

· 中西医结合研究 ·

通窍活血汤对瘀血内阻型非痴呆型血管性认知障碍患者的影响研究

扫描二维码
查看更多

鹿俊磊, 安红伟, 潘波洋, 卢昌均, 顿玲露

作者单位: 545000广西壮族自治区柳州市中医医院 柳州市壮医医院神经内科

通信作者: 鹿俊磊, E-mail: lujunl1981@163.com

【摘要】 目的 探讨通窍活血汤对瘀血内阻型非痴呆型血管性认知障碍 (VCIND) 患者的影响。**方法** 选取2018年9月—2021年9月柳州市中医医院神经内科收治的90例瘀血内阻型VCIND患者, 采用随机数字表法将患者分配至对照组与观察组, 每组45例。对照组患者接受基础治疗, 观察组患者在对照组基础上接受通窍活血汤辨证施治, 均连续治疗12周。比较两组临床疗效, 治疗前后认知功能 [蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、简易智力状态检查 (MMSE) 量表评分]、颈部血管彩超检查指标 [颈部血管斑块数量、颈动脉内膜中膜厚度 (CIMT) 及颈总动脉、颈内动脉直径、收缩期峰值血流速度 (PSV)、舒张末期血流速度 (EDV)、时间平均峰值流速 (TAmx)、搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI)]、血清对氧磷酶1 (PON-1)、血清氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL), 治疗期间不良反应发生率。**结果** 研究过程中观察组脱落1例、对照组脱落3例, 最终观察组纳入44例、对照组纳入42例。观察组临床疗效优于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组MoCA、MMSE量表评分分别高于本组治疗前, 且观察组MoCA、MMSE量表评分高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 对照组颈内动脉PSV快于治疗前, 颈总动脉PI、RI小于治疗前 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组颈部血管斑块数量少于治疗前, CIMT及颈总动脉、颈内动脉PI、RI小于治疗前, 颈总动脉、颈内动脉PSV、EDV、TAmx快于治疗前 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组颈部血管斑块数量少于对照组, CIMT及颈总动脉、颈内动脉PI、RI小于对照组, 颈内动脉直径大于对照组, 颈内动脉PSV、TAmx及颈总动脉PSV、EDV、TAmx快于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组血清PON-1分别高于本组治疗前, ox-LDL分别低于本组治疗前, 且观察组血清PON-1高于对照组, ox-LDL低于对照组 ($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 通窍活血汤能够提高瘀血内阻型VCIND患者的临床疗效, 改善患者认知功能, 且安全性较高, 其机制可能与通过升高PON-1、降低ox-LDL而减轻颈部血管粥样硬化程度有关。

【关键词】 认知障碍; 血瘀; 通窍活血汤; 动脉粥样硬化; 氧化应激**【中图分类号】** R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.146**Effect of Tongqiao Huoxue Decoction on Patients with Vascular Cognitive Impairment No Dementia with Blood Stasis and Internal Resistance**

LU Junlei, AN Hongwei, PAN Boyang, LU Changjun, DUN Linglu

Department of Neurology, Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine/Liuzhou Zhuang Medical Hospital, Liuzhou 545000, China

Corresponding author: LU Junlei, E-mail: lujunl1981@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of Tongqiao Huoxue decoction on patients with vascular cognitive impairment no dementia (VCIND) with blood stasis and internal resistance. **Methods** A total of 90 patients with VCIND with blood stasis and internal resistance admitted to the Department of Neurology in Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from September 2018 to September 2021 were selected and divided into control group ($n=45$) and observation group ($n=45$) using random number table method. The patients in control group were given basic treatment, while the patients in observation group were treated with Tongqiao Huoxue decoction based on syndrome differentiation on the basis of control group. Both groups were continuously treated for 12 weeks. The clinical effect, the cognitive function [Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) Scale scores], cervical vascular color Doppler ultrasound examination indexes [number of cervical vascular plaques, carotid intima-media thickness (CIMT), and diameter, peak velocity of the systolic wave (PSV), end diastolic velocity (EDV), time average peak velocity (TAmx), pulsatility index (PI), resistance index (RI) of common carotid artery and internal carotid artery], and serum paraoxophosphorase-1 (PON-1) and oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)

before and after treatment, and the incidence of adverse reactions during the treatment were compared between the two groups.

Results During the research process, there was 1 case of dropout in the observation group and 3 cases of dropout in the control group. Finally, 44 cases were included in the observation group and 42 cases were included in the control group. The clinical efficacy of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MoCA and MMSE Scale scores in the two groups were higher than those before treatment, respectively, and the MoCA and MMSE Scale scores in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the PSV of internal carotid artery in the control group was faster than that before treatment, the PI and RI of the common carotid artery were smaller than those before treatment ($P < 0.05$); after treatment, the number of cervical vascular plaques in the observation group was less than that before treatment, the CIMT and PI and RI of the common carotid artery and internal carotid artery were smaller than those before treatment, the PSV, EDV, TAmx of the common carotid artery and internal carotid artery were faster than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the number of cervical vascular plaques in observation group was less than that in control group, the CIMT and PI and RI of the common carotid artery and internal carotid artery were smaller than those in control group, the diameter of the common carotid artery was greater than that in control group, PSV and TAmx of the common carotid artery and PSV, EDV and TAmx of internal carotid artery were faster than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum PON-1 in the two groups was higher than that before treatment, and the serum ox-LDL was lower than that before treatment, respectively, and the serum PON-1 in observation group was higher than that in control group, and the serum ox-LDL was lower than that in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion Tongqiao Huoxue decoction can improve the clinical effect of patients with VCIND with blood stasis and internal resistance, improve cognitive function, and with higher safety, its mechanism may related to it can reduce the degree of neck atherosclerosis through increasing PON-1 and reducing ox-LDL.

