

细胞的 DNA,引起胰岛 β 细胞的死亡,胰岛素合成受阻,致动物实验性糖尿病发生^[5]。

本实验结果显示,实验性糖尿病小鼠 ig 地骨皮水煎剂后,空腹血糖明显下降;具有抗氧化作用的 SOD 活性明显升高;而过氧化脂质 MDA 水平降低;同时胰岛的组织形态学结构有明显改善,提示地骨皮水煎剂的降糖作用与抑制体内氧自由基的产生、增强抗氧化能力、加速自由基的清除有关,对 ALX 导致的胰岛损伤有保护或修复作用,从而恢复胰岛 β 细胞的功能,增加胰岛素的分泌,达到降低血糖的作用。

华佗再造丸治疗血管性痴呆的临床研究

刘红健¹, 秦 鉴¹, 练 文², 黄永秋*

(1. 中山大学第一附属医院 中医科, 广东 广州 510080; 2. 中山大学《家庭医生》门诊部, 广东 广州 510080)

血管性痴呆 (vascular demantia, VD) 是指由于脑血管病引起的痴呆,是老年性痴呆中最重要的类型,在我国,脑血管病是高发性疾病,故 VD 也是常见病,它严重地威胁着老年人的身心健康。对此,在 1999 年 3 月—2000 年 12 月笔者对 VD 患者进行了进一步的研究,发现华佗再造丸对治疗 VD 具有可喜的疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 VD 的诊断及分极标准

1.1.1 西医的诊断标准:采用美国精神病学会 (APA) 于 1994 年修订的《诊断和统计手册》(DSM) 的诊断标准^[1]。确定痴呆的程度采用简易智力量表 (MMSE)^[2,3]、日常生活功能水平量表 (ADL)^[4] 及临床痴呆评定表 (CDR) 进行评分。

1.1.2 中医诊断标准:根据中华人民共和国卫生部 1993 年颁布的《中药新药的临床研究指导原则》中的“中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则”进行。

1.1.3 鉴别诊断:主要与早老性痴呆 (Alzheimer's disease, AD) 鉴别,采用 Hachinski 缺血指数量表 (HIS)^[2], <4 分为 AD, >7 分为 VD, 所选病例均 >7 分。

1.1.4 分级标准:采用 CDR 分为 3 级。轻度:工作、学习及日常生活尚能保持完整性、独立性,而社会交往却明显缺损,以近事记忆力下降为特征;中

References:

- [1] Wang D X. 16 Cases of diabetes mellitus (CLR) treatment with *Cortex lyciiradicis* [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 1984 (9): 11-12.
- [2] Zhou J, Meng L, Huang J A. Hypoglycemic effect of *Cortex Lycii Radicis* (CLR) on Alloxan-induced diabetic mice [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23(6): 424-425.
- [3] Song W W. Effect of GHP and O₂⁻ in diabetes mellitus [J]. *Chin J Endocrinal Metab*, 1993, 9(3): 170.
- [4] Xu S Y. *Methodology in Pharmacological Experiment* (药理学实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1982.
- [5] Takasu N, Komiya I, Asawa T, et al. Streptozocin and alloxan induced H₂O₂ generation and DNA fragmentation in pancreatic islets [J]. *Diabetes*, 1991, 4: 1141.

度:工作、学习及日常生活不能保持完整性、独立性,某种情况下均需要帮助,以严重的近事记忆力下降为特征;重度:工作、学习及日常生活完全丧失完整性、独立性,任何情况下均需要帮助,以远近记忆均下降及所有智力均损害为特征。

1.2 病例选择:符合中医、西医诊断标准的 VD 患者,年龄 45~80 岁, HIS 评分 >7 分; CDR 评分 1.0~2.0 的患者;排除①年龄在 45 岁以下者;② VD 与 AD 混合性痴呆者;③合并心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;④精神病患者;⑤未按规定服药,不能正确判断疗效者。

