

安脑丸联合石杉碱甲治疗脑梗死后血管性痴呆的临床研究

蔡鸣凡, 祁凤, 许璇, 韩玉乐

广州市荔湾中心医院 神经内科, 广东 广州 510170

摘要: **目的** 观察安脑丸联合石杉碱甲治疗脑梗死后血管性痴呆的临床效果。**方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月广州市荔湾中心医院接收的脑梗死后血管性痴呆患者 100 例, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组口服石杉碱甲片, 0.1~0.2 mg/次, 2 次/d, 一日量最多不超过 0.45 mg。治疗组在对照组基础上口服安脑丸, 3~6 g/次, 2 次/d。两组疗程为 2 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后相关量表评分、血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 80.00%, 较对照组的 62.00% 显著提高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组痴呆简易筛查量表 (BSSD) 评分、简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分、日常生活能力量表 (ADL) 评分高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组脑源性神经营养因子 (BDNF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 较治疗前显著升高, 而同型半胱氨酸 (Hcy)、内皮素-1 (ET-1)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者改善优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 石杉碱甲联合安脑丸治疗脑梗死后血管性痴呆的疗效较为显著, 可有效改善患者的临床症状, 可调节 BDNF、Hcy、VEGF、ET-1、hs-CRP 等实验室指标。

关键词: 安脑丸; 石杉碱甲片; 脑梗死后血管性痴呆; 痴呆简易筛查量表评分; 简易智力状态检查量表评分; 脑源性神经营养因子; 血管内皮生长因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)10-2253-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.013

Clinical study on Annao Pills combined with Huperzine A in treatment of vascular dementia after cerebral infarction

CAI Ming-fan, QI Feng, XU Xuan, HAN Yu-le

Department of Neurology, Guangzhou Liwan Central Hospital, Guangzhou 510170, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Annao Pills combined with Huperzine A in treatment of vascular dementia after cerebral infarction. **Methods** A total of 100 patients with vascular dementia after cerebral infarction admitted to Guangzhou Liwan Central Hospital from January 2018 to December 2019 were selected. According to the random number table method, all patients were divided into control group and treatment group, with 50 cases in each group. Patients in the control group were po administered with Huperzine A Tablets, 0.1 — 0.2 mg/time, twice daily, the daily dosage should not exceed 0.45 mg. Patients in the treatment group were po administered with Annao Pills on the basis of the control group, 3—6 g/time, twice daily. The two groups were treated for 2 months. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of related scale scores and serological indexes before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 80.00%, which was significantly higher than that of the control group (62.00%) ($P < 0.05$). After treatment, the scores of Dementia Mini-Screening Scale (BSSD) and Mini-Mental State Examination (MMSE) in the two groups and the scores of Activities of daily Living Scale (ADL) were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the two groups were significantly increased compared with those before treatment, but homocysteine (Hcy), endothelin-1 (ET-1) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). The improvement of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Annao Pills combined with

收稿日期: 2022-06-26

基金项目: 广东省医学科研基金项目 (A2017147)

作者简介: 蔡鸣凡, 研究方向是神经内科疾病的诊疗。E-mail: cmingfan@163.com

Huperzine A has a remarkable effect in treatment of vascular dementia after cerebral infarction, and can effectively improve the clinical symptoms of patients and regulate laboratory indicators such as BDNF, Hcy, VEGF, ET-1 and hs-CRP.

Key words: Anao Pills; Huperzine A Tablets; vascular dementia after cerebral infarction; Dementia Simple Screening scale score; Mini-mental State Examination score; brain-derived neurotrophic factor; vascular endothelial growth factor

血管性痴呆指的是由各种脑血管病原因导致的脑组织受到损伤, 脑梗死是其主要发病原因之一, 脑梗死后血管性痴呆可出现严重的认知功能障碍, 并伴有各种神经心理症状和精神行为异常^[1]。随着我国社会人口老龄化的不断加重, 脑梗死的发病率不断升高, 而脑梗死后血管性痴呆也呈现出了明显的上升趋势。相关研究结果显示^[2], 在年龄超过 65 岁的脑梗死人群中, 其在 3 个月发展为血管性痴呆的患者占 25%~41%。现临床有关脑梗死后血管性痴呆的治疗尚无统一方案, 但学者们均认为血管性痴呆是唯一一种可以预防及治疗的痴呆类型, 及时给予安全有效的治疗可逆转痴呆状态^[3]。石杉碱甲具有提高大脑内乙酰胆碱水平的作用, 是以往治疗血管性痴呆的常用药物, 但长期服药对患者肝肾功能损伤较大^[4]。安脑丸是一种中成药, 具有镇静熄风、清热解毒、豁痰开窍的功效^[5]。本研究旨在观察安脑丸联合石杉碱甲治疗脑梗死后血管性痴呆患者的临床疗效, 为临床治疗提供参考数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月广州市荔湾中心医院接收的脑梗死后血管性痴呆患者 100 例, 其中男 58 例, 女 42 例; 年龄 48~74 岁, 平均年龄 (61.80±5.22) 岁; 病情程度: 轻度 58 例, 中度 42 例; 病程 2~9 个月, 平均 (5.98±0.84) 个月。研究方案已经通过医院伦理学委员会审批。