【Key words】 Cognition disorders; Blood stasis; Tong Qiao Huo Xue Tang; Atherosclerosis; Oxidative stress

数据统计显示, 2018年全球约5 000万例痴呆患者^[1], 且随着老龄化进程加剧, 预计2050年痴呆患者可达1.52亿人次^[2], 痴呆正在成为现代医疗模式转变及人类健康需求新形势下无法回避的公共卫生问题。血管性认知障碍是一种由急、慢性脑血管病变及其相关危险因素导致的以脑部低灌注为主要致病因素的认知障碍^[3]。非痴呆型血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment no dementia, VCIND) 是一种以记忆、认知障碍为主要表现的临床综合征^[4], 随着认知障碍的进展, 其最终导致患者失去独立生活的能力, 不仅造成患者生活质量低下, 占用大量的医疗卫生资源, 也会给家庭及社会带来沉重的负担。对于VCIND的早期干预可延迟甚至逆转痴呆的发生, 因此VCIND成为现阶段的研究热点^[5]。VCIND发病机制尚未明确, 一般认为其发病与脑血管病变、脑白质病变^[6]、颅内代谢异常^[7]、脑血管血流动力学变化^[8]等因素密切相关。而动脉粥样硬化是心脑血管病最常见的危险因素, 也是造成脑血管血流动力学改变的重要原因^[9]。因此, 减轻血管粥样硬化程度对改善认知障碍具有积极作用。

VCIND属于祖国医学中的“痴呆”范畴, 研究表明, 瘀血内阻证是本病最常见的临床分型^[10]。通窍活血汤最早记载于清代医家王清任的《医林改错》, 为瘀血内阻型脑血管病的代表方。本课题组前期研究表明, 通窍活血汤可降低血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 大鼠自噬蛋白LC3及Beclin-1表达水平^[11], 减轻海马长期增益效应 (long-term potentiation, LTP) 引起的损伤, 减少CA1区神经元凋亡及神经元丢失^[12], 激活环磷酸腺苷/蛋白激酶A (cyclic adenosine phosphate/protein kinase A, cAMP-PKA) 信号通路, 增加血清

cAMP、PKA含量^[13], 从而改善VD大鼠认知功能, 提高学习记忆能力。本研究旨在探讨通窍活血汤对瘀血内阻型VCIND患者的影响, 并探讨其作用机制。

1 对象与方法

1.1 诊断标准

(1) 西医诊断标准: 符合《中国血管性认知障碍诊疗指南规范 (2016年)》^[14]中VCIND的诊断标准: ①患者或监护人提供记忆力下降的主诉; ②明确导致认知损伤的原因为脑血管病, 影像学检查明确存在脑血管病变及脑血管病相关高危因素证据; ③蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 评分18~26分, 若受教育年限 ≤ 12 年, 则在原得分基础上增加1分。(2) 中医辨证标准: 符合《轻度认知损害临床研究指导原则 (草案)》^[15]中瘀血阻络型的诊断标准: 疼痛 (刺痛, 固定不移动), 唇甲紫暗, 面色晦暗, 眼睑青黑, 皮肤晦暗, 肢体麻木, 舌质紫暗, 舌面有瘀斑或瘀点, 舌下脉络瘀张青紫, 脉沉弦细, 脉沉弦迟, 脉涩或结代。

1.2 纳入与排除标准

(1) 纳入标准: ①同时符合西医诊断标准及中医辨证标准者; ②年龄50~70岁; ③患者自愿参与本研究并签署知情同意书。(2) 排除标准: ①存在颅内肿瘤、自身免疫性脑炎、合并遗传或小血管炎、药物导致的认知功能下降者; ②既往有严重精神障碍者; ③酗酒者, 药物成瘾者; ④伴有严重的心、肝、肾脏疾病及免疫系统疾病者; ⑤伴有严重视力、听力、语言障碍等而不能配合本研究者; ⑥现阶段正在接受或需接受会对本研究结果产生影响的其他治疗者。(3) 剔除标准: ①未依据本研究方案进行治疗; ②研究过程中发