1.3 一般资料:本组 92 例病例来自中山大学第一附属医院中医科门诊及住院部。随机分为两组。治疗组 52 例,男 30 例,女 22 例;年龄 46~80 岁,平均 65 岁;病程 2~12 年;轻度 18 例,中度 22 例,重度 12 例;中医辨证分型:肾虚血瘀型 30 例,气血两虚型 8 例,肾阳虚型 10 例,阴阳两虚型 4 例。对照组 40 例,男 23 例,女 17 例;年龄 45~80 岁,平均 62 岁;病程 1~12 年;轻度 13 例,中度 16 例,重度 11 例;肾虚血瘀型 20 例,气血两虚型 6 例,肾阳虚型 8 例,阴阳两虚型 6 例。两组病例资料比较,差异无显著性,具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法:基础治疗包括①对伴随精神症状的

治疗:如妄想、幻觉、徘徊及焦躁不安等,可给以奋乃静、舒必利等;②监管及护理:避免单独外出以防意外,引导做适当有益的体力和脑力活动,形成好的生活习惯等。治疗组在基础治疗的基础上,加用华佗再造丸(广州奇星药业有限公司生产,批号 Z44020748),每日 3 次,每次 8 g;对照组在基础治疗的基础上,加用都可喜(法国施维雅药厂生产,上海福达制药有限公司分装,批号 9C0847),每日 2 次,每次 1 粒。两组疗程均为 2 个月。

2.2 观测指标及方法

2.2.1 主要疗效性指标:①智能改变(MMSE 量表积分变化);②生活自理能力(ADL 积分变化);③全身表现:症状及体征的改变及体位、步态、大小便能否自控;④中医症状积分:参照 1993 年卫生部颁布的《中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则》,结合计量诊断原理,将每一症状按轻、中、重 3 级,分别记 1、2、3 分。

2.2.2 辅助疗效指标:①血脂改变,包括血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),采用自动生化分析仪测定;②血液流变学改变,包括全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数及纤维蛋白原等,前 3 项采用旋转式黏度计测定;后一项采用血清黏度法;③血栓素 B₂(TXB₂)、6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})、内皮素(ET)及一氧化氮(NO),均采用放射免疫法测定。

2.3 统计学方法:计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 检验。

3 结果

3.1 疗效标准

3.1.1 痴呆疗效标准:依据《中药新药治疗痴呆的临床研究指导原则》制定。基本控制:主要症状基本恢复,神志清楚,定向健全,回答切题,反应灵敏,生活自理,能进行一般的社会活动;显效:主要症状大部分恢复正常,定向基本健全,回答切题,反应一般,生活可以自理;有效:主要症状有所减轻或部分恢复正常,回答切题,生活自理,但反应迟钝,智力和人格仍有部分障碍;无效:主要症状无改变或病情加重。

3.1.2 中医症状疗效标准:以每位 VD 患者治疗前后各种证型积分的改变评价疗效,据第二次全国中医、中西医结合老年医学研究协作组会议通过的《延缓衰老中药的筛选规程和临床观察规范》标准设定,显效:治疗后症状积分与治疗前症状积分值比较下降 >50%;有效:症状积分值下降 20%~50%;无效:积分值下降 <20%。

3.2 华佗再造丸对 VD 的治疗效果:治疗组基本控制 9 例,显效 14 例,有效 24 例,无效 5 例,总有效率 90.4%;对照组基本控制 5 例,显效 7 例,有效 17 例,无效 11 例,总有效率 72.5%;经比较,两者间存在显著性差异 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后 MMSE 智能、ADL 及中医症状评分结果:见表 1。MMSE、ADL 及中医症状评分,两组治疗前后比较差异具有显著性 ($P < 0.05$ 、 0.01),说明两组日常生活水平及临床症状均明显改善。治疗后 ADL 及中医症状评分组间比较,治疗组明显低于对照组 ($P < 0.01$),提示华佗再造丸在改善日常生活能力水平及临床症状方面均优于对照组,而 MMSE 的积分改善也是治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后血脂测定结果:见表 2。治疗后治疗组血清 TC、TG 明显下降,HDL-C 较治疗前升高 ($P < 0.01$),且优于对照组 ($P < 0.01$);对照组 TC、TG 及 HDL-C 治疗前后比较无显著性差异,表明华佗再造丸在调整血脂代谢方面明显优于都可喜。

3.5 两组患者治疗前后血液流变学测定结果比较:

表 1 两组患者治疗前后 MMSE 智能、ADL 及中医症状评分结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Score results between two groups on MMSE intellectual power, ADL, and TCM syndrome by pre- and post-treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | MMSE | ADL | 中医症状评分 |
|----|--------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 治疗 | 52 治疗前 | 12.4±4.8 | 53.4±6.4 | 18.1±3.8 |
| | 52 治疗后 | 19.3±5.8** $\Delta\Delta$ | 32.3±5.7** $\Delta\Delta$ | 10.2±3.2** $\Delta\Delta$ |
| 对照 | 40 治疗前 | 13.2±3.8 | 54.2±5.7 | 17.3±3.7 |
| | 40 治疗后 | 15.3±3.4* | 42.1±3.2** | 15.3±2.4** |

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

与对照组治疗后比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs pre-treatment of same group

$\Delta\Delta P < 0.01$ vs post-treatment of control group

表 2 两组患者治疗前后血脂测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood lipid between two groups by pre- and post-treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | TC/ (mmol·L ⁻¹) | TG/ (mmol·L ⁻¹) | HDL-C/ (mmol·L ⁻¹) |
|----|--------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 治疗 | 52 治疗前 | 6.10±0.77 | 2.22±0.43 | 0.91±0.12 |
| | 52 治疗后 | 4.95±0.54** $\Delta\Delta$ | 1.44±0.41** $\Delta\Delta$ | 1.21±0.19** $\Delta\Delta$ |
| 对照 | 40 治疗前 | 5.93±0.71 | 2.24±0.46 | 0.91±0.14 |
| | 40 治疗后 | 5.73±0.73 | 2.02±0.52 | 0.94±0.12 |

与本组治疗前比较: ** $P < 0.01$

与对照组治疗后比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs pre-treatment of same group

$\Delta\Delta P < 0.01$ vs post-treatment of control group

见表 3。治疗后治疗组血液流变学的全血黏度(低切、高切)、红细胞压积、红细胞聚集指数及纤维蛋白原均较治疗前明显下降 ($P < 0.05, 0.01$), 且优于对照组 ($P < 0.01$), 而对照组上述指标治疗前后比较差异无显著性。结果表明, 华佗再造丸可改善 VD 患者的血液高凝状态。

3.6 两组患者治疗前后 TXB_2 、6-keto-PGF_{1 α} 、ET 及 NO 的测定结果: 见表 4。治疗组治疗后 ET 和 NO 皆较治疗前有显著变化 ($P < 0.01$), 对照组治疗前后 ET 有显著性差异, NO 与治疗前比较差异无显著性。

3.7 不良反应: 两组治疗过程中均未见不良反应。

表 3 两组患者治疗前后血液流变学测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of hemorrheology between two groups by pre- and post-treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | | 全血低切黏度/ (mPa · s) | 全血高切黏度/ (mPa · s) | 血浆黏度/ (mPa · s) | 红细胞压积/ % | 红细胞聚 集指数 | 纤维蛋白原/ (g · L ⁻¹) |
|----|----|-----|------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 治疗 | 52 | 治疗前 | 11.63 ± 1.97 | 7.12 ± 1.08 | 1.82 ± 0.36 | 48.02 ± 4.98 | 8.17 ± 1.52 | 4.31 ± 0.98 |
| | | 治疗后 | 10.89 ± 1.63* $\Delta\Delta$ | 5.82 ± 1.21* $\Delta\Delta$ | 1.81 ± 0.32 | 43.53 ± 4.13** $\Delta\Delta$ | 4.84 ± 1.08** $\Delta\Delta$ | 3.61 ± 0.64** $\Delta\Delta$ |
| 对照 | 40 | 治疗前 | 11.53 ± 1.87 | 7.02 ± 1.18 | 1.79 ± 0.28 | 48.06 ± 4.82 | 8.36 ± 1.78 | 4.28 ± 0.92 |
| | | 治疗后 | 11.17 ± 1.82 | 7.22 ± 1.32 | 1.72 ± 0.17 | 46.89 ± 5.12 | 8.16 ± 1.67 | 4.41 ± 0.95 |

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs pre-treatment of same group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs post-treatment of control group