纳入标准: (1) 符合《临床痴呆学》制订的脑梗死后血管性痴呆的诊断标准^[6]; (2) 对本次研究用药无过敏症者; (3) 签订治疗知情同意书, 患者资料不公开, 确保患者隐私。

排除标准: (1) 伴有严重的听力、视力障碍及失语症者; (2) 合并有严重脏器功能不全者; (3) 合并严重感染、恶性肿瘤等; (4) 患者精神与心理存在疾病; (5) 无法配合治疗和研究者; (6) 合并血液系统疾病者。

1.2 药物

安脑丸由哈尔滨蒲公英药业有限公司生产, 规格每 11 丸重 3 g, 产品批号 20171113、20180718、

20190513; 石杉碱甲片由先声药业有限公司生产, 规格 50 μg/片, 产品批号 20171214、20181015、20190627。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组男 28 例, 女 22 例; 年龄 48~74 岁, 平均年龄 (61.54±4.38) 岁; 病情程度: 轻度 31 例, 中度 19 例; 病程 2~8 个月, 平均 (5.90±0.91) 个月。治疗组男 30 例, 女 20 例; 年龄 51~73 岁, 平均年龄 (62.06±5.27) 岁; 病情程度: 轻度 27 例, 中度 23 例; 病程 2~9 个月, 平均 (6.06±0.87) 个月。两组一般资料比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予抗血小板聚集、营养脑神经、胆碱酯酶抑制剂等常规治疗, 并根据患者实际情况给予常规基础疾病治疗。对照组患者口服石杉碱甲片, 0.1~0.2 mg/次, 2 次/d, 一日量最多不超过 0.45 mg。治疗组在对照组基础上口服安脑丸, 3~6 g/次, 2 次/d。两组疗程为 2 个月。

1.4 疗效判定标准^[6-7]

显效: 治疗后, 简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分增加 ≥5 分, 情绪、精神状态恢复至正常。有效: 情绪、精神状态有所改善, MMSE 增加 1~4 分。无效: 情绪、精神状态未见明显变化, MMSE 未增加。进展: 情绪、精神状态恶化, MMSE 评分小于治疗前。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分量表 痴呆简易筛查量表 (BSSD) 评分: 包括常识/图片理解、短时记忆、语言理解、计算/注意、地点定向、时间定向、即刻记忆、物体命名等项目, 得分为 0~30 分, 评分越高表示痴呆程度越轻^[8]。日常生活能力量表 (ADL) 评分: 包括躯体生活自理能力量表、工具使用能力量表, 共 10 个项目, 总分 100 分, 分数越高表示生活自理能力越好^[9]。MMSE 评分: 包括记忆、运用、语言、计算、视空间、定向力, 总分 30 分, 分数越低表示认知功能越差。

1.5.2 血清学指标 于治疗前后抽取所有患者空

腹静脉血 10 mL, 采用酶联免疫吸附试验测定脑源性神经营养因子 (BDNF)、同型半胱氨酸 (Hcy)、血管内皮生长因子 (VEGF)、内皮素-1 (ET-1)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 试剂盒购自深圳市科润达生物工程有限公司, 并按说明书进行检测。

1.6 不良反应观察

记录两组不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 分析研究数据, 以率表示计数资料, 行 χ^2 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示计量资料, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 80.00%, 较对照组的 62.00% 显著提高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 BSSD、ADL、MMSE 评分比较

治疗后, 两组患者 BSSD、MMSE 评分、ADL 评分高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组实验室指标比较

治疗后, 两组 BDNF、VEGF 水平显著升高, 而 Hcy、ET-1、hs-CRP 较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组改善优于对照组 ($P < 0.05$), 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	显效/例	有效/例	无效/例	进展/例	总有效率/%
对照	50	7	24	13	6	62.00
治疗	50	13	27	9	1	80.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

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

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

组别	n/例	BSSD 评分		ADL 评分		MMSE 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	20.91 ± 1.97	23.82 ± 2.46*	45.39 ± 3.65	63.51 ± 4.37*	22.08 ± 2.59	24.34 ± 2.33*
治疗	50	20.48 ± 2.30	26.55 ± 1.28*▲	44.73 ± 4.20	78.20 ± 3.13*▲	22.24 ± 2.53	26.18 ± 1.62*▲

