

脑心通胶囊联合盐酸美金刚治疗血管性痴呆的临床研究

满斌, 刘延颖, 王琪, 袁卓*

天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘要: **目的** 探究脑心通胶囊联合盐酸美金刚治疗血管性痴呆患者临床效果。**方法** 选取天津中医药大学第一附属医院2016年4月—2018年1月收治的血管性痴呆患者94例, 随机分成对照组和治疗组, 每组各47例。对照组口服盐酸美金刚片, 第1周剂量5 mg/d, 然后每周递增5 mg至第4周达到维持剂量20 mg/d。治疗组在对照组基础上口服脑心通胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组均连续治疗2个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者认知障碍改善情况、脑血流动力学和血清炎症细胞因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为74.47%和91.49%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者日常生活能力量表(ADL)、简易智力状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者ADL、MMSE和MoCA评分明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组大脑前动脉(ACA)、大脑后动脉(PCA)、大脑中动脉(MCA)和左右椎动脉(VA)平均血流速度明显升高($P < 0.05$), 且治疗组患者ACA、PCA、MCA、VA平均血流速度明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-18(IL-18)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平明显降低($P < 0.05$), 且治疗组CRP、IL-18、IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 脑心通胶囊联合盐酸美金刚治疗血管性痴呆患者对认知障碍改善起积极作用, 促使脑部血液循环改善, 还可抑制炎症反应, 具有较高用药安全性, 疗效显著。

关键词: 脑心通胶囊; 盐酸美金刚片; 血管性痴呆; 认知障碍; 脑血流动力学; 蒙特利尔认知评估量表; 血清炎症细胞因子
中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-0979-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.020

Clinical study on Naoxintong Capsules combined with memantine hydrochloride in treatment of vascular dementia

MAN Bin, LIU Yan-ying, WANG Qi, YUAN Zhuo

First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Naoxintong Capsules combined with memantine hydrochloride in treatment of vascular dementia. **Methods** Patients (94 cases) with vascular dementia in First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM from April 2016 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 47 cases. Patients in the control group were *po* administered with Memantine Hydrochloride Tablets, 5 mg/d for the first week, then weekly increased with 5 mg until the maintenance dose of 20 mg/d at the fourth week. Patients in the treatment group were *po* administered with Naoxintong Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement of cognitive impairment, the cerebral hemodynamics indexes, the CRP, IL-18, IL-6 and TNF- α levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 74.47% and 91.49% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ADL, MMSE and MoCA scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the average blood flow velocity of ACA, PCA, MCA and VA in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CRP, IL-18, IL-6 and TNF- α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the CRP, IL-18, IL-6 and TNF- α levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Naoxintong Capsules combined with memantine hydrochloride in treatment of vascular

收稿日期: 2018-09-08

基金项目: 国家自然科学基金委员会资助项目(81403332)

作者简介: 满斌, 主治医师, 主要从事脑血管病临床研究工作。E-mail: manbin1978@sina.com

*通信作者 袁卓。

dementia can positively improve cognitive impairment, promoting the improvement of cerebral blood circulation, and inhibiting and inhibiting inflammatory reaction, which has high safety and significant curative effect.

Key words: Naoxintong Capsules; Memantine Hydrochloride Tablets; vascular dementia; cognitive impairment; cerebral hemodynamics; MoCA; serum inflammatory cytokines

血管性痴呆是与脑血管因素有关的痴呆,是指由缺血性及出血性脑卒中所致相关脑区低灌注而发生严重认知功能障碍,好发于有痴呆家族史、有吸烟史的高龄患者,在老年痴呆中发病率仅次于阿尔茨海默病^[1],目前临床治疗方法多采用降压、降糖、降脂、抗血小板等,同时采取营养脑神经改善认知症状,但由于机制尚未完全阐明,故暂无特异有效治疗^[2]。脑心通胶囊是一种具有益气活血、活化脑细胞的中药制剂,可有效抗血栓形成、改善脑循环、保护脑神经^[3]。盐酸美金刚可有效抑制兴奋性氨基酸导致的神经元损伤,从而提高记忆力、保护脑功能^[4]。目前临床上考虑联合用药可有效地改善脑循环、预防脑血管病复发以减轻症状。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2016 年 4 月—2018 年 1 月天津中医药大学第一附属医院接收的 94 例血管性痴呆患者为研究对象,参照《中药新药临床研究指导原则》中血管性痴呆诊断标准^[5],入选患者年龄 41~80 岁,平均年龄(65.56±4.79)岁;病程 2 个月~5 年,平均病程(2.78±0.88)年。

