

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-023

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

复方苻蓉益智胶囊联合重复经颅磁刺激治疗 VCIND 患者的临床效果

蔡航航, 王华, 柴婉滢

(河南大学第一附属医院神经内科, 开封 475000)

摘要 目的 探讨复方苻蓉益智胶囊联合重复经颅磁刺激(rTMS)治疗非痴呆型血管性认知障碍(VCIND)的临床效果。方法 选择92例VCIND患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组46例。对照组采用常规药物联合rTMS治疗,观察组采用复方苻蓉益智胶囊联合常规药物及rTMS治疗。比较两组治疗4周后的效果;观察治疗前及治疗4周后两组的认知功能、日常生活活动能力变化;分析治疗期间两组的不良反应发生率差异。结果 治疗4周后,观察组的治疗效果优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组的智能精神状态评估量表(MMSE)、认知评定量表(MoCA)、Barthel指数评估量表(BI)评分均高于对照组($P<0.05$);两组的不良反应发生率无显著差异($P>0.05$)。结论 复方苻蓉益智胶囊联合rTMS可有效改善VCIND患者认知功能障碍,提高日常生活活动能力,且安全性良好。

关键词: 复方苻蓉益智胶囊;重复经颅磁刺激;非痴呆型血管性认知障碍;认知功能;日常生活活动能力

中图分类号:R743.3

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)04-0151-05

Clinical effects of compound Congrong Yizhi capsule combined with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with VCIND

CAI Hanghang, WANG Hua, CHAI Wanying

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China)

Abstract Objective To explore the clinical effect of compound Congrong Yizhi capsule combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of patients with vascular cognitive impairment of non-dementia (VCIND). **Methods** 92 patients with VCIND were selected as the study subjects and divided into a control group and an observation group according to the random number table method, with 46 cases in each group. The control group were received conventional drug combined with rTMS treatment, while the observation group were received compound Congrong Yizhi capsule combined with conventional drug and rTMS. The treatment effects of the two groups were compared after 4 weeks of treatment. Changes in cognitive function and activities of daily living were observed before and after 4 weeks of treatment in both groups. The differences in the incidence of adverse reactions

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20220650)。

第一作者:蔡航航,本科,住院医师,研究方向为非痴呆型血管性认知障碍, chh23424@163.com。

between the two groups during treatment were analyzed. **Results** After 4 weeks of treatment, the treatment effect of the observation group was superior to that of the control group, showing a statistically significant difference ($P < 0.05$). The scores of Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and Barthel Index (BI) in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compound Congrong Yizhi capsule combined with rTMS can effectively improve cognitive dysfunction in patients with VCIND, enhance activities of daily living, and have good safety.

Keywords: compound Congrong Yizhi capsule; repetitive transcranial magnetic stimulation; vascular cognitive impairment of non-dementia; cognitive function; activities of daily living

非痴呆型血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment of non-dementia, VCIND) 是脑卒中的常见并发症,多表现为早期、轻度认知功能损伤,可导致记忆力下降,认识功能及学习能力减退,但其病情隐匿,发展缓慢,临床确诊率较低^[1]。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种神经电生理刺激治疗技术,可激活个体中枢神经系统的可塑性,已被证实能有效改善 VCIND 患者的认知功能^[2]。复方苻蓉益智胶囊是一种中药制剂,具有化浊活血、健脑益智等功效,目前主要用于轻中度的血管性痴呆治疗,能延缓并控制认知功能障碍加剧^[3]。本文旨在观察分析复方苻蓉益智胶囊联合 rTMS 治疗 VCIND 患者的效果。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取河南大学第一附属医院 2021 年 12 月至 2023 年 12 月收治的 92 例 VCIND 患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 46 例。观察组男 26 例,女 20 例;年龄 50~71 岁,平均 (60.1±8.2) 岁;平均病程 (3.75±1.31) 年。观察组男 28 例,女 18 例;年龄 49~72 岁,平均 (60.6±8.2) 岁;平均病程 (3.83±1.42) 年。两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经河南大学第一附属医院医学伦理委员会审批。患者自愿参加本实验,充分知情并签署知情同意书。

