芪参通络增智汤对缺血性中风急性期患者 认知障碍的干预研究

高磊, 焦静, 王美姣, 隋晓琳, 张宪忠

(山东中医药大学附属日照市中医医院, 山东 日照 276800)

【摘要】 目的 观察芪参通络增智汤对缺血性中风急性期患者认知障碍的影响。方法 采用前瞻性随机临床对照研究, 选择山东中医药大学附属日照市中医医院神经内科、康复科收治的 130 例气虚血瘀兼痰湿停滞型缺血性中风急性期认知障碍患者, 按随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 65 例。两组均给予内科常规治疗, 治疗组在常规治疗基础上加服芪参通络增智汤〔组成: 黄芪 30 g, 太子参 30 g, 三七 10 g, 鸡血藤 25 g, 水蛭粉(冲服) 3 g, 地龙 10 g, 赤芍 12 g, 当归 12 g, 桃仁 10 g, 红花 10 g, 川牛膝 12 g, 漏芦 10 g, 泽泻 6 g, 石菖蒲 9 g, 远志 9 g, 香附 10 g, 豨莶草 15 g〕每日 1 剂; 对照组在常规治疗基础上静脉滴注奥拉西坦注射液 4.0 g, 每日 1 次。两组总疗程均为 21 d。采用简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知量表(MoCA) 评分评定两组患者治疗前后的认知功能, 记录 P300 波潜伏期、波幅。结果 最终治疗组纳入 62 例, 对照组纳入 63 例。两组治疗前 MMSE 评分、MoCA 评分、P300 波潜伏期和波幅比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组治疗后 MMSE 评分、MoCA 评分和 P300 波幅均较治疗前升高, P300 波潜伏期较治疗前缩短, 且以治疗组变化更显著〔MMSE 评分(分): 25.33 ± 2.32 比 21.68 ± 2.29 , MoCA 评分(分): 26.61 ± 3.06 比 22.40 ± 2.93 , P300 波潜伏期(ms): 349.62 ± 20.01 比 371.87 ± 19.63 , P300 波波幅(μV): 8.70 ± 2.92 比 5.72 ± 2.33 , 均 $P < 0.01$]。结论 芪参通络增智汤能有效干预缺血性中风急性期患者的认知障碍, 改善其认知功能。

【关键词】 芪参通络增智汤; 缺血性中风急性期; 认知障碍; 简易智力状态检查量表; 蒙特利尔认知量表; 事件相关电位 P300

A study of Qishen Tongluo Zengzhi decoction for intervention of cognitive impairment in patients with acute phase of ischemic stroke Gao Lei, Jiao Jing, Wang Meijiao, Sui Xiaolin, Zhang Xianzhong. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM) Affiliated Rizhao Hospital of TCM, Rizhao 276800, Shandong, China
Corresponding author: Gao Lei, Email: gldg@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of Qishen Tongluo Zengzhi decoction on cognitive impairment in patients with acute phase of ischemic stroke. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted, and 130 patients with acute phase of ischemic stroke and cognitive impairment accompanied by Qi deficiency and blood stasis and stagnation of phlegm-dampness syndrome admitted into the Neurology and Rehabilitation Departments of Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM) Affiliated to Shandong University of TCM were randomly divided into treatment group and control group, 65 cases in each group. In the two groups, conventional internal treatment was given to all patients, and in the treatment group, additionally the Qishen Tongluo Zengzhi decoction was administered orally (composition: astragalus membranaceus 30 g, radix pseudostellariae 30 g, notoginseng 10 g, spatholobus stem 25 g, hirudo 3 g, pberetima 10 g, radix paeoniae rubra 12 g, Chinese angelica 12 g, peach kernel 10 g, carthamus tinctorious 10 g, achyranthes 12 g, radix rhapontici 10 g, rhizoma alismatis 6 g, Acorus gramineus Soland 9 g, polygala root 9 g, rhizoma cyperi 10 g, herba siegesbeckiae 15 g), one dose a day. While in the control group, oxiracetam 4.0 g intravenous drip was given, once a day. The whole course was 21 days in both groups. Before and after treatment, the cognitive function of all the patients in two groups was assessed by Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores, and incubation period and amplitude of P300 wave were recorded. **Results** Finally 62 cases were in treatment group and 63 cases in control group. Before treatment, the comparisons of the MMSE score, MoCA score and P300 latent period and amplitude between the two groups had no statistically significant differences (all $P > 0.05$). After treatment in the two groups, the MMSE score, MoCA score and P300 wave amplitude were elevated, P300 latency period was shortened compared with those before treatment, and the changes were more prominent in treatment group [score of MMSE: 25.33 ± 2.32 vs. 21.68 ± 2.29 , score of MoCA (score): 26.61 ± 3.06 vs. 22.40 ± 2.93 , P300 wave incubation period (ms): 349.62 ± 20.01 vs. 371.87 ± 19.63 , P300 wave amplitude (μV): 8.70 ± 2.92 vs. 5.72 ± 2.33 , all $P < 0.01$]. **Conclusion** Qishen Tongluo Zengzhi decoction can effectively intervene cognitive impairment in patients with acute phase of ischemic stroke, and improve their cognitive function.