纳入标准:(1)所有患者均符合血管性痴呆的诊断标准;(2)CT 及 MRI 检查发现脑部梗死病灶;(3)年龄 40~80 岁;(4)存在认知障碍,简易智力状态检查量表(MMSE)评分 10~26 分;(5)符合医学伦理学要求;(6)患者及家属均签订知情同意书。

排除标准:(1)其他原因引起的非血管性痴呆,如阿尔茨海默病、老年性痴呆等;(2)合并严重心、肝、肾等系统疾病者;(3)过敏体质或对所服用药物有过敏反应;(4)脑 CT 或 MRI 上无血管性病损;(5)用药依从性差,不配合治疗者。

1.2 药物

脑心通胶囊由陕西步长制药有限公司公司生产,规格 0.4 g/粒,产品批号 160311、170913;盐酸美金刚片由珠海联邦制药股份有限公司中山分公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 160120、171126。

1.3 分组与治疗方法

将 94 例患者按照随机数字表法随机分为对照

组(47 例)和治疗组(47 例),其中对照组患者年龄 44~80 岁,平均年龄(60.61±6.85)岁;病程 2 个月~5 年,平均病程(2.91±0.75)年。治疗组患者年龄 40~78 岁,平均年龄(60.48±6.73)岁;病程 4 个月~5 年,平均病程(2.89±0.74)年。两组患者年龄、病程等临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服盐酸美金刚片,第 1 周剂量 5 mg/d,然后每周递增 5 mg 至第 4 周达到维持剂量 20 mg/d。治疗组在对照组基础上口服脑心通胶囊,3 粒/次,3 次/d。两组均连续治疗 2 个月。

1.4 疗效评估标准^[6]

参照简易智力状态检查量表(MMSE-R 积分)评估治疗效果。临床基本控制:疗效指数≥85%;显著进步:50%≤疗效指数<85%;进步:20%≤疗效指数<50%;无变化:疗效指数<20%;恶化:治疗后疗效指数>-20%。

疗效指数=(治疗后积分-治疗前积分)/治疗前积分

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 认知障碍改善情况 治疗前后两组患者均进行日常生活能力量表(ADL)^[7]、MMSE 量表^[8]、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[9]等评分。ADL 量表包括穿衣、梳洗、行走、进食、上厕所、洗澡等生活能力共 14 项,采用 1~4 级评分法进行评定,分数越高,则日常生活能力越好。MMSE 量表包括时间、地点定向力,即刻记忆等 7 各方面,量表总分 30 分,分值越低则认知功能障碍越严重。MoCA 量表共包括命名能力、注意力、延迟回忆等 7 个维度,总分分值越高,表明认知功能越好。

1.5.2 脑血流动力学指标 使用经颅多普勒(TCD)超声仪对所有患者进行经颅多普勒检查,监测大脑前动脉(ACA)、大脑后动脉(PCA)、大脑中动脉(MCA)、左右椎动脉(VA)的平均血流速度。

1.5.3 血清炎性细胞因子水平 采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测两组患者治疗前及治疗 3 周后血清 C 反应蛋白(CRP)、IL-18、IL-6、人肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。

1.6 不良反应

治疗期间, 观察两组患者眩晕、口干等不良反应情况。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件分析所有数据, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间或组内比较采用 t 检验, 计数资料采用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者临床基本控制 12 例, 显著进步 14 例, 进步 9 例, 临床总有效率为 74.47%; 治疗组患者临床基本控制 17 例, 显著进步 16 例, 进步 10 例, 临床总有效率为 91.49%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组认知障碍改善情况比较

治疗后, 两组患者 ADL、MMSE 和 MoCA 评分较治疗前均显著升高, 同组治疗前后比较差异具

有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 ADL、MMSE 和 MoCA 评分较对照组明显升高, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组脑血流动力学指标比较

治疗后, 两组患者 ACA、PCA、MCA、VA 平均血流速度明显高于治疗前, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 ACA、PCA、MCA、VA 平均血流速度明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎性细胞因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 CRP、IL-18、IL-6、TNF- α 水平比治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 CRP、IL-18、IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者在用药期间均未出现明显不良反应。

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	47	12	14	9	8	4	74.47
治疗	47	17	16	10	2	2	91.49*

