

# 通心络胶囊治疗老年认知功能障碍的临床研究

张志慧, 贾振华, 安俊岐, 孙永辉

基金项目: 河北省中医药管理局资助项目(2011095)

作者单位: 050091 石家庄, 河北以岭医院脑病科

通信作者: 贾振华, E-mail: jiatcm@163.com

**【摘要】目的** 观察通心络胶囊治疗老年认知功能障碍的疗效及其对脑血流量、一氧化氮、内皮素的影响。**方法** 选择 2012 年 1 月—2016 年 1 月河北以岭医院脑病科诊治的老年认知功能障碍患者 120 例作为研究对象, 按数字随机法分为 2 组, 治疗组 60 例给予通心络胶囊治疗, 对照组 60 例给予银杏叶片治疗, 时间均为 3 个月。采用精神状态简易速检表(MMSE)及日常生活自理量表(ADL)观察治疗前后 2 组患者临床疗效, 检测脑血流量及内皮素及一氧化氮的变化。**结果** 治疗组总有效率为 90.0%, 高于对照组的 70.0% ( $\chi^2 = 7.500, P = 0.006$ )。治疗组 MMSE 和 ADL 评分优于对照组(MMSE 评分:  $t = -3.005, P = 0.003$ ; ADL 评分:  $t = -5.476, P = 0.000$ ), 脑血流量改善治疗组优于对照组( $t = 3.400, P = 0.001$ ), 甲襞微循环改善治疗组优于对照组(管攀形态积分:  $t = 3.775, P = 0.000$ ; 血流状态积分:  $t = 3.534, P = 0.001$ ; 攀周积分:  $t = 2.810, P = 0.006$ ; 总积分比较  $t = 3.090, P = 0.003$ ), 内皮素、一氧化氮改善治疗组优于对照组(内皮素:  $t = 1.159, P = 0.132$ ; 一氧化氮:  $t = -2.442, P = 0.016$ )。**结论** 通心络治疗老年认知功能障碍疗效优于银杏叶片, 尤其在脑循环保护上显现出其优势, 这可能是其治疗老年认知功能障碍的作用机制之一。

**【关键词】** 通心络胶囊; 老年认知功能障碍; 银杏叶

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.12.017

**Clinical research on the effect of Tongxinluo capsule in patients with senile dementia** ZHANG Zhihui, JIA Zhenhua, AN Junqi, SUN Yonghui. The Encephalopathy Section of Hebei Yiling Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050091, China  
Corresponding author: JIA Zhenhua, E-mail: jiatcm@163.com

**【Abstract】Objective** To observe the therapeutic effect of Tongxinluo capsule on senile cognitive dysfunction and its effect on cerebral blood flow, nitric oxide and endothelin. **Methods** From January 2012 to January 2016, 120 cases of elderly patients with cognitive impairment in Hebei Yiling hospital diagnosis and treatment of encephalopathy were enrolled as the research object, they were randomly divided into treatment group with 60 cases, according to TCM syndrome, they were given Tongxinluo capsule, 60 cases in control group were given Ginkgo Biloba Leaves Extract Tablets, treatment duration were 3 months. Clinical efficacy, cerebral blood flow and changes of endothelin and nitric oxide were observed in 2 groups of patients before and after treatment using simple mental state simple speed test (MMSE) and daily life self care scale (ADL). **Results** The overall efficacy in treatment group was higher than that of control group (90.0% vs. 70.0%,  $\chi^2 = 7.500, P = 0.006$ ), improving MMSE and ADL score of the Tongxinluo group were better than that of Ginkgo biloba group (MMSE:  $t = -3.005, P = 0.003$ ; ADL:  $t = -5.476, P = 0.000$ ), cerebral blood flow improvement showed significant difference between the 2 groups ( $t = 3.400, P = 0.001$ ), improvement of the nailfold microcirculation in Tongxinluo group was better than that of Ginkgo biloba group, there was significant difference ( $t = 3.775, P = 0.000$ ;  $t = 3.534, P = 0.001$ ;  $t = 2.810, P = 0.006$ ;  $t = 3.090, P = 0.003$ ), nitric oxide improvement of Tongxinluo group was better than that of Ginkgo biloba group ( $t = 1.159, P = 0.132$ ;  $t = -2.442, P = 0.016$ ). **Conclusion** The therapeutic effect of Tongxinluo in the treatment of senile cognitive dysfunction is better than that of Ginkgo biloba, especially in the protection of cerebral circulation, which may be one of the ways to treat cognitive dysfunction in the elderly.

