

复方苻蓉益智胶囊联合尼莫地平治疗血管性痴呆的临床研究

孙凤琴, 李佩云, 孟徐, 黄微*

云南省第三人民医院 神经内科, 云南 昆明 650011

摘要: 目的 观察复方苻蓉益智胶囊联合尼莫地平片治疗血管性痴呆的临床疗效。方法 选取 2020 年 3 月—2022 年 1 月云南省第三人民医院收治的 112 例血管性痴呆患者, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 各 56 例。对照组口服尼莫地平片, 30 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组的治療基础上口服复方苻蓉益智胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组持续用药 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的简易智能精神状态检查量表 (MMSE)、日常生活能力量表 (ADL) 评分和血清胆碱能神经递质、血管内皮功能指标、血清神经损伤因子水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 80.36%; 治疗组总有效率为 94.64%, 治疗组的总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 MMSE 评分升高, ADL 评分降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 MMSE 评分较对照组高, ADL 评分较对照组低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、钙结合蛋白 S100 β (S100 β) 蛋白水平降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 NSE、S100 β 蛋白水平较对照组更低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清一氧化氮 (NO) 水平升高, 血清内皮素-1 (ET-1) 水平降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 NO 水平高于对照组, 血清 ET-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清乙酰胆碱酯酶 (AChE) 水平均降低, 血清乙酰胆碱 (ACh)、胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 水平均升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清 AChE 水平低于对照组, 血清 ACh、ChAT 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方苻蓉益智胶囊联合尼莫地平片治疗血管性痴呆可改善患者认知功能, 提高生活自理能力, 调节血清胆碱能神经递质、神经损伤因子、血管内皮功能指标水平。

关键词: 复方苻蓉益智胶囊; 尼莫地平片; 血管性痴呆; MMSE 评分; ADL 评分; 神经元特异性烯醇化酶; S100 β 蛋白; 一氧化氮; 内皮素-1; 乙酰胆碱酯酶; 胆碱乙酰转移酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)09-2232-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.017

Clinical study on Compound Congrong Yizhi Capsules combined with nimodipine in treatment of vascular dementia

SUN Feng-qin, LI Pei-yun, MENG Xu, HUANG Wei

Department of Internal Medicine-Neurology, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Compound Congrong Yizhi Capsules combined with Nimodipine Tablets in treatment of vascular dementia. **Methods** Patients (112 cases) with vascular dementia in the Third People's Hospital of Yunnan Province from March 2020 to January 2022 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 56 cases. Patients in the control group were *po* administered with Nimodipine Tablets, 30 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Congrong Yizhi Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and MMSE scores, ADL scores, the serum levels of cholinergic neurotransmitters, vascular endothelial function indicators, and serum nerve injury factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group was 80.36%, and the total effective rate of the treatment group was 94.64%, and the total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, MMSE scores in two groups were increased, but ADL scores in two groups were decreased ($P < 0.05$). And MMSE scores in the treatment group were higher than those in the control group, while ADL scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NSE and S100 β

收稿日期: 2023-06-06

基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题 (W2018ZT866)

作者简介: 孙凤琴 (1982—), 女, 河南信阳人, 主治医师, 硕士, 主要从事脑血管病、痴呆的研究。E-mail: sunfengqinxm@163.com

*通信作者: 黄微 (1972—), 女, 云南昆明人, 主任医师, 主要从事痴呆、帕金森病、脑血管病的研究。E-mail: huangweiygl@126.com

protein in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of NSE and S100 β protein in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NO were increased, but the serum levels of ET-1 were decreased in two groups ($P < 0.05$). And the serum levels of NO in the treatment group were higher than those in the control group, but the serum levels of ET-1 in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of AchE in two groups were decreased, while the serum levels of Ach and ChAT were increased ($P < 0.05$), and the serum levels of AchE in the treatment group were lower than those in the control group, but the serum levels of Ach and ChAT in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Congrong Yizhi Capsules combined with Nimodipine Tablets in treatment of vascular dementia can improve patients' cognitive function, enhance their self-care ability, regulate the serum levels of cholinergic neurotransmitters, nerve injury factors, and vascular endothelial function indicators.

