

## 银杏叶胶囊联合前列地尔治疗血管性痴呆的临床研究

张露, 白强黎, 辜超

苍溪县人民医院 神经内科, 四川 广元 628400

**摘要:** **目的** 探讨银杏叶胶囊联合前列地尔治疗血管性痴呆的临床疗效。**方法** 选取2013年10月—2018年9月在苍溪县人民医院治疗的血管性痴呆患者158例,随机分为对照组和治疗组,每组各79例。对照组患者静脉滴注前列地尔注射液,10 μg溶于20 mL生理盐水,1次/d。治疗组在对照组基础上口服银杏叶胶囊,1粒/次,3次/d。两组患者均治疗12周。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者认知和日常生活能力、血清炎性因子和不良反应情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床总有效率分别为82.3%和97.5%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者认知功能与日常生活能力评分均显著升高( $P < 0.05$ ),且治疗组认知和日常生活能力明显高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)显著降低( $P < 0.05$ ),治疗组患者成纤维细胞生长因子(bFGF)显著降低( $P < 0.05$ ),且治疗组患者CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6和bFGF水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗期间,治疗组不良反应发生率为10.1%,显著低于对照组的22.8%,两种比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 银杏叶胶囊联合前列地尔治疗血管性痴呆可以更好的改善患者的认知功能与日常生活能力,提升临床疗效,降低不良反应。

**关键词:** 银杏叶胶囊; 前列地尔注射液; 血管性痴呆; 肿瘤坏死因子; 成纤维细胞生长因子; 不良反应

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)07-1984-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.011

## Clinical study on Yinxingye Capsules combined with alprostadil in treatment of vascular dementia

ZHANG Lu, BAI Qiang-li, GU Chao

Department of Neurology, Cangxi People's Hospital, Guangyuan 628400, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Yinxingye Capsules combined with alprostadil in treatment of vascular dementia. **Methods** Patients (158 cases) with vascular dementia in Cangxi People's Hospital from October 2013 to September 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 79 cases. Patients in the control group were administered with Alprostadil Injection, 10 μg added into 20 mL normal saline, once daily. Patients in the treatment group were administered with Yinxingye Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the cognition and daily life ability, the serum inflammatory factors, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 82.3% and 97.5%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the cognition and daily life ability in two groups was significantly improved ( $P < 0.05$ ), and which in the treatment group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum CRP, TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), bFGF in the treatment group was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, and bFGF levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 10.1%, which was significantly lower than 22.8% in treatment the group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yinxingye Capsules combined with alprostadil in treatment of vascular dementia can improve the cognitive function and daily life ability, improve the clinical efficacy and reduce adverse reactions.

**Key words:** Yinxingye Capsules; Alprostadil Injection; vascular dementia; TNF- $\alpha$ ; FGF; adverse reaction

收稿日期: 2019-03-22

作者简介: 张露, 主治医师, 主要从事神经内科工作。E-mail: sicdocto@163.com

血管性痴呆指的是因出血性卒中、缺血性卒中、急性和慢性缺氧等一系列脑血管因素引发的脑组织损伤而导致的脑血管器质性痴呆综合征<sup>[1]</sup>。血管性痴呆多发生于中老年人，会造成患者认知缺陷、记忆缺陷、行为障碍等严重认知功能障碍，具有较高的致残率与病死率，对患者的身体健康与生活质量造成了严重威胁。近年来随着人们生活水平的不断提高，其发病率也呈现逐年升高的趋势。从中医角度来讲，血管性痴呆属于“健忘”“呆病”“痴呆”范畴，肾气亏虚，湿痰、浊毒、瘀血互结是导致血管性痴呆的根本病机，其中治疗以补肾填精、化痰逐瘀、健脾柔肝、益智醒脑为主<sup>[2]</sup>。前列地尔是治疗血管性痴呆的常用药物，可以有效控制及缓解患者的痴呆程度，提升患者的智力状态，但是仅单独使用前列地尔远期疗效欠佳<sup>[3]</sup>。银杏叶胶囊是由银杏干叶中分离提纯而来的，其主要成分包括萜类内酯和黄酮类化合物，药理学研究表明萜类内酯具有抗血小板因子的作用，而黄酮类化合物能够清除体内自由基<sup>[4]</sup>。本研究采用银杏叶胶囊联合前列地尔治疗血管性痴呆，探讨其临床疗效与安全性。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般临床资料

