

益肺宣肺降浊胶囊治疗轻中度血管性痴呆的临床疗效观察^{*}

王晋平¹, 李伟茜², 张海燕², 周 路¹, 姜 薇¹, 唐 农^{2△}

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023; 2. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001)

摘要:目的 观察益肺宣肺降浊胶囊治疗轻中度血管性痴呆(VD)的临床疗效及安全性。方法 采用随机双盲对照试验的设计方法,将 80 例患者分为益肺宣肺降浊胶囊治疗组(治疗组,40 例)和吡拉西坦胶囊对照组(对照组,40 例),观察治疗前后两组患者中医证候疗效、中医证候积分(SDSVD)、洛文斯顿作业疗法评定(LOTCA 评定)、日常生活活动能力量表(ADL)的变化以及该药物的安全性。结果 治疗后治疗组中医证候疗效改善优于对照组($P<0.05$);治疗后 2 组患者 SDSVD、LOTCA 评定及 ADL 变化均较治疗前明显改善($P<0.05$),治疗组较对照组改善更为明显($P<0.05$),且无明显不良反应。结论 益肺宣肺降浊胶囊能有效地改善 VD 患者的 SDSVD、LOTCA 评定及 ADL,有肯定的临床疗效,且安全可靠,值得临床推广应用及进一步深化研究。

关键词: 益肺宣肺降浊胶囊; 轻中度; 血管性痴呆; 随机对照; 临床观察

中图分类号: R256.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)03-0051-04

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是由各种脑血管病引起的持续性智能损害综合征,主要以学习、记忆等认知功能障碍为突出临床特点。在发达国家中占全部痴呆患者的 50%以上,成为导致痴呆的第二大原因^[1]。随着社会老龄化和脑血管病发病率的不断提高,其发病率也呈逐年上升趋势^[2],严重威胁着老年人的身心健康,大大增加了社会和家庭的经济和精神负担,其防治也越来越受到人们的关注,但目前尚无特效防治药物。本研究基于“从肺论治痴呆”为理论指导,对益肺宣肺降浊胶囊治疗轻中度 VD 进行临床观察,验证其临床疗效及安全性。

1 资料

1.1 一般资料

所有病例均来源于 2012 年 1 月-2014 年 12 月就诊于广西中医药大学第一附属医院的门诊或住院患者,采用随机数字表法随机分为治疗组和对照

组。伦理审查遵照赫尔辛基宣言及“涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)”^[3]执行。所有数据均由广西中医药大学第一附属医院临床科研数据管理小组负责收集和统计。2 组人口学资料及临床特征经统计学检验差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

1.2 临床标准

1.2.1 中医诊断标准

按照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[4]相关标准拟订。根据主要临床症状评分:健忘、反应迟钝、表情呆板、语言不利等,主动说出记 4 分,被动问出症状较重记 3 分,中度记 2 分,轻度记 1 分,无症状记 0 分。

1.2.2 西医诊断标准

采用美国《精神疾病诊断和统计手册》第 4 版(DSM-IV)中(VD)的诊断标准。痴呆程度判定采用

表 1 2 组病例一般资料特征($\bar{x}\pm s, n$)

组别	n(例)	男/女(例)	年龄(岁)	平均年龄(岁)	病程(年)	平均病程(年)	教育程度(年)	程度(轻/中)(例)
治疗组	40	23/17	50~76	(70.5±6.1)	1~7	2.2±1.4	12.5±1.6	12/28
对照组	40	21/19	51~79	(68.6±6.7)	1~9	2.7±1.7	12.7±1.3	17/23

^{*} 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅中医药科技专项(GZPT13-11)

收稿日期: 2015-03-25

作者简介: 王晋平(1982-),男,山西太原人,主治医师,主要从事脑血管疾病的研究及临床工作。

△通信作者: 唐农, E-mail: 272444523@qq.com

长谷川痴呆量表(Hasegama'dementia scale,HDS)得分。根据 HDS 积分判定痴呆程度^[5]。

1.2.3 纳入标准

符合以上中西医诊断标准者;年龄 50~80 岁;有脑卒中病史,脑卒中前无认识障碍;影像学诊断有脑卒中病灶;试验前 2 周内未接受同类药品治疗者;Hachinski 缺血积分 ≥ 7 分;HDS 积分判定为轻度及中度者;签署知情同意书。

