

健脾益肾化痰方对肾虚血瘀型血管性痴呆患者的疗效及内皮细胞功能的影响

陈怡然¹,董宏裕²,高敏³,崔向琴⁴

(1. 湛江市第二中医医院脑病科;2. 广东医科大学附属第二医院重症医学科,广东 湛江 524000;3. 广东省第二中医院脑病科,广东 广州 510030;4. 南方医院白云分院神经内科,广东 广州 510000)

【摘要】目的:探讨健脾益肾化痰方对肾虚血瘀型血管性痴呆(VD)患者的疗效及内皮细胞功能的影响。**方法:**选取87例肾虚血瘀型VD患者为研究对象,按照治疗方式不同将患者分为观察组($n=43$)和对照组($n=44$)。对照组患者采用常规西药治疗;观察组患者采用健脾益肾化痰方联合常规西药治疗,疗程均为8周。比较两组患者治疗疗效、中医证候评分变化、外周血神经因子[神经生长因子(NGF)、中枢神经特异蛋白(S100 β)]、5-羟色胺(5-HT)、内皮细胞功能指标[内皮素(ET-1)、可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1)]、炎症指标[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、高敏C反应蛋白(Hs-CRP)]水平及不良反应发生情况。**结果:**观察组患者治疗总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组患者肾虚血瘀型VD主症及次症评分低于对照组($P<0.05$);血清S-100 β 、ET-1、TNF- α 及Hs-CRP水平低于对照组($P<0.05$),5-HT、NGF水平高于对照组($P<0.05$),sICAM-1水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**健脾益肾化痰方联合常规西药可有效提高肾虚血瘀型VD的治疗疗效,改善患者机体炎症和内皮细胞功能,促进神经功能修复,且用药安全,值得临床推广。

【关键词】 血管性痴呆;肾虚血瘀型;健脾益肾化痰方;疗效;内皮细胞功能;炎症

【中图分类号】 R743 **【文献标志码】** A

Effect of Jianpi Yishen Huatan prescription on vascular dementia patients with kidney deficiency and blood stasis and its influence on endothelial cell function

CHEN Yi-ran¹, DONG Hong-yu², GAO Min³, CUI Xiang-qin⁴

(1. Department of Encephalopathy, Zhanjiang the Second Hospital of Traditional Chinese Medicine;2. Department of Critical Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000;3. Department of Encephalopathy, Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510030;4. Department of Neurology, Baiyun Branch of Southern Hospital, Guangzhou 510000, Guangdong, China)

【Abstract】Objective:To explore the effect of Jianpi Yishen Huatan prescription on vascular dementia (VD) patients with kidney deficiency and blood stasis and its influence on endothelial cell function. **Methods:**87 patients with kidney deficiency and blood stasis type VD were divided into observation group ($n=43$) and control group ($n=44$) according to treatment methods. The control group was treated with conventional western medicine, and the observation group was treated with Jianpi Yishen Huatan prescription combined with conventional Western medicine, the course of treatment was 8 weeks. The therapeutic effect, the change of TCM syndrome score, levels of peripheral nerve factors [nerve growth factor (NGF), CNS specific protein (S100 β)], serotonin (5-HT), endothelial cell function indicators [endothelin (ET-1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)], inflammatory indicators [tumor necrosis factor- α (TNF- α), high sensitive C-reactive protein (Hs-CRP)] and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:**The total effective rate of observation group was higher than that of control group ($P<0.05$). After treatment, the main and secondary VD scores of kidney deficiency and blood stasis type in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). After treatment, serum S-100 β , ET-1, TNF- α and Hs-CRP levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), while serum 5-HT and NGF levels in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and there was no statistically significant difference in sICAM-1 levels ($P>0.05$). There is no statistically signifi-

cant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups of patients ($P>0.05$). **Conclusion:** Jianpi Yishen Huatan Formula combined with conventional Western medicine can effectively improve the therapeutic effect of kidney deficiency and blood stasis type VD, improve the body inflammation and endothelial cell function, promote the repair of nerve function, safe and reliable. It is worthy of clinical promotion.

