

通窍活血汤加减联合盐酸多奈哌齐治疗瘀血阻窍型血管性痴呆的效果及对认知功能的影响

顾玉宝, 曹晖*, 甘佳乐

(宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院, 宁夏 银川, 750021)

摘要: **目的** 探讨通窍活血汤加减联合盐酸多奈哌齐治疗瘀血阻窍型血管性痴呆(VD)的效果及对认知功能的影响。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月在宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院住院的 70 例瘀血阻窍型 VD 患者,按随机数字表法将其分为对照组和观察组,各 35 例。两组均给予常规治疗,对照组给予盐酸多奈哌齐治疗,观察组在对照组基础上加用通窍活血汤加减治疗。比较两组的治疗效果。**结果** 治疗后,两组的表情呆滞、反应迟缓、少言寡语评分均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组的简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评测量表(MoCA)评分均升高,且观察组高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组的白细胞介素-6(IL-6)水平均降低,脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)水平均升高,且观察组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 通窍活血汤加减联合盐酸多奈哌齐治疗瘀血阻窍型 VD 的临床效果显著,能有效改善临床症状,提高认知功能,减轻炎症反应,调节神经因子水平,且未增加不良反应。

关键词: 通窍活血汤;盐酸多奈哌齐;血管性痴呆;瘀血阻窍型

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

文章编号: 2096-1413(2025)05-0089-04

Effect of modified *Tongqiao Huoxue* decoction combined with donepezil hydrochloride in the treatment of vascular dementia of blood stasis obstructing orifice type and its influence on cognitive function

GU Yubao, CAO Hui*, GAN Jiale

(Ningxia Hui Autonomous Region Chinese Medicine Hospital and Research Institute, Yinchuan 750021, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the effect of modified *Tongqiao Huoxue* decoction combined with donepezil hydrochloride in the treatment of vascular dementia (VD) of blood stasis obstructing orifice type and its influence on cognitive function. **Methods** From January 2022 to December 2023, 70 patients with VD of blood stasis obstructing orifice type who were hospitalized in Ningxia Hui Autonomous Region Chinese Medicine Hospital and Research Institute were selected and divided into control group and observation group according to the random number table method, with 35 cases in each group. Both groups were given routine treatment, the control group was treated with donepezil hydrochloride, and the observation group was treated with modified *Tongqiao Huoxue* decoction on the basis of the control group. The therapeutic effects of the two groups were compared. **Results** After treatment, the scores of dull expression, slow response and few words in the two groups decreased, and those in the observation group were lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in the two groups increased, those in the observation group were higher than the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the level of interleukin-6 (IL-6) in the two groups decreased, while the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) increased, those in the observation group were better than the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The modified *Tongqiao Huoxue* decoction combined with donepezil hydrochloride in the treatment of VD of blood stasis obstructing orifice type has a significant clinical effect. It can effectively improve clinical symptoms, enhance cognitive function, reduce inflammatory response, and regulate the level

DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202505023

基金项目: 宁夏回族自治区中医药管理局建设京宁中医药合作第四批重点专科项目;宁夏自然科学基金项目(No.2022AAC03415);宁夏医科大学科学研究基金资助项目(No.XM2021101)。

作者简介: 顾玉宝(1987—),男,主治医师,硕士。研究方向:中医药防治老年病研究。

* 通讯作者: 曹晖, E-mail: xiemzh@163.com.

of nerve factors, and does not increase adverse reactions.

KEYWORDS: *Tongqiao Huoxue* decoction; donepezil hydrochloride; vascular dementia; blood stasis obstructing orifice type

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是一种常见的神经系统退行性疾病,主要是由于脑血管疾病(如缺血性脑卒中、出血性脑卒中)引起的严重认知功能损害,患者主要表现为学习、记忆能力下降,伴语言能力、注意力和执行力等高级认知功能受损^[1]。据流行病学调查显示,我国痴呆患病人数接近全球痴呆患病总人数的 1/4,其中 65 岁以上人群的痴呆发病率为 0.039%^[2]。VD 致病因素较多,发病机制复杂。现代医学对 VD 的防治主要是营养脑神经、改善脑代谢、抗血小板聚集、调脂稳斑等对症治疗,临床疗效不显著^[3]。近年来,随着中医药在临床上的广泛应用,发现其以整体观念及辨证论治为特点,多靶点综合治疗 VD 的优势明显。根据中医理论,VD 归属于“痴呆”“善忘”等范畴,而瘀血是导致痴呆的关键致病因素之一^[4]。活血通窍法是临床治疗瘀血阻窍型 VD 的一种重要方法。研究表明,胆碱酯酶抑制剂盐酸多奈哌齐对 VD 有改善作用^[5]。基于 VD 的病机特点,本研究从活血化瘀、开窍醒脑方面探讨通窍活血汤加减联合盐酸多奈哌齐治疗瘀血阻窍型 VD 的效果,以期临床提供有效的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月在宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院住院的 70 例瘀血阻窍型 VD 患者为研究对象,按随机数字表法将其分为观察组 (35 例) 和对照组 (35 例)。观察组主动退出 1 例,余 34 例;对照组因自行服用影响试验的药物退出 1 例,余 34 例。观察组男 19 例,女 15 例;年龄 45~80 岁,平均年龄 (63.50±8.50) 岁;病程 1~12 个月,平均病程 (5.80±1.30) 个月;合并高血压 27 例,糖尿病 14 例,高脂血症 18 例,冠心病 5 例。对照组男 21 例,女 13 例;年龄 43~78 岁,平均年龄 (62.70±8.20) 岁;病程 1~12 个月,平均病程 (6.00±1.40) 个月;合并高血压 15 例,糖尿病 16 例,高脂血症 14 例,冠心病 7 例。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准;患者均自愿参与本试验并签署知情同意书。

