

丹红注射液治疗血管性痴呆 40 例

金杰^{*}, 于浩, 陈海燕

(河南中医学院第一附属医院, 郑州 450003)

[摘要] 目的: 观察丹红注射液治疗血管性痴呆的临床疗效, 并探讨其作用机制。方法: 将 80 例血管性痴呆患者随机分成丹红注射液治疗组和银杏达莫(杏丁)注射液对照组, 在基本药物治疗基础上, 静滴上述两种药物, 疗程 28 d, 观察认知功能、日常生活能力、中医证候、血液流变学指标及血浆内皮素 1(ET-1)和血清一氧化氮(NO)含量的变化。结果: 治疗组在认知功能、日常生活能力、血液高切黏度、血液低切黏度和红细胞聚集指数改善方面与对照组作用相当; 在改善中医证候、血浆黏度、血浆 ET-1 和血清 NO 含量方面治疗组优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 丹红注射液治疗血管性痴呆具有较好疗效, 其部分作用机制可能与降低血浆黏度、促进脑微血管内皮细胞释放 NO、减少释放 ET-1、改善舒血管介质和缩血管介质的平衡失调, 保护脑微血管内皮细胞功能有关。

[关键词] 血管性痴呆; 丹红注射液; 临床疗效; 内皮素-1; 一氧化氮

[中图分类号] R285.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)08-0198-03

Clinical Effect of Danhong Injection in 40 Patients with Vascular Dementia

JIN Jie, YU Hao, CHEN Hai-yan

(The First Affiliated Hospital of Henan College of TCM, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of the treatment with Danhong Injection in the patients with vascular dementia. **Method:** All 80 patients with vascular dementia were randomly divided into Danhong Injection in the treatment group and ginkgo leaf Extract and dipyridamole injection in the control group, in the treatment of essential drugs, based on the above-mentioned two types of intravenous drugs, the 28-day course of treatment, the cognitive ability, the activities of daily living, TCM symptom of VD, hemorheology, the content of ET-1 in plasma and NO in serum were measured respectively before and after treatment. **Results:** The effect was equal between the treatment group and the control group in cognitive function, activities of daily living, blood high-shear viscosity, low shear viscosity and red blood cell aggregation index. In the treatment group in TCM symptom of VD, the plasma viscosity and the content of ET-1 in plasma and NO in serum improvement were better than the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** The Danhong Injection treatment of vascular dementia have a better clinical effect, the mechanism may be related to reducing the blood viscosity, and promoting cerebral microcirculatory endothelium to excrete NO, while decreasing ET-1, and improving the balance between vasodilator and vasoconstrictor to protect the brain microvascular endothelial cell function.

[Key words] Danhong Injection; vascular dementia; clinical efficacy; endothelin-1; nitric oxide

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是老年期痴呆的主要类型之一, 主要为长期高血压、动脉硬

化、反复发生腔隙性梗死或其他原因的多发性梗死, 导致脑室扩大、皮质萎缩, 逐渐出现皮质及皮质下痴呆的一种综合征, 是威胁我国高龄人群生命及生活质量的主要疾病之一。丹红注射液是治疗脑梗死的有效药物, 为观察其对 VD 的临床疗效, 作者于 2007 年 7 月至 2008 年 12 月运用静脉滴注丹红注射液治

[收稿日期] 2009-11-30

[通讯作者] 金杰, Tel: (0371) 66232832; E-mail: jinjie68@yahoo.com.cn

疗 VD 40 例,并设 40 例银杏达莫注射液对照组,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 80 例患者随机分为治疗组 40 例,对照组 40 例;治疗组男 24 例,女 16 例,年龄(70.08 ± 5.04)岁,平均病程(11.1 ± 8.0)月,伴高血压病史 33 例,伴糖尿病史 17 例,伴高脂血症 16 例,伴冠心病史 22 例,Hachinski 缺血指数 11.85 ± 2.03 ,MMSE 评分 14.15 ± 2.80 ,ADL 量表评分 42.75 ± 4.31 。对照组男 22 例,女 18 例,年龄(69.63 ± 4.43)岁,病程(9.9 ± 7.0)月,伴高血压病史 29 例,伴糖尿病史 15 例,伴高脂血症 12 例,伴冠心病史 18 例,Hachinski 缺血指数平均 11.53 ± 2.207 ,MMSE 评分 13.7 ± 2.79 ,ADL 量表评分 41.17 ± 3.39 。两组间性别、年龄、伴随疾病、痴呆严重程度经统计分析无显著性差异,具有可比性。并选取我院健康体检的健康老年人^[1]20 名为健康人组,年龄 >60 岁,符合中华医学会老年医学分会制定的健康老年人标准。