纳入标准:①符合 VCIND 的诊断标准^[4];②经临床综合检查,符合脑卒中相关诊断标准^[5],且首次发病;③存在脑血管病危险因素或病变;④脑血管病

与认知功能损伤存在因果关系;⑤病程 ≥ 2 周,病情相对稳定。

排除标准:①有认知障碍类病史或其他神经退行性疾病 (阿尔茨海默症、帕金森综合征等);②存在非血管性因素引起的认知功能受损;③患恶性肿瘤或心、肾等重要器官功能不全;④伴精神类疾病或有癫痫病史;⑤文化程度小学以下。

1.2 干预方法

对照组采用常规药物治疗 (如血压控制、脂代谢、调节血糖、微循环改善等药物) 联合 rTMS 方案进行治疗。rTMS 治疗步骤:利用武汉依瑞德 YRD-CCY-I 型经颅磁刺激仪器,选取 8 字形刺激线圈,患者取半卧舒适位将下颌置于固定架之上,线圈与患者头皮保持平行放置,嘱患者全身放松,治疗过程中尽量避免头部活动。以左侧前额叶背外侧区作为刺激部位,磁刺激频率为 20 Hz,每次磁刺激时间为 2 s,间隔 30 s,每日总量为 1 500 次,磁场强度为 80% 运动阈值,每次 20 min,5 d 作为 1 个治疗周期,每个周期间隔 2 d,共治疗 4 周。观察组在对照组的基础上服用复方苻蓉益智胶囊 (安徽雷允上药业有限公司,国药准字: Z20194044),每次 4 粒,每日 3 次,治疗 4 周。

1.3 观察指标

①治疗效果:依据《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则 (试行)》^[6]中关于临床治疗效果的相关标准,对两组的治疗效果进行评估。临床主要症状基本恢复正常,定向恢复健全,生活可以自理,能进行一般社交活动为临床控制;临床症状有所改善,定向基本恢复健全,生活能自理,反应一般为显

效;临床症状明显减轻或部分恢复,生活基本能够自理,反应比较迟钝为有效;临床症状、体征无任何明显改善甚至有加重倾向为无效。总有效率=(临床控制+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②认知功能:利用智能精神状态评估量表(mini mental state examination, MMSE)^[7]、认知评定量表(montreal cognitive assessment, MoCA)^[8]评估患者的认知功能。MMSE包括定向力、记忆力、注意力、计算能力、回忆和语言等内容,满分为30分,得分与患者认知功能正相关。MoCA量表包括注意力、视空间与执行功能、语言等条目,满分为30分,若患者受教育时间 ≤ 12 年,则测试结果+1分,得分26分及以上表示认知功能正常,得分与认知功能正相关。③日常生活活动能力:利用Barthel指数评估量表(barthel index, BI)^[9]进行评估,包括肛门控制、进食、膀胱控制、平地行走以及上下楼梯等内容,满分为100分,根据患者所需要的帮助的程度分为0、5、10、15等4个功能

等级,并划分为5个区间,极严重功能缺陷(0~20分)、严重功能缺陷(25~45分)、中度功能缺陷(50~70分)、轻度功能缺陷(75~95分)、日常生活活动自理(100分)。④不良反应:腹泻、恶心呕吐、失眠等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件处理数据,计量资料采用百分数(%)表示,用卡方检验及秩和检验,计数资料以($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

治疗后,观察组的总有效率为93.48%,高于对照组的总有效率78.26%,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表1所示。

表1 两组的治疗效果比较

组别	n/例	临床控制/%	显效/%	有效/%	无效/%	总有效率/%
对照组	46	23.91	21.74	32.61	21.74	78.26
观察组	46	39.13	32.61	21.74	6.52	93.48
χ^2						4.389
P						<0.05