诊断标准:①西医符合《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(十一):非阿尔茨海默病痴呆的治疗》^[6]中 VD 的诊断标准;②中医符合《血管性痴呆中医临

床与研究》^[7]中瘀血阻窍型 VD 的诊断标准,主症为表情呆滞、反应迟缓、少言寡语、惊恐善忘;次症为肌肤甲错、行为异常、抑郁寡欢;舌脉为舌暗红,苔白或有瘀点、瘀斑;脉弦涩。

纳入标准:①年龄 40~80 岁;②意识清楚,能配合治疗;③经颅脑 CT 或 MRI 及神经心理学检查确诊为 VD;④简易精神状态量表 (the Mini-Mental State Examination, MMSE) 评分 ≤ 23 分;⑤入院前 1 个月无影响本试验的药物治疗史。

排除标准:①重度痴呆,不能正常沟通;②因其他疾病引起的痴呆;③入院前接受过改善认知功能的药物治疗;④对试验药物成分过敏;⑤存在肝、肾、心血管等严重疾病;⑥合并严重感染、恶性肿瘤等疾病。

剔除标准:①不能有效配合本试验或主动退出;②治疗期间使用其他改善认知功能的药物或具有活血化瘀功效的中药制剂;③临床资料不完整。

1.2 方法

两组患者均针对血压、血糖等情况给予常规对症治疗。

对照组口服盐酸多奈哌齐片 (厂家:浙江华海药业股份有限公司;批准文号:国药准字 H20183417;规格:按 $C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$ 计 5 mg) 治疗,5 mg/次,1 次/d。

观察组在对照组基础上加用通窍活血汤加减治疗。药物组成:桃仁 10 g,赤芍 12 g,烫水蛭 3 g,红花 10 g,川芎 10 g,通草 5 g,郁金 10 g,石菖蒲 6 g,蜜远志 10 g,姜半夏 9 g,陈皮 12 g,茯苓 15 g,生姜 10 g,大枣 10 g,葱白 6 g。久病气血不足者加党参 15 g、黄芪 30 g、当归 10 g 补血益气;阴虚者加玄参 20 g、生地 20 g、龟板 20 g 滋阴养血;血瘀化热致头痛、呕恶者加钩藤 10 g、菊花 10 g、夏枯草 15 g、竹茹 10 g 清肝和胃;健忘失眠者加莲子心 10 g、酸枣仁 10 g、合欢皮 12 g 清热平肝、解郁安神;口眼歪斜者加白附子 6 g、全蝎 3 g、僵蚕 10 g 祛风化痰、通络止痉;腰膝酸软、四肢不温者加杜仲 10 g、盐巴戟天 10 g、桑寄生 15 g 补肾阳、强筋骨;久病半身不遂者加地龙 10 g、羌活 10 g、独活 10 g、桑枝 15 g 以祛风通络;大便干者加炒火麻仁 30 g 润肠通便。中药汤剂由宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院煎药室提供,200 mL/袋,水煎服,1 剂/d,2 次/d,早、晚餐后温服。

两组均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标及评价标准

(1) 中医证候积分。治疗前、后,参照《中药新药临床研究指导原则》评估两组患者的中医证候积分,包括表情呆滞、反应迟缓、少言寡语,每项无计 0 分,轻度计 2 分,中度计 4 分,重度计 6 分。

(2) 认知功能。治疗前、后,采用 MMSE、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评估患者的认知功能。MMSE 包括记忆力、语言能力、视空间知觉等,总分 30 分,得分越低说明认知功能越低;MoCA 包括视结构技能、注意与集中、抽象思维、计算、语言等 8 个方面,总分 30 分,得分越低说明认知功能越低。