1.2 诊断标准 根据美国精神病学学会《精神疾病诊断和统计手册》第 4 版(DSM-IV)痴呆的诊断标准^[2]。中医诊断及分型标准 参照 2000 年 4 月中国中医药学会内科分会延缓衰老委员会制定的《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》^[3]。

1.3 纳入标准 年龄 45 ~80 岁,男女均可。符合以上痴呆诊断标准、血管性痴呆诊断标准及中医诊断标准,且痴呆病程在 3 个月以上,辨证分型属“瘀血阻络”者。痴呆程度评定为轻度、中度痴呆。修订 Folstein 简易精神状态检查(MMSE,范围 0 ~30)评分在 10 ~23,并根据文化程度进行调整(文盲 17,小学程度 20,中学程度 22,大学程度 23)。HIS 积分 7 分。病人及其监护人知情,依从性好。

1.4 排除标准 CDR 评定为可疑痴呆和重度痴呆(CDR =0.5 可疑痴呆,CDR =3.0 重度痴呆)。HIS 积分 <7 分。目前患有精神分裂症、分裂情感性障碍或原发性成人情感性障碍,包括先前有成人情感性障碍病史者。或伴有严重的神经缺损患者,如各种失语、失认、偏瘫者。患有 AD、中枢神经系统感染、创伤后的痴呆、中毒代谢性脑病、Huntington 氏病、多发性硬化、Parkinson 氏病的诊断在记忆衰退之前,精神发育不全、原发的未经治疗的内分泌疾病如 Cushing 或原发的下丘脑功能减退(已治好的甲状腺机能减退

不除外)。合并有心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发疾病患者。年龄在 45 岁以下或 80 岁以上者。

由于各种原因未按规定用药、无法判定疗效或资料不全者。对本研究药物过敏者。

1.5 治疗方法 治疗组给予丹红注射液(由济南步长药业有限公司提供,10 mL/支,批号 070965)40 mL 加入 5% 葡萄糖液或 0.9% 氯化钠液 250 mL 静滴,每天 1 次;对照组给予银杏达莫注射液(贵州益佰制药有限公司提供,每支 5 mL,批号 070811)20 mL 加入 5% 葡萄糖液或 0.9% 氯化钠液 250 mL 静滴,每天 1 次;两组同时给予胞二磷胆碱针 0.75 g,加液静脉滴注,每天 1 次。两组在治疗期间,除伴有高血压、糖尿病或合并有感染类疾病患者可加服降压药、降糖药或抗感染药物外,其他药物一概停用。两组疗程均为 28 d。

1.6 疗效评定标准

1.6.1 智能及其他生存质量的评价 选用修订简易精神状态量表(MMSE)评定患者智能状态;日常生活能力(ADL)量表评价日常生活活动能力。在疗程开始前 1 d 和疗程结束后第 2 天进行上述项目的检测,在受试者处于情绪放松时进行检测。MMSE 和 ADL 评分均记录总积分。

1.6.2 中医证候评分 参照《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》^[3]在疗程开始前 1 天和疗程结束后第 2 天进行中医证候评分。

1.6.3 血液流变学指标测定 使用北京中勤世帝科学仪器有限公司生产的 LG-R-80A 型黏度计检测。抽取晨起空腹静脉血 2 mL,肝素抗凝;测试温度 37℃,检测 $1 \sim 200 \text{ s}^{-1}$ 切变率范围内的全血高切相对黏度值、全血低切相对黏度值及红细胞聚集指数;上述样品离心后,测试 100 s^{-1} 切变率下的血浆黏度值。

1.6.4 血液 ET-1 和 NO 含量的测定 治疗前 1 d 和治疗结束后次日清晨空腹抽取肘静脉血待测。ET-1 含量测定采用放射免疫法;NO 含量测定采用硝酸还原酶比色法;ET-1 和 NO 试剂盒均由晶美生物工程有限公司提供,按照试剂盒说明书操作。

1.7 统计学处理 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。符合正态分布的数据,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;均使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 疗效比较 两组患者认知功能积分、日常生

活能力积分、中医证候积分、血液流变学指标及血浆 ET-1 和血清 NO 含量的治疗前后变化见表 1 ~4。

表 1 两组患者治疗前后 MMSE 及 ADL 评分比较(̄±s 例数 = 40)

组别	MMSE 评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	14. 15 ±2. 80	17. 05 ±2. 75 ²⁾	42. 75 ±4. 31	32. 15 ±5. 20 ²⁾
对照	13. 70 ±2. 79	16. 32 ±2. 54 ²⁾	41. 17 ±3. 39	32. 67 ±4. 11 ²⁾

注:与 治疗前比较¹⁾ $P < 0. 05$, ²⁾ $P < 0. 01$;与 对照组比较³⁾ $P < 0. 05$, ⁴⁾ $P < 0. 01$ (下同)。

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分比较(̄±s 例数 = 40)