**【Keywords】** Tongxinluo capsule; Senile dementia; Ginkgo biloba

老年认知功能障碍又称阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD), 是老年期痴呆最常见的一种, 以

认知功能减退为主要临床表现, 细胞 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结以及细胞外  $\beta$  淀粉蛋白

沉积形成的老年斑为其两大病理特征。近年来,越来越多的学者认为 AD 可能与脑血管损伤导致的内皮功能障碍有关。认为本病由多种因子共同作用导致脑血管内皮功能障碍形成的病变。而脑血管内皮功能障碍可能会造成慢性脑灌注,脑灌注不足可以作为 AD 发病的扳机点<sup>[1]</sup>。尽管 AD 临床治疗方法和药物较多,但目前尚无特效治疗<sup>[2]</sup>。通心络是治疗心脑血管疾病的中药复方制剂,试验发现通心络可减轻人脑血管内皮细胞的炎性反应<sup>[3]</sup>,对  $\text{A}\beta_{1-42}$  损伤人脑血管内皮细胞有保护作用<sup>[4]</sup>,同时可抑制  $\text{A}\beta$  诱导的神经元凋亡,从而起到保护脑神经元的作用<sup>[5]</sup>。但通心络胶囊在治疗 AD 中缺乏系统的临床观察,现观察通心络胶囊治疗 AD 的疗效及其作用机制,总结如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2012 年 1 月—2016 年 1 月河北以岭医院脑病科诊治的老年认知功能障碍患者 120 例作为研究对象,均符合 1993 年颁布的《中药新药临床研究指导原则》“痴呆的中医诊断标准”<sup>[6]</sup>,选取肾精亏虚、瘀血阻络型。症状:记忆力下降、腰膝酸软、耳鸣耳聋、齿动发脱、便秘、夜尿增多、舌质淡或有瘀斑,脉沉涩。西医诊断标准以 1988 年兰州召开的全国首届老年病学会提出的《老年痴呆病诊断评定标准》<sup>[7]</sup>为依据,年龄 50~80 岁,发病呈缓慢进行性,符合轻度、中度痴呆的评分标准;具有典型的痴呆症状;记忆力、计算力或定向力障碍;出现情绪明显变化或人格障碍;在 6 个月内有明显减退或明显缺损者;CT 检查出现老年性脑改变,主要表现在大脑实质的弥漫性萎缩,可以诊断为本病。排除标准:年龄 <50 或 >80 岁者;既往有严重的精神疾病,如精神分裂症;除外中枢神经系统感染性疾病、中毒、意识障碍者。120 例患者按数字随机表法分为 2 组,治疗组 60 例:男 38 例,女 22 例,年龄 50~80 (63.8 ± 3.2) 岁;病程 6~24 (11.1 ± 4.5) 个月;其中患有高血压病 6 例、血糖升高 7 例,血脂升高 10 例。对照组 60 例:男 40 例,女 20 例,年龄 50~80 (65.6 ± 3.1) 岁;病程 6~24 (10.3 ± 2.8) 个月;高血压病 7 例,血糖升高 9 例,血脂升高 8 例。2 组性别、年龄及病程、基础病比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属同意并签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

治疗前首先对老年认知功能障碍患者及家属进行基础知识宣传教育。2 组患者在常规西药治疗基础上,再按中医辨证分型给予药物治疗。治疗组给予通心络胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司生产)4 粒口服,3 次/d;对照组给银杏叶片(石家庄以