【Key words】 Qishen Tongluo Zengzhi decoction; Acute phase of ischemic stroke; Cognitive impairment; Mini-Mental State Examination; Montreal Cognitive Assessment; Event-related potentials P300

中风又称脑卒中,具有发病率高、致残率高、病死率高的特点^[1-2]。缺血性中风(脑梗死)占全部中风的比例最高,是神经科常见病,可以造成患者神经功能障碍,不少患者在缺血性中风急性期又可出现智力减退,部分患者的认知功能障碍持续进展加重,甚至发生血管性痴呆。我们在临床上应用全国第 5 批老中医药专家学术继承指导老师李莉教授的经验方参芪通络增智汤治疗缺血性中风急性期患者发现,该方在改善患者躯体功能的同时,能有效治疗其认知功能障碍,疗效佳,且安全,报告如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准: ① 西医诊断参照 2005 年“中国脑血管病防治指南”^[3]关于急性脑梗死的诊断标准。② 中医诊断符合缺血性中风并中风后痴呆,辨证为气虚血瘀兼痰湿停滞型,症见半身不遂,瘫软无力,偏身麻木,或口眼歪斜,头痛、头晕、自汗、乏力、气短,伴智力减退、思维迟钝、神情呆滞、健忘、舌胖或有齿痕,质黯兼见瘀点或瘀斑,舌苔白或腻或花剥,脉细、弦或滑^[4-6]。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准: 发病时间 ≤ 7 d;性别不限,年龄 45~80 岁;格拉斯哥昏迷评分(GCS) > 12 分;首次发病,发病前无精神疾病、认知障碍,社会交往行为正常;均为右利手,无言语及听力、视力障碍,检查合作;使用简易智力状态检查量表(MMSE)评分评定患者的认知功能,满分 30 分,对于受教育年限 < 4 年者加 2 分,4~8 年者加 1 分;总 25~30 分为正常,评分 < 25 分为认知障碍。

1.2.2 排除标准: ① 经头颅 CT 或磁共振成像(MRI)证实为出血性中风病者;因脑外伤、脑肿瘤、脑寄生虫病等引起的神经及认知功能障碍者;入院已有脑疝形成者;有溶栓指征且行溶栓治疗者;伴有出血性倾向疾病,如胃出血、口鼻出血及血小板减少性疾病等;合并严重心、肺、肝、肾、造血系统等疾病者;有已知遗传性疾病或家族有遗传性疾病者;有恶性肿瘤及自身免疫性疾病患者;年龄范围以外者;中医辨证为非气虚血瘀兼痰湿停滞型者。② 有明确其他原因导致的认知功能障碍病史,如阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、帕金森病、脑外伤、正常颅压脑积水、甲状腺功能低下等疾病;近 1 个月内使用过可能影响认知功能的药物者;语言、视力、听力障碍及有严重躯体疾病不能正常交流者;精神病患者;乙醇依赖者及其他精神活性物质滥用者;抑郁症-汉密尔顿抑郁量表(HAMD 17 项)评分 ≥ 17 分者;检查不

配合者;研究者认为不能依从研究程序的受试者;未签署知情同意书者。

1.2.3 脱落标准: 因各种原因中断治疗者;未按规定治疗,资料不全影响疗效判定者;有严重不良反应者;治疗期间突发重大疾病或外伤需要特殊治疗而影响本方案实施者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准,受试者知情并签署知情同意书。

