

中图分类号: R969.4; R743 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)22-0107-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.22.024



养血清脑颗粒联合胞磷胆碱治疗非痴呆型老年脑小血管病 相关认知功能障碍临床观察*

李美杰, 马 艳, 时 伟, 郭书琴

(河北省保定市第二中心医院, 河北 保定 072750)

摘要:目的 探讨养血清脑颗粒联合胞磷胆碱治疗非痴呆型老年脑小血管病相关认知功能障碍(CSVCI)的临床疗效,以及对患者局部脑血流量(rCBF)和血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso-PGF $_{2\alpha}$)、Apelin-13水平的影响。方法 选取医院2020年1月至2023年1月收治的非痴呆型老年CSVCI患者112例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各56例。两组患者均予常规综合干预,口服胞磷胆碱钠片,观察组患者加用养血清脑颗粒。两组均持续治疗6个月。结果 观察组总有效率为73.21%,显著高于对照组的53.57%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者的简易智能精神状态检查量表评分、蒙特利尔认知评估量表评分、改良Barthel指数评分均显著升高,社会功能活动问卷评分均显著降低($P < 0.05$);额叶、顶叶、颞叶、枕叶的rCBF均显著加快($P < 0.05$);血清TGF- β_1 水平均显著升高($P < 0.05$),血清8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 、Apelin-13水平均显著降低($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(8.93%比5.36%, $P > 0.05$)。结论 养血清脑颗粒联合胞磷胆碱钠治疗非痴呆型老年CSVCI,可有效改善患者局部脑血流量,调节血清TGF- β_1 、8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 、Apelin-13水平。

关键词:胞磷胆碱钠;养血清脑颗粒;老年;脑小血管病;认知功能障碍;局部脑血流量

Clinical Observation of Yangxue Qingnao Granules Combined with Citicoline in the Treatment of Elderly Non - Dementia Vascular Cognitive Impairment Related to Cerebral Small Vessel Disease

LI Meijie, MA Yan, SHI Wei, GUO Shuqin

(Baoding Second Central Hospital, Baoding, Hebei, China 072750)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Yangxue qingnao granules combined with citicoline in the treatment of elderly patients with non - dementia vascular cognitive impairment related to cerebral small vessel disease (CSVCI), and to evaluate its effects on regional cerebral blood flow (rCBF) and serum levels of transforming growth factor - β_1 (TGF - β_1), 8 - iso - prostaglandin $F_{2\alpha}$ (8 - iso - PGF $_{2\alpha}$), and Apelin - 13. **Methods** A total of 112 elderly patients with no - dementia CSVCI admitted to the hospital from January 2020 to January 2023 were selected, and divided into the observation group and the control group by random number table method, with 56 cases in each group. The patients in both groups were treated with conventional comprehensive intervention and Citicoline Sodium Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were additionally treated with Yangxue Qingnao Granules. Both groups were treated continuously for six months. **Results** The total effective rate in the observation group was 73.21%, which was significantly higher than 53.57% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the scores of the mini - mental state examination, montreal cognitive assessment, and modified Barthel index in the observation group were significantly increased, while the score of the functional activities questionnaire was significantly decreased ($P < 0.05$). The rCBF in the frontal, parietal, temporal, and occipital lobes was significantly increased ($P < 0.05$). Serum TGF - β_1 level was significantly increased ($P < 0.05$), while serum levels of 8 - iso - PGF $_{2\alpha}$ and Apelin - 13 were significantly decreased ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (8.93% vs. 5.36%, $P > 0.05$). **Conclusion** Yangxue Qingnao Granules combined with citicoline sodium in the treatment of elderly patients with non - dementia CSVCI can effectively improve rCBF and regulate levels of serum TGF - β_1 , 8 - iso - PGF $_{2\alpha}$, and Apelin - 13.

Key words: citicoline sodium; Yangxue Qingnao Granules; elderly; cerebral small vessel disease; cognitive dysfunction; regional cerebral blood flow

脑小血管病(CSVD)是一组与年龄呈正相关、病因和机制各异、进展缓慢、患病率高的脑部血管疾病,为各种病因引起脑内小血管(包括微、小动脉和毛细血

管、小静脉等)病变所致。研究显示,CSVD在 ≥ 80 岁人群中患病率近100%,小动脉闭塞引起的CSVD约占我国缺血性脑卒中的30%^[1-2]。CSVD临床表现异质性较

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20191226]。

第一作者:李美杰,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为老年神经内科学,(电子信箱)limeij55@163.com。