岭药业股份有限公司生产)2 粒口服,3 次/d。观察时间均为 3 个月。

### 1.3 观察指标

(1)MMSE、ADL 评分:于治疗第 1 天和 3 个月采用修订的美国简易精神状态检查表(MMSE)<sup>[8]</sup>检测患者的认知功能,总分越高代表认知功能越好;日常生活自理量表(ADL)<sup>[8]</sup>检测患者的日常生活自理能力,总分越高,代表痴呆程度越轻。(2)脑血流量测定<sup>[8]</sup>:应用 MR 成像系统对患者脑血流进行测量;采用徐州医用光学仪器厂 WX-753 型微循环检测仪,专人观察甲襞微循环变化,通过甲襞微循环加权积分法对每一项检查指标的结果赋予不同分值。以形态、流态、管祥周围状态三个大项进行积分,并计算总积分值。总积分值越高,微循环异常越严重。具体标准:① $\leq 2.0$  分为正常;②2.1~3.9 分为轻度异常;③4.0~7.9 分为中度异常;④ $\geq 8.0$  分为重度异常<sup>[9]</sup>。(3)内皮素和一氧化氮测定:于治疗第 1 天和 3 个月试验结束清晨空腹抽取肘静脉血 3 ml,注入含 10% 乙二酸四乙酸 30  $\mu\text{l}$  和抑肽酶 40  $\mu\text{l}$  抗凝管中,并上下颠倒数次混匀,即刻放入 4℃ 冰箱中 1~2 h,取出后 4℃ 3 000 r/min,离心 10 min,分离血浆, -70℃ 保存,采用酶联免疫法一次性测定血浆内皮素-1 的水平,试剂盒由中国人民解放军总医院东亚免疫技术研究所提供;于治疗第 1 天和 3 个月空腹取静脉血 5 ml,静置 30 min 后,置于普通离心 15 min 分离血清,分装后置于 -80℃ 冰箱储存,使用硝酸还原酶比色法(试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司)测定 NO 的水平。

### 1.4 疗效判定标准

根据《中药新药临床研究指导原则》中证候疗效判定标准<sup>[6]</sup>,采用尼莫地平法计算疗效指数,分临床痊愈、显效、好转、无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以率 (%) 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

治疗组总有效率为 90.0%,明显高于对照组的 70.0% ( $\chi^2 = 7.500, P = 0.006$ )。见表 1。

### 2.2 MMSE、ADL 评分

治疗前 2 组 MMSE、ADL 评分比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后 2 组患者 MMSE、ADL 评分较治疗前均增加 ( $P < 0.01$ ),且治疗组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 2 组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	好转	无效	总有效率(%)
对照组	60	28(46.7)	14(23.3)	18(30.0)	70.0
治疗组	60	30(50.0)	24(40.0)	6(10.0)	90.0
$U/\chi^2$ 值		$U = 1.334$		$\chi^2 = 7.500$	
$P$ 值		0.182		0.006	

2.3 脑血流量 治疗后 2 组患者脑血流量较治疗前均显著改善 ( $P < 0.05$ ), 治疗组改善更显著, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 2 组治疗前后脑血流量比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ml/min)

组别	例数	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
对照组	60	610.1 ± 45.5	615.1 ± 83.2	-0.408	0.684
治疗组	60	612.1 ± 16.6	652.1 ± 13.6	14.438	0.000
$t/P$ 值		0.320/0.749	3.400/0.000		

2.4 甲襞微循环 2 组治疗后甲襞微循环较治疗前均显著改善 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组比对照组改善更明显, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 2 组治疗前后甲襞微循环检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	时间	管襻形态积分	血流状态积分	襻周积分	总积分
对照组 ( $n = 60$ )	治疗前	1.58 ± 0.60	2.57 ± 0.51	1.53 ± 0.23	5.44 ± 1.22
	治疗后	0.83 ± 0.44	1.22 ± 0.31	1.08 ± 0.40	3.22 ± 0.51
治疗组 ( $n = 60$ )	治疗前	1.63 ± 0.66	3.11 ± 0.50	1.84 ± 0.23	5.34 ± 1.42
	治疗后	0.78 ± 0.14	1.12 ± 0.31	0.98 ± 0.40	3.00 ± 0.21
$t/P$ 对照组		8.767/0.000	16.223/0.000	11.193/0.000	13.005/0.000
$t/P$ 治疗组		9.759/0.000	26.202/0.000	22.809/0.000	12.627/0.000
$t/P$ 组间值(治疗后)		3.775/0.000	3.534/0.001	2.810/0.006	3.090/0.003

2.5 内皮素和一氧化氮比较 治疗前 2 组比较无差异 ( $P > 0.05$ ), 治疗后 2 组内皮素降低、一氧化氮升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

2.6 不良反应 治疗组治疗 2 周时出现食欲下降 2

例, 对症治疗后均好转, 3 例心电图有轻度 T 波低平, 但患者无胸闷不适, 无临床意义; 对照组出现食欲下降 3 例, 肝功能中天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 稍高于正常 2 例, 亦无临床意义。2 组其他实验室检查均无明显异常。