1.2.4 排除标准

重度痴呆患者;患癫痫或帕金森病者;患老年精神病、精神分裂症者;患假性抑郁性痴呆或重度抑郁者;过敏体质及对多种药物过敏者;患严重心、肺、肝、肾疾病者。

1.2.5 脱落和剔除标准

发生严重不良事件者;出现并发症不宜继续接受试验者;出现过敏反应者;自行退出或未完成整个疗程而影响疗效或安全性评价者;盲法试验中被破盲者;均应视为脱落。纳入观察后发现未按试验方案规定用药的病例予以剔除。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 常规治疗

2 组在治疗期间,高血压、糖尿病、心脏病、感染类疾病常规处理外,其它药物一律停用。

2.1.2 治疗组

给予口服益肺宣肺降浊胶囊(黄芪 20g, 人参 15g, 桔梗 10g, 麦冬 10g, 石菖蒲 10g, 杏仁 10g, 三七 10g, 大黄 5g, 火麻仁 10g 等),由广西中医药大学制药厂提供(0.35g/粒,相当于生药 1.4g),每次 5 粒,3 次/d;采用随机、双盲法给药,1 个疗程(2 个月)结束后评价疗效。本试验方案经过中心伦理委员会批准(批准号:GZYL10110815)。

2.1.3 对照组

给予口服均按照《中国药典》要求重新包装后为每 5 粒含吡拉西坦 0.8g 的胶囊(北京紫竹药业有限公司提供,批号:国药准字 H11020160),胶囊外观、形状、大小与益肺宣肺降浊胶囊完全相同,每次 5 粒,3 次/d。与治疗组给药疗程一致。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候疗效判定

依据《中药新药临床研究指导原则》^[4]中医证候疗效评定标准拟定,分 4 级进行评定:临床控制、显效、有效、无效。疗效标准为:疗效指数(%)=(治疗后得分-治疗前得分)/治疗前得分 $\times 100\%$;当临床疗效指数证候积分减少 $<30\%$ 为无效, $30\% >$ 有效 $>70\%$, $70\% >$ 显效 $>95\%$, $\geq 95\%$ 为临床控制。

2.2.2 中医证候积分

采用血管性痴呆中医证候积分量表(SDSVD)^[4]评定 2 组患者治疗前后中医证候积分的变化。

2.2.3 认知功能测定

采用洛文斯顿作业疗法评定(LOTCA 评定)评价治疗前后认知功能的改变。具体评定内容参见文献[6]。

2.2.4 日常生活能力测定

采用日常生活能力量表(daily living ability, ADL)评价患者治疗前后日常生活能力的改变。

2.2.5 安全性监测

① 一般体检:体温、脉搏、呼吸、血压等。

② 实验室检查:血、尿、大便常规;肝肾功能检查。

③ 不良反应:包括临床研究中可能出现的不良反应。详细记录每一个不良事件等。

2.3 统计学方法

本研究所有数据采用 SPSS17.0 统计软件进行处理,计量资料采用成组资料 t 检验,所测值用($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料比较采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验(或确切概率法),等级资料用秩和检验。检验水准 α 取 0.05,采用双侧检验。

3 结果

3.1 2 组治疗后中医证候疗效比较

治疗组治疗后总有效率为 82.5%;对照组治疗后总有效率为 70%。2 组治疗后组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明 2 组药物均有效,但治疗组在中医证候疗效改善方面优于对照组。见表 2。

表 2 2 组 VD 患者治疗后中医证候疗效比较(例)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	40	0	13	20	7	82.5
对照组	40	0	10	18	12	70.0

注:治疗组和对照组总有效率比较, $P < 0.05$

3.2 2组治疗前后 SDSVD、LOTCA、ADL 评分比较

2组治疗后较治疗前 LOTCA 评分增高, SDSVD、ADL 评分下降 ($P<0.05$); 且治疗后两组 SDSVD、LOTCA、ADL 评分差异亦有统计学意义 ($P<0.05$)。说明益肺宣肺降浊胶囊治疗组在中医证候、认知功能及日常生活能力方面较吡拉西坦胶囊对照组有改善。见表3。