生意外事件,使得治疗暂时无法继续;③研究者判定患者不能继续参加本研究。

1.3 研究对象

选取2018年9月—2021年9月柳州市中医医院神经内科收治的90例瘀血内阻型VCIND患者。将计算机产生的随机数字按顺序依次放入不透明的牛皮纸信封袋中,按照信封中随机数字的性质(即单数/双数)将患者分配至对照组与观察组,每组45例。本研究经柳州市中医医院伦理委员会审核通过(批号:2018JAN-KY-YN-003-01)。

1.4 治疗方法

对照组患者接受基础治疗:阿托伐他汀钙片(浙江新东港药业股份有限公司生产,国药准字H20133127)20 mg/次,1次/d,睡前服用。阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司生产,国药准字J20130078)100 mg/次,1次/d,口服;或硫酸氢氯吡格雷片(乐普药业股份有限公司生产,国药准字H20123116)75 mg/次,1次/d,口服。还接受针对其他基础疾病的常规对症治疗(即控制血压、血糖、血脂等)。

观察组患者在对照组基础上接受通窍活血汤辨证施治:方药组成为川芎、桃仁、赤芍各6 g,红花、桃仁(研泥)、鲜姜(切碎)各9 g,麝香0.15 g,老葱3根(切碎),大枣7枚(去核),除麝香外,上述各药物使用250 ml黄酒进行煎煮,煎至150 ml后去渣,加入麝香再次煮沸即可,睡前温服。兼气虚者加党参、黄芪;阴虚者加生地、知母;肝阳上亢者加石决明、龙骨、牡蛎;风盛者加蜈蚣、僵蚕等。根据患者病情每周辨证处方。

两组患者均连续治疗12周。本研究过程中两组患者均未接受抗痴呆治疗,未服用其他具有调节神经递质作用的西药及益智作用的中药。

1.5 观察指标

1.5.1 一般资料

记录患者的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、冠心病史、糖尿病史。

1.5.2 临床疗效

参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[16],根据患者治疗前后中医证候积分计算疗效指数并评价临床疗效,疗效指数=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%。临床治愈:患者临床症状和体征消失或基本消失,疗效指数≥95%;显效:患者临床症状和体征明显改善,疗效指数为70%~94%;有效:患者临床症状和体征好转,疗效指数为30%~69%;无效:患者临床症状和体征均无明显改变,疗效指数<30%。

1.5.3 认知功能

治疗前后采用MoCA^[17]及简易智力状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)量表^[17]评定患者认知功能。MoCA包括命名能力、视空间和执行功能、注意力、抽象能力、语言能力、延迟回忆和定向力7个维度(共12个问题),总分为各维度评分之和,分值越高表示患者认知功能越好;MMSE包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆力及语言能力5个维度,共30分,分值越高表示患者认知功能

越好。

1.5.4 颈部血管彩超检查指标

治疗前后采用彩色多普勒超声仪〔大为医疗(江苏)有限公司, DW-T8〕进行颈部血管彩超检查,观察指标包括颈部血管(两侧颈总动脉、颈内动脉和分叉)斑块数量、颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)及颈总动脉、颈内动脉直径、收缩期峰值血流速度(peak velocity of the systolic wave, PSV)、舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV)、时间平均峰值流速(time average peak velocity, TAmx)、搏动指数(pulsatility index, PI)、阻力指数(resistance index, RI)。PI=(PSV-EDV)/TAmx, RI=(PSV-EDV)/PSV。

1.5.5 血清指标

治疗前后抽取患者晨起空腹静脉血5 ml,室温放置2 h,1 000×g离心20 min,取上清液,采用酶联免疫吸附试验测定血清对氧磷酶1(paraoxophosphorase-1, PON-1)、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL),试剂盒由上海信裕生物科技有限公司提供,所有操作步骤根据试剂盒说明书及仪器使用说明进行。

1.5.6 不良反应

记录患者治疗期间出现的不良反应,包括胃肠道反应和痛风。

1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组t检验,同组治疗前后比较采用配对t检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究过程中观察组1例患者由于自行服用盐酸多奈哌齐片而脱落;对照组1例患者由于车祸伤手术需停用抗血小板药物而脱落,1例患者由于外出探亲疫情隔离而脱落,1例患者因失联而脱落。最终观察组纳入44例,对照组纳入42例。两组性别、年龄、BMI及有吸烟史、饮酒史、高血压史、冠心病史、糖尿病史者占比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 临床疗效

观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z=2.401, P < 0.01$),见表2。

2.3 认知功能

治疗前,两组MoCA、MMSE量表评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组MoCA、MMSE量表评分分别高于本组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组MoCA、MMSE量表评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 颈部血管彩超检查指标

治疗前,两组颈部血管斑块数量、CIMT及颈总动脉、颈内动脉直径、PSV、EDV、TAmx、PI、RI及治疗后颈总动脉

表1 两组一般资料比较
Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]	高血压史 [n (%)]	冠心病史 [n (%)]	糖尿病史 [n (%)]
对照组	42	24/18	60.9 ± 6.1	23.6 ± 3.1	16 (38.1)	11 (26.2)	15 (35.7)	12 (28.6)	11 (26.2)
观察组	44	28/16	62.3 ± 5.5	23.2 ± 2.8	12 (27.3)	14 (31.8)	17 (38.6)	10 (22.7)	12 (27.3)
χ^2 (t) 值		0.379	1.119 ^a	0.628 ^a	1.146	0.330	0.079	0.386	0.013
P值		0.538	0.266	0.531	0.284	0.566	0.779	0.535	0.910