2.2 认知功能

两组治疗4周后的MMSE、MoCA评分均较治疗

前上升,且观察组的MMSE、MoCA评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表2所示。

表2 两组MMSE、MoCA评分比较

组别	n/例	MMSE/分		MoCA/分	
		治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
对照组	46	19.13 \pm 1.55	21.21 \pm 1.61*	18.15 \pm 1.32	20.06 \pm 1.36*
观察组	46	19.23 \pm 1.50	22.42 \pm 1.64*	18.23 \pm 1.28	21.85 \pm 1.41*
t		0.314	3.571	0.295	6.197
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 日常生活活动能力

治疗4周后,两组的BI评分均较治疗前上升,

且观察组的BI评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表3所示。

表3 两组BI评分比较

组别	n/例	BI/分	
		治疗前	治疗4周后
对照组	46	50.13±6.05	72.55±6.85*
观察组	46	49.95±6.14	84.65±5.89*
<i>t</i>		0.142	9.084
<i>P</i>		>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 不良反应

治疗期间,对照组3例腹泻,5例恶心呕吐,4例失眠;观察组1例腹泻,4例恶心呕吐,2例失眠。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

VCIND属于常见的血管性认知障碍亚型之一,是由脑血管疾病及其相关因素诱发,作为血管性认知障碍早期的、轻度的阶段,极易进一步恶化发展为血管性或者混合性痴呆^[10]。而且,血管性认知障碍可能对患者的康复进程、生活活动能力以及生活质量造成负面影响,同时也给患者的家庭以及社会带来沉重负担。因此,对早期诊治对于延缓VCIND患者病情的进展十分必要。

近年来,因rTMS具有操作简便、疗程短、治疗安全程度高等优势,而被广泛应用于神经系统疾病治疗中^[11]。高频rTMS能够作用于易受刺激部位的皮质神经元,增加大脑皮质活动兴奋性,并且还可通过大脑的神经网络实现远隔皮质神经元激活,重建脑皮质功能。此外,高频rTMS导致的相关生物化学效应在兴奋刺激停止后往往还可以再持续一段时间,对神经网络重塑起到重要作用^[12]。复方苻蓉益智胶囊的主要成分为制何首乌、肉苻蓉、荷叶、地龙及漏芦。现代药理学研究^[13]结果表明,制何首乌可降血脂,抗衰老及动脉粥样硬化;肉苻蓉可以抗氧化;荷叶中的有效成分莲碱可降血脂;地龙中的有效成分蚯蚓酶可降低血小板的黏附率,溶解血栓;漏芦可以抗动脉粥样硬化,降低血脂并减少细胞死亡。上述机制可以综合调节丙氨酸的豆蔻酰化蛋白激酶C

的作用底物表达程度,该蛋白激酶为胞外信号交流连接与调节神经元可塑性的重要蛋白,如该蛋白激酶表达发生失调可能会导致学习记忆力缺陷,故使用复方苻蓉益智胶囊后VCIND患者认知功能可得到改善。

本研究采用复方苻蓉益智胶囊联合rTMS对患者进行治疗,结果发现,治疗4周后观察组的总有效率明显高于对照组,而两组不良反应发生率比较无显著性差异。这说明复方苻蓉益智胶囊联合rTMS的治疗效果优于常规药物配合rTMS的治疗方式,且加用复方苻蓉益智胶囊并不影响整体疗法的安全性。有研究^[14]结果证明,复方苻蓉益智胶囊可以改善患者早期的认知功能损伤,防止病情的持续性加重,且安全性良好,本研究结论与之相似。

