

灯盏生脉胶囊联合石杉碱甲治疗血管性痴呆的临床效果

杨庆宇^{1a}, 郜娜², 徐国防^{1b}

(1. 河南中医药大学第五临床医学院/郑州人民医院 a. 药学部; b. GCP 办公室, 河南 郑州 450003;

2. 河南省肿瘤医院 药学部, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 探讨灯盏生脉胶囊联合石杉碱甲治疗血管性痴呆(VD)的临床效果。方法 以2019年1月至2022年1月河南中医药大学第五临床医学院收治的102例符合条件的VD患者,依据随机数字表法分为对照组(51例)和观察组(51例)。对照组接受常规治疗联合石杉碱甲,治疗组在此基础上联合灯盏生脉胶囊。观察两组的认知功能和日常生活能力、神经功能、血管内皮功能、氧化应激指标和不良反应。结果 治疗3个月时,两组的简易智能精神状态量表(MMSE)和日常生活能力量表(ADL)评分均较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平均较治疗前升高,内皮素-1(ET-1)、丙二醛(MDA)水平均较治疗前降低,且观察组指标水平变化幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 灯盏生脉胶囊联合石杉碱甲可能通过调节血管内皮功能、改善氧化应激等多种途径,更加有效改善VD患者认知功能,促进神经功能恢复,且安全性良好。

关键词: 血管性痴呆; 石杉碱甲; 灯盏生脉胶囊; 认知功能

中图分类号: R749.1 **doi:** 10.3969/j.issn.1004-437X.2023.06.039

Clinical Effect of Dengzhan Shengmai Capsule Combined with Huperzine A in the Treatment of Vascular Dementia

YANG Qingyu^{1a}, GAO Na², XU Guofang^{1b}

(1. a. Department of Pharmacy; b. Office of GCP, the Fifth Clinical College of Henan University of Chinese Medicine/Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Department of Pharmacy, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Dengzhan Shengmai capsule combined with huperzine A in the treatment of vascular dementia (VD). **Methods** A total of 102 eligible VD patients admitted to the Fifth Clinical College of Henan University of Chinese Medicine from January 2019 to January 2022 were included in the prospective randomized controlled study. They were divided into control group (51 cases) and observation group (51 cases) according to the method of random number table. The control group was treated with routine treatment plus huperzine A, and the treatment group was combined with Dengzhan Shengmai capsule on this basis. The cognitive function, daily living ability, neurological function, vascular endothelial function, oxidative stress index and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** After 3 months of treatment, compared with the control group, minimum mental state examination (MMSE) and activity of daily living scale (ADL) scores of both groups were higher, and there was a statistical significant difference ($P < 0.05$). The levels of nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in both groups were higher than those before treatment, and the levels of endothelin-1 (ET-1) and malondialdehyde (MDA) were lower than those before treatment. Compared with the control group, the change range of index level about the observation group was greater, and there was a statistical significant difference ($P < 0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions of both groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Dengzhan Shengmai capsule combined with huperzine A may improve the cognitive function of VD patients more effectively, promote the recovery of neural function by regulating the function of vascular endothelial and improving oxidative stress, and the safety is good.

Key words: vascular dementia; huperzine A; Dengzhan Shengmai capsule; cognitive function

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是老年性痴呆常见类型之一,在65岁以上人群中的患病率约为1.5%。研究指出,VD是一种可防治的痴呆性疾病,若早期实施适当治疗,病情具有可逆性^[1]。临床认

为,卒中的防治和改善认知功能障碍是VD治疗过程中的重点,其中胆碱酯酶抑制剂是改善VD患者认知功能常用的一类药物,改善效果良好^[2]。石杉碱甲属胆碱酯酶抑制剂,主要适用于记忆障碍和各种类型痴

呆的治疗,相关研究表明,石杉碱甲片可有效改善轻度阿尔茨海默病患者的认知功能^[3]。近年来,随着中医药在痴呆性疾病中研究的逐渐深入,临床提倡痴呆性疾病治疗中可采用中西医结合治疗方案,中西医结合治疗可提高疗效的优势已受到广泛关注。中医认为,VD 的病理机制为气血亏虚、脏腑虚衰、痰湿停滞所致髓海空虚、神志失常,使患者出现言语混乱、记忆减退和行为改变等症状^[4]。灯盏生脉胶囊是一种中药制剂,可发挥益气养阴、活血健脑之功效^[5],与 VD 的病理机制相契合。基于此,本研究在石杉碱甲的基

