

# 灯盏生脉胶囊治疗阿尔茨海默病的临床研究

李广强<sup>1</sup>, 吴宗武<sup>1</sup>, 王小洁<sup>1</sup>, 卢开林<sup>2</sup>, 蒋涛<sup>2</sup>

(1. 华北煤炭医学院附属开滦医院神经内科, 河北唐山 063000; 2. 华北煤炭医学院附属开滦医院急诊科, 河北唐山 063000)

**【摘要】** 目的 通过经颅多普勒超声( transcranial doppler, TCD)改变研究灯盏生脉胶囊治疗阿尔茨海默病( Alzheimer disease, AD)的临床疗效。方法 选择经临床确诊为 AD 患者 56 例, 随机均分成 2 组, 对照组仅服用多奈哌齐( 安理申) 5mg/d, 治疗组在对照组治疗基础上加用灯盏生脉胶囊口服, 2 粒/次, 3 次/d。3 个月后分别对 2 组患者治疗前后进行 TCD 检测和简单精神状态检查( 简易精神状态检查量表评分)。结果 灯盏生脉胶囊治疗组患者全脑平均血流速度及神经认知功能改善均较对照组显著(  $P < 0.05$  )。结论 灯盏生脉胶囊能有效改善 AD 患者的全脑平均血流速度及认知功能, 全脑平均血流速度改善与认知功能呈正相关。

**【关键词】** 灯盏生脉胶囊; 阿尔茨海默病; 超声检查, 多普勒 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2010.11.004

**【中图分类号】** R741.05 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-3205(2010)11-1287-03

## THE CLINICAL STUDY OF PATIENTS WITH ALZHEIMER DISEASE TREATED BY Dengzhan Shengmai CAPSULE

LI Guang-qiang<sup>1</sup>, WU Zong-wu<sup>1</sup>, WANG Xiao-jie<sup>1</sup>, LU Kai - lin<sup>2</sup>, JIANG Tao<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, Kailuan Hospital Affiliated to North China Coal Medical College, Tangshan 063000, China; 2. Department of Emergency, Kailuan Hospital Affiliated to North China Coal Medical College, Tangshan 063000, China)

**ABSTRACT:** Objective To investigate the curative effects of Dengzhan Shengmai capsule on patients with Alzheimer disease( AD ) evaluated by changes of transcranial doppler sonography( TCD ). **Methods** Fifty - six patients, who were diagnosed AD by clinical diagnosis, were divided into two groups randomly. Control group was given donepezil 5mg/d. The therapy group was treated by the Dengzhan Shengmai capsule and donepezil. The patients of the two groups were examined with TCD and the scales of Mini-mental state before and after the therapy. **Results** The mean blood flow velocity in cerebral arteries and the neural cognitive-function in the therapy group were significantly improved compared with control group(  $P < 0.05$  ). **Conclusion** The Dengzhan Shengmai capsule can improve the patients' neural cognitive function and the mean blood flow velocity in cerebral arteries obviously. The improvement of mean cerebral blood flow velocity was positively correlated with the neural cognitive function.

**KEY WORDS:** Dengzhan Shengmai capsule; Alzheimer disease; ultrasonography, doppler

阿尔茨海默病( Alzheimer disease, AD)是一种原发性进行性神经系统变性疾病。随着人口老龄化, AD 已成为一种严重影响老年人生活质量的致死性疾病。它的治疗尚未取得突破性进展。中药是我国传统医学的瑰宝, 灯盏生脉胶囊是一种以灯盏细辛、人参、五味子、麦冬为主要成分, 治疗缺血性脑

血管疾病为主的中成药。由于其对氧自由基的清除作用, 对 AD 的治疗尚处于探索之中。通过经颅多普勒超声( transcranial doppler, TCD)的检测可量化此药物的治疗效果。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料: 选取 2003 年 8 月—2007 年 5 月我院神经内科住院 AD 患者 56 例, 其中男性 32 例, 女性 24 例; 年龄 69 ~ 87 岁, 平均( 76.8 ± 7.5 )岁。