[Key words] Vascular dementia; Kidney deficiency and blood stasis type; Invigorating spleen and invigorating kidney phlegm prescription; Curative effect; Endothelial cell function; Inflammation

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是仅次于阿尔茨海默病的第二大痴呆亚型,在早期进行性干预可有效预防脑功能衰退^[1]。因此,寻找更有效的治疗方法成为了当前亟需研究的课题。VD 在中医中归属于“呆痴”范畴,病症本虚标实,是因脏腑阴阳失衡、气血生化乏源或后天亏损而至。肾虚血瘀型 VD 患者脾失健运,痰浊上蒙脑窍,应以补脾肺气、化痰祛瘀治疗^[2]。健脾益肾化痰方具有暖肾固精、温脾开胃及祛痰开窍的功效,已证实可改善 VD 的临床症状^[3],但关于健脾益肾化痰方联合常规西药治疗对患者机体炎症、内皮细胞功能的影响尚不明确。本研究旨在探讨健脾益肾化痰方对肾虚血瘀型 VD 患者的疗效及内皮细胞功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月湛江市第二中医医院收治的 87 例肾虚血瘀型 VD 患者为研究对象。按照治疗方法不同分为观察组 ($n=43$) 和对照组 ($n=44$)。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)患者符合 VD 西医诊断标准^[4],患者认知功能明显下降,涉及记忆、认知等方面,影响生活能力。神经系统检查发现脑血管病,引起局灶性体征,同时排除谵妄、神经症等疾病;(2)患者肾虚血瘀型 VD 的中医诊断指标^[5]:主症为记忆力降低、口唇/四肢甲青紫、腰膝酸软、头痛,次症为少言少语、头晕耳鸣、舌质紫暗、脉细数;(3)患者对本研究药物无过敏反应;(4)中轻度 VD 患者,简易精神状态评价量表 (MINI-mental state examination, MMSE)^[6] 评分 ≥ 9 分。排除标准:(1)患者合并有癫痫、重症肌无力等疾病;(2)患者是因其他原因导致的痴呆;(3)患者合并有精神性疾病或严重脑萎缩;(4)合并酒精依赖者;(5)合并造血系统疾病或其他重大疾病者;(6)进行血管手术等血管干预患者。

1.2 方法

患者均进行常规治疗干预,对基础疾病进行治疗。同时,指导患者进行合理的饮食和锻炼,改善患者的生活习惯,同时给予患者物理治疗(体位平衡等)

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病程(年)	MMSE 评分 (分)	体质量指数 (kg/m ²)
观察组($n=43$)	20/23	64.09 $\pm$ 15.70	2.04 $\pm$ 0.57	17.51 $\pm$ 3.57	21.05 $\pm$ 2.33
对照组($n=44$)	28/16	60.31 $\pm$ 10.25	2.11 $\pm$ 0.69	16.11 $\pm$ 4.02	20.84 $\pm$ 1.91
t/χ^2 值	2.579	1.333	0.515	1.716	0.460
P 值	0.108	0.186	0.608	0.090	0.647

和认知训练。研究期间不给予患者任何其他具有益智或神经递质调节药物。对照组患者常规西药治疗:给予降压、抗血小板凝固、降脂治疗。同时给予奥拉西坦片(河北仁合益康药业有限公司,规格:0.8 g)口服,3 次/d,2 片/次。观察组患者在在对照组的基础上给予健脾益肾化痰方治疗:药方包括肉苁蓉 20 g、益智仁 20 g、红景天 10 g、何首乌 10 g、石菖蒲 15 g、黄连 8 g、川穹 10 g、郁金 12 g、甘草 6 g。痰浊阻窍严重者加半夏 6 g、远志 10 g、茯苓 8 g;伴脾虚失运者,加党参 10 g、白术 8 g;心肝火盛者,加龙胆草 8 g、栀子 12 g、车前子 6 g。用水煎服,武火煮沸后文火慢煮 0.5 h。1 剂/d,早晚分服。两组患者均持续治疗 8 周。