### 3 讨论

老年性痴呆发病率不断增加, 但目前临床治疗药物皆是对症治疗, 部分能延缓发病进程, 无法逆转或修复已存在的神经损害, 中医药治疗在 AD 领域越来越受到重视<sup>[10-11]</sup>。有研究证明<sup>[12-13]</sup>, 部分补肾单味药物与中药复方制剂有助于改善 AD 患者记忆力与学习力。祖国医学把 AD 归属于中医的“呆症”和“健忘”等范畴。中医络脉三维立体网络学说认为<sup>[14]</sup>, 人体的络脉分为经络之络(气络)、血络之络(脉络), 经络之络运行经气, 血络之络运行血液, 发挥着“气主煦之, 血主濡之”的正常生理功能。脑之气络则与高级神经中枢功能类似, 其中包括人的认知和记忆功能。而中医学“脉”在解剖形态上与西医学血管具有同一性, 脑之脉络而言, 则与供应脑部血供的微血管系统在解剖形态上基本吻合, 即包括从椎动脉和颈内动脉分出的遍布脑部的各级中小血管、微血管, 特别是微循环<sup>[15]</sup>。结合治疗 AD 的多年临床经验, 我们认为 AD 的发病机制为元气亏虚、痰瘀阻络、气络失常, 元气亏虚、血液运行无力、水谷气化失司, 痰瘀互生, 阻滞气络可直接造成气络结构和功能损伤, 痰瘀阻滞脉络, 脉络末端供血供气失常, 则会造成或加重气络的损伤, 使气络信息传达功能减弱或消失。其中元气亏虚为发病之本, 痰瘀阻络为本病发展和加重的重要病理因素, 针对此病机, 治疗应当益气补血、活血通络<sup>[16-17]</sup>。

通心络胶囊是依据络病理论研制的复方制剂, 具有益气活血、通络活络的功效, 方中人参补益元气, 元

表 2 2 组治疗前后 MMSE、ADL 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数	MMSE		$t$ 值	$P$ 值	ADL		$t$ 值	$P$ 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	60	25.30 ± 3.00	28.23 ± 3.10	3.256	0.008	40.30 ± 3.11	44.23 ± 3.20	3.326	0.003
治疗组	60	23.10 ± 2.12	30.23 ± 4.12	2.698	0.003	40.10 ± 4.12	48.23 ± 4.34	1.628	0.001
$t$ 值		0.422	-3.005			0.300	-5.476		
$P$ 值		0.674	0.003			0.764	0.000		

表 5 2 组治疗前后内皮素和一氧化氮检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	内皮素 (ng/L)		$t$ 值	$P$ 值	一氧化氮 ( $\mu\text{mol/L}$ )		$t$ 值	$P$ 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	60	20.30 ± 3.00	19.23 ± 3.10	2.125	0.023	30.30 ± 3.11	32.53 ± 3.20	2.125	0.023
治疗组	60	21.10 ± 2.12	17.23 ± 4.05	1.289	0.032	31.10 ± 4.12	34.23 ± 4.34	1.115	0.012
$t$ 值		-1.687	1.159			-1.200	-2.442		
$P$ 值		0.094	0.032			0.230	0.016		

气充足,络气畅通,气旺血行;虫类药活血、化痰、通络;酸枣仁养血安神;降香、冰片引药入络,诸药合用,达到气旺血行,脑络通畅,诸症自愈。既可大补元气,补益脾肺之气,络气充足,络脉温养,络体通畅,同时又可剔除络瘀,疏通脉络,为气络发挥信息传达功能提供必要的营养支持<sup>[18-20]</sup>。以往试验结果表明其具有改善凝血功能及微循环障碍、降脂、保护内皮细胞、抗感染、抗氧化应激、抑制血小板聚集、增强抗凝、与纤溶系统活性、稳定斑块等多重功效<sup>[21]</sup>。本试验结果可见老年认知功能障碍患者认知功能下降,血清中一氧化氮降低,而内皮素升高,内皮功能受损,微循环障碍,会造成慢性脑灌注。治疗组血清中一氧化氮升高,而内皮素降低,微循环改善,脑血流量增多,认知功能较治疗前明显改善,且优于对照组。通心络提高患者智能有可能是通过改善血管内皮功能、改善微循环、提高脑血流量实现的。由此可推测通心络胶囊保护微循环可能是其治疗老年认知功能障碍的作用机制之一。

