

养血清脑颗粒联合奥拉西坦治疗血管性认知障碍的疗效观察

王真¹, 毕学超^{1*}, 崔会娟¹, 孙大宝¹, 杜金明¹, 刘保萍¹, 郭箭², 李文英¹, 崔松¹

1. 华北石油管理局总医院 神经内科, 河北 任丘 062552

2. 华北石油管理局总医院 保健科, 河北 任丘 062552

摘要: **目的** 探讨养血清脑颗粒联合奥拉西坦胶囊治疗血管性认知障碍的临床疗效。**方法** 选取华北石油管理局总医院2014年1月—2015年10月就诊的血管性认知障碍患者76例, 随机数字表格法将患者分为对照组和治疗组, 每组各38例。对照组患者口服奥拉西坦胶囊0.8 g/次, 3次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服养血清脑颗粒4 g/次, 3次/d。两组患者均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 并比较两组治疗前后认知功能、局部脑血流量、睡眠障碍和事件相关电位P300。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为68.4%、94.7%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者简易精神智能量表(MMSE)评分明显上升, 血管性痴呆评估量表-认知分量表(VaDAS-cog)评分明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分明显下降, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组局部脑血流量、PSQI评分的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者事件相关单位P300潜伏期显著下降, 波幅明显上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的幅度明显大于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 养血清脑颗粒联合奥拉西坦胶囊治疗血管性认知障碍具有较好的临床疗效, 能够改善患者认知功能障碍, 促进局部脑血流量增多, 改善睡眠障碍和相关事件电位P300, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 养血清脑颗粒; 奥拉西坦胶囊; 血管性认知障碍; 认知功能; 局部脑血流量; 睡眠障碍; 事件相关电位P300

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)06-0805-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.017

Clinical observation of Yangxue Qingnao Granules combined with oxiracetam in treatment of vascular cognitive impairment

WANG Zhen¹, BI Xue-chao¹, CUI Hui-juan¹, SUN Da-bao¹, DU Jin-ming¹, LIU Bao-ping¹, GUO Jian², LI Wen-ying¹, CUI Song¹

1. Department of Neurology, North China Petroleum Hospital, Renqiu 062552, China

2. Medical Care Department for Personnel, North China Petroleum Hospital, Renqiu 062552, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Yangxue Qingnao Granules combined with Oxiracetam Capsules in treatment of vascular cognitive impairment. **Methods** Patients (76 cases) with vascular cognitive impairment in North China Petroleum Hospital from January 2014 to October 2015 were divided into the control and treatment groups according to the random number table, and each group had 38 cases. The patients in control group were *po* administered with Oxiracetam Capsules, 0.8g/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Yangxue Qingnao Granules on the basis of the control group, 4 g/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of cognitive function, local cerebral blood flow, sleep disorder, and related event potential P300 were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 68.4% and 94.7%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MMSE scores in two groups were significantly increased, VaDAS-Cog

收稿日期: 2016-04-06

作者简介: 王真(1978—), 女, 河南濮阳人, 副主任医师, 硕士, 毕业于河北医科大学研究生院, 研究方向为脑血管病。Tel: 15931727580
E-mail: yinjiixin2010@126.com

*通信作者 毕学超(1974—), 女, 河北人, 主治医师, 硕士, 毕业于河北医科大学研究生院, 研究方向为脑血管病。
Tel: 15028693056 E-mail: 158614710@qq.com

score were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These observational indexes in treatment group were better than those in control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PSQI score in treatment group was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). Local cerebral blood flow and PSQI score in treatment group were better than those in control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, amplitude of related event potential P300 in two groups were significantly increased, latency of related event potential P300 were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These observational indexes in treatment group were better than those in control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yangxue Qingnao Granules combined with Oxiracetam Capsules has clinical curative effect in treatment of vascular cognitive impairment, can significantly improve cognitive function, can obviously promote the increase of local cerebral blood flow, and significantly relieve sleep disorders and related event potential P300, which has a certain clinical application value.