表 4 两组患者治疗前后 6-keto-PGF_{1 α} 、TXB₂、ET 和 NO 的测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of 6-keto-PGF_{1 α} , TXB₂, ET, and NO between two groups by pre- and post-treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | | 6-keto-PGF _{1α} /(ng · L ⁻¹) | TXB ₂ /(ng · L ⁻¹) | ET/(ng · L ⁻¹) | NO/(ng · L ⁻¹) |
|----|----|-----|---|---|----------------------------|-----------------------------|
| 治疗 | 52 | 治疗前 | 134.3 ± 57.8 | 415.3 ± 187.6 | 75.53 ± 16.74 | 41.4 ± 6.4 |
| | | 治疗后 | 310.5 ± 45.8** $\Delta\Delta$ | 235.1 ± 97.6** $\Delta\Delta$ | 42.87 ± 16.54** | 62.4 ± 8.3** $\Delta\Delta$ |
| 对照 | 40 | 治疗前 | 136.7 ± 67.5 | 411.1 ± 189.2 | 73.84 ± 15.54 | 42.3 ± 6.8 |
| | | 治疗后 | 211.2 ± 55.4* | 352.3 ± 75.6 | 42.56 ± 16.23** | 47.3 ± 7.7 |

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs pre-treatment of same group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs post-treatment of control group

4 讨论

血管性痴呆 (VD), 在中医属“痴呆”、“呆证”等范畴, 亦有人称之为“中风痴呆”, 它的发生是以肝肾精血亏虚, 气血不足, 髓海不足为本, 以肝阳化风、心火亢盛、痰湿蒙窍等为标, 脑血管病患者多为气血不足, 血行不畅, 易致痰湿、瘀血阻脑, 脑为元神之府, 脑失濡养, 则脑神逆乱而出现痴呆, 故其病位在脑, 其病机为本虚标实, 本为气血不足, 标为痰湿瘀血, 所以采用益气活血化痰或化痰通络法以达到标本兼治之效。而本研究所采用的华佗再造丸是纯中药制剂, 是国家保密处方产品, 是由川芎、当归、冰片等十几味植物药组成, 具有活血化痰、化痰通络之功, 对瘀血痰湿而引起的脑失所养, 脑神逆乱的痴呆起到很好的作用。研究表明, 华佗再造丸治疗 VD 确实能提高智力水平, 改善认知功能和记忆障碍程度, 有利于社会活动和生活自理能力的改善和恢复, 延缓疾病的发展。本研究证明, 华佗再造丸用于 VD 患者以后, 其全血黏度、红细胞聚集指数都较治疗前下降, 同时也改善了红细胞的顺应性, 降低了纤维蛋白原水平等; VD 的发病原理之一是存在高凝状态, 所以华佗再造丸改善 VD 的血液高凝状态是有利于 VD 的治疗的。本研究也发现华佗再造丸能明显降低

TC、TG 水平, 升高 HDL-C 的水平, 故华佗再造丸可通过调整脂质代谢而改善 VD 患者的临床症状和延缓病情的发展。华佗再造丸还可以通过升高 PGI₂、NO 的水平, 降低 TXB₂、ET 水平等减轻脑血管再灌注损伤, 故改善脑血流及增强学习记忆功能等。

综上所述, 华佗再造丸配合现代医药疗法治疗 VD, 具有提高 VD 患者的智力水平, 改善认知功能和记忆障碍程度, 有利于社会活动和生活自理能力, 通过改善血液的高凝状态, 能有效地改善微循环, 防止血栓的形成, 同时, 也可改善糖、蛋白质和脂肪的代谢障碍, 调节机体的整体功能, 从而减轻或阻止心、脑、肾等重要脏器的损伤, 促进脑组织的恢复。华佗再造丸在治疗 VD 方面有广阔的前景, 值得进一步推广。

References:

- [1] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) [M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric, 1994.
- [2] Gao S R, Yuan J M. *Amentia Diagnostica* (痴呆诊断学) [M]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 1995.
- [3] Folstein M F. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. *J Psychiat Res*, 1975, 12: 189-198.
- [4] Devanand D P, Folz M, Gorly M, et al. Questionable dementia: Clinical course and predictors of outcome [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1997, 45(3): 321.