注：^a表示t值。

表2 两组临床疗效 [n (%)]
Table 2 Clinical effect of the two groups

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效
对照组	42	6 (14.3)	14 (33.3)	8 (19.1)	14 (33.3)
观察组	44	10 (22.7)	21 (47.7)	9 (20.5)	4 (9.1)

表3 两组治疗前后MoCA、MMSE量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 3 Comparison of MoCA and MMSE Scale scores between the two groups before and after treatment

组别	例数	MoCA评分		MMSE量表评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	19.31 ± 3.04	23.17 ± 2.49 ^a	22.47 ± 2.04	24.33 ± 2.50 ^a
观察组	44	19.56 ± 2.88	24.62 ± 2.32 ^a	22.30 ± 1.87	25.73 ± 2.02 ^a
t值		0.392	2.795	0.403	2.863
P值		0.696	0.006	0.688	0.005

注：MoCA=蒙特利尔认知评估量表，MMSE=简易智力状态检查；^a表示与本组治疗前比较， $P < 0.05$ 。

直径、颈内动脉EDV比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，对照组颈内动脉PSV快于治疗前，颈总动脉PI、RI小于治疗前，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，观察组颈部血管斑块数量少于治疗前，CIMT及颈总动脉、颈内动脉PI、RI小于治疗前，颈总动脉、颈内动脉PSV、EDV、TAmax快于治疗前，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，观察组颈部血管斑块数量少于对照组，CIMT及颈总动脉、颈内动脉PI、RI小于对照组，颈内动脉直径大于对照组，颈内动脉PSV、TAmax及颈总动脉PSV、EDV、TAmax快于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表4。

2.5 血清PON-1、ox-LDL

治疗前，两组血清PON-1、ox-LDL比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，两组血清PON-1分别高于本组治疗前，ox-LDL分别低于本组治疗前，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，观察组血清PON-1高于对照组，ox-LDL低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表5。

2.6 不良反应

对照组中1例患者服用阿司匹林肠溶片后诱发痛风，改用硫酸氢氯吡格雷片并接受碳酸氢钠治疗后其酸碱代谢恢复正常；观察组中有2例患者发生胃肠道反应，接受抑酸护胃治疗后症状好转。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义 [2.4% (1/42) 比 4.5% (2/44)， $\chi^2 = 0.002$, $P = 0.967$]。

3 讨论

VCIND属于祖国医学“健忘”“善忘”范畴，本病为本虚标实之症，本虚主要由于肝、肾、心、脾等脏腑精气虚衰所致，而标实则多责之于瘀血、痰浊、邪毒等因素，其中“瘀血”贯穿本病发展过程^[18]。《伤寒论》云：“其人善忘者，必有蓄血，所以然者，本有久瘀血。”其认为本病与瘀血关系密切。《医林改错》中亦有“凡有瘀血也，令人善忘”的记载，而《黄帝内经》不仅记载了“血在上喜忘”，同时强调“腹中瘀血，令人善忘”，认为不仅头部，其他部位的瘀血也可随气血运行至头部而导致善忘。因此，本病病机为五脏精气虚衰，气机失畅而瘀血内生，内阻脑络致脑络不通，五脏精气不能上荣，清窍失养，脑髓失其所司，则发本病。治疗应以活血化瘀通络为法。

通窍活血汤出自《医林改错》，为主治头面诸窍的活血化瘀代表方，被誉为表里通经第一方^[19]。按照原方出处记载，通窍活血汤一般用于治疗伤寒及瘟病后头发脱落、眼痛白珠红（暴发火眼）、糟鼻、耳聋、白癫风、紫癫风、牙疳等^[20-21]，并未见其治疗中风、健忘、痴呆等病的记载。随着时间的推移，疾病谱更新及辨证论治思想的发展，临床选方用药逐渐摒弃专病专方的模式，更多医者辨证地使用通窍活血汤调治瘀血阻络类病症。近年来越来越多研究表明，通窍活血汤在调治各种原因如老年VD^[22]、脑小血管病^[23]、高血压脑出血^[24]、阿尔茨海默病^[25]、颅脑外伤^[26]等因素导致的认知功能下降方面具有其他方药不可替代的疗效。通窍活血汤由川芎、桃仁、赤芍、红花、鲜姜、麝香、老葱、大枣、黄酒等组成，方中桃仁、红花为对药，两药互相配伍善于活血散瘀通经；川芎专于活血行气；赤芍可清热凉血散瘀；麝香开窍醒神、活血通络，配合鲜姜、红枣、老葱、黄酒更能通络开窍，通达气运血行之道路，全方共奏活血化瘀、开窍通络之效。本研究结果显示，观察组临床疗效优于对照组，治疗后MoCA、MMSE量表评分高于对照组，分析原因，颈总动脉为颅内供血的主要血管之一，其重要分支颈内动脉负责大脑半球的前2/3及部分间脑的血流供应^[27]，当颈总动脉发生粥样硬化时，血管狭窄造成颅内长期低灌注而影响认知功能^[28]。越来越多的研究表明，VCIND的发生与颈总动脉及其分支粥样硬化密切相关^[29-30]，如动脉粥样硬化后血管内皮损伤、血流动力学变化、氧化应激、炎症反应等均参与了VCIND的发生及发展^[8]。通窍活血汤具有活血化瘀的功效，可除瘀血、生新血，患者脑脉得养、醒脑开窍，临床症