1.2 诊断标准: 采用中文版《简易精神状态检

[ 收稿日期 ] 2009-03-17; [ 修回日期 ] 2009-05-27

[ 作者简介 ] 李广强( 1970 - ), 男, 河北唐山人, 华北煤炭医学院附属开滦医院副主任医师, 医学学士, 从事神经内科疾病诊治研究。

查》<sup>[1]</sup>( mini mental state examination, MMSE )对患者进行评分,文盲组 <17 分,小学组 <20 分,中学或以上组 <24 分诊断为痴呆。根据疾病国际分类第 10 版,美国精神学会精神障碍诊断和统计手册、美国神经病学语言精神障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病学会鉴别血管痴呆( vascular dementia, VD )患者,排除血管性等病因导致痴呆患者。

1.3 药物及仪器选择:灯盏生脉胶囊( 云南生物谷灯盏花药业有限公司 )提供。批准文号,国药准字 Z 20026439。仪器,采用以色列产 IRTRA-WIEW™ 型 TCD 仪。

1.4 检测方法:将 56 例患者随机分为 2 组,每组 28 例。2 组患者用药前均检测双侧大脑中动脉( middle cerebral artery, MCA )、大脑前动脉( anterior cerebral artery, ACA )、大脑后动脉( posterior cerebral artery, PCA )、基底动脉( vertebral artery, VA )、椎动脉( basilar artery, BA ),观察血流频谱,监听声频,将结果存于电脑中。TCD 仪自动计算各项参数,治疗组患者口服多奈哌齐( 安理申 )5mg/d 及灯盏生脉胶囊 2 粒,3 次/d。连续服用 3 个月;对照组仅服用安理申 5mg/d,3 个月。3 个月后 2 组患者再次检测动脉各项参数。

1.5 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,相关分析用直线相关分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2 组治疗前异常率分别为 96.4% 及 92.9%。主要表现为,①全脑血流速度减慢;②频谱圆钝、峰时后移,S1、S2 峰融合,脉动指数增高。服药 3 个月后,治疗组异常率 64.3%,仍表现为全脑血流速度减慢,但血流速度较治疗前明显提高,频谱无明显改变,脉动指数较前下降。对照组异常率 82.1%,血流速度及频谱、脉动指数均无明显改变,见表 1,2。相同 MMSE 评分组,治疗组与对照组治疗前 MCA、ACA、PCA、VA 及 BA 血流速度比较差异均无统计学意义( *P* > 0.05 );治疗后,治疗组与治疗前比较差异均有统计学意义( *P* < 0.05 ),对照组改变不明显( *P* > 0.05 )。治疗组与对照组比较血流速度增加,差异有统计学意义( *P* < 0.05 )。见表 3。2 组治疗前评分 3 ~ 18 分,平均分分别为 11.12 分( 治疗组 )及 11.84 分( 对照组 ),经直线相关分析,其大脑中动脉血流速度与 MMSE 评分呈正相关( *r* = 0.74, *P* < 0.05 ),治疗组治疗前后差异有统计学意义。见表 4。

表 1 2 组患者治疗前后 TCD 变化情况

Table 1 The changes of TCD in therapy group and control group before and after therapy

( <i>n</i> = 28 )				
Groups		Abnormal ( <i>n</i> )	Normal ( <i>n</i> )	Percentage of abnormal( % )
Therapy	Before therapy	27	1	96.4
	After therapy	18	10	64.3*#
Control	Before therapy	26	2	92.9
	After therapy	23	5	82.1

\* *P* < 0.05 vs before therapy # *P* < 0.05 vs control group by  $\chi^2$  test

表 2 治疗组及对照组治疗前后脑血管平均速度比较

Table 2 The comparison of mean cerebral blood flow velocity in therapy group and control group before and after therapy

