

## 培元通脑胶囊联合奥拉西坦治疗卒中后血管性痴呆的临床研究

孟宪举, 崔伟, 李爱华

天津市宁河区医院 神经内科, 天津 301500

**摘要:**目的 探讨培元通脑胶囊联合奥拉西坦胶囊治疗卒中后血管性痴呆的临床疗效。方法 选取2017年4月—2019年5月天津市宁河区医院收治的84例卒中后血管性痴呆患者,根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各42例。对照组口服奥拉西坦胶囊,0.8 g/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服培元通脑胶囊,3粒/次,3次/d。两组疗程均为12周。观察两组患者疗效,比较简易精神状态量表(MMSE)评分、日常生活活动能力(ADL)评分、美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、长谷川痴呆量表(HDS)评分、血清同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白磷脂酶A2(Lp-PLA2)、脑源性神经营养因子(BDNF)以及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平。结果 治疗后,治疗组的临床总有效率为92.86%,明显高于对照组的73.81% ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组MMSE、HDS评分升高,ADL、NIHSS评分下降 ( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组MMSE、HDS评分高于对照组,ADL、NIHSS评分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组BDNF水平升高,Hcy、Lp-PLA2、IGF-1水平均下降 ( $P < 0.05$ );治疗后治疗组BDNF水平高于对照组,Hcy、Lp-PLA2、IGF-1水平则低于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 培元通脑胶囊联合奥拉西坦胶囊治疗卒中后血管性痴呆的疗效显著,可有效改善患者症状、生活质量,调节Hcy、Lp-PLA2、IGF-1、BDNF水平,具有一定临床推广价值。

**关键词:**培元通脑胶囊;奥拉西坦胶囊;卒中后血管性痴呆;MMSE评分;ADL评分;同型半胱氨酸;脂蛋白磷脂酶A2

中图分类号:R971 文献标志码:A 文章编号:1674-5515(2020)06-1126-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.015

## Clinical study on Peiyuan Tongnao Capsules combined with oxiracetam in treatment of vascular dementia after stroke

MENG Xian-ju, CUI Wei, LI Ai-hua

Department of Neurology, Tianjin Ninghe Hospital, Tianjin 301500

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Peiyuan Tongnao Capsules combined with Oxiracetam Capsules in treatment of vascular dementia after stroke. **Methods** Patients (84 cases) with vascular dementia after stroke in Tianjin Ninghe Hospital from April 2017 to May 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 42 cases. Patients in the control group were *po* administered with Oxiracetam Capsules, 0.8 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Peiyuan Tongnao Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and Mini Mental State Scale (MMSE) scores, Activity of Daily Living (ADL) scores, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, Hasegawa Dementia Scale (HDS) scores, and the levels of serum homocysteine (Hcy), lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2), brain derived neurotrophic factor (BDNF), and insulin like growth factor-1 (IGF-1) in two groups were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the treatment group was 92.86%, which was higher than 73.81% of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, MMSE scores and HDS scores in two groups were increased, but ADL scores and NIHSS scores in two groups were decreased ( $P < 0.05$ ). And MMSE scores and HDS scores in the treatment group were higher than those in the control group, but ADL scores and NIHSS scores in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of BDNF in two groups were increased, but the levels of Hcy, Lp-PLA2, and IGF-1 in two groups were decreased ( $P < 0.05$ ). And the levels of BDNF in the treatment group was higher than that in the control group, the levels of Hcy, Lp-PLA2, and IGF-1 in the treatment group were lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Peiyuan Tongnao Capsules combined with Oxiracetam Capsules has clinical curative effect in treatment of vascular dementia after stroke, can effectively improve the symptoms and quality of life of patients, and regulate the levels of Hcy,

收稿日期: 2020-02-18

作者简介: 孟宪举(1979—),男,主治医师,本科,研究方向为缺血性脑血管病、脑小血管病、癫痫、头晕。E-mail: vip2020213@163.com

Lp-PLA2, IGF-1 and BDNF.