表4 两组治疗前后颈部血管彩超检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of cervical vascular color Doppler ultrasound examination indexes between the two groups before and after treatment

组别	例数	颈部血管斑块数量 (个)		CIMT (mm)		颈总动脉直径 (mm)		颈内动脉直径 (mm)		颈总动脉PSV (m/s)		颈内动脉PSV (m/s)		颈总动脉EDV (m/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	2.78 ± 1.53	2.68 ± 1.47	1.38 ± 0.17	1.37 ± 0.14	6.21 ± 0.71	6.19 ± 0.66	5.25 ± 0.42	5.19 ± 0.20	0.82 ± 0.23	0.85 ± 0.14	0.55 ± 0.14	0.60 ± 0.11 ^a	0.35 ± 0.10	0.36 ± 0.12
观察组	44	2.62 ± 1.44	2.05 ± 1.20 ^a	1.36 ± 0.15	1.30 ± 0.12 ^a	6.18 ± 0.63	6.21 ± 0.52	5.27 ± 0.46	5.31 ± 0.32	0.84 ± 0.26	0.96 ± 0.18 ^a	0.56 ± 0.11	0.66 ± 0.14 ^a	0.36 ± 0.12	0.43 ± 0.11 ^a
t值		0.500	2.182	0.579	2.493	0.207	0.156	0.210	2.074	0.377	3.153	0.369	2.203	0.419	2.822
P值		0.619	0.032	0.564	0.015	0.836	0.876	0.834	0.041	0.707	0.002	0.713	0.030	0.676	0.006

组别	颈内动脉EDV (m/s)		颈总动脉TAm _{ax} (m/s)		颈内动脉TAm _{ax} (m/s)		颈总动脉PI		颈内动脉PI		颈总动脉RI		颈内动脉RI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.22 ± 0.07	0.24 ± 0.06	0.41 ± 0.09	0.45 ± 0.10	0.31 ± 0.07	0.32 ± 0.05	1.14 ± 0.08	1.09 ± 0.13 ^a	1.17 ± 0.08	1.14 ± 0.06	0.58 ± 0.08	0.57 ± 0.05 ^a	0.61 ± 0.08	0.58 ± 0.07
观察组	0.23 ± 0.09	0.27 ± 0.08 ^a	0.43 ± 0.11	0.53 ± 0.09 ^a	0.31 ± 0.06	0.34 ± 0.04 ^a	1.12 ± 0.13	1.02 ± 0.09 ^a	1.15 ± 0.07	1.08 ± 0.05 ^a	0.57 ± 0.05	0.53 ± 0.08 ^a	0.63 ± 0.05	0.50 ± 0.06 ^a
t值	0.573	1.960	0.920	3.903	<0.001	2.053	0.854	2.915	1.235	79.070	0.699	2.765	1.397	5.699
P值	0.568	0.053	0.360	<0.001	1.000	0.043	0.395	0.005	0.220	<0.001	0.487	0.007	0.166	<0.001

注: CIMT=颈动脉内膜中膜厚度, PSV=收缩期峰值血流速度, EDV=舒张末期血流速度, TAm_{ax}=时间平均峰值流速, PI=搏动指数, RI=阻力指数; ^a表示与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表5 两组治疗前后血清PON-1、ox-LDL比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum PON-1 and ox-LDL between the two groups before and after treatment

组别	例数	PON-1 (kU/L)		ox-LDL (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	148 ± 21	161 ± 17 ^a	211 ± 18	178 ± 17 ^a
观察组	44	146 ± 22	187 ± 18 ^a	209 ± 18	152 ± 16 ^a
t值		0.486	6.832	0.711	7.305
P值		0.628	<0.001	0.479	<0.001

注: PON-1=对氧磷酶1, ox-LDL=氧化型低密度脂蛋白; ^a表示与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

状得到缓解, 认知障碍情况得到改善, 且通窍活血汤可促进神经元的修复, 抑制血管因子的生成, 促进血管内皮生长因子的生成, 从而减轻患者临床症状及认知障碍程度^[31]。