( <i>n</i> = 28, $\bar{x} \pm s$ , <i>L</i> · <i>t</i> / cm · s <sup>-1</sup> )						
Groups		V <sub>MCA</sub>	V <sub>ACA</sub>	V <sub>PCA</sub>	V <sub>VA</sub>	V <sub>BA</sub>
Therapy	Before therapy	42.8 ± 9.7	38.7 ± 9.4	21.3 ± 8.5	19.1 ± 7.7	19.4 ± 7.8
	After therapy	54.6 ± 12.8*#	49.8 ± 11.5*#	34.6 ± 10.6*#	28.7 ± 10.1*#	30.3 ± 9.7*#
Control	Before therapy	43.6 ± 10.5	39.0 ± 10.1	22.1 ± 9.2	19.8 ± 8.5	19.9 ± 8.1
	After therapy	49.4 ± 11.7	46.5 ± 12.3	28.7 ± 10.3	24.4 ± 9.6	25.3 ± 9.4

\* *P* < 0.05 vs before therapy # *P* < 0.05 vs control group by *t* test

MCA: middle cerebral artery; ACA: anterior cerebral artery; PCA: posterior cerebral artery; VA: vertebral artery; BA: basilar artery

表 3 治疗前后平均血流速度与 MMSE 评分的关系

Table 3 The relationship between mean cerebral blood flow velocity and MMSE score before and after therapy

( $\bar{x} \pm s$ , <i>L</i> · <i>t</i> / cm · s <sup>-1</sup> )								
MMSE score	Groups	<i>n</i>	V <sub>MCA</sub>	V <sub>ACA</sub>	V <sub>PCA</sub>	V <sub>VA</sub>	V <sub>BA</sub>	
3 ~ 8	Therapy	Before therapy	5	32.4 ± 7.2	27.8 ± 6.8	18.1 ± 4.5	15.4 ± 6.5	16.1 ± 6.4
		After therapy	3	41.7 ± 7.8*#	39.7 ± 10.2*#	28.9 ± 8.1*#	26.1 ± 8.5*#	27.2 ± 9.1*#
	Control	Before therapy	4	35.3 ± 10.1	28.1 ± 7.2	18.7 ± 4.8	18.1 ± 4.8	17.8 ± 8.1
		After therapy	4	44.8 ± 11.7	39.6 ± 8.7	24.9 ± 6.2	20.2 ± 8.1	21.1 ± 5.8

9 ~ 13	Therapy	Before therapy	13	38.2 ± 8.7	36.2 ± 5.4	22.0 ± 3.8	17.6 ± 4.4	19.0 ± 3.2
		After therapy	10	48.6 ± 10.2**	48.8 ± 11.2**	32.3 ± 9.2**	28.3 ± 7.7**	29.7 ± 7.8**
	Control	Before therapy	12	39.4 ± 9.8	38.7 ± 5.9	19.9 ± 7.6	19.6 ± 6.4	19.2 ± 6.7
		After therapy	10	48.5 ± 10.5	46.1 ± 9.5	27.8 ± 6.7	23.9 ± 7.2	24.8 ± 4.3
14 ~ 18	Therapy	Before therapy	10	45.9 ± 5.8	42.3 ± 6.5	22.1 ± 4.7	22.1 ± 3.9	20.2 ± 5.7
		After therapy	15	57.4 ± 12.7**	53.5 ± 11.7**	36.9 ± 11.7**	30.1 ± 9.4**	31.4 ± 6.5**
	Control	Before therapy	12	46.7 ± 6.7	41.9 ± 7.8	24.6 ± 10.1	21.0 ± 7.1	21.4 ± 8.5
		After therapy	14	51.5 ± 11.1	48.7 ± 9.6	30.2 ± 5.5	25.2 ± 4.3	26.5 ± 6.7

\*  $P < 0.05$  vs before therapy #  $P < 0.05$  vs control group by  $t$  test

MCA: middle cerebral artery; ACA: anterior cerebral artery; PCA: posterior cerebral artery; VA: vertebral artery; BA: basilar artery

表 4 2 组患者治疗前后 MMSE 评分改变情况

Table 4 The changes of MMSE score before and after therapy

Groups		MMSE score	$t$	$P$
Therapy	Before therapy	11.12 ± 2.83	3.18	<0.05
	After therapy	14.68 ± 3.52*		
Control	Before therapy	11.84 ± 2.69	0.87	>0.05
	After therapy	12.74 ± 3.02		