Key words: Compound Congrong Yizhi Capsules; Nimodipine Tablets; vascular dementia; MMSE score; ADL score; NSE; S100 β ; NO; ET-1; AchE; ChAT

血管性痴呆是由于脑血管病变导致的痴呆,患者主要表现为具有视空间障碍、认知缺损、定向力丧失等症状,可导致患者生活自理能力下降,给患者和家庭带来巨大的精神和经济负担^[1]。当前,临床上有关血管性痴呆的发病机制尚不明确,仍缺乏统一的治疗方案,多以最大程度控制患者病情进展、改善临床症状为治疗原则。尼莫地平为钙拮抗剂,常用于偏头痛、缺血性脑血管病、血管性痴呆、轻度蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛^[2],但临床上部分患者单用尼莫地平治疗血管性痴呆的效果有限。复方苻蓉益智胶囊具有健脑增智、益智养肝、活血化浊的功效,用于血管性痴呆治疗获得了较好的疗效^[3]。基于此,本研究观察复方苻蓉益智胶囊联合尼莫地平片治疗血管性痴呆的临床疗效,以期指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年3月—2022年1月云南省第三人民医院收治的112例血管性痴呆患者。其中男性72例,女性40例;年龄55~81岁,平均(68.23 \pm 3.97)岁;病程6~22个月,平均(13.63 \pm 2.34)个月;基础疾病:高血压25例,糖尿病17例,冠心病13例,高脂血症11例;体质量指数19~29 kg/m²,平均(23.27 \pm 0.59) kg/m²;病情严重程度:轻度68例,中度44例。

纳入标准:(1)符合《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》^[4]中的相关诊断标准,且临床痴呆评定量表(CDR)评分1~2分,为轻、中度痴呆;(2)对本研究用药无过敏症者;(3)患者均知情同意;(4)语言表达功能正常。

排除标准:(1)肝、肾功能异常者;(2)伴有代谢、内分泌疾病;(3)有酒精、药物依赖史患者;

(4)患有血液疾病;(5)合并精神疾病或无法正常沟通交流者;(6)非脑血管疾病导致的痴呆(如阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、帕金森病等);(7)妊娠期、哺乳期妇女。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,各56例。对照组中男性37例,女性19例;年龄56~79岁,平均(68.52 \pm 4.31)岁;病程6~21个月,平均(13.57 \pm 2.08)个月;基础疾病:高血压12例,糖尿病9例,冠心病7例,高脂血症6例;体质量指数19~27 kg/m²,平均(23.25 \pm 0.42) kg/m²;病情严重程度:轻度35例,中度21例。治疗组男性35例,女性21例;年龄55~81岁,平均年龄(67.94 \pm 5.38)岁;病程8~22个月,平均病程(13.69 \pm 1.96)个月;基础疾病:高血压病13例,糖尿病8例,冠心病6例,高脂血症5例;体质量指数20~29 kg/m²,平均(23.29 \pm 0.39) kg/m²;病情严重程度:轻度33例,中度23例。两组性别、年龄、病程、体质量指数、基础疾病、病情严重程度对比差异不显著,具有可比性。

两组予以调控血压、血脂等常规治疗。对照组口服尼莫地平片(宁波大红鹰药业股份有限公司生产,规格20 mg/片,产品批号20200102、20200916、20210714),30 mg/次,3次/d。治疗组在对照组的治療基础上口服复方苻蓉益智胶囊(安徽雷允上药业有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号2020115、20210416、20211122),4粒/次,3次/d。两组持续用药3个月。

1.3 临床疗效判定标准^[4]

以认知功能的简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分改善状况进行临床疗效判定。临床基本控制:疗效指数 \geq 85%;显著进步:50% \leq 疗效指

数 < 85%；进步：20% ≤ 疗效指数 < 50%；无变化：疗效指数 < 20%；恶化：疗效指数 > -20%。

疗效指数 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分

总有效率 = (临床基本控制例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 MMSE、日常生活能力量表(ADL)评分 治疗前后采用 MMSE 评分、ADL 评分评估两组认知功能和日常生活自理能力。MMSE 包括 7 个方面：注意力及计算力、地点定向力、时间定向力、语言、延迟记忆、视空间、即刻记忆；共 30 项题目，0 分：回答错误或答不知道，1 分：每项回答正确；量表总分为 0~30 分，分数越高，认知功能越好^[5]。ADL 评分包括躯体生活自理能力量表、工具使用能力量表，总分 56 分，分数越高则生活自理能力越差^[6]。

1.4.2 血清胆碱能神经递质、血清神经损伤因子、血管内皮功能指标 治疗前后，采集两组患者清晨空腹静脉血 5 mL，静置 30 min 后 2 900 r/min 离心 14 min，离心半径 6 cm，留取上清液。采用硝酸还原酶法（试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司）

检测血清一氧化氮(NO)水平；采用酶联免疫吸附法（试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司）检测血清胆碱能神经递质乙酰胆碱酯酶(AChE)、乙酰胆碱(Ach)、胆碱乙酰转移酶(ChAT)水平和血清神经损伤因子神经元特异性烯醇化酶(NSE)和钙结合蛋白 S100β(S100β)水平；采用放射免疫法（试剂盒购自上海晶风生物科技有限公司）检测血清内皮素-1(ET-1)水平。