1.3 一般资料: 采用前瞻性随机对照临床研究方法,选取 2011 年 10 月至 2014 年 2 月本院神经内科、康复科符合上述标准的住院患者 130 例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 65 例。治疗期间治疗组脱落 3 例,实际进入统计 62 例,其中男性 32 例,女性 30 例;年龄 46~80 岁,平均(63.71 $\pm$ 10.66)岁;文化程度低于小学 5 例,小学 16 例,中学(含中专)30 例,大学(含大专)及以上 11 例;中风病程 1~7 d,平均(2.73 $\pm$ 1.61)d;合并高血压 36 例,糖尿病 18 例,冠心病 17 例,高脂血症 45 例。对照组脱落 2 例,实际进入统计 63 例,其中男性 32 例,女性 31 例,年龄 45~80 岁,平均(63.58 $\pm$ 10.92)岁;文化程度低于小学 6 例,小学 15 例,中学(含中专)31 例,大学(含大专)及以上 11 例;中风病程 1~7 d,平均(2.81 $\pm$ 1.72)d;合并高血压 33 例,糖尿病 20 例,冠心病 16 例,高脂血症 49 例。两组性别、年龄、病程、症状、MMSE 评分、蒙特利尔认知量表(MoCA)评分、吸烟史、饮酒史、家族史等资料均衡,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

1.4 治疗方法: 两组均使用抗血小板凝聚、降血脂、保护血管内皮、改善脑血管供血的药物治疗,针对并发症、基础疾病给予对症治疗,根据病情使用甘露醇和(或)甘油果糖降低颅内压,减轻脑水肿。治疗组在上述基本治疗基础上加服参芪通络增智汤,药物组成:黄芪 30 g,太子参 30 g,三七 10 g,鸡血藤 25 g,水蛭粉(冲服)3 g,地龙 10 g,赤芍 12 g,当归 12 g,桃仁 10 g,红花 10 g,川牛膝 12 g,漏芦 10 g,泽泻 6 g,石菖蒲 9 g,远志 9 g,香附 10 g,豨莶草 15 g,每日 1 剂,水煎取药汁 400 mL,加入水蛭粉后,早晚分 2 次服用。对照组在上述基本治疗基础上静脉滴注(静滴)奥拉西坦注射液(广东世信药业有限公司,批准文号:国药准 H20050860,规格:每支 1.0 g)4.0 g,每日 1 次。两组疗程均为 21 d。

1.5 观察指标: ① 治疗前后采用 MMSE 评分及 MoCA 评分评定患者认知功能。所有量表调查均

由不了解分组情况的同一神经科医师完成。②事件相关电位 P300 的监测:采用丹麦公司生产的 Medtronic 8 通道 Keypoint.Net 肌电 / 诱发电位仪,记录 P300 波的潜伏期、波幅。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 结果显示,两组治疗前 MMSE 评分、MoCA 评分、P300 波潜伏期及波幅比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 治疗后 MMSE 评分、MoCA 评分、P300 波波幅均较治疗前明显升高, P300 波潜伏期较治疗前降低, 且以治疗组变化更显著 (均 $P < 0.01$)。

表 1 两组治疗前后 MMSE 评分、MoCA 评分及 P300 波潜伏期和波幅比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	MMSE 评分 (分)	MoCA 评分 (分)
	治疗后	63	21.68 $\pm$ 2.29 ^a	22.40 $\pm$ 2.93 ^a
治疗组	治疗前	62	14.93 $\pm$ 2.17	15.97 $\pm$ 4.76
	治疗后	62	25.33 $\pm$ 2.32 ^{ab}	26.61 $\pm$ 3.06 ^{ab}

组别	时间	例数 (例)	P300 波	
			潜伏期 (ms)	波幅 (μ V)
对照组	治疗前	63	411.02 $\pm$ 21.57	4.56 $\pm$ 1.81
	治疗后	63	371.87 $\pm$ 19.63 ^a	5.72 $\pm$ 2.33 ^a
治疗组	治疗前	62	409.35 $\pm$ 22.29	4.53 $\pm$ 1.73
	治疗后	62	349.62 $\pm$ 20.01 ^{ab}	8.70 $\pm$ 2.92 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.01$

3 讨论

缺血性中风是指脑部血液循环障碍导致脑组织缺血、缺氧性坏死,多发于中老年人,清代王清任《医林改错》指出:“人过半百元气已虚,气虚无力推动血行,使之瘀血偏滞于体,乃罹患偏瘫。”而气虚失运,津液停滞则成痰浊水湿。现代医学认为,缺血性中风发生后,梗死的脑细胞缺氧,形成脑水肿,脑水肿和血液循环障碍是中风急性期两大主要病理环节^[7]。《丹溪心法》曰:“痰水之壅,由瘀血使然。去瘀血则痰水自消,且水病则累血,痰病亦可化为瘀。”因此,气虚运化无力,瘀血并痰浊水湿互结阻痹脑脉,可导致缺血性中风的发生。缺血性中风急性期认知障碍属现代医学血管性认知障碍范畴,属中医学的呆病、健忘等,如《杂病源流犀烛·中风》中有“中风后善忘”的论述。唐代孙思邈《千金翼方》中