颈部血管彩超是评估颈动脉壁病变的重要手段之一, 其对于动脉粥样硬化具有较高的诊断灵敏度, 能够实时、安全无创地反映颈动脉内膜中膜病变^[32]、斑块性质与部位、血管狭窄或闭塞等情况^[33]。同时, 颈部血管彩超兼具经济成本较低、成像快速、操作简便、可重复性好等优势, 在临床使用中备受青睐^[34]。斑块数量、CIMT及颈总动脉、颈内动脉直径、PSV、EDV、TAm_{ax}、PI、RI等指标与颈动脉粥样硬化程度密切相关。颈部斑块形成是动脉粥样硬化的直接表现, 其数量越多提示动脉粥样硬化程度越严重^[35]。CIMT是血管性认知障碍的独立预测因子, 也是反映动脉粥样硬化的重要指标之一^[36], CIMT增加造成颈动脉血管弹性下降、阻力升高, 导致脑部血流量降低、脑血管储备能力下降^[37-38]。颈总动脉和颈内动脉直径反映了动脉狭窄程度, 是评价动脉粥样硬化的重要指标。当颈部血管硬化或狭窄时常影响血流速度并导致PSV变慢。EDV主要反映血液在血管中的回流速度, 其与血管硬化密切相关^[39]。PI的增高与TAm_{ax}的增快通常提示血管阻力升高, 存在动脉粥样硬化^[40]。本研究结果显示, 治疗后, 观察组颈部血管斑块数量少于对照组, IMT及颈

总动脉、颈内动脉PI、RI小于对照组, 颈内动脉直径大于对照组, 颈内动脉PSV、TAm_{ax}及颈总动脉PSV、EDV、TAm_{ax}快于对照组, 提示通窍活血汤可明显减轻瘀血内阻型VCIND患者颈部血管粥样硬化程度。现代药理学研究表明, 川芎含有挥发油和生物碱等活性成分, 其中主要成分川芎嗪具有改善血流动力学、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌异常增殖、抑制血小板聚集、降血脂及抗动脉粥样硬化等作用^[41]。桃仁富含油脂和维生素E, 具有抗炎和抗氧化作用, 能够保护细胞膜, 减轻氧化应激损伤, 同时其成分有助于清除血管壁上的脂质沉积, 减缓动脉粥样硬化的发展^[42]。赤芍与红花均具有活血化瘀和抗炎作用, 能通过改善冠状动脉血流量而降低血液黏稠度及减轻炎症反应, 其在对抗动脉粥样硬化的形成和发展中起关键作用。特别是红花中的胡萝卜素和多糖类物质能够有效抑制低密度脂蛋白胆固醇的氧化, 从而减少动脉粥样硬化及斑块的形成^[43-44]。鲜姜中的姜辣素具有促进血液循环和降低血压的作用, 有助于减缓动脉粥样硬化的进展^[45]。麝香具有开窍醒神、活血化瘀的作用, 能够提升血流速度, 降低血管阻塞风险^[46]。老葱含有挥发油和硫化物, 具有抗炎和抗氧化作用。大枣中的维生素C和膳食纤维具有增强血管弹性和改善血液循环的作用。黄酒中的酒精和其他成分可促进血液循环和减少血液黏稠度, 对动脉粥样硬化也有一定抑制作用^[47]。因此, 通窍活血汤中各成分协同通过改善血流动力学、降低血脂和血压、减轻炎症和氧化应激以及保护血管内皮等机制而发挥抗动脉粥样硬化的功效。

PON-1是氧化应激中的关键性酯酶, 具有酯酶活性和过氧化物酶活性^[48], 由肝脏生成后释放入血, 在血液通过疏水性的N端与高密度脂蛋白的载脂蛋白A1紧密结合并固定在高密度脂蛋白颗粒上^[49], 其抗动脉粥样硬化的作用与VCIND患者认知功能的改善密切相关; 而ox-LDL作为LDL的常见脂质氧化产物之一, 其分泌及合成对于加速动脉粥样硬化进程起到重要作用^[50], ox-LDL可通过调节血管内皮黏附因子及趋化因子的分泌而对血管内皮功能及机体抗凝机制产

生影响,其异常表达能够抑制血管内皮细胞释放及合成一氧化氮,导致血管顺应性及管壁弹性降低。同时ox-LDL可与血小板表面黏附的多种脂质蛋白结合,并诱导结合产物黏附与聚集于血管内壁而形成斑块,斑块不断沉积,动脉壁不断增厚和变硬,导致动脉粥样硬化,进而影响患者认知功能^[51]。PON-1、ox-LDL均通过氧化应激参与动脉粥样硬化的进程。本研究结果显示,治疗后,观察组血清PON-1高于对照组,ox-LDL低于对照组。同时,本研究患者未发生严重不良反应,提示通窍活血汤安全性较高。

4 结论

综上所述,通窍活血汤能够提高瘀血内阻型VCIND患者的临床疗效,改善患者认知功能,且安全性较高,其机制可能与通过升高PON-1、降低ox-LDL而减轻颈部血管粥样硬化程度有关。但本研究纳入样本量较少,且为单中心研究,后续将扩大样本量并开展多中心研究,结合基础研究,继续分析通窍活血汤治疗瘀血内阻型VCIND的机制。

作者贡献:鹿俊磊进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;安红伟进行资料收集、整理;鹿俊磊、潘波洋、顿玲露进行论文撰写与修订;卢昌均进行统计学处理。