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 两组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on laboratory indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BDNF/(ng·mL ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)	VEGF/(ng·mL ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	20.69 ± 2.47	29.32 ± 3.51	412.39 ± 24.27	78.64 ± 5.51	19.37 ± 3.67
		治疗后	25.83 ± 2.52*	22.81 ± 2.64*	473.44 ± 35.23*	64.39 ± 4.48*	14.62 ± 2.45*
治疗	50	治疗前	21.34 ± 2.04	28.76 ± 4.05	413.14 ± 25.63	77.93 ± 6.87	19.01 ± 2.57
		治疗后	30.23 ± 2.36*▲	17.21 ± 2.31*▲	529.28 ± 34.52*▲	52.06 ± 7.34*▲	10.93 ± 2.46*▲

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, 对照组发生 2 例胃肠道反应, 1 例一过性心动过速, 不良反应发生率为 6.00%; 治疗组发生 2 例胃肠道反应, 1 例皮疹, 1 例转氨酶升高, 不良反应发生率为 8.00%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 且均在 1~2 d 内消失,

均未予以特殊方案处理。

3 讨论

以往有报道数据显示, 我国 65 岁以上的老年群体中, 血管性痴呆的发病率约为 1.1%。而全球范围内, 血管性痴呆的死亡率在 0.8%~21%^[10]。可见血管性痴呆的发病率并不低, 而引起血管性痴

呆的原因较多,脑梗死就是发病原因之一,而脑梗死所引起的血管性痴呆,主要是因为高血压、动脉硬化等疾病导致小血管病变损伤,进而引起脑组织血流不足,使得脑组织及大脑皮质中参与认知功能的重要部位逐渐发生坏死,脑神经细胞的兴奋性也明显降低,从而影响到患者的认知功能,诱发血管性痴呆^[11]。在这一病理过程中,涉及脑梗死后兴奋性氨基酸毒性、自由基损伤、胆碱酯酶活性异常、神经元凋亡、炎性损伤等多个病理变化^[12]。由于脑梗死后血管性痴呆患者的一部分神经元及缺血区域内仍存在一定的潜在活性,在此阶段及时建立侧支循环,可恢复可逆性病变,使残存的正常细胞恢复活性,进而改善患者的认知状态,阻止病情的进一步发展。

石杉碱甲是一种高效的胆碱酯酶抑制剂,脂溶性强,能够通过血脑屏障进入大脑中枢神经,发挥增强脑内胆碱能神经元、抑制胆碱酯酶的作用^[13]。考虑到脑梗死后血管性痴呆的发病机制涉及到多个病理机制,单一的药物治疗无法达到最佳的效果,笔者尝试在此基础上结合其他药物进行辅助治疗。中医将脑梗死后血管性痴呆归属于“善忘”“健忘”“呆证”等范畴,《医方集解》记载:“肾精不足……,不能上通于也,故迷惑善忘也。”《内经精文》记载:“事物之所以不忘,赖此记性,记在何处,则在肾精。”指出脑梗死后血管性痴呆病变其本在肾,病变位置在脑,同时《医林改错》也记载:“凡有瘀血也令人善忘。”其指出,瘀血也为该病的发病病机。故而治疗当以镇惊熄风、清热解毒、补气、化痰、醒脑安神等法。安脑丸为中成药,具有较好的醒脑安神、清热解毒、豁痰开窍、镇惊熄风等功效,既往常用于中风窍闭患者。本次研究治疗结果发现,与单纯使用石杉碱甲相比,辅助安脑丸治疗后患者认知功能、痴呆症状改善效果更好,临床总有效率也从 62.00% 提升到 80.00%,提示安脑丸联合石杉碱甲治疗脑梗死后血管性痴呆具有较好的应用价值。安脑丸是一种由珍珠母、珍珠、猪胆汁粉、人工牛黄、郁金、黄芩、黄连、冰片等组成的中成药,具有开窍醒脑、行气解郁、清热解毒之效^[14]。因此,当安脑丸联合石杉碱甲治疗应用时可从多靶点、多途径发挥稳定心境、改善脑部功能等作用,从而达到增强疗效的目的。