**Key words:** Peiyuan Tongnao Capsules; Oxiracetam Capsules; Vascular dementia after stroke; MMSE score; ADL score; Hcy; Lp-PLA2

卒中后血管性痴呆是指患者经缺血性卒中或出血性卒中后由于慢性低灌注损伤导致支配记忆、行为、认知等脑功能区受损的疾病<sup>[1]</sup>。该病多发于60岁以上的老年群体,我国卒中后血管性痴呆发病率为1.1%~3.0%,年发病率为(5~9)/1 000人,严重影响我国老年群体的生活质量<sup>[2]</sup>。奥拉西坦是神经内科常用的脑保护剂,常用于治疗轻中度老年性痴呆、血管性痴呆、脑外伤等疾病<sup>[3]</sup>。但也有部分患者使用后疗效有限,且长期用药导致患者依从性较差。中医认为老年群体脏腑功能退化,气血不足,致使肾精亏虚,无法生髓,髓海失养,邪阻清窍,进而引起“呆痴”“痴症”等,故临床多从肾精亏虚、活血行气等方面对卒中后血管性痴呆进行论治<sup>[4]</sup>。培元通脑胶囊是临床上治疗缺血性脑血管病、脑梗死的药物,具有益肾填精、熄风通络的功效<sup>[5]</sup>。本研究选取天津市宁河区医院收治的84例卒中后血管性痴呆患者,采用培元通脑胶囊联合奥拉西坦胶囊进行治疗,以期为临床治疗提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年4月—2019年5月天津市宁河区医院收治的84例卒中后血管性痴呆患者,其中男48例,女36例,平均年龄(68.02±3.84)岁,平均病程(5.09±1.25)个月,病情程度:轻度46例,中度38例。

纳入标准:(1)明确诊断为脑卒中,经头颅核磁共振成像(MRI)或电子计算机断层扫描(CT)检查证实至少1个缺血病灶;(2)符合《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准》中的血管性痴呆诊断标准<sup>[6]</sup>;(3)参考《血管性痴呆诊断标准草案》,属轻、中度痴呆<sup>[7]</sup>;(4)简易精神状态量表(MMSE)评分≤24分;(5)卒中前无认知功能障碍,卒中后3~12个月内出现痴呆症状,且症状出现时间≥3个月;(6)患者及其家属均知情本研究,签订了知情同意书。本研究已通过天津市宁河区医院伦理学委员会批准进行。

排除标准:(1)对本研究用药存在禁忌者;(2)既往颅脑创伤、颅内出血史者;(3)临床诊断为心源性脑栓死者;(4)严重语言障碍、意识障碍、感觉运动功能障碍者;(5)合并急慢性感染、免疫缺

陷、恶性肿瘤疾病者;(6)重度抑郁或假性抑郁性痴呆者。

### 1.2 分组方法

根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各42例。其中对照组男23例,女19例,平均年龄(68.54±3.64)岁,平均病程(5.07±1.35)个月,病情轻度22例,中度20例。治疗组男25例,女17例,平均年龄(67.49±4.93)岁,平均病程(5.11±1.27)个月,病情轻度25例,中度18例。两组患者一般资料对比未见统计学差异,具有临床可比性。

### 1.3 治疗方法

两组患者均给予基础干预治疗,包括积极防治脑卒中,抗血小板聚集、调节血脂、预防脑水肿、脱水降颅内压等,积极治疗并发症,包括降血糖、纠正心衰、降血压等,进行常规康复干预,包括健康教育、心理护理、饮食调节、适当功能康复锻炼等。对照组口服奥拉西坦胶囊(石药集团欧意药业有限公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号20170122),0.8 g/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服培元通脑胶囊(河南羚锐制药股份有限公司生产,规格0.6 g/粒,产品批号20170213),3粒/次,3次/d。两组疗程均为12周。

### 1.4 临床疗效判定依据

参考《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准》中内容进行症状积分<sup>[6]</sup>,从记忆、腰腿、耳、盗汗、齿发、尿及性、舌质、舌苔、脉象进行判定,总分30分。临床基本控制:疗效指数≥85%;显著进步:疗效指数≥66%;进步:疗效指数≥33%;无变化:疗效指数<33%。

疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分

总有效率=(临床基本控制+显著进步+进步)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 MMSE评分** 于治疗前后采用MMSE评价患者认知功能。MMSE包括定向力、计算力、语言能力、视空间、运用、记忆力,总分30分,分数越高则认知功能越好<sup>[8]</sup>。

**1.5.2 日常生活活动能力(ADL)评分** 于治疗前后采用ADL评价患者日常生活自理能力。ADL包括能力量表、躯体生活自理能力量表,总分56分,

分数越高,提示生活自理能力越差<sup>[9]</sup>。

**1.5.3 美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分** 于治疗前后采用 NIHSS 评价患者精神状态。NIHSS 量表包括意识水平、面瘫、四肢运动、语言障碍、意识水平指令、凝视、肢体障碍、意识水平提问、视野、感觉、不注意、消退。总分 42 分,分数越高则神经损伤越严重<sup>[10]</sup>。

**1.5.4 长谷川痴呆量表(HDS)评分** 于治疗前后采用 HDS 评价患者痴呆症状。HDS 量表总分 32.5 分,得分越高则精神状态越正常<sup>[11]</sup>。

**1.5.5 血清指标水平** 抽取两组患者治疗前后的空腹肘静脉血 4 mL, 3 200 r/min 离心 12 min, 分离上清液待测。参考试剂盒(上海基免生物科技有限公司)说明书,采用酶联免疫吸附试验检测同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平。

## 1.6 不良反应观察

记录治疗期间两组患者头晕、呕吐、胃肠道不

适等不良反应情况。

## 1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 进行处理,以率表示计数资料,行  $\chi^2$  检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  的形式表示,行  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的临床总有效率为 92.86%,明显高于对照组的 73.81% ( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组相关量表评分比较

治疗后,两组 MMSE、HDS 评分升高,ADL、NIHSS 评分下降 ( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组 MMSE、HDS 评分高于对照组,ADL、NIHSS 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组血清指标水平比较

治疗后,两组 BDNF 水平升高,Hcy、Lp-PLA2、IGF-1 水平均下降 ( $P < 0.05$ );治疗后治疗组 BDNF 水平高于对照组,Hcy、Lp-PLA2、IGF-1 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床基本控制/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
对照	42	9	13	9	11	73.81
治疗	42	15	16	8	3	92.86*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组相关量表评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 42$ )

Table 2 Comparison on related scale scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 42$ )

组别	MMSE 评分		ADL 评分		NIHSS 评分		HDS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	16.09 ± 2.94	23.31 ± 2.69*	41.26 ± 3.35	25.95 ± 3.04*	29.23 ± 4.25	21.53 ± 4.87*	17.16 ± 2.21	23.49 ± 2.24*
治疗	16.15 ± 2.87	28.67 ± 2.71*▲	41.73 ± 3.85	17.31 ± 2.51*▲	28.71 ± 5.36	13.98 ± 3.95*▲	17.33 ± 2.45	28.38 ± 2.04*▲

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

表 3 两组血清指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 42$ )

Table 3 Comparison on serum indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 42$ )

组别	Hcy/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )		Lp-PLA2/( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )		BDNF/( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )		IGF-1/( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	25.62 ± 3.21	19.87 ± 2.35*	65.24 ± 8.78	48.01 ± 9.20*	21.41 ± 2.45	30.85 ± 2.33*	0.68 ± 0.12	0.41 ± 0.07*
治疗	24.97 ± 3.96	13.22 ± 2.86*▲	64.66 ± 7.35	25.78 ± 6.33*▲	21.05 ± 2.19	37.19 ± 2.25*▲	0.71 ± 0.09	0.23 ± 0.08*▲

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 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现头晕 1 例、呕吐 2 例、胃肠道不适 2 例, 不良反应发生率为 11.90%; 治疗组出现恶心呕吐 3 例、皮疹 1 例、胃肠道不适 3 例, 不良反应发生率为 16.67%。两组不良反应发生率对比未见显著差异。

