

• 临床研究 •

复方苻蓉益智胶囊联合奥拉西坦治疗轻中度血管性痴呆的临床研究

徐美杰¹, 阎涛², 赵理乐¹, 康军¹, 南景一³

1. 天津市西青医院 神经内科, 天津 300380

2. 天津医科大学总医院 神经内科, 天津 300052

3. 菏泽步长制药有限公司, 山东 菏泽 274000

摘要: **目的** 探讨复方苻蓉益智胶囊联合奥拉西坦注射液治疗轻中度血管性痴呆的临床效果。**方法** 选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月天津市西青医院收治的 120 例血管性痴呆患者, 奇偶顺序法分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组静脉滴注奥拉西坦注射液, 4 g 加入到 500 mL 生理盐水, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服复方苻蓉益智胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS)、日常生活能力量表 (ADL)、简易智力状态量表 (MMSE) 评分, 及血清同型半胱氨酸 (Hcy)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组的临床有效率高于对照组 (91.67% vs 76.67%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组 MMSE 评分显著升高, 而 ADL、NIHSS 评分显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 BDNF、IGF-1 水平显著升高, 而 Hcy 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方苻蓉益智胶囊联合奥拉西坦注射液治疗轻中度血管性痴呆, 安全有效, 可改善患者认知功能、生活自理能力, 促进症状改善。

关键词: 复方苻蓉益智胶囊; 奥拉西坦注射液; 血管性痴呆; 日常生活能力量表; 同型半胱氨酸; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)08-1594-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.008

Clinical study on Compound Congrong Yizhi Capsules combined with oxiracetam in treatment of mild to moderate vascular dementia

XU Mei-jie¹, YAN Tao², ZHAO Li-le¹, KANG Jun¹, NAN Jing-yi³

1. Department of Neurology, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

2. Department of Neurology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

3. Heze Buchang Pharmaceutical Co., Ltd., Heze 274000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Compound Congrong Yizhi Capsules combined with oxiracetam in treatment of mild to moderate vascular dementia. **Methods** Patients (120 cases) with mild to moderate vascular dementia in Tianjin Xiqing Hospital from January 2018 to January 2020 were divided into control and treatment groups based on parity order, and each group had 30 cases. Patients in the control group were iv administered with Oxiracetam Injection, 4 g added into normal saline 500 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Compound Congrong Yizhi Capsules, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the MMSE, ADL, and NIHSS scores, and the levels of serum BDNF, Hcy, and IGF-1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the treatment group was higher than that in the control group (91.67% vs 76.67%, $P < 0.05$). After treatment, the MMSE score in two groups were significantly increased, while the scores of ADL and NIHSS were significantly decreased ($P < 0.05$), and the scores of the treatment group were significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, BDNF and IGF-1 in two groups were significantly increased, while Hcy were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Congrong Yizhi

收稿日期: 2021-01-26

基金项目: 国家科技重大专项 (2011ZX09304-07)

作者简介: 徐美杰, 女, 主治医师, 研究方向为神经内科疾病。E-mail: meili201708@163.com

Capsules combined with oxiracetam is safe and effective on treatment of mild to moderate vascular dementia, can improve patients' cognitive function, self-care ability, and promote the improvement of symptoms.

Key words: Compound Congrong Yizhi Capsules; Oxiracetam Injection; vascular dementia; ADL; Hcy; BDNF

血管性痴呆是由出血性或缺血性卒中所引起的脑损害,是以认知功能障碍、智力减退为临床表现的一组临床综合征^[1-2]。研究表明,我国血管性痴呆的患病率为1.1%~3.0%,给家庭与社会带来了沉重的经济和精神负担^[3]。目前认为,轻中度血管性痴呆因其病情程度较轻,具有潜在的可防治性^[4]。奥拉西坦是一种新的环状 γ -氨基丁酸衍生物,具有改善记忆障碍、促智作用,既往常用于血管性痴呆等疾病的常规治疗^[5]。由于血管性痴呆的脑损害具有不可逆性,临床多提倡综合治疗以获取更好的治疗效果。复方苻蓉益智胶囊具有活血化浊、益智养肝、健脑增智等功效^[6]。本研究立足于复方苻蓉益智胶囊联合奥拉西坦注射液治疗轻中度血管性痴呆的疗效分析,并探讨其作用机制,以期为临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2018年1月—2020年1月天津市西青医院收治的120例血管性痴呆患者为研究对象,男73例,女47例,平均年龄 (56.15 ± 6.37) 岁;平均病程 (6.34 ± 1.54) 个月;病情程度:轻度64例,中度56例。本研究已通过天津市西青医院伦理学委员会批准进行。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)西医诊断参考美国精神病学会精神疾病诊断和统计手册(DSM-IV)^[7];(2)中医诊断参考《中药新药临床研究指导原则》^[8]中相关规定,辨证分型为肾精亏虚兼痰瘀阻络证,主症:智能衰退;次症:神情呆滞,腰酸膝软,头晕耳鸣,喜怒不定,咽干目涩,失眠多梦,脘闷纳呆;舌脉:舌质黯淡,舌苔白腻,脉细;(3)临床痴呆量表评分1~2分,为轻、中度痴呆^[9];(4)缺血指数评分 ≥ 7 分;(5)入组患者有卒中史,卒中前无认知功能障碍,且经头颅MRI或CT检查证实至少1个缺血病灶;(6)患者家属知情本研究且签订同意书。