础上,联合灯盏生脉胶囊治疗 VD,观察疗效与不良反应情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2019 年 1 月至 2022 年 1 月河南中医药大学第五临床医学院收治的 102 例 VD 患者为研究对象,依据随机数表法分为对照组(51 例)和观察组(51 例)。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本治疗方案经医院医学伦理委员会审核批准,研究对象家属对研究知情,且签署同意书。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	痴呆程度		伴随疾病			
		男	女		轻度	中度	冠心病	高脂血症	高血压	糖尿病
对照组	51	26(50.98)	25(49.02)	64.76 $\pm$ 5.52	17(33.33)	34(66.67)	29(56.86)	25(49.02)	22(43.14)	20(39.22)
观察组	51	28(54.90)	23(45.10)	65.80 $\pm$ 5.13	18(35.29)	33(64.71)	31(60.78)	24(47.06)	26(50.98)	19(37.25)
χ^2/t		0.157		0.985	0.044		0.162	0.039	0.630	0.042
P		0.692		0.327	0.835		0.687	0.843	0.428	0.839

注:表示计数资料时,括号外数据为例数,括号内数据为百分数(%)。

1.2 入选标准 (1)纳入标准:①VD 符合诊断标准^[6];②经查体、神经心理学评估等检查确诊,首次确诊;③临床痴呆程度量表(clinical dementia rating, CDR)^[7]评分 1~2 分,处于轻中度阶段。(2)排除标准:①阿尔茨海默病及其他类型的痴呆;②肝、肾等器官功能不全;③近 1 个月内接受抗痴呆、抗抑郁等相关药物治疗;④过敏体质;⑤言语、视听等功能障碍;⑥脑部手术史;⑦癫痫;⑧合并机械性肠梗阻。

1.3 剔除与脱落、终止标准 治疗过程中发生不宜继续研究的事件;未严格执行本治疗方案,无法评估疗效;实验过程中出现不良事件选择退出观察;研究对象或家属要求退出本临床试验。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 接受常规治疗联合石杉碱甲,石杉碱甲(上海复旦复华药业有限公司,国药准字 H10960133),口服用药,每次 0.1~0.2 mg,每日 2 次,连续治疗 3 个月。

1.4.2 观察组 在对照组基础上加用灯盏生脉胶囊(云南生物谷药业股份有限公司,国药准字 Z20026439)治疗,于饭后 30 min 口服用药,每次 0.36 g,每日 3 次,连续治疗 3 个月。

1.5 观察指标 (1)认知功能、日常生活能力。使用简易智能精神状态量表(minimum mental state examination, MMSE)^[8]和日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)^[9]评估。MMSE:共 30 项题目,每道题 1 分,满分 30 分,分值越高认知功能越好。ADL:共包括 10 个问题,每个问题采用 0、5、10 分制,满分 100 分,分值越高日常生活能力越好。(2)血管内皮功

能、氧化应激指标。全部患者于治疗前、治疗 3 个月时采集清晨空腹静脉血,经离心机离心处理(离心速度 3 000 r $\cdot$ min⁻¹,时间 15 min,半径 12 cm),离心完毕后取血清待检。使用武汉赛培生物科技的试剂盒,采用酶联免疫吸附法测定内皮素-1(endothelin-1, ET-1)和一氧化氮(nitric oxide, NO)等血管内皮功能指标及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)等氧化应激指标水平。(3)不良反应:治疗过程中,记录恶心呕吐、腹痛腹泻、胃肠胀气、皮疹、瘙痒、头晕等不良反应情况,以上不良反应均通过临床表现及患者主诉判定。若同例患者出现 2 种及以上不良反应,则按照其发生最严重的不良反应计为 1 例。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。Shapiro-Wilk 检验法计算分布的正态性,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示正态分布,独立样本 t 检验组间比较,配对样本 t 检验组内比较; χ^2 检验百分比。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 认知功能 治疗过程中,观察组中有 2 例退出,对照组中有 1 例退出,2 例终止,以观察组 49 例、对照组 48 例为实际研究对象。治疗前,两组的 MMSE、ADL 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月时,两组的 MMSE、ADL 评分均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组认知功能比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	MMSE 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月
对照组	48	17.10 $\pm$ 2.91	21.31 $\pm$ 3.18	39.94 $\pm$ 3.32	43.96 $\pm$ 4.25
观察组	49	17.31 $\pm$ 2.48	24.04 $\pm$ 3.42	40.63 $\pm$ 3.49	48.49 $\pm$ 4.66
<i>t</i>		0.368	4.068	1.004	5.000
<i>P</i>		0.714	<0.001	0.318	<0.001