Key words: Yangxue Qingnao Granules; Oxiracetam Capsules; vascular cognitive impairment; cognitive function; local cerebral blood flow; sleep disorder; related event potential P300

血管性认知障碍主要由高血压及其他脑血管高危因素、明确脑血管疾病引起,表现出记忆力减退、言语不利等症状^[1],其早期表现无特异性,随着病情进展而日益明显,最终发展为痴呆,给患者自身、家庭、社会均带来不同程度的伤害。目前临床针对血管性认知障碍尚无特效干预方案,其常见治疗药物为奥拉西坦,对认知障碍改善作用与药物增强葡萄糖摄取利用能力、恢复脑血管疾病有关。由于临床工作中受认知相关影响,部分患者西药治疗不规范,影响其疗效,且西药不良反应多。养血清脑颗粒具有养血通络的功效,现代医学表明养血清脑颗粒具有扩张血管、抗氧化、抗凝等作用,且有研究证明该药物在改善血管性认知障碍患者认知功能上有重要价值^[2]。因此本研究对华北石油管理局总医院2014年1月—2015年10月就诊的血管性认知障碍患者奥拉西坦治疗的基础上加以养血清脑颗粒治疗,探讨其疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取华北石油管理局总医院2014年1月—2015年10月就诊的血管性认知障碍患者76例,其中男44例,女32例;年龄50~80岁,平均(67.5±8.1)岁;病程1~5.6年,平均(2.5±1.0)年;轻度31例,中度45例。

纳入标准:(1)表现出认知异常、记忆减退、睡眠障碍等症状;(2)脑血管疾病及其相关高危因素引起;(3)简易精神智能量表(MMSE)^[3]评分26分及以下;(4)经医院伦理委员会批准,患者知情同意。

排除标准:(1)肝肾功能严重障碍;(2)神经

功能损伤严重;(3)精神异常、用药依从性差等患者;(4)凝血机制障碍、内分泌系统疾病;(5)相关药物过敏、临床病例资料不完整者。

1.2 分组

随机数字表格法将患者分为对照组和治疗组,每组各38例。对照组中男23例,女15例;年龄50~80岁,平均(67.4±8.2)岁;病程1~5年,平均(2.4±0.7)年;其中轻度15例,中度23例。治疗组中男21例,女17例;年龄50~78岁,平均(67.6±8.0)岁;病程1~5.6年,平均(2.5±0.9)年;其中轻度16例,中度22例。两组年龄、病程、病情严重程度比较差异无统计学意义,有可比性。

1.3 治疗方法

所有患者均接受抗凝、脑循环改善、生活方式(如饮食、运动锻炼)改善等基础治疗。对照组患者口服奥拉西坦胶囊(石药集团欧意药业有限公司生产,规格0.4g/粒,批号140356)0.8g/次,3次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服养血清脑颗粒(天津天士力制药股份有限公司生产,规格4g/袋,批号110701)4g/次,3次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 观察指标

1.4.1 认知功能的评价 治疗前后通过MMSE^[3]、血管性痴呆评估量表-认知分量表(VaDAS-cog)^[4]评价患者认知功能。根据患者文化程度灵活调整,由受过训练的专业医师进行,其中MMSE评分满分30分,26分以上为正常;VaDAS-cog共12道题,分数越高表明越严重。

1.4.2 局部脑血流量的测定 治疗前后通过彩超检查测定,探头频率2.0MHz,对双侧大脑中、前、

后动脉等检查，测定平均血流量。

1.4.3 睡眠障碍的评价 治疗前后通过匹兹堡睡眠质量指数量表 (PSQI) [5] 评价患者睡眠障碍情况。满分 21 分，7 分以上提示睡眠障碍。

1.4.4 事件相关电位 P300 的测定 治疗前后通过肌电图诱发电位仪测定：保持室内安静，温度 25~30 °C，被检查者选择坐位，处于放松状态，先行预测试，后正式开展，Cz、A、Fpz 处分别放置记录电极、参考电极、地极，短纯音刺激 (强度 110 dB)，分析时长 750 ms，操作重复 2 次，若 2 次测试潜伏期相差 5% 以上，则重新测试；叠加 30~50 次。P300 峰潜伏测定时，若为单峰，则选择 P300 波顶点为测量点，若双峰幅度一致，则选择 P300 波下降支、上升支延伸交点为测量点。

1.5 疗效评定标准

以 MMSE 评分 [3] 为依据制定疗效评定标准。显效：治疗后 MMSE 评分较治疗前增加 4 分；好转：治疗后 MMSE 评分较治疗前增加 1~3 分；无效：治疗后 MMSE 评分较治疗前增加不足 1 分，甚至减少。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{好转}) / \text{总例数}$$