作者贡献声明

张志慧:课题的选题、研究设计、文献整理、临床观察、文章撰写;贾振华:课题设计、研究指导;安俊岐:临床观察;孙永辉:文献查询、资料整理

参考文献

[1] 徐江奇,余绍青,刘焕兵.阿尔茨海默病与内皮功能障碍[J].南昌大学学报(医学版),2014,54(11):101. DOI:10.13764/j.cnki.ncdm.2014.11.031

[2] 孙岩,马晨铭,刘锐,等.中西医疗老年认知功能障碍研究述评[J],中医学报,2016,5(216):733. DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2016.05.205

[3] 张志慧,曹冉,周龙岗,等.通心络对 Aβ 损伤脑微血管内皮细胞中炎症因子及信号通路 NF-KB 表达的影响[J].2010,9(9):645. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2010.09.001

[4] 张志慧,吴以岭.通心络对 AB1-42 损伤人脑微血管内皮细胞分泌炎症因子的影响[J].中国中医基础医学杂志,2009,15(7):504.

[5] 张志慧,周龙岗,王玲玲,等. Aβ1-42 诱导皮层神经元细胞凋亡的机制及通心络的干预作用[J].中国老年学杂志,2009,29(24):3199-3201. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2009.24.017

[6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国中医药出版社,2002.

[7] 张继志.长谷痴呆量表在老年人中试用初步分析[J].老年学杂志,1987,3(1):9.

[8] 高旭军.中医疗法对脑梗死患者脑供血及认知功能的影响[J].中国中医急症,2014,23(11):2113-2114. DOI:10.3969/j.issn.1004-745X.2014.11.064

[9] 高会敏,曹永吉,师爱香,等.不同病程 2 型糖尿病患者甲襞微循环状态比较[J].微循环学杂志,2013,23(2):10-12.

[10] 李祥鹏,姚文,赵杉杉,等.阿尔茨海默症治疗药物的研究进展[J].齐鲁药事,2011,30(8):475-477,480. DOI:10.3969/j.issn.1672-7738.2011.08.018

[11] 俞璐,林水森,周如倩,等.中医辨证治疗方案改善阿尔茨海默病患者生活质量的临床研究[J].上海中医药大学学报,2012,26(4):41-45. DOI:10.16306/j.1008-861x.2012.04.016

[12] 刘悦,杨承芝.中药经 Aβ 环节干预阿尔茨海默病的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2015,10(11):1617-1620,1628. DOI:10.13935/j.cnki.sjzx.151142

[13] 王恩龙.补肾活血法治疗老年性痴呆临床研究[J].辽宁中医杂志,2013,40(9):1867-1868. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2013.09.051.

[14] 吴以岭.络论[M].北京:中国科学技术出版社,2010:53.

[15] 张志慧,康健生,马艳玲.从络探讨老年性痴呆发病机制的现代医学意义[J].陕西中医,2010,31(3):327. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2010.03.047

[16] 张志慧,周龙岗,魏聪.从脑络论治老年认知功能障碍的研究进展[J].辽宁中医杂志,2010,37(8):1622-1623. DOI:10.13192/j.ljtcn.2010.08.219. zhangzh.003

[17] 唐寒芬,何明大.探讨老年性痴呆的中医认识[J].中国医药导报,2011,8(22):100-101. DOI. 10.3969/j.issn.1673-7210.2011.22.045.

[18] 史改英.通心络对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响[J].中国当代医药,2014,21(21):102-103.

[19] 樊延辉,孙桂荣,樊延琴.通心络治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J].中国医药导报,2008,5(6):73-74. 10. DOI.3969/j.issn.1673-7210.2008.06.045.

[20] 施福生.通心络治疗急性脑梗死的临床观察[J].中国现代医生,2011,49(9):146-147,149. DOI. 10.3969/j.issn.1673-9701.2011.09.079.

[21] 尹玉洁,马柳一,张军芳.络学学说指导的通心络治疗动脉粥样硬化的进展[J].中国老年学杂志,2016,43(6):1761. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.07.101.

(收稿日期:2016-09-05)

### 关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况,我刊为此郑重声明如下:(1)疑难病杂志社地址设在石家庄,我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动。(2)根据国家新闻出版广电总局的有关规定,一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部,其他任何冒用本刊名义,在网上进行征稿及组稿的活动,均属非法行为。(3)作者来稿,请直接通过本刊网站或邮箱发至本刊编辑部,本刊将尽快给予处理,谨防上当受骗。