指出“人年五十以上阳气日衰……忘前失后”。《医林改错》认为“脑气虚……髓中一时无气,……无灵机”。明代张景岳《景岳全书·杂证谟》指出“痰迷心窍则遇事多忘”,“凡心有瘀血亦令健忘”。现代医家研究也认为,气虚血瘀是其根本原因^[8]。还有研究认为,年迈之人脏腑渐衰,虚气流滞,水津失布,痰瘀内生互结,浊毒损伤脑络而发中风后痴呆^[9]。总而言之,缺血性中风急性期认知障碍患者,由于脏腑气虚,气血津液输布失常,瘀血痰浊水湿内生,脑窍痹阻,脑络受损,清窍被蒙,元神被乱;加之脑脉不通,气血不能上承,神机失养,共同导致心神失聪、记忆匮乏、神机失统而呆傻愚笨等表现。

芪参通络增智汤重用黄芪、太子参补气为活血化瘀、祛痰利湿之先;三七入煎活血化痰并能补气;鸡血藤、赤芍、当归、桃仁、红花活血化瘀通络;石菖蒲、远志均有开窍豁痰、醒神益智之功效,《神农本草经》谓石菖蒲“开心孔,补五脏,通九窍……久服轻身不忘不迷”,远志“补不足……利九窍,益智慧,耳目聪明,不忘,强志倍力”;豨莶草祛风除湿、化痰通络;川牛膝祛风利湿、通经活血,配泽泻利水消肿;漏芦味苦、性寒,滑利通降,具有利湿泻浊、活血散瘀、通经开窍的功效,《神农本草经》谓其“久服轻身益气,耳目聪明,不老延年”。而水蛭,《神农本草经》云其“主逐恶血、瘀血……利水道”,张仲景用其祛邪扶正,治疗瘀血、水结;地龙活血通络又能清利湿热痰热,二药擅于治疗水瘀互结之证,可加强本方活血化瘀并驱除痰浊水湿的效果。鸡血藤、当归合三七又能养血;太子参滋阴生津,驱邪而不伤正;赤芍又能凉血;地龙性味咸寒,亦善清热熄风,以防其他温药助阳生风动血;香附理气通滞,有助于活血利水,使扶正药补而不滞。诸药合用,补气活血,可驱除痰浊水湿,兼能养血滋阴,使血脉通畅,精微上输于脑,清阳有助,脑有所充,神机恢复,神聪智慧,此即《灵枢·平人绝谷》“血脉和利,精神乃居”之旨。

本研究表明,治疗组 MMSE 评分、MoCA 评分改善程度均优于对照组,说明芪参通络增智汤干预缺血性中风急性期认知障碍有其优势。此外, P300 波反映了大脑对外部刺激的分类、编码、识别速度及进行相关信息加工时脑细胞的活化程度,可以客观反映认知功能损害程度^[10]。P300 波潜伏期越长,波幅越低,提示大脑对外来信息的感受能力越差^[11]。本研究显示,用芪参通络增智汤治疗后患者 P300 波潜伏期缩短程度及波幅升高程度均较对照组明显,从神经电生理角度更加证实了芪参通络增智汤能有效

改善缺血性中风急性期认知障碍患者的认知功能。

现代药理学研究也发现,黄芪注射剂能增加脑供血、提高脑细胞耐缺氧能力和抗氧自由基损害等作用,改善慢性脑缺血患者认知功能障碍^[12-13]。有试验研究认为,太子参所含多糖可改善脑缺血,减轻氧自由基损伤而保护脑细胞膜结构,维持大脑的正常功能,改善记忆功能障碍^[14];三七可通过多种机制减少神经细胞的损伤,防止脑的老化,改善学习认知和记忆能力,抗痴呆^[15];水蛭具有抑制血小板聚集、抗凝、促纤溶、抗血栓、降血脂、改善血液流变学、脑保护、抗氧自由基等作用,可防治血管性痴呆^[16-17];漏芦有显著的抗缺氧作用,对缺氧状态下的脑功能有保护作用,其对记忆障碍的改善作用可能与调节胆碱能神经系统功能有关^[18];当归^[19-20]、红花^[21]、桃仁^[22]等药的有效成分或提取物均有改善循环、脑保护及改善认知的作用;赤芍的活性成分能改善微循环、疏通栓塞、扩张动脉、增强抗缺氧能力,可有效改善脑梗死患者的神经功能^[23]。