(3) 炎症及神经因子水平。治疗前、后,采用全自动化学免疫分析仪(厂家:郑州安图生物工程股份有限公司;型号:AutoLumo A6200),以酶联免疫吸附

实验(试剂盒厂家:南京博研生物科技有限公司)检测白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及神经生长因子(nerve growth factor, NGF)水平。

(4) 不良反应发生情况。记录治疗过程中两组患者胃肠不适、轻度头晕、乏力的发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计学软件分析数据,计数资料用 $n/\%$ 表示,用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前、后的中医证候积分比较

治疗后,两组的表情呆滞、反应迟缓、少言寡语评分均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$,表 1)。

表 1 两组患者治疗前、后的中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	表情呆滞		反应迟缓		少言寡语	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	3.62±1.23	1.45±0.28 ^{##}	3.83±1.35	1.65±0.46 ^{##}	4.65±1.35	1.75±0.55 ^{##}
对照组	34	3.58±1.36	2.45±0.65 [*]	3.92±1.53	2.28±0.98 [*]	4.58±1.45	2.56±0.75 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^{##} $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前、后的认知功能比较

治疗后,两组的 MMSE、MoCA 评分均升高,且观察组高于对照组($P<0.05$,表 2)。

2.3 两组患者治疗前、后的炎症及神经因子水平比较

治疗前,两组的 IL-6、BDNF、NGF 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组的 IL-6 水平均降低,BDNF、NGF 水平均升高,且观察组优于对

照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前、后的认知功能比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	MMSE 评分		MoCA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	20.15±3.21	26.56±3.25 ^{##}	18.78±3.72	25.85±3.27 ^{##}
对照组	34	19.62±3.02	23.75±3.41 [*]	18.15±3.68	22.73±3.18 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^{##} $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前、后的炎症及神经因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6 (ng/mL)		BDNF (pg/mL)		NGF (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	47.63±7.98	18.72±6.28 ^{##}	19.16±2.63	30.21±3.05 ^{##}	7.06±0.65	13.72±1.27 ^{##}
对照组	34	48.85±8.17	26.23±7.15 [*]	18.85±2.45	25.88±3.25 [*]	7.64±0.55	10.73±1.44 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^{##} $P<0.05$ 。

2.4 两组患者的不良反应发生情况比较

两组的不良反应总发生率均为 11.76%;两组的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 4)。

表 4 两组患者的不良反应发生情况比较($n/\%$)

组别	例数	胃肠不适	轻度头晕	乏力	总发生率
观察组	34	2/5.88	1/2.94	1/2.94	11.76
对照组	34	1/2.94	2/5.88	1/2.94	11.76
χ^2					0.000
P					1.000

3 讨论

VD 是一种获得性认知功能障碍性疾病,近年来该病的发病率、致残率和死亡率逐年升高。由于 VD 具有严重的危害性,不仅给患者及家庭造成了严重的心理负担,同时也给社会带来了巨大的经济压力。因此,如何有效防治 VD 已成为国内外医学界的研究热点。研究认为,慢性脑低灌注、缺血再灌注损伤、血管内皮功能异常是导致 VD 发病的主要机理^[8]。因此,有效恢复脑组织血液灌注、保护血管内皮功能、减轻

炎症反应是治疗 VD 的关键。

胆碱能系统是一种重要的神经调节系统,而乙酰胆碱是参与机体认知过程的重要递质。研究表明,患者体内乙酰胆碱水平降低会反复导致脑缺血、缺氧,进而破坏脑内胆碱能通路,引发脑组织损伤和迟发性神经元坏死,最终导致患者出现认知与记忆功能障碍^[9]。盐酸多奈哌齐作为第二代胆碱酯酶抑制剂,能够有效增强患者胆碱能神经功能,并能够对中枢神经系统的乙酰胆碱酯酶发挥一定抑制作用^[10]。研究发现,VD 患者脑脊液中 IL-6 水平明显高于其他脑血管病患者,且其水平在非痴呆状态的早期血管认知障碍患者中也明显升高,因此可用于 VD 早期发病的判断依据^[11]。BDNF 通过影响细胞分化、神经元生长、发育等在神经系统发育中发挥着重要作用^[12]。研究表明,血清 BDNF 水平与 VD 患者认知功能密切相关,其原因可能是,VD 发病过程中大量神经元被破坏,从而降低了 BDNF 的表达^[13]。本研究结果显示,治疗后,两组的 IL-6 水平均降低,BDNF、NGF 水平均升高,且观察组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明通窍活血汤加减联合盐酸多奈哌齐片能有效降低 IL-6 水平,进而改善脑组织血流状态,促进神经功能恢复。