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

表 2 两组认知障碍改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement of cognitive impairment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ADL 评分	MMSE 评分	MoCA 评分
对照	47	治疗前	36.34 \pm 2.54	15.45 \pm 2.23	16.41 \pm 4.16
		治疗后	44.54 \pm 2.14*	20.03 \pm 2.61*	17.21 \pm 4.54*
治疗	47	治疗前	36.33 \pm 2.47	15.74 \pm 2.54	16.52 \pm 4.52
		治疗后	64.12 \pm 2.01* \blacktriangle	25.12 \pm 2.47* \blacktriangle	23.23 \pm 4.37* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组脑血液动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	ACA/(cm·s ⁻¹)	PCA/(cm·s ⁻¹)	MCA/(cm·s ⁻¹)	VA/(cm·s ⁻¹)
对照	47	治疗前	35.64 \pm 4.42	25.82 \pm 5.75	42.11 \pm 7.54	21.70 \pm 4.45
		治疗后	51.47 \pm 4.35*	32.16 \pm 5.27*	55.72 \pm 10.41*	30.52 \pm 5.95*
治疗	47	治疗前	35.11 \pm 4.68	25.59 \pm 5.93	42.13 \pm 7.56	21.58 \pm 4.26
		治疗后	54.62 \pm 4.04* \blacktriangle	35.52 \pm 5.86* \blacktriangle	61.46 \pm 10.38* \blacktriangle	35.47 \pm 4.74* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清 CRP、IL-18、IL-6、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
 Table 4 Comparison on CRP, IL-18, IL-6 and TNF- α levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(cm·s ⁻¹)	IL-18/(cm·s ⁻¹)	IL-6/(cm·s ⁻¹)	TNF- α /(cm·s ⁻¹)
对照	47	治疗前	11.29±3.13	64.52±5.36	333.51±77.02	306.58±30.52
		治疗后	9.81±2.98*	41.48±6.73*	260.32±37.54*	210.03±56.28*
治疗	47	治疗前	11.51±3.58	65.29±4.43	332.45±76.85	307.23±32.41
		治疗后	5.06±3.14* [▲]	33.17±7.67* [▲]	201.56±50.98* [▲]	190.02±16.35* [▲]

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

3 讨论

血管性痴呆是一种脑组织损伤性疾病, 由脑血管疾病导致, 并以神经认知功能障碍为主要表现, 包括颈动脉及椎基底动脉两大血管系统病变^[10]。血管性痴呆通常在晚年起病, 且男性多于女性, 常见病因因为脑动脉闭塞致脑梗死和脑组织容积减少、缺血缺氧性低灌注、皮质下白质病变、出血性病变更, 但目前主要作用机制尚不明确^[11]。早期多表现为眩晕、麻木、近期记忆力受损等, 后期可逐渐出现神经精神症状, 出现幻视、幻听、情绪失常等表现^[12]。目前, 临床主要采用胆碱能药物治疗, 但效果不甚理想^[13]。

盐酸美金刚可非竞争性阻滞 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体, 从而降低受体兴奋性, 防止细胞凋亡, 进一步改善认知功能障碍^[14]。罗京京等^[15]研究发现, 盐酸美金刚不仅可防止谷氨酸过多传递保护神经, 还能调节 NMDA 受体, 提高记忆力, 保护缺血缺氧组织, 减轻脑组织损害。孔永红等^[16]研究表示, 盐酸美金刚可改善脑血流动力学, 提高患者认知水平, 而本研究结果显示治疗 2 个月后各血液流变学指标测定值与治疗前相比均明显升高, 与该结论保持一致。

中医认为血管性痴呆属于“呆病”“郁证”“健忘”等范畴, 与气滞血瘀、气血亏虚等有关, 脑为元神之府、髓之海, 而益肾生精, 化为髓, 故中医认为本病根本在肾; 而肾主智, 肾虚则智不足, 进而引发记忆力减退等障碍, 其以肾精亏虚为本, 治疗应以补肾活血通络为主^[17]。研究显示, 中药治疗可活血补虚, 有效增加脑血流量, 改善脑部血流循环以及递质传递, 从而改善患者认知功能障碍, 发挥较好疗效^[18]。脑心通胶囊包括黄芪、赤芍、丹参、当归、桃仁、桂枝、水蛭等 16 种中药, 具有益气活血、通络化瘀的功效^[19]。研究发现脑心通胶囊可有