本文无利益冲突。

©The author(s) 2024. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] World Alzheimer Report 2018.The state of the art of dementia research: new frontiers [EB/OL]. (2018-09-21) [2024-02-10]. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2018/>.
- [2] LU Y, ZHU Y D, MA Y J, et al.Association of subclinical atherosclerosis and cognitive decline: a community-based cross-sectional study [J]. BMJ Open, 2022, 12 (5): e059024.DOI: 10.1136/bmjopen-2021-059024.
- [3] 秦琪,唐毅,曲怡达,等.利用弥散张量成像技术观察小血管病所致非痴呆型血管性认知障碍患者白质结构损害与认知下降的关系[J].首都医科大学学报,2021,42(3):373-384.DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.03.006.
- [4] BATTLE D E.Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM) [J].Codas, 2013, 25 (2): 191-192.DOI: 10.1590/s2317-17822013000200017.
- [5] 沈晓燕.非痴呆型血管性认知障碍患者注意事件相关电位的临床研究[D].泸州:泸州医学院,2014.
- [6] 张娟,李见,陈文瑞,等.脑梗死急性期梗死部位及白质病变与认知功能关系的临床分析[J].中国卒中杂志,2013,8(6):459-463.DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2013.06.011.
- [7] 潘志明,郭绣琴,黄清善.非痴呆型血管性认知功能损害患者的多体素MRS研究[J].临床放射学杂志,2014,33(12):1836-1840.DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2014.12.013.
- [8] 孙庆娜.遗忘型轻度认知障碍与非痴呆型血管性认知障碍记忆损害特点和脑血流动力学改变[D].天津:天津医科大学,2016.
- [9] 王颖,赵倩,谢依热·哈木拉提,等.基于中国动脉粥样硬化性心血管疾病风险预测模型的新疆两个城市社区队列心脑血管疾病风险预测研究[J].中国循环杂志,2023,38(6):675-680.
- [10] 张雅萍.轻度认知障碍中医基本证候流行病学调查[D].济南:山东中医药大学,2006.
- [11] 吴玉芬,周哲屹,顿玲露,等.通窍活血汤对血管性痴呆大鼠海马CA1区自噬相关蛋白LC3及Beclin-1的影响[J].辽宁中医杂志,2019,46(7):1547-1550.DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.07.059.
- [12] 韦冰心,卢昌均,刘国成,等.通窍活血汤对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马突触可塑性影响[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(7):28-31.DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.07.008.
- [13] 吴玉芬,卢昌均,顿玲露,等.通窍活血汤对血管性痴呆大鼠cAMP和PKA表达的调控作用[J].康复学报,2016,26(3):40-42,49.DOI: 10.3724/SP.J.1329.2016.03040.
- [14] 王拥军.中国血管性认知障碍诊疗指导规范(2016年)[J].全科医学临床与教育,2016,14(5):484-487.DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.05.002.
- [15] 田金洲,时晶,张新卿,等.轻度认知损害临床研究指导原则(草案)[J].中西医结合学报,2008,6(1):9-14.
- [16] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [17] 朱风俊,贾东佩,蔡春娥.MMSE与MoCA评分在非痴呆型血管性认知障碍的应用[J].江苏医药,2014,40(12):1420-1422.DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2014.12.021.
- [18] 赵丽群,饶凯华,刘海顺.温胆汤加味治疗非痴呆型血管性认知功能障碍的体会[J].光明中医,2014,29(10):2176-2177.DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2014.10.089.
- [19] 熊卫红,张葆现.通窍活血汤加味治疗偏头痛36例[J].陕西中医,2008,29(11):1495-1496.DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2008.11.049.
- [20] 吴清儒.逐瘀临证新用刍议[C]//中国中医药学会建会20周年学术年会,1999.
- [21] 贾海忠.运用王清任学术思想诊治疑难病的体会[C]//全国中西医结合血瘀证及活血化瘀研究学术大会,2012.
- [22] 张印,邓媛,刘涛平.通窍活血汤联合丁苯酞对老年血管性痴呆患者神经功能及脑部血流动力学指标的影响[J].临床医学研究与实践,2022,7(25):125-128.DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202225035.
- [23] 张楠,贾云柱.通窍活血汤加味对老年脑小血管病性认知功能障碍患者同型半胱氨酸水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(22):2473-2476.DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.22.019.
- [24] 李鹏.通窍活血汤治疗高血压脑出血认知功能障碍的机制[J].中国民间疗法,2021,29(12):122-125.DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2021.1243.
- [25] 江泳秋,蔡超群.通窍活血汤联合加兰他敏对阿尔茨海默病患者脑干诱发电位及认知功能的影响[J].中国当代医药,2021,28(4):192-195.DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.04.055.
- [26] 李成忠,袁小强,王华,等.超早期颅骨修补结合通窍活血汤治疗对颅脑损伤术后颅骨缺损患者的影响[J].实用中西医结合临床,2020,20(11):58-59,61.DOI: 10.13638/