VD 在中医理论体系中归属于“善忘”“痴呆”等范畴。我国医家对“痴呆”认识较早,早在《黄帝内经》中就有记载,大约在同一时期的《神农本草经》中就出现了治疗痴呆的药物,清·林佩琴在《类证治裁》中记载:“若血瘀于内,而善忘如狂”“脑为元神之府,精髓之海,实证,性所凭也”,可见瘀血阻络、气血不畅、清窍失养会引发痴呆。通窍活血汤出自《医林改错》,是治疗血瘀证的经典方,本研究从病证结合的治疗体系和相应的方证对通窍活血汤进行加减,方中桃仁、红花、川芎养血活血行血,祛瘀生新;赤芍清热活血;烫水蛭味咸性寒,入血分而长于逐瘀,性迟缓则不伤正气,以祛沉痾瘀积;通草其性轻清上逸,与水蛭合用,则能引其药性入脑,祛除脑络新旧瘀血;郁金活血凉血、行气解郁;石菖蒲、蜜远志化痰开窍、醒脑安神;姜半夏温中化痰;陈皮理气健脾、燥湿化痰;茯苓健脾宁心;生姜、葱白通络、散寒;大枣养血安神、补中益气。全方共奏养血活血、化瘀通络之功。药理学研究证实,通窍活血汤可以改善缺血后脑组织病理性损伤,减轻微循环障碍,促进神经元再生,从而改善血管性痴呆症状,其机制主要与抗炎、抗氧化、调节钙通道、调节脑血流等有关^[14]。相关临床研究表明,通窍活血汤联合西药治疗 VD 可减轻患者的神经炎症反应,改善神经相关因子,提高脑血管平均血流速度,改善患者认知功能、减轻痴呆程度,提高生活质量^[15]。本研究结果

显示,治疗后,两组的表情呆滞、反应迟缓、少言寡语评分均降低,MMSE、MoCA 评分均升高,且观察组优于对照组($P<0.05$),说明 VD 患者应用通窍活血汤加减联合盐酸多奈哌齐能有效改善认知功能和痴呆程度。此外,两组患者在治疗期间均未出现严重不良反应,说明通窍活血汤联合盐酸多奈哌齐临床用药安全。

综上所述,通窍活血汤加减联合盐酸多奈哌齐治疗瘀血阻窍型 VD 的临床效果显著,能有效改善临床症状,提高认知功能,减轻炎症反应,调节神经因子水平,且未增加不良反应,值得推广。

参考文献:

- [1] 贾建平,陈生弟.神经病学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [2] WOLTERS FJ,IKRAM MA.Epidemiology of vascular dementia[J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2019,39(8):1542-1549.
- [3] 高玲,赵建军,王冰梅,等.益髓解毒法对血管性痴呆大鼠海马神经元 Caspase-3、Caspase-9 mRNA 及蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(12):5656-5660.
- [4] 谢虹亭,孙权,林松俊.从痰、瘀、肾虚论治血管性痴呆研究进展[J].湖北中医杂志,2021,43(5):60-64.
- [5] 陈晨钟,蔡佳莺.盐酸多奈哌齐治疗轻中度血管性痴呆的临床效果与安全性[J].临床合理用药,2024,17(14):52-54.
- [6] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(十一):非阿尔茨海默病痴呆的治疗[J].中华医学杂志,2020,100(17):1294-1298.
- [7] 王永炎,张伯礼.血管性痴呆中医临床与研究[M].北京:人民卫生出版社,2003.
- [8] TAYLER H,MINERS JS,GÜZEL Ö,et al.Mediators of cerebral hypoperfusion and blood-brain barrier leakiness in Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia[J].Brain Pathol,2021,31(4):e12935.
- [9] 向岁,王平,石和元.血管性痴呆的中西医研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(18):3352-3356.
- [10] 尹毅,钟小凤,董文斌.尼莫地平联合多奈哌齐治疗脑小血管病合并认知功能障碍的临床疗效及安全性[J].临床合理用药杂志,2022,15(34):70-73.
- [11] 李薇薇,谢渭根.白细胞介素在血管性痴呆并糖耐量减低患者中的应用分析[J].重庆医学,2020,49(9):1492-1495.
- [12] ZHANG XR,YANG SB,CHENG L,et al.Botanical mixture containing nitric oxide metabolite enhances neural plasticity to improve cognitive impairment in a vascular dementia rat model[J].Nutrients,2023,15(20):4381.
- [13] 段新飞,贾俊栋,胡科,等.血管性痴呆患者血清 HDAC6 和 BDNF 表达与患者认知功能及预后的相关性分析[J].四川医学,2024,45(8):848-852.
- [14] 鄢海良,赵阳,方兴,等.基于网络药理学研究通窍活血汤治疗脑梗死后血管性痴呆的作用机制[J].中成药,2021,43(1):255-263.
- [15] 梅倩倩,董会,吉金荣.通窍活血汤联合丁苯酞治疗脑梗死后血管性痴呆的疗效及其对患者痴呆程度、认知功能的影响[J].海南医学,2024,35(9):1228-1233.