1.3 观察指标

(1)治疗疗效:采用 MMSE 评分评估患者神经状态,最高分为 30 分,分数越低表示患者的痴呆程度越严重。根据患者 MMSE 得分及临床症状评估治疗疗效,患者 MMSE 评分增加 $>85\%$ 、同时临床症状显著改善,无严重不良反应为临床控制;患者 MMSE 评分增加 $>50\%$ 、疾病症状改善,且无严重不良反应为显效;患者症状缓解、MMSE 评分增加 $>20\%$ 为缓解;MMSE 评分增加 $<20\%$,临床症状无显著改善或恶化,还可能伴有严重并发症为无效。总有效率=(临床控制+显效+缓解)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)中医证候评分:自拟肾虚血瘀型血管性痴呆中医证候评分标准。记忆力降低、腰膝酸软、头痛计为 0~5 分,头晕耳鸣、少言寡语计为 0~3 分,分数越低表示症状越严重。(3)神经因子水平:包括治疗前后血清中枢神经特异蛋白(S100 β)、神经生长因子(NGF)、5-羟色胺(5-HT)水平。(4)血管内皮细胞功能:包括治疗前后外周血内皮素(ET-1)、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)水平。(5)炎症因子水平:包括治疗前后高敏 C 反应蛋白(Hs-

CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平。(6) 不良反应发生情况:包括口干、恶心、呕吐、腹泻等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗疗效比较

观察组患者治疗总有效率高于对照组,差异有

统计学意义($\chi^2 = 4.917, P = 0.027$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗疗效比较 $[n(\%)]$

组别	临床控制	显效	缓解	无效	总有效
观察组($n=43$)	10(23.26)	15(34.88)	16(37.21)	2(4.65)	41(95.35)
对照组($n=44$)	5(11.36)	11(25.00)	19(43.18)	9(20.45)	35(79.55)

2.2 两组患者中医证候评分比较

治疗前,两组患者中医证候评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组主、次症评分均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者中医证候评分比较 $(\bar{x} \pm s, \text{分})$

组别	记忆力降低		腰膝酸软		头痛		头晕耳鸣		少言寡语	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=43$)	3.50 $\pm$ 0.72	1.69 $\pm$ 0.15 *	4.01 $\pm$ 0.25	2.71 $\pm$ 0.36 *	3.16 $\pm$ 0.11	0.94 $\pm$ 0.22 *	1.28 $\pm$ 0.13	0.56 $\pm$ 0.07 *	2.01 $\pm$ 0.28	0.83 $\pm$ 0.15 *
对照组($n=44$)	3.44 $\pm$ 0.51	2.04 $\pm$ 0.63 *	3.91 $\pm$ 0.30	3.00 $\pm$ 0.47 *	3.25 $\pm$ 0.49	1.47 $\pm$ 0.16 *	1.40 $\pm$ 0.25	0.92 $\pm$ 0.14 *	1.89 $\pm$ 0.39	1.09 $\pm$ 0.31 *
t 值	0.449	3.546	1.687	3.226	1.176	12.873	1.873	15.115	1.645	4.961
P 值	0.654	0.001	0.095	0.002	0.243	<0.001	0.065	<0.001	0.104	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.3 两组患者神经因子水平比较

治疗前,两组患者血清 S-100 β 、NGF 及 5-HT 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两

组患者 S-100 β 水平均下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);5-HT 及 NGF 均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者神经因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	S-100 β (pg/L)		5-HT (nmol/mL)		NGF (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=43$)	549.06 $\pm$ 56.72	403.01 $\pm$ 19.54 *	8.50 $\pm$ 2.11	13.67 $\pm$ 2.01 *	16.04 $\pm$ 4.14	19.80 $\pm$ 2.44 *
对照组($n=44$)	556.00 $\pm$ 41.26	429.60 $\pm$ 35.82 *	8.42 $\pm$ 1.90	11.58 $\pm$ 3.52 *	14.59 $\pm$ 2.71	16.57 $\pm$ 1.85 *
t 值	0.654	4.284	0.186	3.390	1.937	6.968
P 值	0.515	<0.001	0.853	0.001	0.056	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.4 两组患者内皮细胞功能比较