1.6 不良反应

观察记录两组患者是否出现恶心呕吐、头晕等不良反应情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件分析处理数据，计数资料以百分数表示，行 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，进行 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 14 例，好转 12 例，总有效率为 68.4%；治疗组显效 25 例，好转 11 例，总有效率为 94.7%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	14	12	12	68.4
治疗	38	25	11	2	94.7*

与对照组比较：* $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组认知功能比较

治疗后，两组患者 MMSE 评分明显上升，VaDAS-cog 评分明显下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组 MMSE、VaDAS-cog 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)
Table 2 Comparison on MMSE and VaDAS-cog scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

组别	观察时间	MMSE 评分/分	VaDAS-cog 评分/分
对照	治疗前	18.3 ± 2.7	12.2 ± 2.4
	治疗后	21.1 ± 2.8*	11.0 ± 2.3*
治疗	治疗前	18.4 ± 2.5	12.3 ± 2.2
	治疗后	25.4 ± 3.0*▲	9.7 ± 2.5*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组局部脑血流量、睡眠障碍比较

治疗后，两组 PSQI 评分明显下降，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗组局部脑血流量、PSQI 评分的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组局部脑血流量和 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)
Table 3 Comparison on local cerebral blood flow and PSQI score between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

组别	观察时间	局部脑血流量/ (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	PSQI 评分/分
对照	治疗前	522.5 ± 81.7	17.2 ± 5.4
	治疗后	543.0 ± 83.2	13.9 ± 4.0*
治疗	治疗前	525.3 ± 82.6	17.0 ± 5.2
	治疗后	583.1 ± 89.0*▲	10.2 ± 3.8*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组事件相关电位 P300 比较

治疗后，两组患者事件相关单位 P300 潜伏期显著下降，波幅明显上升，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的幅度明显大于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 不良反应情况

两组患者治疗中均无肝肾功能异常、心率失常

表4 两组事件相关电位 P300 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 38$)
Table 4 Comparison on event related potential P300 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

组别	观察时间	潜伏期/ms	波幅/ μV
对照	治疗前	358.0 \pm 16.2	5.6 \pm 2.1
	治疗后	338.6 \pm 12.1*	6.5 \pm 1.7*
治疗	治疗前	356.4 \pm 15.6	5.6 \pm 2.0
	治疗后	308.0 \pm 11.5* Δ	7.5 \pm 1.3* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

等明显不良反应发生。

3 讨论

血管性认知障碍以老年人群为主,其发病率在我国老龄化现象加剧下不断增多。由于血管性认知障碍进展为不可逆性痴呆过程相对长,为此早期发现血管性认知障碍,采取有效措施控制病情,对避免痴呆发生具有十分重要的意义。

奥拉西坦在临床血管性认知障碍治疗中应用较多,主要是通过让局部脑梗死部位摄取利用葡萄糖能力增强,促进脑血管疾病患者恢复,进而改善患者认知功能^[6],适用于轻中度血管性认知障碍。高红安等^[7]对照试验表明奥拉西坦联合尼麦角林治疗血管性认知障碍疗效良好,能有效地提高患者认知能力和生活质量。近年来为了增强血管性认知障碍治疗效果,临床常采取西药联合治疗,但由于认识不足,临床部分患者西药用药方案不规范,整体效果不是很理想。为此本研究采取中药制剂养血清脑颗粒联合奥拉西坦治疗血管性认知障碍。中医认为血管性认知障碍属于“遗忘”、“神呆”等范畴,主要由肾虚引起。肾脏藏精,充髓填脑,肾虚则造成脑海异常,清窍蒙蔽,表现出思维迟钝、记忆力减退症状,为此需补肾、醒脑治疗。养血清脑颗粒是由熟地、当归、夏枯草、川芎等中药制成,各组成协同发挥补肾、养血行血、安神益智的功效^[8]。

目前临床用于认知障碍评定工具包括 MMSE、VaDAS-cog 评分等,其中 MMSE 应用最多,主要用于定向、语言、记忆能力评价,而对语言、记忆功能判断存在一定的误差。VaDAS-cog 评分经过改良后重视对执行等认知功能评价,对血管性认知障碍早期判断的敏感度高。本研究两组患者治疗后 MMSE 评分较治疗前明显上升, VaDAS-cog 评分明显下降,且治疗组与对照组比较差异具有统计学意