注: MMSE 为简易智能精神状态量表; ADL 为日常生活能力量表。

2.2 血管内皮功能和氧化应激指标 治疗前, 两组的

表 3 两组血管内皮功能和氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		SOD/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		GSH-Px/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月
对照组	48	91.36 $\pm$ 9.99	82.13 $\pm$ 8.96	55.55 $\pm$ 7.83	62.75 $\pm$ 6.97	44.19 $\pm$ 5.85	53.75 $\pm$ 6.88	25.85 $\pm$ 3.70	33.83 $\pm$ 4.78	7.15 $\pm$ 1.01	5.21 $\pm$ 0.91
观察组	49	91.45 $\pm$ 10.22	72.39 $\pm$ 7.93	55.30 $\pm$ 7.74	71.80 $\pm$ 9.46	43.74 $\pm$ 5.53	63.47 $\pm$ 7.94	25.85 $\pm$ 3.31	42.41 $\pm$ 5.27	7.36 $\pm$ 1.21	4.00 $\pm$ 0.60
<i>t</i>		0.048	5.668	0.160	5.357	0.395	6.436	0.646	8.384	0.936	7.767
<i>P</i>		0.962	<0.001	0.873	<0.001	0.694	<0.001	0.520	<0.001	0.352	<0.001

注: ET-1 为内皮素-1; NO 为一氧化氮; SOD 为超氧化物歧化酶; GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶; MDA 为丙二醛。

表 4 两组不良反应发生率比较 [n (%)]

组别	例数	恶心呕吐	腹痛腹泻	胃肠胀气	皮疹	瘙痒	头晕	合计
对照组	48	3(6.25)	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)	2(4.17)	3(6.25)	13(27.08)
观察组	49	4(8.16)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	3(6.12)	1(2.04)	11(22.45)
χ^2								0.280
<i>P</i>								0.597

3 讨论

VD 以持续性的记忆、学习和认知障碍为主要临床表现, 临床对于该疾病仍主要选择药物治疗, 延缓和逆转疾病进展^[1]。胆碱酯酶抑制剂可直接、有效提高脑内胆碱能神经水平, 从而延缓痴呆疾病进程^[1]。石杉碱甲是中国临床上应用最为广泛的可逆性胆碱酯酶抑制剂, 可有效促进认知功能改善^[2]。在 2018 年, 胡风丽等^[3]已开展有关石杉碱甲治疗 VD 的 meta 分析研究, 证实石杉碱甲治疗 VD 的有效性和安全性。但为了更好地治疗 VD, 临床仍在不断地探索和创新中, 寻求更加有效的治疗方案, 是现今医学研究的重要课题。

中医可针对多种疾病进行有效治疗, 其中对于中医药通过多靶点、多通道治疗痴呆性疾病的相关研究也有所开展, 疗效明显^[4]。研究指出, 痴呆与心、气血等密切相关, 因 VD 属神机失用, 而气血是神志活动的物质基础, 气虚则血行不畅, 致瘀血生, 瘀血内停, 则气血生化乏源, 进一步加重气虚, 气虚血瘀是痴呆的基本病机; 中风后脑络受损, 瘀血内停, 蒙蔽清窍; 同时瘀血阻滞脑络, 经脉不通, 导致清阳不升、浊阴不降, 五脏精气不能荣养脑窍, 致神机失常, 出现善忘、愚笨等, 发为痴呆^[5]。可见, 气血亏虚、瘀血蒙窍是 VD 的主要病机, 治疗原则应以益气活血、化瘀为主。

