

血栓通注射液联合多奈哌齐治疗血管性痴呆的临床研究

杨小芳¹, 赵庆伟², 杨艳丽², 弯碧琼³, 王冬梅³

1. 平煤神马医疗集团总医院 药物临床试验机构办公室, 河南 平顶山 467002

2. 平煤神马医疗集团总医院 药品调剂科, 河南 平顶山 467002

3. 河南科技大学第一附属医院 中医科, 河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 探讨血栓通注射液联合盐酸多奈哌齐片治疗血管性痴呆的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 3 月—2019 年 12 月 在平煤神马医疗集团总医院就诊的 112 例血管性痴呆患者作为本研究对象, 按照随机数字表法将全部患者分为对照组和治疗组, 每组各 56 例。对照组睡前口服盐酸多奈哌齐片, 5 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注血栓通注射液, 5 mL 用 10% 葡萄糖注射液 250 mL 稀释后使用, 1 次/d。两组患者连续治疗 2 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的评分血流动力学、血清指标和简易精神检查量表(MMSE)。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 92.86%, 对照组为 78.57%, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的阻力指数(RI)、搏动指数(PI)明显降低, 血流高速峰值(V_m)均明显升高($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的 RI、PI 低于对照组, V_m 高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的内皮素-1(ET-1)、血管紧张素 II(Ang II)、同型半胱氨酸(Hcy)水平均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的 ET-1、Ang II、Hcy 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 MMSE 评分均明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组 MMSE 评分升高的更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血栓通注射液联合盐酸多奈哌齐片可提高血管性痴呆的疗效, 改善患者的认知功能和血管内皮功能, 调节血流动力学水平。

关键词: 血栓通注射液; 盐酸多奈哌齐片; 血管性痴呆; 血流动力学; 血清指标; MMSE 评分

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2021)01 - 0054 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.010

Clinical study on Xueshuantong Injection combined with donepezil in treatment of vascular dementia

YANG Xiao-fang¹, ZHAO Qing-wei², YANG Yan-li², WAN Bi-qiong³, WANG Dong-mei³

1. Drug Clinical Trial Organization Office, Pingmei Shenma Medical Group General Hospital, Pingdingshan 467002, China

2. Drug Dispensing Department, Pingmei Shenma Medical Group General Hospital, Pingdingshan 467002, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Xueshuantong injection combined with Donepezil Hydrochloride Tablets in the treatment of vascular dementia. **Methods** Patients (112 cases) with vascular dementia in Pingmei Shenma Medical Group General Hospital from March 2018 to December 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 56 cases. Patients in the control group were *po* administered with Donepezil Hydrochloride Tablets, 5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Xueshuantong injection on the basis of the control group, 5 mL added into 10% glucose solution in 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and hemodynamics, serum indexes and MMSE score in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rates were 92.86% and 78.57% in the treatment group and control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the RI and PI of two groups were significantly decreased, but the VM of two groups was significantly increased ($P < 0.05$). And the RI and PI of the treatment group were lower than those of the control group, but the VM of the treatment group was higher than

收稿日期: 2020-12-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(U1804174)

作者简介: 杨小芳(1989—), 女, 河南平顶山人, 主管药师, 硕士, 研究方向为合理用药与药物临床试验。E-mail: wenejog6902@163.com

that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1, Ang II, and Hcy in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1, Ang II, and Hcy in the treatment group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE scores of two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). And the MMSE score of the treatment group increased more significantly, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Xueshuantong Injection combined with Donepezil Hydrochloride Tablets can enhance the curative effect of vascular dementia, improve the cognitive function and vascular endothelial function of patients, and regulate the level of hemodynamics..