组别	治疗前	治疗后
治疗	17. 42 ±2. 89	12. 67 ±4. 48 ^{2,3)}
对照	16. 72 ±2. 86	14. 42 ±3. 31 ²⁾

表 3 两组患者治疗前后血液流变性变化比较(̄±s, $n = 40$)

项目	治疗		对照	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
全血高切黏度 /切变率 100/s	5. 70 ±0. 35	3. 73 ±0. 31 ²⁾	5. 59 ±0. 31	3. 86 ±0. 32 ²⁾
全血低切黏度 /切变率 1/s	24. 09 ±2. 20	20. 17 ±1. 08 ²⁾	24. 21 ±2. 04	20. 61 ±1. 08 ²⁾
血浆黏度 /切变率 100/s	2. 29 ±0. 44	1. 99 ±0. 12 ^{2,3)}	2. 17 ±0. 87	2. 04 ±0. 76 ²⁾
红细胞聚集指数	2. 55 ±0. 15	2. 22 ±0. 13 ²⁾	2. 49 ±0. 21	2. 19 ±0. 15 ²⁾

表 4 两组患者 ET-1, NO 含量变化情况比较(̄±s)

组别	例数	血浆 ET-1/ $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$		血清 NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	40	78. 95 ±7. 03	54. 31 ±5. 52 ^{2,4)}	36. 12 ±3. 62	49. 28 ±5. 95 ^{2,4)}
对照	40	77. 32 ±5. 74	75. 91 ±4. 81 ²⁾	34. 33 ±4. 64	35. 97 ±5. 57 ²⁾
健康人	20	50. 16 ±7. 86		51. 27 ±6. 92	

2.2 安全性观察 两组患者治疗前后血、尿、粪常规,肝、肾功能,心电图检查均无明显异常,未见过敏反应。

3 讨论

VD 是在广泛动脉硬化基础上全脑血流量下降,脑实质多发小灶性缺血改变和特定皮质神经传导功能缺失的结果,临床以记忆力、计算力、注意力及执行功能等方面的智能衰退为主要表现。本病主要的发病机制与梗塞、小血管疾病、白质损伤、神经元损伤、神经递质改变、炎症反应等关系密切^[4]。而近年来,VD 发病的分子机制受到广泛的关注。ET 是内皮源性收缩作用的主要介质,是已知作用最强和效应最持久的内源性血管活性肽,NO 则是内皮源性舒张作用的主要介质,二者的平衡协调对维持局部血管的正常功能状态,以及防止血管舒缩功能失调、血小板

凝聚和内皮增殖以致血管痉挛、狭窄、缺血等血管病变的发生具有重要作用。本研究结果显示,VD 患者较正常人血清 NO 含量减少而血浆 ET-1 含量增加,给予丹红注射液治疗后血清 NO 含量增加而血浆 ET-1 含量减少,与对照组比 $P < 0. 01$,表明丹红注射液具有促进内皮细胞释放 NO、减少释放 ET-1 的作用,从而直接和间接地保护脑神经和防治 VD。

丹红注射液由丹参、红花组成,其主要成分为丹参酮、红花黄色素等,药理研究表明上述活性成分具有扩张脑血管,增加脑血流量,增强脑部供氧等作用。其有效成分还有抗自由基、抗炎症损伤、抗动脉硬化等作用。从本研究结果看丹红注射液在认知功能、日常生活能力、血浆高切黏度、血浆低切黏度和红细胞聚集指数改善方面与对照组作用相当;在改善血浆黏度、血浆 ET-1 和血清 NO 含量方面治疗组优于对照组。表明丹红注射液能降低血浆黏度,促进脑微血管内皮细胞释放 NO,同时减少释放 ET-1,改善舒血管介质和缩血管介质的平衡失调,保护脑微血管内皮细胞功能,这可能是丹红注射液改善 VD 患者认知功能的作用机制之一。

[参考文献]

[1] 中华医学会老年医学学会,中华医学会老年医学会对健康老年人标准的建议(修订草案,1995 年) [J] .中华老年医学杂志,1996,15(1) : 9.

[2] American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4th ed(DSM-IV) [M] . washington, DC: American Psychiatry Press, 1994.

[3] 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.

[4] 田金洲. 血管性痴呆 [M] . 北京: 人民卫生出版社,2003: 210.

[5] 汤健,唐朝枢,杨军,等. 内皮素基础和临床 [M] . 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1994: 83.

[6] 高维娟. 一氧化氮、一氧化氮合酶在脑缺血中的双重作用 [J] . 中国煤炭工业医学杂志,2000, 3(6) : 553.

[7] 金健中. 丹红注射液治疗椎基底动脉供血不足的疗效观察 [J] . 中国老年学杂志,2003, 23(12) : 839.

[8] 赵步长,任海勤,赵 涛. 心脑血管同治 [M] . 北京: 人民卫生出版社,2006: 289.

[责任编辑 何伟]