选取2013年10月—2018年9月在苍溪县人民医院进行治疗的血管性痴呆患者158例为研究对象，均符合《神经病学》中关于血管性痴呆的诊断标准<sup>[3]</sup>。158例血管性痴呆患者中男83例，女75例；年龄54~80岁，平均年龄(68.7±16.1)岁；病程1.2~2.5年，平均病程(1.7±0.2)年；轻度58例，中度79例，重度21例。本研究经医院伦理委员会通过。

纳入标准：确诊为血管性痴呆；具有脑卒中病史；Hachinski缺血指数评分≥7分；简易智能状态量表(MMSE)评分≤23分。排除标准：伴有重度心功能与肝肾功能不全的患者；伴有重大器质性病变的患者；由精神或意识障碍引发的痴呆；伴有癫痫、脑积水、抑郁症、颅内肿瘤等疾病的患者。

### 1.2 药物

银杏叶胶囊由湖南汉森制药有限公司生产，规格0.12g/粒，产品批号130528、150211、170916；前列地尔注射液由北京泰德制药股份有限公司生产，规格2mL:10μg，产品批号130418、150806、170725。

### 1.3 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组和治疗组，每组各79例。

其中对照组男40例，女39例，平均年龄(68.9±16.0)岁；平均病程(1.7±0.2)年；轻度30例，中度39例，重度10例。治疗组患者男43例，女36例；平均年龄(68.4±16.2)岁；平均病程(1.6±0.2)年；轻度28例，中度40例，重度11例。两组患者性别、年龄、病程、疾病严重程度相比差异无统计学意义，具有可比性。

对照组患者静脉滴注前列地尔注射液，10μg溶于20mL生理盐水，1次/d。治疗组在对照组基础上口服银杏叶胶囊，1粒/次，3次/d。两组患者均治疗12周。

### 1.4 疗效判断标准<sup>[5]</sup>

显效：治疗后患者认知功能评分增加>3分，临床症状消失，生活能力显著提升；有效：治疗后患者认知功能评分增加1~2分，临床症状明显改善，生活能力有所提升；无效：治疗后患者认知功能评分未增加，临床症状无明显改善，生活能力未改善；

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 简易智能状态量表(MMSE)评分<sup>[3]</sup>** 该量表共包括30个项目，对患者的记忆、理解、计算、定向等进行综合评估，总分0~30分，得分越低则提示认知功能障碍越严重。

**1.5.2 改良 Barthel 指数评分(MBI)<sup>[6]</sup>** 包括进食、穿衣、洗澡、控制小便、控制大便、用厕、修饰、平地行走、上楼梯、床椅转移10项，总分0~100分，其中得分>60分为轻度功能障碍，41~60分为中度功能障碍，≤40分为重度功能障碍；轻度功能障碍患者可以独立完成部分日常生活活动，部分需要帮助；中度功能障碍患者需要极大的帮助才能完成日常生活活动；重度功能障碍患者大部分日常生活需要他人服侍。

**1.5.3 血清炎症因子** 用酶联免疫法测定血清炎症因子包括白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)、成纤维细胞生长因子(bFGF)，免疫投射比浊法检测C反应蛋白(CRP)。

### 1.6 不良反应观察

观察两组患者上腹不适、腹泻、恶心、头晕、头痛、困倦等不良反应情况。

### 1.7 统计学分析

采用SPSS 17.0进行统计检验，计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 $t$ 检验，计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后，对照组显效49例，有效16例，无效14例，总有效率为82.3%；治疗组显效57例，有效20例，无效2例，总有效率为97.5%，两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表1。