1.5 不良反应观察

治疗后对两组患者进行肝功能、肾功能、心电图和尿、血、粪常规检查，记录两组不良反应情况。

1.6 统计学分析

数据采用 SPSS 25.0 进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验。计数资料以例（百分数）表示，采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率为 94.64%，对照组的总有效率为 80.36%，治疗组的总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates 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	恶化/例	总有效率/%
对照	56	15	27	3	9	2	80.36
治疗	56	20	31	2	3	0	94.64*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 MMSE、ADL 评分比较

治疗后，两组 MMSE 评分升高，ADL 评分降低 ($P < 0.05$)，且治疗组 MMSE 评分较对照组高，ADL 评分较对照组低 ($P < 0.05$)，见表 2。

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

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

组别	n/例	观察时间	MMSE 评分	ADL 评分
对照	56	治疗前	23.97 ± 0.98	37.87 ± 6.02
		治疗后	25.81 ± 0.76*	26.03 ± 6.82*
治疗	56	治疗前	23.83 ± 0.84	38.39 ± 5.71
		治疗后	27.92 ± 0.79*▲	19.98 ± 5.32*▲

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 两组血清 NSE、S100β 蛋白水平比较

治疗后，两组血清 NSE、S100β 蛋白水平降低 ($P < 0.05$)，且治疗组血清 NSE、S100β 蛋白水平较对照组更低 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组血清 NSE、S100β 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of NSE and S100β protein between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NSE/(ng L ⁻¹)	S100β 蛋白/(ng L ⁻¹)
对照	56	治疗前	21.68 ± 2.42	1.84 ± 0.36
		治疗后	16.74 ± 1.86*	1.39 ± 0.41*
治疗	56	治疗前	21.57 ± 2.39	1.87 ± 0.42
		治疗后	12.08 ± 1.45*▲	1.06 ± 0.38*▲

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 两组血管内皮功能指标比较

治疗后, 两组血清 NO 水平升高, 血清 ET-1 水平降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 NO 水平高于对照组, 血清 ET-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清 AchE、Ach、ChAT 水平比较

治疗后, 两组血清 AchE 水平均降低, 血清 Ach、ChAT 水平均升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清 AchE 水平低于对照组, 血清 Ach、ChAT 水平低于对照 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组血清 NO、ET-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of NO and ET-1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NO/($\mu\text{mol L}^{-1}$)	ET-1/($\mu\text{g L}^{-1}$)
对照	56	治疗前	55.87 \pm 3.24	84.17 \pm 6.47
		治疗后	69.92 \pm 4.32*	71.39 \pm 5.34*
治疗	56	治疗前	56.02 \pm 4.63	83.53 \pm 5.26
		治疗后	78.11 \pm 5.42*▲	59.64 \pm 6.35*▲

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 5 两组血清 AchE、Ach、ChAT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum levels of AchE, Ach, and ChAT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Ach/($\mu\text{g mL}^{-1}$)	AchE/(U mL $^{-1}$)	ChAT/(U mL $^{-1}$)
对照	56	治疗前	34.73 \pm 5.51	294.96 \pm 25.61	41.56 \pm 4.76
		治疗后	47.58 \pm 4.47*	232.79 \pm 28.42*	55.62 \pm 4.82*
治疗	56	治疗前	34.28 \pm 4.58	293.04 \pm 24.28	41.28 \pm 4.24
		治疗后	59.17 \pm 5.23*▲	187.03 \pm 27.25*▲	72.69 \pm 5.26*▲

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

2.6 两组不良反应比较

对照组出现 1 例胃肠道不适、2 例恶心、1 例头晕, 不良反应发生率为 7.14%。治疗组出现 2 例恶心、2 例头晕、1 例胃肠道不适, 不良反应发生率为 8.93%。两组不良反应均在 1~2 d 自行消失, 未予以特殊处理。两组不良反应发生率组间比较无差异。

3 讨论

血管性痴呆是老年性痴呆的第二大病因, 仅次于阿尔茨海默病, 表现为慢性、进行性认知功能障碍, 随着病情的进展, 可促使患者的记忆力严重减退^[7]。目前, 临床上主要采用化学药治疗血管性痴呆。尼莫地平可以选择性地作用于脑血管平滑肌, 抑制血管平滑肌细胞外钙离子的内流, 缓解缺血性脑损伤; 此外, 其还能够调节体内钙离子平衡, 进而发挥相应的血管活性、神经元保护功能^[8]。但血管性痴呆的发病机制极其复杂, 至今尚未完全明确。现代医学认为中枢胆碱能系统受损、神经元凋亡、脑组织灌注减低等均参与其发病过程^[9], 因此部分血管性痴呆患者经单一的尼莫地平治疗效果不理想。复方苻蓉益智胶囊由制何首乌、荷叶、肉苻蓉、地龙、漏芦组方, 全方温而不热, 补而不峻, 适用于轻、中度血管性痴呆的治疗^[10]。本研究结果显示,