表3 2组VD患者治疗前后 SDSVD、LOTCA、ADL 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	时间	n	中医证候积分	LOTCA 评分	ADL
治疗组	治疗前	40	20.32±3.23	12.95±3.81	46.31±12.46
	治疗后	40	18.01±2.93*	17.27±4.62*	35.60±9.95*
对照组	治疗前	40	19.88±3.54	13.15±3.72	47.87±13.60
	治疗后	40	17.92±4.27 [△]	17.34±4.76 [△]	39.42±8.28 [△]

注:与同组治疗前,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

3.3 不良反应

治疗组出现2例出现腹胀,无腹泻;对照组3例出现恶心、食欲不振,1例便秘,2例出现失眠,均不影响继续用药。所有患者治疗期间,生命体征平稳,治疗前后血尿常规、肝肾功能、心电图比较均无明显变化,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

4 讨论

血管性痴呆属于中医学“呆病”范畴,其病位在脑,报道多以与肾、心、肝、脾四脏密切相关,肺脏却很少论及,这可以说是一个缺陷。自上世纪末开始,本课题组就开始对VD进行系统研究,通过理论探讨、临床实践以及实验研究认为^[7-12]“肺气虚”和“浊毒蕴结肠道”在VD发生发展过程中起着重要的作用,是不可忽视的环节;因此,提出“从肺论治痴呆”的理论。唐农教授认为,肺与其他脏腑相生相克、与大肠表里络属关系密切。如肝主升发,肺主肃降,失去肺金正常克制则肝阳上亢;心主血主神,没有肺朝百脉,辅佐心君,则心无所主,瘀血内生;肺虚则无力为脾宣发津液易致痰湿困脾;肾属水藏精,生髓,脑为髓海,而肺属金生肾水。记忆障碍实际上是肾不能“纳、藏”,不能有效的存储信息;而肾之“纳、藏”是以肺之“降、收”为前提条件,“纳、藏”实际是“降、收”的延续。因此,肺是启动记忆存储过程的关键环节。“瘀痰”的发生是气血津液运行失调的表

现,与“肺主气、司宣降、朝百脉、通调水道”的功能密切联系,而“浊毒”则与肺相表里大肠之“腑滞”相关。老年人肺虚腑滞,传导不利,多有习惯性便秘,易产生浊毒,上扰清窍,也是导致痴呆发生病机之一。因此,在治疗痴呆这一疾病时,重视调理肺气具有重要的临床指导意义^[13-14]。

在此独创性理论认识的基础上,进一步提出了治疗VD的“益肺宣肺降浊方”。方中以黄芪、人参大补肺气为君药,麦冬滋阴柔肝为臣药,桔梗、杏仁、火麻仁、大黄宣降肺气,通腑降浊,辅以三七活血祛瘀,石菖蒲宁心开窍,诸药合用具有很好的益肺降浊、活血祛瘀、醒神开窍之功效。现代药理研究表明,方中诸如黄芪、人参、石菖蒲等多种药材均具有良好的改善学习记忆功能和抗衰老的作用^[15-18]。

本研究结果显示,治疗后治疗组和对照组均能改善患者的中医证候疗效、中医证候积分、LOTCA、ADL,同时未发现明显不良反应。而且,治疗组在改善学习记忆功能及安全性方面都优于对照组,显示出了较吡拉西坦更为明显的优势。可见,益肺宣肺降浊胶囊治疗VD具有肯定的临床疗效,较好的安全性,值得临床推广应用和进一步研究。“从肺论治痴呆”理论为VD的中医治疗和合理用药提供科学依据和研究新思路,对痴呆的临床实践及研究有重要的现实意义。

参考文献:

- [1] Brayne C, Stephan BC, Matthews FE. A European perspective on population studies of dementia [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(1):3-9.
- [2] Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(3):447-453.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行):卫科教发[2007]17号[EB/OL](2007-01-11). <http://htwww.moh.gov.cn/mohbgt/pw10702/200804/18816.shtml>.
- [4] 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, 2002:91-98.
- [5] Zhang M Y, Katzman R, Salmon D, et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education[J]. *Ann Neurol*, 1990, 27(4):428-437.