排除标准:(1)伴有严重的神经缺损患者;(2)无法耐受本次研究方案者;(3)恶性肿瘤患者;(4)合并有严重的心、肝、肾、造血系统疾病者;(5)伴有干扰药物评价的精神疾病及严重抑郁症;(6)

入组患者患有可导致痴呆的其他脑部疾病或全身疾病;(7)重症糖尿病等患者。

1.3 药物

奥拉西坦注射液由河北医科大学生物医学工程中心生产,规格5 mL:1 g,产品批号20170821;复方苻蓉益智胶囊由安徽誉隆亚东药业有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号20171008。

1.4 分组及治疗方法

根据奇偶顺序法将患者分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组患者男38例,女22例,平均年龄 (56.09 ± 7.94) 岁;平均病程 (6.31 ± 1.69) 个月;病情程度:轻度31例,中度29例;治疗组患者男35例,女25例,平均年龄 (56.21 ± 6.87) 岁;平均病程 (6.37 ± 1.71) 个月;病情程度:轻度33例,中度27例。两组一般资料比较差异无统计学意义。

两组患者均给予常规基础治疗,包括调节血脂、血小板聚集、抗预防脑水肿、脱水降颅内压等,并进行常规康复干预。对照组静脉滴注奥拉西坦注射液,4 g奥拉西坦注射液加入到500 mL生理盐水,1次/d。治疗组在对照组基础上口服复方苻蓉益智胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗4周。

1.5 疗效判定标准

参考《中药新药临床研究指导原则》^[8]对患者进行中医症状积分,主症根据病情轻、中、重分别记为3、6、9分,次症分别记为2、4、6分,舌脉不计分,各症状积分相加为中医症状评分总分。临床痊愈:症状、体征消失,疗效指数 $\geq 95\%$;显效:症状、体征明显改善,疗效指数 $\geq 70\%$;好转:症状、体征有所改善,疗效指数 $\geq 30\%$;无效:症状、体征无改善,疗效指数不足30%。

疗效指数 = $[\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}] / \text{治疗前积分}$

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

1.6 观察指标

1.6.1 相关评分 于治疗前后采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)^[10]、日常生活能力量表(ADL)^[11]、简易智力状态量表(MMSE)^[12]评价患者神经功能、日常生活自理能力及认知功能。其中MMSE总分30分,分数越高认知功能越好。ADL包括躯体生活自理能力量表、工具使用能力量表,总分56分,

分数越高,生活自理能力越差。NIHSS 量表总分 42 分,分数越高,神经损伤越严重。

1.6.2 血清指标 于治疗前后抽取两组患者 6 mL 空腹肘静脉血,采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司)检测同型半胱氨酸(Hcy)、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。

1.7 不良反应

统计两组治疗期间不良反应发生情况,包括恶心、腹痛腹泻、心悸、神经兴奋等。

1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 进行,以率表示计数资料,行 χ^2 检验;计量资料,先进行正态性检验,符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验,如不符

合正态分布,需使用中位数表示,使用秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组的总有效率为 76.67%,治疗组的总有效率为 91.67%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 MMSE、ADL、NIHSS 量表评分比较

治疗后,两组 MMSE 评分显著升高,而 ADL、NIHSS 评分降低($P < 0.05$),且治疗组 MMSE、ADL 和 NIHSS 评分明显好于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清 BDNF、Hcy、IGF-1 水平比较

治疗后,两组 BDNF、IGF-1 显著升高,而 Hcy 显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者的 BDNF、IGF-1 和 Hcy 水平明显好于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	好转/例	无变化/例	总有效率/%
对照	60	8	19	19	14	76.67
治疗	60	13	24	18	5	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 MMSE、ADL、NIHSS 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on MMSE, ADL, NIHSS scales between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMSE 评分		ADL 评分		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	24.69 $\pm$ 1.47	26.32 $\pm$ 1.51*	42.39 $\pm$ 4.27	31.64 $\pm$ 5.51*	34.37 $\pm$ 3.67	24.71 $\pm$ 2.04*
治疗	60	24.55 $\pm$ 1.52	28.81 $\pm$ 0.64* [▲]	42.44 $\pm$ 5.23	23.39 $\pm$ 4.48* [▲]	34.62 $\pm$ 3.45	15.23 $\pm$ 1.36* [▲]