本研究针对 VD 的中医治疗原则, 为患者实施灯盏生脉胶囊联合石杉碱甲的治疗方案, 结果发现, 联合治疗可更加有效提高患者认知功能, 促进病情改善, 这

ET-1、NO、SOD、GSH-Px 和 MDA 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 3 个月时, 两组的 NO、SOD 和 GSH-Px 水平均较治疗前升高, ET-1、MDA 水平均较治疗前降低, 且观察组指标水平变化幅度大于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 不良反应 治疗 3 个月时, 两组的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。两组患者经相应处理, 不良反应已缓解或消失。

一研究结论与徐敏等^[6]研究结果基本一致。灯盏生脉胶囊是灯盏细辛、人参、五味子和麦冬等多种中药材提制而成的一种中成药, 其中灯盏细辛具有活血通络之效; 人参具有安神益智之效; 五味子具有益气生津、宁神之效; 麦冬滋阴生津, 诸药共奏可发挥益气活血、活络健脑之功效^[7]。经现代药理学表明, 灯盏生脉胶囊中富含灯盏花乙素、芹菜素等黄酮类化合物, 这类物质可有效改善脑微循环, 增加脑组织灌注和优化脑细胞的代谢, 利于神经元的恢复^[8]。灯盏生脉胶囊与石杉碱甲合用可发挥协同作用, 更好地保护神经元, 改善脑功能, 提高认知功能。

相关研究指出, 血管内皮功能异常和氧化应激损伤是 VD 发生、发展的重要作用机制^[9]。王文广等^[2]研究指出, 灯盏细辛具有改善血管内皮功能障碍和清除自由基、抗氧化应激的作用。因此, 本研究还观察了两组的血管内皮功能和氧化应激情况, 以探索更多灯盏生脉胶囊治疗 VD 的相关作用机制, 结果显示, 联合治疗可更加有效改善 VD 患者血管内皮功能和氧化应激情况。灯盏细辛可活化钙剂活性钾通道, 且可拮抗钙通道, 调节 NO 和 ET-1 水平, 从而增加血管的舒张性, 改善血管内皮功能^[10]。此外, 研究指出, 灯盏细辛所含的咖啡酸、绿原酸等可有效清除自由基, 提高 SOD、GPH-Px 的抗氧化活性, 降低 MDA 水平, 减轻氧化应激对神经元造成的损伤^[11]。人参也具有一定的抗氧化应激作用, 其含有的麦芽酚可通过激活

PI3K/Akt 介导的 Nrf2/HO-1 信号通路,有效抑制 D-Gal 诱导的氧化应激和年龄相关的脑老化,抑制神经元凋亡,改善脑结构和认知功能^[23]。

综上所述,灯盏生脉胶囊联合石杉碱甲可有效改善 VD 患者的认知功能,利于促进神经功能恢复,可能与血管内皮功能、氧化应激等情况的改善有关,且不会增加用药风险。

参考文献

- [1] SINHA K, SUN C, KAMARI R, et al. Current status and future prospects of pathophysiology-based neuroprotective drugs for the treatment of vascular dementia [J]. Drug Discov Today, 2020, 25(4): 793-799.
- [2] BALÁZS N, BERECZKI D, KOVÁCS T. Cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias [J]. Ideggyogy Sz, 2021, 74(11-12): 379-387.
- [3] YASUNO F, MINAMI H. Significant effects of cholinesterase inhibitors on tau pathology in the Alzheimer's disease continuum: an in vivo positron emission tomography study [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2021, 36(8): 1274-1283.
- [4] 吕心可, 李大伟, 宋天琦, 等. 石杉碱甲片联合丁苯酞软胶囊对轻度阿尔茨海默病患者认知功能的疗效观察 [J]. 北京大学学报: 自然科学版, 2021, 22(1): 62-64.
- [5] 徐婧, 程岩岩, 张立德, 等. 中医治法在血管性痴呆中的应用 [J]. 世界中医药, 2021, 16(8): 1333-1337.
- [6] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 231-234.
- [7] LI Y, XIONG C, ASCHENBRENNER A J, et al. Item response theory analysis of the Clinical Dementia Rating [J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(3): 534-542.
- [8] WONG H, LARRE P, GHAWCHÉ F. Adaptation polynésienne du Mini-Mental State Examination [J]. Rev Neurol, 2015, 171(4): 359-366.
- [9] 巫嘉陵, 安中平, 王世民, 等. 脑卒中患者日常生活活动能力量表的信度与效度研究 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9(5):

464-468.