- j.issn.1671-4040.2020.11.027.
- [27] 赵宁侠, 任秦有, 郭瑞林, 等. 艾灸健康人百会穴对右侧大脑中、后动脉血流动力学影响的研究[J]. 针刺研究, 2004, 29(1): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0607.2004.01.013.
- [28] 肖夏娟. 颈动脉粥样硬化对缺血性脑血管病患者认知功能及注意网络功能的影响[D]. 泸州: 泸州医学院, 2010.
- [29] DEMPSEY R J, VEMUGANTI R, VARGHESE T, et al. A review of carotid atherosclerosis and vascular cognitive decline: a new understanding of the keys to symptomology[J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(2): 484-493; discussion 493-494. DOI: 10.1227/01.NEU.0000371730.11404.36.
- [30] 杨杰, 张建. 辛伐他汀治疗2型糖尿病并脂代谢紊乱及颈动脉斑块形成的疗效观察[J]. 泰山医学院学报, 2009, 30(7): 493-495. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2009.07.004.
- [31] 刘江华, 李胤, 姜磊, 等. 加减通窍活血汤对血管性痴呆大鼠认知功能及ET-1、VEGF血管新生因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 857-860. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.04.24.
- [32] 谢宏. 颈动脉超声检查对动脉粥样硬化的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(4): 539-540. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.04.044.
- [33] 王晓蕾. 颈动脉超声造影评估颈动脉粥样硬化斑块的临床效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(4): 71-72. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.04.034.
- [34] 解洪艳. 颈部血管彩超对颈部动脉血管病变患者的诊断价值[J]. 当代医学, 2016, 22(34): 81-82. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.34.057.
- [35] 刘春燕. 颈动脉内膜中层厚度、脑白质病变与认知功能障碍的相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(3): 207-209. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2016.03.006.
- [36] 赵倩茹, 朱晓婷, 刘立影, 等. 颈动脉超声与非痴呆性血管性认知障碍的临床分析[J]. 养生保健指南, 2019(11): 377. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6845.2019.11.363.
- [37] VINCIGUERRA L, LANZA G, PUGLISI V, et al. Transcranial Doppler ultrasound in vascular cognitive impairment-no dementia[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0216162. DOI: 10.1371/journal.pone.0216162.
- [38] 欧阳淑敏. 增强型体外反搏对非痴呆性血管性认知障碍患者头颈部动脉血流动力学的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
- [39] 闫灵娟, 阴玮玮, 金京兰, 等. 重度颈动脉狭窄患者颈动脉内膜剥脱术后认知功能、颈动脉血流速度的侧别差异及其相关性分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(3): 54-57. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.072.
- [40] 熊俭廉, 朱勇, 张陈. 彩色多普勒超声检测脑血管病患者颈动脉硬化特点及应用价值[J]. 中外医学研究, 2017, 15(20): 49-50. DOI: 10.14033/j.cnki.cfm.2017.20.022.
- [41] 王钰莹, 王川, 胡锐, 等. 基于网络药理学和体外实验探讨丹参-川芎药对治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 67-73. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20220324.001.
- [42] 董凤林. 通窍活血汤治疗血管性痴呆的疗效及对血脂与同型半胱氨酸的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(2): 309-311. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2020.02.030.
- [43] 武宏. 通窍活血汤加减治疗血管性痴呆40例[J]. 陕西中医, 2006, 27(11): 1337-1338. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2006.11.018.
- [44] 王太山. 通窍活血汤化裁联合奥拉西坦治疗瘀血阻窍证血管性痴呆的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(3): 316-317, 342. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.03.035.
- [45] 徐珺, 周洁. 通窍活血汤合星香散化裁联合“通督开窍”针法治疗痰瘀互结脑梗死后吞咽障碍患者的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(4): 64-68. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.011.
- [46] 芦晓宏. 通窍活血汤对缺血性脑血管病患者神经功能恢复、血液流变学的影响研究[J]. 四川中医, 2020, 38(3): 102-105.
- [47] 张国庆, 王德亮, 林媛媛, 等. 通窍活血汤化裁方对出血性中风恢复期瘀血阻络证患者神经功能的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(S1): 163. DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2016.s1.141.
- [48] 肖新宇, 肖雯, 楚艳娥, 等. PON-1通过上调HSPB1的表达减轻心肌氧化应激损伤的分子机制[J]. 实用休克杂志(中英文), 2019, 3(3): 150-154.
- [49] 张亮, 程纯. 对氧磷酶1与动脉粥样硬化相关性及其影响因素[J]. 临床荟萃, 2014, 29(7): 833-837. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2014.07.041.
- [50] 刘时喜, 黄浚. 补中益气汤合通窍活血汤治疗后循环缺血性眩晕的疗效及对TCD及血清ox-LDL、CML水平变化[J]. 中药材, 2020, 43(1): 224-228. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2020.01.044.
- [51] DI X H, TANG X L, DI X T. Montelukast inhibits oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) induced vascular endothelial attachment: an implication for the treatment of atherosclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(1): 58-62. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.125.

(收稿日期: 2024-02-12; 修回日期: 2024-05-16)

(本文编辑: 陈素芳)