\*  $P < 0.05$  vs before therapy by  $t$  test

MMSE: mini-mental state examination

### 3 讨 论

AD 由于病因的不确定性,治疗尚无突破性进展,西医常规治疗应用多奈哌齐为乙酰胆碱抑制剂,恢复乙酰胆碱的正常水平,提高胆碱能神经元的兴奋性、减缓海马萎缩的进程,保护神经细胞。其主要不良反应为胆碱能不良反应,如疲倦、恶心、呕吐<sup>[2]</sup>。中草药作用靶点多、不良反应小,灯盏生脉胶囊具有益气养阴、活血健脑作用。主要用于缺血性心脑血管疾病、高脂血症,对痴呆、健忘、手足麻木等症状有较好疗效。其抗氧化损伤防治 AD 机制尚处于探讨之中。

AD 的病理改变为老年斑及神经纤维缠结,与脑血管病关系密切,可导致脑血流下降。文献报道动脉粥样硬化引起的低灌注是导致 AD 病理变化和临床表现的原因之一<sup>[3]</sup>。可能机制是动脉粥样硬化引起大血管内膜增厚,血管狭窄导致慢性脑组织低灌注甚至造成血脑屏障破坏使血管壁上清除  $\beta$  淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein,  $A\beta$ )的受体减少或结合  $A\beta$  的受体增加,破坏了脑内可溶性  $A\beta$  的平衡,大量  $A\beta$  沉积于血管壁造成脑淀粉样血管病变,进一步加重血管腔狭窄和供血障碍。同时长期脑组织低灌注引发一系列缺血瀑布病理改变如氧自由基产生神经元损伤而加重神经元缺失。灯盏生脉胶囊是一种以灯盏细辛为主药,辅以人参、五味子、麦冬

等成分。其中灯盏细辛是从灯盏花中分离得到的黄酮类化合物<sup>[4]</sup>,具有保护神经元与防治细胞毒性,调节血管内皮功能,改善微循环,抗自由基损伤,抑制血小板聚集等作用。五味子酚对氧自由基引起的大脑突触体和线粒体有明显保护作用<sup>[5]</sup>,五味子酮能够显著提高 AD 模型大鼠的学习记忆能力。可能与其提高大脑内抗氧化酶系统活性,促进氧自由基的清除有关。而人参皂苷是人参中主要活体成分,人参皂苷能提高线粒体活性,减少一氧化氮的产生<sup>[6]</sup>。国内动物实验表明,灯盏生脉胶囊可使大鼠大脑中动脉脑缺血-再灌注模型的血清乳酸脱氢酶活性、梗死体积百分比比对照组显著降低<sup>[7]</sup>。本研究结果提示,治疗组较对照组虽全脑血流速度仍减慢,但有明显提高。而治疗组较对照组 MMSE 评分明显提高,提示认知功能改善,故考虑灯盏生脉胶囊各成分通过上述机制防治 AD,且脑血流下降与痴呆的严重程度呈正比。

本结果提示头颅 TCD 探测颅内动脉血流准确率高,可量化上述改变,为探索中医药组方成功治疗 AD 提供了有力证据。

### 【参考文献】

- [1] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1980. 442-444.
- [2] 费晶, 刘松. 阿尔茨海默病的胆碱酯酶的抑制剂治疗进展[J]. 医学综述, 2008, 14(9): 1397-1398.
- [3] 陈祥慧, 肖军. 阿尔茨海默病与脑血管病危险因素关系的研究进展[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(12): 724-725.
- [4] 卫蓉, 谢立筠. 灯盏细辛治疗脑血管病病理研究及临床应用进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(5): 60-61.
- [5] 吕建勇, 拓西平, 于方. 华中五味子酮对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆的影响及其机制的研究[J]. 山西医药杂志, 2007, 36(1): 27-29.
- [6] 钟华, 杨傲然, 范吉平. 中医药抗氧化损伤防治阿尔茨海默病[J]. 长春中医药大学学报, 2007, 23(5): 99-100.
- [7] 李浩, 贾建平. 灯盏生脉胶囊抗大鼠病灶性脑缺血-再灌注损伤作用研究[J]. 医药导报, 2007, 26(8): 847-849.