- [10] 胡晓颖, 王瑞萍. 艾地苯醌对老年血管性痴呆病人胆碱能系统和记忆功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3253-3255.
- [11] XU H, GARCIA-PTACEK S, JÖNSSON L, et al. Long-term effects of cholinesterase inhibitors on cognitive decline and mortality [J]. Neurology, 2021, 96(17): e2220-e2230.
- [12] 钱泓洁, 张梦琪, 邹扬, 等. 石杉碱甲在中国老年受试者中药药理学和安全性研究 [J]. 医药导报, 2021, 40(6): 764-767.
- [13] 胡风丽, 谢家骏, 王茜, 等. 石杉碱甲治疗血管性痴呆的有效性与安全性 meta 分析 [J]. 中成药, 2018, 40(5): 1222-1226.
- [14] 黄凯, 顾耘, 韩素静. 补肾益髓方对老年性痴呆病人中医证候量表的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(12): 2014-2016.
- [15] 周莉莉. 补肾通络法对血管性痴呆患者 BDNF 血浆浓度和血清 BACE1、S100β 蛋白水平的影响 [J]. 中医药信息, 2020, 37(4): 76-80.
- [16] 徐敏, 黄攀, 何晓英. 灯盏生脉胶囊联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(4): 479-483.
- [17] 徐军伟, 卢芳, 钱跃磊, 等. 灯盏生脉胶囊联合替格瑞洛用于急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术后的疗效及对患者凝血功能的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(7): 622-625.
- [18] 林嘉辉, 倪小佳, 古江勇, 等. 灯盏生脉胶囊治疗缺血性脑卒中作用机制的网络药理学分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(7): 815-822.
- [19] 丁佳统, 郭家豪, 洪芬芳, 等. 一氧化氮在血管性痴呆发病及防治中的作用 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2022, 62(1): 83-88.
- [20] 王文广, 孙丽敏, 齐曦明. 灯盏细辛注射液对冠心病患者血管内皮功能保护作用的研究进展 [J]. 广东医学, 2016, 37(18): 2832-2834.
- [21] 刘杨, 张方博, 孙慧峰. 灯盏细辛治疗心脑血管疾病的药理与临床 [J]. 中医学报, 2020, 35(12): 2580-2583.
- [22] 赵宇萌, 陈吉聪, 肖洪贺, 等. 人参皂苷 Rg1 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制 H₂O₂-N₂a 细胞氧化应激损伤的研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(1): 26-31.

(收稿日期: 2022-08-18)

正元胶囊联合帕博利珠单抗治疗晚期肺癌的效果

王帅, 刘景春, 王英

(许昌市人民医院 呼吸与危重症医学科, 河南 许昌 461000)

摘要: 目的 研究正元胶囊联合帕博利珠单抗治疗晚期肺癌的效果。方法 以许昌市人民医院 2018 年 9 月至 2019 年 9 月治疗的 98 例晚期肺癌患者为研究对象, 采用随机数表法分为 A、B 两组, 每组 49 例。B 组接受帕博利珠单抗治疗, A 组接受正元胶囊联合帕博利珠单抗治疗。比较两组临床疗效、治疗前后免疫功能指标(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)、血清肿瘤标志物 神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYERA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)、糖类抗原 199(CA199)水平、血清中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、乳酸脱氢酶(LDH)水平和随访 1、2 a 患者生存情况。结果 治疗 3 个月后 A 组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)高于 B 组($P < 0.05$); 治疗 3 个月后 A 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于 B 组($P < 0.05$); 治疗 3 个月后 A 组血清 NLR、LDH、NSE、CA199、SCCA、CYERA21-1 水平低于 B 组($P < 0.05$); A 组 1、2 a 生存率均高于 B 组($P < 0.05$)。结论 正元胶囊联合帕博利珠单抗治疗晚期肺癌效果良好, 可提高患者的免疫功能, 降低血清肿瘤标志物水平, 有利于病情恢复, 且提高生存率。

关键词: 晚期肺癌; 正元胶囊; 帕博利珠单抗; 疗效

中图分类号: R734.2 **doi:** 10.3969/j.issn.1004-437X.2023.06.040