本研究结果还显示,治疗4周后,观察组的MMSE、MoCA、BI评分均高于对照组,这说明复方苻蓉益智胶囊联合rTMS可有效改善患者的认知功能,并促进患者日常生活活动能力的提升。有研究^[15]结果表明,复方苻蓉益智胶囊可提高海马神经元的可塑性,改善患者的学习记忆功能。此外,该药提高红细胞的变形性及脑组织内血液流量、降低全血和血浆黏度以及红细胞的集聚性,也可达到改善患者认知功能的目的,患者生活自理能力和活动能力随之得以重建^[16]。还有研究^[17]结果表明,高频rTMS结合常规药物可以很好地改善脑卒中后的认知功能障碍,与本文所得结论相符。

4 结论

复方苻蓉益智胶囊联合rTMS可以有效改善VCIND患者的认知功能障碍,提高患者的日常生活活动能力,且临床疗效及安全性良好。

参考文献

- [1] 王春旭,马静毅,顾超.非痴呆型血管性认知障碍中西医结合治疗进展[J].山东中医药大学学报,2023,47(3):370-375.
- [2] 陈卓,张英,王海燕,等.重复经颅磁刺激联合镜像神经网络系统对非痴呆性血管性认知障碍的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2018,40(12):891-894.

- [3] 梁晓,金香兰,彭丹涛,等.复方苻蓉益智胶囊治疗血管性痴呆临床应用专家共识[J].中国中药杂志,2022,47(23):6514-6519.
- [4] 吴美妮,李梓浩,郭永明,等.轻度血管性认知障碍的结构影像学研究[J].脑与神经疾病杂志,2022,30(5):325-328.
- [5] 王文峰,常叶,牟荣骥.超微血流成像技术诊断缺血性脑卒中患者颈动脉狭窄的应用价值[J].影像科学与光化学,2020,38(5):807-810.
- [6] 顾杰,宋菊,李培,等.《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》解读[J].世界中西医结合杂志,2020,15(12):2332-2335.
- [7] 牛伟华,杨慧锋.MoCA 和 MMSE 量表评估慢性心力衰竭患者认知功能障碍的应用比较[J].护士进修杂志,2022,37(20):1825-1828.
- [8] 孙云,沈晓星,王变荣,等.ACE-III 量表和 MOCA 量表在老年认知障碍诊断中的应用价值研究[J].老年医学与保健,2022,28(3):513-516.
- [9] 李晓霞,周艳妮,彭小芳,等.BI 评定量表在非神经系统疾病患者功能状态评估及护理分级确定中应用的范围综述[J].现代临床护理,2021,20(5):53-60.
- [10] 马洪颖,李瑜霞,李永秋,等.非痴呆性血管性认知障碍的影响因素研究[J].中国卒中杂志,2017,27(1):18-22.
- [11] 马喆喆,巩尊科,温炜婷,等.高频重复经颅磁刺激在脑卒中后注意障碍患者中的临床研究[J].中国康复,2020,35(4):175-178.
- [12] SIEBNER H R, FUNKE K, ABERRA A S, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: what is stimulated? -A consensus and critical position paper [J]. Clin Neurophysiol, 2022, 140: 59-97.
- [13] 韩沁,许宵钰,耿艺菲,等.基于网络药理学探讨复方苻蓉益智胶囊治疗轻度认知障碍的作用机制[J].中国药理学通报,2024,40(2):334-343.
- [14] 徐美杰,阎涛,赵理乐,等.复方苻蓉益智胶囊联合奥拉西坦治疗轻中度血管性痴呆的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(8):1594-1598.
- [15] 苏芮,韩振蕴,范吉平.复方苻蓉益智胶囊对痴呆老龄大鼠海马 MARCKS mRNA 表达的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(4):620-622.
- [16] 洪亮,孙平,杨言府,等.复方苻蓉益智胶囊治疗肝肾亏虚兼痰瘀阻络型轻中度阿尔茨海默病的效果[J].中国医药导报,2023,20(8):87-90.
- [17] 张领军,张付方.复方苻蓉益智胶囊联合盐酸多奈哌齐对老年痴呆症病人认知功能、MMSE 与 CDT 的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(24):4227-4229.

[收稿日期:2023-05-11]

[责任编辑:桂根浩 英文编辑:张勇]