- [6] 燕铁斌,马超,郭友华,等. Loewenstein 认知评定量表(简体中文版)的效度及信度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志,2004,26(2):81-84.
- [7] 唐农,黄立武. 对血管性痴呆从肺论治的思考[J]. 广西中医学院学报,2004,7(4):1-3.
- [8] 魏录翠,唐农. 从肺的生理功能论肺与老年性痴呆的关系[J]. 江苏中医药,2010,42(8):3-4.
- [9] 赵青山,李天威,王清碧,等. 应用一气周流理论探讨血管性痴呆从肺论治的机理[J]. 贵阳中医学院学报,2013,35(6):51-53.
- [10] 唐农,黄立武,莫新民. 益肺宣肺降浊法对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 LTP 的影响[J]. 中国老年病杂志,2004,1(4):220-222.
- [11] 唐农. 益肺宣肺降浊法对血管性痴呆大鼠学习记忆功能及海马长时程增强的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学,2006.
- [12] 赵青山. 血管性痴呆从肺论治理论及其组方调节 cAMP/PKA 信号通路保护神经元细胞的作用机制研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2014.
- [13] 赵青山,唐农,毕信亚,等. 唐农教授从肺论治血管性痴呆的经验[J]. 贵阳中医学院学报,2014,36(1):6-8.
- [14] 张海燕,唐农,廖君,等. 从五脏失调论治血管性痴呆[J]. 云南中医学院学报,2013,36(2):30-32.
- [15] 李英顺,李天琪,梁莎,等. 黄芪多糖对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响[J]. 延边大学医学学报,2013,36(2):92-94.
- [16] 石瑛,姬锋养,赵艳. 人参皂苷 Rg1 联合吡拉西坦治疗血管性痴呆临床观察[J]. 实用中医药杂志,2011,27(10):682-683.
- [17] 周大兴,李昌煜. 石菖蒲对小鼠学习记忆的促进作用[J]. 中草药,1992,23(8):417.
- [18] 王晋平,李景玉,唐农,等. 单味中药提取物对学习记忆功能影响的实验研究进展[C]. 第八届全国中西医结合神经科学学术会议,2011.

(编辑:徐建平)

Observation of the Clinical Efficacy on Yifei Xuanfei Jiangzhuo Capsule in the Treatment of Mild-to-moderate Vascular Dementia

WANG Jinping¹, LI Weiqian², ZHANG Haiyan², ZHOU Lu¹, JIANG Wei¹, TANG Nong^{2Δ}

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China;

2. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, NanNing 530001, China)

ABSTRACT: **Objective** Observation of the clinical therapeutic effect of Yifei Xuanfei Jiangzhuo Capsule on mild-to-moderate vascular dementia to explore its the degree of reaction of chemotherapy. **Methods** Eighty patients with mild-to-moderate vascular dementia were randomly divided into treatment group and control group with randomized-double blind and controlled design method, each group for 40 cases, respectively. The treatment group was accepted Yifei Xuanfei Jiangzhuo Capsule, while the control group was accepted Piracetam by oral. The changes such as the curative effect of TCM syndrome, The syndroms integral of TCM symptom (SDSVD), Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment(LOTCA), The daily living ability(ADL), and The safety of the drug were observed. **Results** The curative effect of TCM syndrome, SDSVD、LOTCA, and ADL in 2 groups above were both significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), with the treatment group being more obvious than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Yifei Xuanfei Jiangzhuo Capsule could effectively improve the SDSVD、LOTCA, and the curative effect of TCM syndrome on patients with mild-to-moderate vascular dementia, It obtains definite curative effect, and deserves to be spread and is studied further in the clinic.

KEY WORDS: Yifei Xuanfei Jiangzhuo Capsule; mild-to-moderate; vascular dementia; randomized controlled; clinical observation