Key words: Xueshuantong Injection; Donepezil Hydrochloride Tablets; vascular dementia; vascular endothelial function; hemodynamics; serum index; MMSE score

血管性痴呆是由出血性脑卒中、缺血性脑卒中或脑区低灌注血管病变引起的严重认知功能障碍综合征, 发病率可高达 3%, 给家庭和社会带来了沉重的负担^[1]。多奈哌齐是特异性中枢乙酰胆碱酯酶抑制剂, 有助于减缓神经突触间隙乙酰胆碱的分解, 改善血管性痴呆患者的认知功能^[2]。血栓通注射液是由三七总皂苷组成的中药制剂, 具有活血化瘀、通脉调络的功效^[3]。本研究对平煤神马医疗集团总医院就诊的 112 例血管性痴呆患者采用血栓通注射液联合盐酸多奈哌齐片治疗, 分析其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月—2019 年 12 月在平煤神马医疗集团总医院就诊的 112 例血管性痴呆患者作为本研究的对象。其中男 62 例, 女 50 例; 年龄 50~73 岁, 平均 (62.50±3.15) 岁; 病程 1~5 年, 平均病程 (2.12±0.65) 年; 病情程度分为轻度 42 例、中度 51 例、重度 19 例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 满足《血管性痴呆诊断标准草案》中的诊断标准^[4]; (2) 肝肾功能无明显差异; (3) 按照医嘱, 进行治疗; (4) 患者知情同意并自愿签订知情同意书。

排除标准: (1) 心、肝、肺、肾、骨髓等严重功能不全者; (2) 其他因素引起的痴呆、精神认知功能障碍者; (3) 对本研究药物过敏; (4) 参与其他临床研究和其他治疗方案者; (5) 酗酒、药物依赖史; (6) 自身内分泌、免疫系统病变。

1.3 分组方法

按照随机数字表法将全部患者分为对照组和治疗组, 每组各 56 例。对照组中男 30 例, 女 26 例, 年龄 50~73 岁, 平均 (62.89±3.07) 岁, 病程 1~5 年, 平均 (2.19±0.63) 年, 病情程度分为轻度 20

例、中度 25 例、重度 11 例。治疗组中男 32 例, 女 24 例, 年龄 51~72 岁, 平均 (62.15±3.26) 岁, 病程 1~5 年, 平均 (2.08±0.68) 年, 病情程度分为轻度 22 例、中度 26 例、重度 8 例。两组患者在性别、年龄、病程、病情方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.4 治疗方法

对照组睡前口服盐酸多奈哌齐片 (陕西方舟制药有限公司生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 20180210、20190801), 5 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注血栓通注射液 [哈尔滨圣泰生物制药有限公司生产, 规格 5 mL: 175mg (三七总皂苷), 产品批号 20180130、20190320], 5 mL 用 10% 葡萄糖注射液 250 ml 稀释后使用, 1 次/d。两组患者连续治疗 2 周。

1.5 临床疗效标准

参考《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》中的中医疗效标准拟定^[5], 对主要症状 (记忆、神情、面色、舌质、耳、体态、呼吸) 进行评分, 各症状评分的总和为证候积分。临床基本控制: 证候积分降低 ≥85%; 显著进步: 66% ≤ 证候积分降低 <85%; 进步: 33% ≤ 证候积分降低 <66%; 无变化: 证候积分降低 <33%。

总有效率 = (临床基本控制 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 脑动脉血流动力学指标 使用南京科进 KJ-2V2M 型经颅多普勒超声仪测量脑动脉血流动力学指标的变化, 包括阻力指数 (RI)、搏动指数 (PI)、血流高速峰值 (V_m)。

1.6.2 血清指标 在治疗前后, 采集患者肘正中外周静脉血 5 mL, 在美国赛默飞世尔 FC 型酶标仪上采用酶联免疫吸附法测定血清内皮素-1 (ET-1)、血

管紧张素 II (Ang II) 水平; 采用放射免疫法测定血清同型半胱氨酸 (Hcy) 水平, 试剂盒购自美国赛默飞公司。

1.6.3 认知功能 使用简易精神检查量表(MMSE) 评估患者治疗前后的认知功能。MMSE 评分包括计算、语言、视空间、极易、定向等 10 项内容, 分值 0~30 分, 分值越高则生存质量越好^[6]。

1.7 不良反应观察

记录患者的药物不良反应的发生情况, 包括恶心、呕吐、乏力、头晕、头痛、晕厥等。

1.8 统计学处理

数据录入 SPET-1, 组间的计数资料运用 χ^2 检验比较, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行独立 t 检验, 组内比较行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 92.86%, 对照组