## 3 讨论

脑卒中是多发于老年群体的脑部血管性疾病, 随着我国人口老龄化形势不断加剧, 该病的发病率呈逐年递增趋势, 尽管现代医疗技术取得较大的发展, 可减少脑卒中后的死亡率, 但脑卒中引起的并发症仍屡见不鲜, 给我国广大老年群体的生活质量带来严重影响<sup>[12]</sup>。卒中后血管性痴呆的发病机制极其复杂, 主要是因为脑卒中患者本身动脉硬化, 导致脑血流量显著降低, 进而引起大脑神经元细胞坏死, 神经细胞功能退化, 最终引发卒中后血管性痴呆<sup>[13]</sup>。

目前国内外在改善和控制卒中后血管性痴呆的病程方面尚无特效疗法, 通常是在治疗原发疾病、日常康复锻炼的基础上辅以促胆碱能药物、改善脑代谢药物等治疗<sup>[14]</sup>。奥拉西坦是一种新型吡咯烷酮类促智能药物, 可改善学习、记忆能力, 能够改善慢性脑灌注不足群体的认知功能障碍<sup>[15-16]</sup>。但由于卒中后血管性痴呆发病机制较为复杂, 单一的药物治疗疗效仍不十分理想。中医将卒中后血管性痴呆归属“痴症”“呆痴”范畴, 古人在此病方面早有认识, 《灵枢·调经论》中有云: “血并于上, 气并于下, 乱而善忘”, 指出本病病位在脑, 基本病机在于髓海空虚、脑脉不利, 神机失用。治疗上应扶正祛邪、标本兼顾<sup>[17]</sup>。培元通脑胶囊由熟地黄、何首乌、茯苓、肉桂、地龙、水蛭、鹿茸、山楂等中药精制而成, 具有补血益精填髓之效<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, 治疗后治疗组的临床总有效率及 MMSE、HDS、ADL、NIHSS 评分的改善情况均优于对照组, 可见培元通脑胶囊联合奥拉西坦治疗卒中后血管性痴呆的疗效显著, 可有效改善患者症状、生活自理能力。奥拉西坦药效的具体机制可能与以下有关: 促进磷酸胆碱、磷酸乙醇胺的合成, 从而促进大脑中核酸、蛋白质的合成, 改善学习、记忆力; 改善脑血流量、脑内代谢, 减轻脑组织低氧损伤, 改善患者的记忆障碍; 直接或间接作用于门冬氨酸受体, 从而促进大脑皮质区、海马区域乙酰胆碱的转运, 改善学习、记忆力<sup>[19]</sup>。培元通脑胶囊中以熟地黄为君药, 益精

补血填髓; 以何首乌为臣药, 健脑益智降脂; 以茯苓、肉桂、地龙、水蛭、鹿茸为佐药, 固精安神、平肝通络、破血逐瘀; 以山楂为使药, 健脾和胃; 全方活血化瘀、补肾填精、养血行气, 兼顾补血、养血、和血, 祛瘀而不伤气血, 真正改善脑微循环, 提高患者认知功能<sup>[20]</sup>。

BDNF 可促进突触的生长、神经元功能的保护, 利于记忆力、学习力的维持; Hcy 过高表达时可引发神经毒性, 干扰神经系统调控; Lp-PLA2 可促进细胞因子、蛋白酶的释放, 促进斑块破裂, 诱发脑卒中, 促使脑组织局部微循环障碍加重, 引起卒中后血管性痴呆; IGF-1 同样可引起脑血管阻塞, 加重局部微循环障碍, 引起卒中后血管性痴呆<sup>[21-23]</sup>。本研究中, 两组患者上述指标均有所改善, 且治疗组改善效果更佳, 提示培元通脑胶囊的具体作用机制可能与调节 Hcy、Lp-PLA2、IGF-1、BDNF 水平有关。此外两组不良反应发生率对比未见显著差异, 可见联合治疗安全性较好。