复方苻蓉益智胶囊联合尼莫地平治疗的血管性痴呆患者总有效率较单一尼莫地平治疗更高, 认知功能改善效果更好, 生活自理能力也相应提升, 表明复方苻蓉益智胶囊联合尼莫地平的临床疗效更显著。

目前, 有学者认为胆碱能神经元丧失或破坏也是血管性痴呆致病的重要因素之一, 且血管性痴呆患者体内 AchE、Ach、ChAT 等胆碱能神经递质水平处于异常状态^[11]。另有研究表明, 细胞钙离子 (Ca^{2+}) 在神经生理和神经信息传递方面发挥着重要的作用, 重建 Ca^{2+} 稳态可能有助于中枢胆碱能神经的恢复, 而尼莫地平作为一种双氢吡啶类钙拮抗剂可降低细胞 Ca^{2+} 浓度, 达到改善胆碱能神经递质水平的作用^[12]。本研究在尼莫地平的基础上联合复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆, 患者的血清 AchE、Ach、ChAT 水平改善更明显, 表明复方苻蓉益智胶囊可发挥与尼莫地平的协同作用, 进一步改善血管性痴呆患者的脑微循环障碍, 提高胆碱能神经递质水平。S100 β 蛋白为一种酸性钙结合蛋白, 高水平的 S100 β 蛋白具有神经毒性作用, 参与神经退化的过程^[13]。NSE 是参与糖酵解途径的一种烯醇化酶, 主要存在于神经组织、神经内分泌组织中, 当机体出现脑损伤时, 其水平迅速升高^[14]。本研究发现,

复方苻蓉益智胶囊联合尼莫地平治疗可保护血管性痴呆患者的脑神经。既往报道证实,血管内皮功能紊乱参与血管性痴呆的发生、发展。ET-1 和 NO 是临床常见的反映血管内皮功能的指标。NO 为血管内皮活性物质,可调节血管源性舒张因子,能起到促进血管舒张、抑制炎症产生等作用^[15]。ET-1 是一种缩血管物质,可强烈收缩血管内皮平滑肌^[16]。本研究结果表明,复方苻蓉益智胶囊联合尼莫地平治疗有助于改善血管性痴呆患者的血管内皮功能。

综上所述,复方苻蓉益智胶囊联合尼莫地平片治疗血管性痴呆可改善患者认知功能,提高生活自理能力,调节血清胆碱能神经递质、神经损伤因子、血管内皮功能指标水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 曾逸笛,郑彩杏,赖丽娜,等.血管性痴呆疾病与非疾病危险因素及发病机制研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(14): 2821-2826.

[2] 周玉,李天民,樊灿,等.盐酸多奈哌齐与尼莫地平对老年脑梗死后血管性痴呆患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、脑源性神经营养因子和血管紧张素 1-7 水平的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(5): 119-122.

[3] 徐美杰,阎涛,赵理乐,等.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 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(8): 1594-1598.

[4] 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.

[5] Galea M, Woodward M. Mini-Mental State Examination (MMSE) [J]. *Aust J Physiother*, 2005, 51(3): 198.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 黎玮,黄盛新,朱艺平.天麻钩藤饮联合尼莫地平治疗轻中度血管性痴呆的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(11): 1899-1901.

[9] 于骄洋,王鑫淼,王明阳,等.血管性痴呆发病机制与中西医疗研究概况 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(2): 71-75.

[10] 胡义平,秦晋辉,张辉,等.复方苻蓉益智胶囊联合艾地苯醌治疗血管性痴呆的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(4): 844-848.

[11] 黎凯锋,张亮,廖彬,等.卒中后痴呆患者血清胆碱酯酶水平的表达及其临床意义 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(7): 589-593.

[12] 高路.尼莫地平对 AD 大鼠模型脑组织 NO、AChE 的影响 [D]. 太原:山西医科大学, 2010.

[13] 熊涛,王斌,李强.血清 S100 β 与基质金属蛋白酶-9 在糖耐量减低并血管性痴呆患者血清中的表达及意义 [J]. 广东医学, 2014, 35(21): 3344-3345.

[14] 闫秀娟,李博,李宝柱,等.血清与脑脊液 miR-132、NSE、 α 2M 水平在老年急性脑梗死后血管性痴呆中的变化及临床意义 [J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5): 108-112.

[15] 艾敏,高岚.血管性痴呆血清 NO、sICAM-1、NLRP3 表达变化及与患者病情、预后关联性 [J]. 实验与检验医学, 2021, 39(2): 407-410.

[16] 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.

[责任编辑 解学星]