总之,用芪参通络增智汤干预缺血性中风急性期认知障碍患者疗效理想,值得推广。下一步我们将结合动物实验进一步深入研究其作用机制,并扩大样本量,开展双盲随机多中心对照临床研究。

参考文献

[1] 张伯礼,王玉来,高颖,等. 中风病急性期综合治疗方案研究与评价——附 522 例临床研究报告[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (5): 259-263.

[2] 毕淑珍,陈锦华,原福胜. 长治地区脑卒中发病与气温关系的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (9): 556-557.

[3] 饶明俐. 《中国脑血管病防治指南》摘要(三)[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23 (1): 4-8.

[4] 方药中,邓铁涛,李克光,等. 实用中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1985: 421.

[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: 93-96.

[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] 崔向宁,邵念方. 活血利水通脉饮治疗急性中风的研究[J]. 山东中医药大学学报, 1997, 21 (1): 33-38.

[8] 黄立武,兰青强,董少龙. 复正胶囊治疗多发脑梗死痴呆的临床观察[J]. 广西中医药, 1999, 22 (5): 1-4.

[9] 高颖,谢颖桢,王永炎. 试论浊毒在血管性痴呆发病中的作用[J]. 中国中医急症, 2000, 9 (6): 266-267.

[10] 李洁. 奥拉西坦干预脑梗死急性期认知功能障碍的临床研究[J]. 海峡药学, 2011, 23 (12): 163-165.

[11] 张庆梅,韩静,苏俊红,等. 脑梗死患者急性期事件相关电位 P300 成分的临床研究[J]. 临床神经电生理学杂志, 2007, 16 (6): 357-359.

[12] 黄立武,员晋锋,吴燕,等. 黄芪注射液改善慢性脑缺血患者认知功能障碍的效应[J]. 中国临床康复, 2006, 10 (43): 34-36.

[13] 穆士卿,肖安平,李拴德,等. 黄芪对急性脑创伤后局部脑皮质血流速度变化的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (1): 45-46.

[14] 李志华. 太子参多糖对东莨菪碱所致小鼠记忆障碍的改善作用[J]. 泰山医学院学报, 2009, 30 (9): 673-675.

[15] 陈超杰,张文生. 三七治疗阿尔茨海默氏病的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2008, 19 (7): 1559-1560, 1564.

[16] 张树森. 水蛭在血管性痴呆防治中的运用体会[J]. 中国医药指南, 2008, 6 (23): 271-272.

[17] 周端球. 水蛭粉治疗急性缺血性脑卒中临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (3): 150.

[18] 张强,苏黎红. 漏芦药理及实验性研究[J]. 时珍国医国药, 2000, 11 (6): 567.

[19] 令红艳. 当归有效成分的抗衰老性痴呆药理作用及分子机制探析[J]. 中国卫生产业, 2013, 11 (18): 74-75.

[20] 张显柏,袁知富,毛晓,等. 将军醒神汤治疗急性重型颅脑损伤的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (5): 285-287.

[21] 徐慧,马勤,王志祥,等. 红花黄色素对 D-半乳糖/亚硝酸钠诱导痴呆小鼠学习记忆的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29 (2): 59-61.

[22] 金慧玲,张红英. 桃仁提取物对痴呆小鼠空间学习记忆和抗疲劳作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (16): 285-288.

[23] 李昭,刘晔,王艳梅. 通脉酯注射剂治疗急性脑梗死临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9 (3): 171-173.

(收稿日期: 2014-05-19)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》CN 12-1312/R

中国中西医结合学会主办 中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊

在中国科技论文统计结果(核心版)中西医结合医学类期刊中影响因子排第 1 位

投稿方式:稿件电子版发送至本刊邮箱(Email: cccm@em120.com),同时邮寄纸稿 1 份及由全体作者亲笔签署的《中国中西医结合学会系列杂志论文投送介绍信及授权书》(从本刊网站 <http://www.ccm-em120.com> 下载),投稿时务必提供作者或通信作者的电子信箱和电话号码(手机号码)。

全国各地邮局订阅,邮发代号:6-93 定价:每期 10 元 全年 60 元

2014 年以前的刊物可在本刊社邮购部购买,电话:022-23197150