伤,起到保护神经元、改善记忆障碍的作用^[17]。

本研究结果显示,治疗后2组患者MMSE、MoCA评分均高于治疗前,2种治疗方法均能有效改善

患者的认知功能。而治疗组治疗后MMSE、MoCA评分均明显高于对照组,说明治疗组疗效优于对照组,提示加味地黄饮联合奥拉西坦胶囊治疗脑小血管病所致认知功能障碍的疗效优于单用西药治疗,其临床疗效确切,值得推广应用。

参考文献

- [1] Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin [J]. Journal of the neurological sciences, 2010, 299(1): 139-149.
- [2] Rockwood K, Howard K, Macknight C, et al. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment [J]. Neuroepidemiology, 1999, 18(5): 248-254.
- [3] 黄一宁. 中国脑小血管病诊治共识 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 91-99.
- [5] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 166-168.
- [6] 崔杨, 韩雪梅, 邢影, 等. 缺血性脑血管病轻度认知障碍 MoCA 与 MMSE 评估的比较及分析 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2010, 36(5): 969-974.
- [7] 魏文石, 宿映. 脑小血管病与认知功能障碍 [J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(6): 643-647.
- [8] Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide [J]. Neurochemical research, 2015, 40(12): 2583-2599.
- [9] 陶雯, 柯开富. 脑小血管病研究进展 [J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(2): 147-151.
- [10] 宋秀娟, 林永坚, 王丽娜, 等. 奥拉西坦联合复方苁蓉益智胶囊治疗脑白质疏松认知障碍的临床效果观察 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(2): 184-189.
- [11] 孟胜喜, 霍清萍. 从肾论治脑小血管病 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(11): 1242-1246.
- [12] 张晓双, 孙建宁, 白黎明. 梓醇对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马 Bax, Bcl-2 蛋白表达的影响 [J]. 华西药杂志, 2017, 32(1): 40-42.
- [13] 李永格, 刘庆春. 山茱萸多糖对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响及其机制研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(7): 889-891.
- [14] 陆艳, 张亚杰, 阮杰, 等. 肉苁蓉颗粒剂对帕金森病大鼠模型黑质纹状体多巴胺能神经元的保护作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 2927-2931.
- [15] 高大可, 亓兵, 汪馥怡, 等. 铁皮石斛复方制剂的抗氧化和延缓衰老作用研究 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(2): 221-225.
- [16] 张琦, 沈杨, 贺文彬. 远志、石菖蒲及药对干预 AD 发病机制的研究概况 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(1): 209-211.
- [17] 姜卓, 宋琳, 朴钟源, 等. 地黄饮子组成药物的中药有效成分治疗 AD 研究进展 [J]. 中医药学报, 2017, 45(5): 93-98.

(收稿日期: 2018-10-29)