的总有效率为 78.57%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血流动力学指标比较

治疗后, 两组的 RI、PI 明显降低, V_m 明显升高 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的 RI、PI 低于对照组, V_m 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清指标比较

治疗后, 两组的 ET-1、Ang II、Hcy 水平均明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的 ET-1、Ang II、Hcy 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组认知功能比较

治疗后, 两组的 MMSE 评分均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 MMSE 评分升高的更明显, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

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	56	11	20	13	12	78.57
治疗	56	19	23	10	4	92.86*

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

表 2 两组 RI、PI、 V_m 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 56$)

Table 2 Comparison on RI, PI, and V_m between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 56$)

组别	观察时间	RI	PI	V_m ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)
对照	治疗前	0.81 ± 0.16	1.21 ± 0.20	55.08 ± 5.47
	治疗后	0.62 ± 0.13*	1.02 ± 0.16*	59.25 ± 4.25*
治疗	治疗前	0.82 ± 0.15	1.24 ± 0.19	55.82 ± 5.30
	治疗后	0.50 ± 0.07* [▲]	0.87 ± 0.14* [▲]	66.14 ± 3.98* [▲]

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 ET-1、Ang II、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 56$)

Table 3 Comparison on ET-1, Ang II, and Hcy between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 56$)

组别	观察时间	ET-1($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	Ang II($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	Hcy($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	86.35 ± 6.01	99.17 ± 28.93	25.14 ± 4.26
	治疗后	61.71 ± 5.27*	58.25 ± 16.70*	20.06 ± 3.74*
治疗	治疗前	87.42 ± 5.93	99.42 ± 29.15	25.38 ± 4.10
	治疗后	56.14 ± 4.80* [▲]	45.09 ± 13.68* [▲]	17.67 ± 2.95* [▲]

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 4 两组 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 56$)
Table 4 Comparison on MMSE scores between two groups
($\bar{x} \pm s, n = 56$)

组别	观察时间	MMSE 评分
对照	治疗前	17.05 ± 2.15
	治疗后	23.40 ± 2.99*
治疗	治疗前	17.23 ± 2.09
	治疗后	26.13 ± 3.80*▲

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

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者并未出现明显的药物不良反应。

3 讨论

血管性痴呆多由脑组织缺血、缺氧引起的认知功能障碍综合征, 病情呈阶梯状进展, 主要临床表现为记忆力、定向力、执行力下降, 语言、视觉障碍等, 给患者的生活质量造成严重影响^[7]。随着生活水平的提高和人口老龄化加剧, 脑血管病变的发病率呈上升趋势, 血管性痴呆的人群也不断扩大, 已成为老年痴呆的最主要的类型^[8]。

目前西医治疗血管性痴呆以药物控制为主。多奈哌齐为六氧吡啶类氧化物, 能可逆性、选择性抑制乙酰胆碱酯酶的活性, 有效缓解乙酰胆碱的水解进程, 维持中枢乙酰胆碱的水平, 提高乙酰胆碱的生理活性, 有效改善患者的认知功能^[9]。中医认为血管性痴呆属于“痴呆”的范畴, 其病位在脑部, 以虚为本, 以火、痰、瘀为标, 外因多为机体劳倦、七情、饮食不节、心肝脾肾紊乱等关系密切, 临床表现为瘀血内停、气血不足^[10]。血栓通注射液是由三七提取的有效成分, 能活血祛瘀、通脉活络, 现代药理作用也表明其具有抗血栓、抗凝血、降低机体耗氧量、扩张脑血管、增加脑部血液灌注血量的作用^[11]。血栓通注射液对血管性痴呆大鼠的行为学具有显著的改善作用^[12]。血栓通注射液可提高血管性痴呆的疗效, 能有效改善患者认知功能和生存质量, 提高患者的转归^[13-14]。本研究结果显示, 治疗组的总有效率明显高于对照组。结果表明, 血栓通注射液联合多奈哌齐能够有效提高血管性痴呆的临床疗效。