### 2.2 两组认知和日常生活能力比较

治疗后，两组患者认知功能与日常生活能力评分均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学

意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗后治疗组认知和日常生活能力明显高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表2。

### 2.3 两组血清炎症因子比较

治疗后，两组患者CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6显著降低，治疗组患者FGF显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗后治疗组患者CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6和FGF水平明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	79	49	16	14	82.3
治疗	79	57	20	2	97.5*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组认知和日常生活能力比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on cognition and daily life ability between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	认知功能评分		日常生活能力评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	79	15.8 $\pm$ 3.3	24.1 $\pm$ 5.0*	43.2 $\pm$ 9.8	63.2 $\pm$ 18.7*
治疗	79	15.5 $\pm$ 3.1	29.2 $\pm$ 5.7* <sup>▲</sup>	43.0 $\pm$ 9.4	80.5 $\pm$ 19.6* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组患者血清炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )	bFGF
对照	79	治疗前	10.5 $\pm$ 3.2	302.7 $\pm$ 71.3	335.4 $\pm$ 74.6	10 158.7 $\pm$ 3319.6
		治疗后	5.2 $\pm$ 1.1*	218.5 $\pm$ 82.6*	259.1 $\pm$ 35.3*	10 264.7 $\pm$ 3504.2
治疗	79	治疗前	10.3 $\pm$ 2.8	301.1 $\pm$ 68.5	337.1 $\pm$ 72.1	10 158.7 $\pm$ 3319.6
		治疗后	3.8 $\pm$ 1.0* <sup>▲</sup>	190.2 $\pm$ 78.1* <sup>▲</sup>	203.2 $\pm$ 29.6* <sup>▲</sup>	6 438.5 $\pm$ 1089.6* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组不良反应比较

治疗期间，对照组发生4例上腹不适，3例腹泻，3例轻度恶心，2例头晕，2例困倦，不良反应发生率是22.8%；治疗组发生1例上腹不适，1例腹泻，2例轻度恶心，1例头晕，1例头痛，2例困倦，不良反应发生率是10.1%，两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

血管性痴呆是一种高致残率与高病死率的疾

病。脑血管病变是导致血管性痴呆的常见病因，当脑血管发生动脉粥样硬化后，脑血管出现梗阻，导致脑部血流量减少，使脑组织发生缺血缺氧，进而发生脑细胞坏死与脑神经功能紊乱，导致患者表现出记忆力与认知功能衰退、人格与行为改变等痴呆症状<sup>[7]</sup>。血管性痴呆具有潜在的可逆性，因而对患者进行科学有效的治疗可以明显改善患者的痴呆症状，提升患者的认知能力与生活能力<sup>[8]</sup>。

前列地尔注射液是一种以月见草油与羊精囊作

为原料, 采用酶促工艺提取而成的静脉注射制剂。前列地尔可以扩张因动脉硬化而缩窄的脑血管, 改善脑组织缺血缺氧状况, 还可以较好的保护红细胞, 改善机体微循环, 防止硬化的血管进一步受损<sup>[9]</sup>。本研究中对照组治疗后血管性痴呆患者的认知功能与日常生活能力均得以显著改善, 血管性痴呆患者临床治疗总有效率为 82.3%, 不良反应发生率为 22.8%。该结果表明前列地尔注射液可以改善血管性痴呆的临床症状, 但不良反应发生率较高。

银杏叶胶囊是一种银杏叶提取物, 在临床上广泛应用于心脑血管疾病的治疗中。多项研究表明中西医结合治疗血管性痴呆可以显著改善患者的认知能力<sup>[10-11]</sup>。银杏叶胶囊是由银杏干叶分离提纯而来的, 其主要成分包括萜类内酯和黄酮类化合物, 药理学研究表明萜类内酯具有抗血小板因子的作用, 进而改善血流动力学, 增加脑组织灌注量, 缓解痴呆症状。黄酮类化合物能够清除体内自由基、对抗自由基诱导的神经细胞凋亡<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 治疗后两组血管性痴呆患者的认知功能与日常生活能力均得以显著改善, 且治疗后治疗组血管性痴呆患者的认知功能与日常生活能力显著优于对照组。该结果表明对比于单用前列地尔, 银杏叶胶囊联合前列地尔治疗血管性痴呆可以更好的改善患者的认知功能与日常生活能力。