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 BDNF、Hcy、IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of BDNF, Hcy and IGF-1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BDNF/(ng·mL ⁻¹)		Hcy/(μmol·L ⁻¹)		IGF-1/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	22.48 $\pm$ 2.30	29.73 $\pm$ 3.20*	26.24 $\pm$ 2.53	21.08 $\pm$ 2.59*	0.74 $\pm$ 0.12	0.97 $\pm$ 0.16*
治疗	60	22.55 $\pm$ 3.28	36.20 $\pm$ 3.13* [▲]	26.18 $\pm$ 3.62	16.34 $\pm$ 2.33* [▲]	0.78 $\pm$ 0.14	1.28 $\pm$ 0.11* [▲]

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 两组不良反应发生率比较

对照组治疗期间不良反应发生率为 6.67%, 出现恶心 2 例, 腹痛腹泻 1 例, 心悸 1 例; 治疗组治疗期间不良反应发生率为 11.67%, 心悸 2 例, 腹痛腹泻 2 例, 恶心 2 例, 神经兴奋 1 例; 两组患者均未停药, 自行缓解, 两组治疗不良反应发生率比较

差异无统计学意义。

3 讨论

血管性痴呆作为老年期痴呆的常见类型, 其发病率仅次于阿尔茨海默病。长期以来, 学者们认为血管性痴呆是动脉硬化而产生的脑血流普遍下降或慢性脑缺氧造成的结果, 故而既往也被称为动脉硬化

化性血管性痴呆^[13]。随着研究的深入,经过临床及影像学观察,逐渐认识到上述观点过于片面,无法完整的解释血管性痴呆的全部发病过程。现在研究认为血管性痴呆是由一次或多次脑梗死造成足够的脑组织损害,导致脑功能不全而产生痴呆^[14]。具体表现为多个、双侧病灶、大小不一、新旧程度不等,侵及皮质及基底节等部位,皮质与认知过程的速度以及记忆功能密切相关,基底节区域则集中了与记忆、学习和认知功能相关的大量神经元和纤维,因而导致记忆与认知功能有关的脑区受损,进而产生痴呆^[15]。目前临床上尚无特效治疗方法,主要以维持未丧失功能,最大程度缓解病情程度为主。

奥拉西坦属于吡拉西坦的类似物,有提高学习能力,促进记忆改善的作用;同时还可改善由于脑血管损害引起的脑代谢障碍,发挥良好的神经保护作用。由于其药理特性,在血管性痴呆的治疗上表现出良好的疗效,被临床广泛使用。有关该药物的具体作用机制涉及以下几个方面:调节 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体,促进神经细胞可塑性修复,促使受损的大脑高级皮层功能恢复。通过作用于中枢胆碱能系统以及其认知相关的递质系统,发挥脑保护作用;奥拉西坦还可通过促进脑的生物能量代谢,增加脑能量储存,促进大脑生理性信息传递^[16]。但也有不少临床报道证实,联合其他药物治疗血管性痴呆,可获得比单用奥拉西坦注射液更好的治疗效果。如常俊华等^[17]采用复方丹参注射液联合奥拉西坦治疗,可有效抑制机体炎症反应,提高日常生活自理能力,疗效确切。翁静^[18]采用舒血宁注射液联合奥拉西坦治疗,可明显促进脑血流动力,改善患者神经功能及认知功能。因此,综合治疗是未来的治疗趋势,但有关给予何种药物辅助治疗仍需临床实践的持续探索。近年来,中医治疗血管性痴呆取得了良好的进展,中医将血管性痴呆归属于“善忘”“呆病”“癡症”等范畴,历代医家多以思虑不遂、肝郁、情志所伤作为痴呆之因,同时也强调了痰浊、血瘀、肾虚髓空等因素在血管性痴呆发病的作用。故而中医治疗血管性痴呆主张以活血化瘀、补肾益髓为宜。复方苳蓉益智胶囊是由制首乌、荷叶、肉苳蓉、地龙及漏芦5味中药组成,其中地龙具有通络之效,漏芦、荷叶可利湿解毒,3药合用可清利脑络,使脑髓得注。制首乌及肉苳蓉两药均具有温肾填精之效,肾精充则髓海得以生化。全方合用,则可达到利湿通络、益肾填精之效。现代药理研究