MMSE 是临床常用的认知功能评估量表, 能有效评估血管性痴呆患者的认知功能^[15]。本研究结果

发现, 治疗组的 MMSE 评分高于对照组。结果表明, 血栓通注射液联合多奈哌齐能提高血管性痴呆患者的认知功能。

ET-1 能促进血管收缩, 加重脑组织缺血缺氧症状, 加重神经元的损伤^[16]。Ang II 参与神经递质的活性, 能抑制长时程, 影响患者的认知功能, 还能加剧脑组织缺血缺氧症状^[17]。Hcy 可直接加重血管内皮细胞的损伤, 加剧动脉粥样硬化斑块的形成, 加重脑组织缺血症状^[18]。脑血管病变导致血管性痴呆的主要原因, 脑血流下降和脑代谢障碍是认知功能障碍的主要病理进程, 血管性痴呆患者多伴有脑部血流动力学障碍^[19]。本研究结果发现, 治疗后治疗组的 ET-1、Ang II、Hcy、RI、PI 低于对照组, V_m 高于对照组。结果表明, 血栓通注射液联合多奈哌齐能有效改善血管性痴呆患者的血管内皮功能, 改善血流动力学水平。

综上所述, 血栓通注射液联合盐酸多奈哌齐片可提高血管性痴呆的疗效, 改善患者的认知功能和血管内皮功能, 调节血流动力学水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 谢颖楨, 邹忆怀, 张云岭, 等. 血管性痴呆病因病机探讨 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(6): 1-3.
- [2] 马卓, 陈月, 冯婉玉. 多奈哌齐治疗血管性痴呆临床疗效的系统评价 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(5): 569-576.
- [3] 曹佩红. 菖蒲益智汤加减合血栓通注射液治疗脑血管性痴呆临床观察 [J]. 北京中医药, 2000, 19(2): 14-15.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 张彦红, 梁伟雄, 朱磊, 等. 蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态量表用于筛查血管性认知障碍的比较 [J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(5): 431-436.
- [7] 田金洲, 王永炎, 刘 峒, 等. 血管性痴呆发病机理的研究 [J]. 中医杂志, 2003, 44(8): 565-567.
- [8] 曲艳吉, 卓琳, 王华丽, 等. 1980-2011 年中国社区 55 岁及以上人群中血管性痴呆流行病学的 Meta 分析 [J]. 中国卒中杂志, 2013, 8(7): 533-543.
- [9] 孙亚男, 张本恕. 盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆有效性及安全性临床分析 [J]. 山东医药, 2011, 51(4): 64-66.

- [10] 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.
- [11] 王霞, 黎晓斌. 血栓通注射剂治疗血管性痴呆临床观察 [J]. 井冈山医学学报, 2003, 10(1): 46-47.
- [12] 王金鑫, 杨红云, 郭虹, 等. 血栓通注射液对血管性痴呆大鼠的行为学改善作用研究 [J]. 天津中医药, 2016, 33(11): 682-685.
- [13] 王春燕, 苏云婷, 王轶. 血栓通注射液联合奥拉西坦胶囊对血管性痴呆患者认知功能及生存质量的影响 [J]. 贵州医药, 2019, 43(6): 879-880.
- [14] 赵菁, 耿文静, 翟博智. 血栓通注射液治疗急性脑梗死氯吡格雷抵抗的临床观察 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2122-2126.
- [15] 张彤, 王波. 血管性痴呆 33 例 MMSE 测试结果分析 [J]. 山东医药, 2005, 45(10): 56-57.
- [16] 沈双宏, 杜建. 血管性痴呆肾虚血瘀程度与血浆 ET、血清 NO、HCY、E2、T 含量变化分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2004, 28(3): 179-181.
- [17] 陆冰, 刘洲, 林智君, 等. 外周血内皮祖细胞及血清 Ang II、Ang1-7 与血管性痴呆的相关性研究 [J]. 西部医学, 2018, 30(8): 1107-1110.
- [18] 刘玲, 刘琦, 杨志勇. 血浆同型半胱氨酸水平与血管性痴呆的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(5): 352-353.
- [19] 李研. 血管性痴呆患者 Livin、IFN- γ 与血流动力学的变化及其临床意义 [J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(6): 597-601.

[责任编辑 解学星]