治疗前,两组患者血清 sICAM-1、ET-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 sICAM-1、ET-1 水平均降低($P < 0.05$),且观察组 ET-1 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者内皮细胞功能比较 $(\bar{x} \pm s, \text{ng/L})$

组别	sICAM-1		ET-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=43$)	403.04 $\pm$ 98.55	336.04 $\pm$ 50.62 *	62.04 $\pm$ 10.53	50.69 $\pm$ 5.80 *
对照组($n=44$)	398.60 $\pm$ 59.14	354.12 $\pm$ 98.71 *	60.41 $\pm$ 7.85	56.45 $\pm$ 10.23 *
t 值	0.255	1.071	0.820	3.221
P 值	0.799	0.287	0.415	0.002

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.5 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者 TNF- α 、Hs-CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 Hs-

CRP、TNF- α 水平均下降,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者炎症因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	Hs-CRP (mg/L)		TNF- α (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=43$)	21.36 $\pm$ 2.98	10.53 $\pm$ 1.06 *	53.02 $\pm$ 6.90	28.70 $\pm$ 3.16 *
对照组($n=44$)	22.07 $\pm$ 3.26	13.73 $\pm$ 2.50 *	51.25 $\pm$ 7.11	36.62 $\pm$ 2.90 *
t 值	1.060	7.740	1.178	12.184
P 值	0.292	<0.001	0.242	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,观察组患者出现口干 2 例,恶心呕吐 3 例;对照组患者出现口干 1 例,恶心呕吐 2 例、腹泻 1 例,均在得到及时救治后缓解。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(11.63% vs. 9.09%, $\chi^2 = 0.001, P = 0.971$)。

3 讨论

中医中并无 VD 一词,但其症状属“呆证”“善忘”“郁证”范畴。中医认为肝郁、痰液不散是导致呆病的主要原因^[7]。《医方集解》有言,“肾精不足、精志不同而至迷惑善忘”^[8]。VD 的主要病机为肾精亏虚、痰浊痹阻,肾为先天之本,脾可充盈先天之精,精气足则神充沛,因此 VD 应注重补肾益髓、健脾益气^[9]。

本研究结果显示,健脾益肾化痰方联合治疗下,VD 患者治疗总有效率较高($P < 0.05$),中医证候记忆力降低、头痛、头晕耳鸣证候评分更低($P < 0.05$),表明中西医结合治疗对 VD 症状改善更为明显。健脾益肾化痰方中君药苁蓉归肾经、大肠经,属补虚药下补阳药材,可补肾阳、益精血,煎药内用可对症治疗腰膝痿软、阳痿及不孕症^[10]。现代医学表明,肉苁蓉的主要有效成分为苯乙基苷类,可增强中枢神经系统中去甲肾上腺素、5-羟吲哚乙酸的含量,另还可增强体液、细胞免疫功能^[11]。臣药益智仁归脾、肾经,为固精缩尿止带,可温脾止泻、暖肾,其中的有效成分(益智仁酮 A、益智仁酮 B、益智醇等)具有强心、扩张血管以及抑制前列腺素的作用^[12]。红景天含有红景天苷、黑蚁素、苷元酪醇等多种氨基酸、微量元素及维生素,可降低脑组织、血浆中的过氧化脂(可损伤细胞功能、膜结构,人体中过氧化值的异常积累会导致衰老)的含量^[13]。何首乌解毒、消痈^[14],石菖蒲开窍豁痰、活血理气,黄连清热燥湿、泻火解毒^[15],黄芪补气升阳、行滞通痹。川穹可活血化痰、祛风止痛,现代医学表明其对心脑血管系统疾病具有一定疗效,可改善脑循环及脑缺血^[16]。郁金行气化瘀,甘草补益脾气,调和诸药。

本研究中,8 周治疗后,两组患者患者 5-HT、NGF 水平均升高($P < 0.05$);S-100 β 水平均降低($P < 0.05$),表明两种方案治疗后 VD 的神经功能均有所改善。此外,两组患者血清 TNF- α 、Hs-CRP、sICAM-1 及 ET-1 水平降低($P < 0.05$),其血清表达对 VD 的诊断和疗效评估中均具有重要意义^[17],表示两种治疗方案对 VD 患者的炎症和内皮细胞功能均有不同程度的改善。但与对照组相比,观察组治疗后 TNF- α 、Hs-CRP 及 ET-1 较低($P < 0.05$),5-HT、NGF 较高($P < 0.05$),因此中西医结合治疗的患者机体各系统的功能改善情况相对更好。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明联合治疗安全。