综上所述, 培元通脑胶囊联合奥拉西坦胶囊治疗卒中后血管性痴呆的疗效显著, 可有效改善患者症状、生活质量, 调节 Hcy、Lp-PLA2、IGF-1、BDNF 水平, 具有一定临床推广价值。

## 参考文献

- [1] Kalaria R N, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 915-925.
- [2] 廖张元. 血管性痴呆的研究进展 [J]. 中国实用神经病学杂志, 2019, 22(2): 224-227.
- [3] Wang C, Li F, Guan Y, et al. Bone marrow stromal cells combined with oxiracetam influences the expression of B-cell lymphoma 2 in rats with ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10): 2591-2597.
- [4] 靳林静, 范云龙, 于文涛. 血管性痴呆中医证候研究概况 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(2): 152-154.
- [5] 袁灿兴, 吴克明, 韩建新, 等. 培元通脑胶囊结合西医常规疗法治疗恢复期脑梗死的临床多中心随机对照研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(2): 19-22.
- [6] 田金州, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用) [J]. 中国老年学杂志, 2002, 22(5): 329-331.
- [7] 中华医学会神经病学分会. 血管性痴呆诊断标准草案 [J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(4): 246.
- [8] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用 [J]. 中国康复医学杂志, 2016,

- 31(6): 694-696, 706.
- [9] 周述娜, 王 蕾, 仇莹莹, 等. 早期康复对脑梗死患者运动功能和日常生活活动能力的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(6): 759-762.
- [10] 赵晓晶, 李群喜, 刘 英, 等. 美国国立卫生院脑卒中量表评分与脑出血患者预后的相关性探讨 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(6): 712-714.
- [11] Bottiggi K A, Chang J J, Schmitt F A, *et al.* The HIV Dementia Scale: predictive power in mild dementia and HAART [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 260(1-2): 11-15.
- [12] 《中国脑卒中防治报告 2018》编写组. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 105-119.
- [13] Sundbøll J, Horváth-Puhó E, Adelborg K, *et al.* Higher risk of vascular dementia in myocardial infarction survivors [J]. *Circulation*, 2018, 137(6): 567-577.
- [14] 骆 迪, 毕 齐. 血管性痴呆的药物治疗研究进展 [J]. 中国卒中杂志, 2011, 6(5): 423-426.
- [15] 胡艳芹, 卜晓刚, 高玲霞, 等. 注射用奥拉西坦联合鼠神经因子治疗急性脑出血临床疗效及对患者血清炎症因子的影响 [J]. 空军医学杂志, 2018, 34(5): 344-347.
- [16] 张微微, 李小刚, 王默力, 等. 奥拉西坦治疗卒中后认知功能障碍的有效性及其安全性 [J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(7): 489-493.
- [17] 胡跃强, 唐 农, 吴 林, 等. 血管性痴呆的中医综合治疗方案 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17): 4287-4289.
- [18] 张志琴, 王新广, 车 枚, 等. 培元通脑胶囊联合他汀类药物治疗肾虚型动脉粥样硬化的疗效 [J]. 广西医学, 2018, 40(11): 1168-1171.
- [19] 刘翠平, 侯永革, 朱荣彦, 等. 奥拉西坦胶囊治疗轻中度血管性痴呆的疗效评价 [J]. 河北医药, 2018, 40(18): 2794-2796, 2800.
- [20] 郭学君, 胡长磊, 吴 超, 等. 培元通脑胶囊联合胞磷胆碱片治疗老年血管性痴呆伴高同型半胱氨酸血症疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(30): 3350-3353.
- [21] 潘庭荣, 黄 梅, 潘丹丹, 等. 脑卒中患者 Hcy、GFAP、BDNF 和 hs-CRP 水平与血管性认知障碍相关性研究 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2018, 37(4): 648-652.
- [22] 张钱林, 鲁 平, 张杰文. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 与缺血性脑卒中致血管性痴呆的相关性 [J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(1): 100-102.
- [23] 宫秀群, 马敏敏, 徐格林. IGF-1 在血管性痴呆中的作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(6): 569-571.