研究显示血清炎性因子在血管性痴呆的发病机制中发挥了重要作用, 炎性机制参与了血管性痴呆的神经病理损害中发挥着重要作用<sup>[13]</sup>。bFGF 为一种神经营养因子, 能够促进血管内皮细胞的增殖、神经元再生与神经突起的生长。研究证实 bFGF 对于由缺血造成的脑损伤导致的神经元坏死、迟发性神经元凋亡有显著的保护作用<sup>[14]</sup>。本研究对两组患者的血清炎性因子及 bFGF 进行比较结果显示, 治疗后, 两组血管性痴呆患者的 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、bFGF 均得以显著改善, 治疗组血管性痴呆患者的 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、bFGF 显著优于对照组。该结果表明对比于单用前列地尔, 银杏叶胶囊联合前列地尔治疗血管性痴呆可以更好的改善患者的血清炎性因子水平及碱性成纤维细胞生长因子水平。进一步对临床疗效进行比较结果显示, 治疗组临床治疗总有效率为 97.5%, 对照组为 82.3%, 治疗组临床疗效显著优于对照组。该结果表明银杏叶胶囊联合

前列地尔治疗血管性痴呆比单用前列地尔疗效更为显著。此外, 本研究结果显示治疗组不良反应发生率显著低于对照组。

综上所述, 银杏叶胶囊联合前列地尔治疗血管性痴呆可以更好的改善患者的认知功能与日常生活能力, 降低血清炎性因子水平, 提升临床疗效, 降低不良反应。

#### 参考文献

- [1] 王 锐. 临床痴呆学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2006: 212.
- [2] 陈燕清, 张俊龙, 郭 蕾, 等. 《内经》中有关老年期痴呆的病机阐释 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2): 115-116, 121.
- [3] 吴 江. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 375.
- [4] Dubinina E E, Kovrugina S V, Kononov P V. The factors of oxidative stress in neurodegenerative disease (vascular dementia, Alzheimer disease) [J]. *Adv Gerontol*, 2007, 20(4): 109-113.
- [5] 田金州, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准 [J]. 老年学志, 2002, 22(5): 329-331.
- [6] 闵 瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Barthel 指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活能力的效度和信度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30(3): 185-188.
- [7] 张 蓓, 吴海琴, 张海雄. 血管性痴呆的神经生化机制 [J]. 国外医学. 脑血管疾病分册, 2005, 13(9): 672-675.
- [8] 石苗茜, 刘卫平. 血管性痴呆发病机制研究进展 [J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(9): 860-863.
- [9] 杨 玲. 前列地尔临床应用疗效及安全性的系统评价和某医院临床应用合理性评价 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [10] 单康娜, 刘素彬. 补肾益智汤联合前列地尔治疗血管性痴呆对智力及自理能力的疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(19): 3044-3046.
- [11] 曾培灿, 肖颖秀. 银杏叶胶囊联合美金刚治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. 临床医学工程, 2018, 25(11): 1477-1478.
- [12] 游 松, 姚新生, 陈英杰. 银杏的化学及药理研究进展 [J]. 沈阳药学院学报, 1988, 5(2): 142-148.
- [13] 谭家泽, 蔡志友. 血管性痴呆患者血清 Livin、VEGF 与 IL-18、IFN- $\gamma$  水平的临床研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(9): 1246-1249.
- [14] 叶建新, 林 航, 穆军山, 等. 血管性痴呆患者血清碱性成纤维细胞生长因子及 hs-CRP 的变化 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(19): 178-179.