义 ($P < 0.05$),提示养血清脑颗粒能够明显改善血管性认知障碍患者认知功能,与陶素爱等^[9]研究结果一致。

受脑血管疾病、认知功能障碍影响,患者通常会出现睡眠障碍,对患者身心造成伤害。本研究结果表明养血清脑颗粒能明显改善血管性认知障碍患者睡眠障碍,这与该药物安神等功效密切相关。血管性认知障碍发病机制复杂,与局部脑梗死部位血流量减少有关。现代药理学研究表明养血清脑颗粒中川芎、当归等组成中药能有效抑制血小板聚集及平滑肌收缩,促进局部脑血流量回升^[10],有利于患者认知功能恢复。结果显示奥拉西坦虽然能增多局部脑血流量,但效果不明显,而加以养血清脑颗粒能明显提高血管性认知障碍患者局部脑血流量。另外,近年来事件相关电位临床应用及研究较多^[11],其中比较常见的为电位 P300,它的 50~600 ms 成分被认为是患者神经电生理表现,包括记忆、智力等内容。P300 潜伏期指的是大脑对外部刺激分类、编码及识别速度,而波幅主要用于大脑信息加工过程中对有效资源的其他、调动能力。认知功能与电位 P300 有关,认知障碍越轻, P300 潜伏期越短,波幅越高。本研究两组治疗后相关事件电位 P300 潜伏期、波幅较治疗前均明显改善,且治疗组更明显 ($P < 0.05$)。表明养血清脑颗粒通过改善电位 P300 能有效控制血管性认知障碍病情,与王莘等^[12]研究结果一致。此外,两组患者用药后均无明显不良反应,表明养血清脑颗粒治疗安全性高,但关于药物不良反应(如皮肤瘙痒、头痛、恶心等)尚未涉及,这可能与该药物不良反应少见、用药较为规范有关。

综上所述,养血清脑颗粒联合奥拉西坦胶囊治疗血管性认知障碍具有较好的临床疗效,能够改善患者认知功能障碍,促进局部脑血流量增多,改善睡眠障碍和相关事件电位 P300,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 黄小钦,武 剑. 对脑微出血相关血管性认知障碍的认识 [J]. 中国临床医生, 2014, 42(1): 10-12.
- [2] 梁迎春,杨海燕,赵 林,等. p38MAPK 参与血管性痴呆大鼠海马细胞凋亡机制研究及养血清脑颗粒的保护作用 [J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2014, 8(6): 98-101.
- [3] 孙云闯,秦 斌. 中文版 MoCA 和 MMSE 在诊断遗忘型轻度认知功能障碍中的应用 [J]. 中国神经免疫学和

- 神经病学杂志, 2011, 18(2): 91-93, 97.
- [4] 血管性认知功能损害专家共识组. 血管性认知功能损害的专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(12): 1052-1054.
- [5] 赵忠新. 临床睡眠障碍学 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2003: 116.
- [6] 吴海宽, 王晓青. 奥拉西坦和吡拉西坦治疗老年脑出血后认知功能障碍的疗效比较 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10): 1117-1120.
- [7] 高红安. 尼麦角林与奥拉西坦联合治疗血管性认知障碍的临床观察 [J]. 中国医药导刊, 2014, 16(1): 112-113.
- [8] 蔡鸣凡. 养血清脑颗粒联合胞二磷胆碱对轻度血管性认知障碍的疗效观察 [J]. 安徽医学, 2014, 35(12): 1690-1693.
- [9] 陶素爱, 陈家权. 养血清脑颗粒治疗脑卒中后认知障碍的临床观察 [J]. 世界中医药, 2013, 8(1): 56-57.
- [10] 王宏英, 刘磊, 谭岩, 等. 养血清脑颗粒对血管性痴呆大鼠海马神经元的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(15): 4261-4263.
- [11] 叶兰, 冯占辉. 养血清脑颗粒联合多奈哌齐对血管性认知障碍患者事件相关电位的影响 [J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2014, 23(5): 290-292.
- [12] 王苹, 柯将琼, 王永盛, 等. 养血清脑颗粒对血管性认知功能障碍患者P300的影响 [J]. 中国中医药科技, 2015, 22(1): 71-72.