综上,相较于单一西药治疗,健脾益肾化痰方联合常规西药治疗可改善肾虚血瘀型 VD 的临床症状,降低炎症,改善内皮细胞功能和神经功能,且用

药安全,值得临床推广。

参考文献

[1] Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, *et al.* Post-stroke cognitive impairment and dementia[J]. *Circulation Research*,2022,130(8): 1252 – 1271.

[2] Shi R, Zheng CB, Wang H, *et al.* Gastrodin alleviates vascular dementia in a 2-VO-vascular dementia rat model by altering amyloid and tau levels[J]. *Pharmacology*,2020,105(7 – 8):386 – 396.

[3] 王莹,刘金民,黎明全,等. 健脾益肾化痰方治疗轻、中度血管性痴呆脾肾亏虚、痰瘀互阻证的临床研究[J]. *北京中医药大学学报*,2022,45(7):670 – 676.

[4] 钱采邨,吕传真,王新德. 血管性痴呆诊断标准草案[J]. *中华神经科杂志*,2002,35(4):246.

[5] 丁玉梅,金建宇,张小静. 血管性痴呆的中医证候特点研究[J]. *西部中医药*,2019,32(6):54 – 56.

[6] Byrne L, Bucks RS, Wilcock GK. Mini mental state examination[J]. *The Lancet*,2000,355(9200):314 – 315.

[7] Tian D, Guo Y, Zhang D, *et al.* Shen zhi Jiannao formula ameliorates vascular dementia in vivo and in vitro by inhibition glutamate neurotoxicity via promoting clathrin-mediated endocytosis[J]. *Chinese Medicine*,2021,16(1):65.

[8] 倪文超,曹克刚,王庆国,等. 基于“血脉相关”理论探析血管性痴呆中医辨治思路[J]. *中国中医药信息杂志*,2022,29(11): 125 – 127.

[9] Cai YY, Jiang WM. Research progress of traditional Chinese medicine intervention vascular cognitive impairment [J]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*,2017,42(10):1837 – 1841.

[10] Xu QQ, Shan CS, Wang Y, *et al.* Chinese herbal medicine for vascular dementia: a systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials[J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*,2018,62(1):429 – 456.

[11] Liu Y, Wang H, Yang M, *et al.* Cistanche deserticola polysaccharides protects PC12 cells against OGD/RP-induced injury[J]. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*,2018,99:671 – 680.

[12] 吴琼,韦云,刘剑刚,等. 参麻益智方治疗轻中度血管性痴呆气虚血瘀阳亢型患者的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*,2020,40(5):554 – 559.

[13] 王金华,张叶青,陶涛涛,等. 红景天苷对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的改善作用及机制研究[J]. *浙江医学*,2019,41(3): 234 – 237.

[14] 袁茵,周天,张妍妍,等. 何首乌提取物二苯乙炔苷对血管性痴呆模型大鼠内质网应激相关蛋白的影响[J]. *天津中医药大学学报*,2022,41(1):118 – 123.

[15] 窦金金,齐珊,张喜武. 加減黄连温胆汤对血管性痴呆模型大鼠炎症反应的影响[J]. *世界中医药*,2021,16(9):1417 – 1421.

[16] 王峥,林琳. 补阳还五汤联合西药治疗缺血性脑卒中后血管性痴呆疗效及对血清炎症因子、氧化应激指标和血管内皮活性物质的影响[J]. *现代中西医结合杂志*,2022,31(4):469 – 473,490.

[17] Custodero C, Ciavarella A, Panza F, *et al.* Role of inflammatory markers in the diagnosis of vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *GeroScience*,2022,44(3):1373 – 1392.

(收稿日期:2023 – 04 – 21

修回日期:2023 – 05 – 27)