进一步观察实验室指标发现,脑梗死后血管性痴呆患者血清 BDNF、Hcy、VEGF、ET-1、hs-CRP

水平在安脑丸联合石杉碱甲治疗下,改善效果更为显著。其中 BDNF 是神经营养因子家族成员,可调节海马突触传递及突触可塑性,同时还可促进神经元生长、分化、修复,对恢复机体认知功能具有积极的意义^[15]。Hcy 是胱氨酸和蛋氨酸的代谢产物,以往的研究证实其在冠心病、脑梗死等心血管疾病中水平明显升高^[16]。相关报道表明,Hcy 与认知障碍具有相关性^[17]。VEGF 是促进血管生成的常见指标,正常人群不会在脑内表达 VEGF,而脑梗死后血管性痴呆患者在恢复过程中需建立侧支循环,会诱导 VEGF 产生^[18]。ET-1 为机体最为强烈而时间持久的缩血管活性物质,其水平升高会加重机体脑组织缺血、缺氧状况,增加脑细胞损伤,加重痴呆症状^[19]。hs-CRP 参与炎症病理过程,而脑梗死后的患者存在低度炎症,持续的低度炎症不利于血液循环的重新建立,延缓恢复进程^[20]。药理研究证实,安脑丸具有抑制炎症反应,加快神经元再生,减少神经细胞凋亡,保护脑组织,改善脑血液循环等作用^[14]。观察两种治疗方案的用药安全性可知,两组均有不良反应发生,但均未影响治疗进程,且发生率组间比较不明显,由此可见安脑丸联合石杉碱甲治疗是一个较为安全可靠的治疗方案,有利于临床推广使用。

综上所述,石杉碱甲联合安脑丸治疗脑梗死后血管性痴呆的疗效较为显著,可有效改善患者的临床症状,可调节 BDNF、Hcy、VEGF、ET-1、hs-CRP 等实验室指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 鄢海良,赵阳,方兴,等.基于网络药理学研究通窍活血汤治疗脑梗死后血管性痴呆的作用机制[J].中成药,2021,43(1):255-263.
- [2] 丁玎,洪震.老年性痴呆和轻度认知功能障碍的流行病学研究进展[J].中国临床神经科学,2013,21(1):101-108.
- [3] 刘海燕,赵超蓉.血管性痴呆的中西医研究进展[J].现代中西医结合杂志,2021,30(3):334-338.
- [4] 王文敏,石涵,张叶青.盐酸多奈派齐联合石杉碱甲对老年血管性痴呆患者认知功能、血清 MDA 和神经肽 Y 的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(18):3907-3909.
- [5] 卿照前.安脑丸联合针刺五泉穴治疗脑卒中后血管性痴呆疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(35):3929-3931.
- [6] 贾建平.临床痴呆病学[M].北京:北京大学医学出版

- 社, 2008, 211-217.
- [7] Galea M, Woodward M. Mini-Mental State Examination (MMSE) [J]. *Aust J Physiother*, 2005, 51(3): 198.
- [8] 李凤鹏, 郑健. 痴呆简易筛查量表及 P300 检测对血管性痴呆患者认知功能的评价 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(42): 13-15.
- [9] 简文佳, 时晶, 倪敬年, 等. 日常生活力量表鉴别痴呆与轻度认知损害 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(4): 865-868.
- [10] 单永琳, 刘国华. 血管性痴呆的研究现状 [J]. *医学综述*, 2017, 23(8): 1589-1594.
- [11] 韩宛盈, 岳少乾, 朱金墙. 阿尔茨海默病与血管性痴呆发病过程中血管因素的作用及其药物治疗 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(1): 216-220.
- [12] 曹雯炜, 糜建华, 宋叶平, 等. 血管性因素对认知损害和痴呆的促成作用美国心脏协会/美国卒中协会对医疗卫生专业人员的声明 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2012, 20(2): 85-124.
- [13] 胡昉. 石杉碱甲治疗对老年血管性痴呆患者血液流变学及 P300 电位的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(9): 2179-2180.
- [14] 杨桦, 罗永丽. 安脑片治疗脑卒中后血管性痴呆的临床疗效 [J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 36(8): 132-133.
- [15] 郭素彦, 段周芳, 邱文娟. 脑梗死后血管性痴呆患者血清 BDNF、MMP-9 及 IFN- γ 水平的变化及其临床意义 [J]. *中国实用医刊*, 2020, 47(6): 31-34.
- [16] 李希芝, 马贺, 傅勇, 等. 帕金森病及帕金森病痴呆患者血浆 Hcy 及催乳素水平的变化及意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2016(4): 841-842.
- [17] 梁永志. 血清 Hcy、D-D、hs-CRP 水平变化与血管性痴呆患者认知功能的关联性及其联合监测临床意义 [J]. *药品评价*, 2020, 17(5): 15-16.
- [18] 王御林, 高元杰, 钟纯正, 等. 血管性痴呆患者血清 miR-34a 和 VEGF 的表达及临床意义 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 38(3): 155-158.
- [19] 高华, 杨嘉君, 张新华. miR-19b-3p、MnSOD、NO/ET-1 与脑梗死后血管性痴呆预测效能 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(6): 865-868.
- [20] 杨小燕, 张永超. hs-CRP 评估血管性痴呆患者临床治疗效果的价值 [J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2019, 16(5): 138-141.

[责任编辑 金玉洁]