证实,复方苳蓉益智胶囊对智力减退、神情呆滞、思维迟钝、喜怒不定、失眠多梦等证候存在治疗作用^[19]。本次研究结果显示,复方苳蓉益智胶囊联合奥拉西坦注射液治疗轻中度血管性痴呆,可改善患者认知功能、生活自理能力,促进症状改善,疗效明显提升。说明复方苳蓉益智胶囊联合奥拉西坦注射液治疗应用价值较好,可发挥协同作用。

BDNF 主要是由大脑皮质神经元和海马产生的一类多功能的多肽生长因子,参与者脑缺血损伤的保护过程^[20]。Hcy 是蛋氨酸代谢的中间产物,其水平升高可间接或直接损伤血管内皮细胞,使血管平滑肌细胞明显增殖^[21]。IGF-1 是一种非选择性神经生长因子,可通过促进海马和神经的血管再生,促进兴奋性突触的传递,改善人体认知功能^[22]。本研究中复方苳蓉益智胶囊联合奥拉西坦注射液治疗的患者其 BDNF、Hcy、IGF-1 水平改善效果更佳。分析其原因,可能与复方苳蓉益智胶囊具有以下药理机制有关:抑制脑组织内氧化应激,保护线粒体功能,提高记忆能力,进而改善 BDNF、Hcy、IGF-1 水平;复方苳蓉益智胶囊可升高海马神经元的可塑性,促进学习记忆功能恢复。此外,复方苳蓉益智胶囊可提高脑组织血流量增加红细胞的变形性,降低全血黏度和血浆黏度,降低红细胞聚集性,进而改善患者的认知功能^[23]。同时本联合治疗未见明显不良反应增加,可见安全可靠,易于临床实践。

综上所述,复方苳蓉益智胶囊联合奥拉西坦注射液治疗轻中度血管性痴呆,安全有效,可改善患者认知功能、生活自理能力,促进症状改善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] Kalaria R N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B): 226-239.
- [3] 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, 5(7): 533-543.
- [4] 陈乐, 周华东. 血管性痴呆的研究进展 [J]. *西南军医*, 2019, 21(5): 437-440.
- [5] 尤晓涵, 杨淼, 刘彦龙, 等. 清开灵注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(7): 1621-1625.

- [6] 苟金, 杨昊昕, 于姚, 等. 复方苳蓉益智胶囊治疗血管性认知障碍的疗效和安全性系统评价及Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(8): 1924-1932.
- [7] Plyn D O. *American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* [M]. New York: Springer US, 2011: 84-85.
- [8] 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: 92-99.
- [9] Morris J C. The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules [J]. *Neurology*, 1993, 43(1): 2412-2414.
- [10] Kwah L K, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. *J Physiother*, 2014, 60(1): 61.
- [11] 翁映虹, 黄坚红. 阿尔茨海默病评定量表-认知部分中文版与日常生活能力量表评价血管性痴呆的信度与效度 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(7): 1751-1753.
- [12] Li H, Jia J, Yang Z. Mini-mental state examination in elderly Chinese: A population-based normative study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53(2): 487-96.
- [13] 蒲凡, 孟红旗. 血管性痴呆的分类、临床与诊断进展 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(21): 201-202.
- [14] 钟汝佳, 陶定波, 乐卫东. 血管性痴呆病因及发病机制的研究进展 [J]. 转化医学杂志, 2015, 4(4): 193-198.
- [15] 赵蹇康. 血管性痴呆的研究进展 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(24): 4609-4610.
- [16] 向绍通, 徐书雯, 杨帆, 等. 前列地尔注射液联合奥拉西坦注射液对血管性痴呆患者的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(8): 139-142.
- [17] 常俊华, 孙国朝. 复方丹参注射液联合奥拉西坦对血管性痴呆患者中医证候及炎症因子的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 521-524.
- [18] 翁静. 舒血宁注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(5): 132-134.
- [19] 陈国超, 张根明, 陈璐, 等. 复方苳蓉益智胶囊的临床应用及实验研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(5): 510-512.
- [20] 王翠玉, 张燕锋. 血清 Lp-PLA2, BDNF 及 Ang1-7 表达水平与血管性痴呆患者病情严重程度的相关性 [J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(4): 474-478.
- [21] 马巧亚, 王辉, 陈松盛, 等. 老年血管性痴呆病人内皮功能、抗氧化指标、Hcy、HIF-1 α 、VitB12 及叶酸水平分析 [J]. 实用老年医学, 2019, 33(8): 761-763.
- [22] 吴连连, 袁红花, 朱孝荣. 外源性胰岛素样生长因子-1对老年小鼠认知功能的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(3): 22-26.
- [23] 周琪, 吉智, 李毓新, 等. 复方苳蓉益智胶囊对治疗血管性认知功能障碍的增效作用 [J]. 陕西中医, 2015, 36(5): 548-549.

[责任编辑 金玉洁]