效降低血液黏度, 抑制血小板聚集、溶血栓, 促进脑部微循环, 提高脑部血氧含量, 改善血液流变性, 增加脑部葡萄糖摄取量, 保护脑细胞^[20-21]。

研究显示在导致血管性痴呆的机制中, 炎症细胞因子发挥重要作用, 可参与血管性痴呆病理性发生过程, 造成神经进一步损害^[22]。其中 CRP 是一种高敏感性的非特异性炎症介质, 可促进动脉粥样硬化的形成。IL-6 促进巨噬细胞表达和平滑肌细胞增殖, 可导致动脉硬化。IL-18 是由单核巨噬细胞产生的多肽类物质, 介导巨噬细胞激活, 激发炎症反应。TNF- α 可诱发炎症反应, 损伤脑组织^[23-24]。本研究结果显示, 治疗 2 个月后两组患者血清 CRP、IL-18、IL-6、TNF- α 水平与治疗前比较均明显降低, 且治疗组水平优于对照组, 说明脑心通胶囊联合盐酸美金刚治疗血管性痴呆可显著抑制机体炎症反应, 阻遏动脉粥样硬化的形成, 进一步改善脑部血流循环。治疗后, 治疗组 ADL、MMSE、MoCA 评分均较高于对照组, ACA、PCA、MCA、VA 的平均血流速度均较治疗前明显增快, 且治疗组优于对照组, 说明两者联合用药相较单独用药可显著提高疗效, 改善脑血流状态。

综上所述, 脑心通胶囊联合盐酸美金刚联合治疗血管性痴呆患者不仅可明显改善患者认知障碍及脑部血液循环, 还可抑制机体炎症反应, 安全性高, 疗效可靠。

参考文献

- [1] 施蕊, 翁稚颖, 王红艳, 等. 血管性痴呆的分子机制及相关药物的研究进展 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(35): 191-194.
- [2] 孙亮. 中医药治疗血管性痴呆 [J]. 光明中医, 2016, 31(14): 2105-2106.
- [3] 李伟, 台立稳, 赖学章. 步长脑心通胶囊治疗卒中后血管性痴呆的疗效分析 [J]. 中国医药指南, 2017,

- 15(8): 204-205.
- [4] 武胜涛, 张羽, 李富慧, 等. 盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4109-4112.
- [5] 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: 91-99.
- [6] 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.
- [7] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 81-87.
- [8] 高明月, 杨珉, 况伟宏, 等. 简易精神状态量表得分的影响因素和正常值的筛查效率评价 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2015, 47(3): 443-449.
- [9] 周华, 高炳忠, 邱晨红, 等. 蒙特利尔认知评估量表在血管性认知功能障碍中的应用 [J]. 临床神经学杂志, 2010, 23(3): 221-223.
- [10] Kalaria R N, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 915-925.
- [11] 郭改艳. 血管性痴呆诊断、中医辨证及西医发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(15): 2978-2981.
- [12] 万娜, 成亚纯. 阿尔茨海默病与血管性痴呆患者认知功能、精神行为症状的对比分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(1): 101-104.
- [13] 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.
- [14] Limapichat W, Yu W Y, Branigan E, et al. Key binding interactions for memantine in the NMDA receptor [J]. *Acta Chem Neurosci*, 2013, 4(2): 255-260.
- [15] 罗京京, 何玲, 刘国卿. 治疗阿尔茨海默病新药盐酸美金刚 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(9): 742-744.
- [16] 孔永红. 盐酸美金刚对血管性痴呆患者脑血流动力学及氧化应激水平的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2017, 38(1): 134-135.
- [17] 黄生. 固脑益智汤治疗老年肾虚痰浊型血管性痴呆的临床疗效 [J]. 光明中医, 2017, 32(8): 1123-1125.
- [18] 赵欢, 杨东东, 郭强, 等. 基于“精-血-髓一体论”观察当归补血汤治疗血管性痴呆临床研究 [J]. 陕西中医, 2016, 37(10): 1314-1315, 1435.
- [19] 《脑心通胶囊临床应用中国专家共识》编写组. 脑心通胶囊临床应用中国专家共识(节选) [J]. 中华医学信息导报, 2017, 32(18): 21.
- [20] 李燕宏. 脑心通胶囊对 238 例血管性痴呆患者血清 Livin、VEGF、IL-18、IFN- γ 水平的临床研究 [J]. 中医药信息, 2017, 34(4): 67-70.
- [21] 王海燕, 周惠芬, 何昱, 等. 脑心通胶囊对缺糖缺氧损伤脑微血管内皮细胞的保护作用及其机制 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3318-3325.
- [22] 孙京华, 钟萍. 血管性痴呆炎症细胞因子 [J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37(2): 228-230.
- [23] 叶建新, 林航, 穆军山, 等. 血管性痴呆患者血清碱性成纤维细胞生长因子及 hs-CRP 的变化 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(19): 178-179.
- [24] 丁彬彬, 郭建民, 介勇, 等. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血清炎症因子和生化指标的检测及临床意义 [J]. 检验医学, 2016, 31(5): 363-367.