大,早期症状隐匿,随着病变进展,可出现腔隙性卒中和认知功能障碍,甚至运动障碍、血管性痴呆(VD)、情绪障碍等。有研究表明,CSVD是血管性认知功能障碍(VCI)和老年性痴呆常见原因之一,CSVD相关认知功能障碍(CSVCI)可占VD病因的36%~67%^[3]。非痴呆型CSVCI是VD发展的早期及重要阶段,为防治痴呆的关键时期,目前药物治疗研究主要集中在VD,多选择西药,针对性较差且效果欠佳。胞磷胆碱为脑血管营养药,有降低脑血管阻力、促进脑物质代谢等作用,是有循证医学依据的抗VCI药物^[4]。养血清脑颗粒有活血通络、养血平肝、改善脑微循环、减轻脑损伤等功效,适用于血虚、血瘀引起的慢性脑缺血、轻度认知障碍等病症,近年来在VCI治疗中的应用逐渐增多^[5]。基于此,本研究中探讨了养血清脑颗粒联合胞磷胆碱钠治疗非痴呆型老年CSVCI的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

诊断标准^[6]:存在认知功能障碍,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分<26分[高中及以下(受教育年限≤12年)<27分],简易智能精神状态检查(MMSE)量表评分<27分;头颅磁共振(MRI)总负荷评分≥1分;排除其他引起认知功能障碍的疾病,包括脑白质特殊原因(脑部放射治疗、多发性硬化、结节病),严重精神疾病及癫痫,皮质/皮质下的非腔隙性梗死、脑出血,酒精及药物滥用,脑部病变(如额颞叶痴呆、肿瘤、外伤、阿尔茨海默病、帕金森病、梅毒、路易体痴呆、脑积水等),中毒和代谢异常等。

纳入标准:符合CSVCI诊断标准;年龄60~85岁;MMSE评分按文化程度分别考察,文盲、小学、中学、大学分别对应17~26分、21~26分、23~26分、24~26分。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理批件号[2019]039号),患者签署知情同意书。

排除标准:临床痴呆评定量表评分≥1分;存在心肺肝肾等脏器功能不全;存在恶性肿瘤、身体残疾或失语症;合并造血系统或免疫系统等严重原发性疾病;伴有其他急慢性感染;不能配合相关神经心理评估;影像学检查证实存在大血管病变;对本研究拟用药物(或其成分)过敏。

病例选择与分组:选取医院2020年1月至2023年1月收治的非痴呆型老年CSVCI患者112例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各56例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予常规综合干预,包括以认知功能训练为主的康复训练,合理体育锻炼,控制血糖、血压、血脂等血管性危险因素,以及抗血小板治疗;予胞磷胆碱钠片(福建省闽东力捷迅药业股份有限公司,国药准字H20100008,规格为每片0.2g)口服,每次1片,每日3次。观察组患者加用养血清脑颗粒(天士力医药集团股份有限公司,国药准字Z10960082,规格为每袋4g)冲服,每次1袋,每日3次。两组均持续治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效评定标准

量表评分:1)MMSE^[7]。从定向力、计算力和注意力、语言功能、记忆力、回忆力等5个方面评估认知功能,评分范围为0~30分,分值越高表明认知功能越好。2)MoCA^[8]。包括视空间/执行能力、注意力、抽象思维能力、定向力、命名能力、语言能力等8个认知领域,评分范围0~30分,分值越高表明认知功能越好。3)社会功能活动问卷(FAQ)^[9]。包括账目管理、购物、准备饭菜、关心时事、做简单事、工作能力、爱好、参与讨论、记得重要时间等10项社会技能,每项计0~3分,FAQ评分范围为0~30分,分值越高表明社会活动能力越差。4)改良 Barthel 指数(MBI)^[10]。包括上下楼梯、床椅转移、控制大小便、洗澡、进食、穿衣、行走等10项内容,MBI评分范围为0~100分,分值越高表明日常生活能力越强。5)局部脑血流量(rCBF)。选用脉冲式动脉自旋标记磁共振灌注成像技术量化评估患者治疗前后大脑双侧额叶、顶叶、颞叶、枕叶区域rCBF的变化,数值越大表明相应区域的脑血流灌注越多。

实验室指标:治疗前后采集患者空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心15 min,分离得上清液,采用酶标仪、以酶联免疫吸附法检测血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso-PGF $_{2\alpha}$)、Apelin-13水平。

疗效判定^[11]:显效,MMSE评分净增值≥4分;有效,MMSE评分净增值2~<4分;无效,MMSE评分净增值

表1 两组患者基线资料比较($n=56$)

Tab. 1 Comparison of the patients' baseline data between the two groups ($n=56$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X}\pm s$,岁)	个人史[例(%)]		基础疾病[例(%)]			MRI总负荷评 分($\bar{X}\pm s$,分)	文化程度[例(%)]			
			吸烟	饮酒	高血压	糖尿病	高脂血症		文盲	小学	中学	大学及以上
观察组	33/23	73.27 $\pm$ 7.80	11(19.64)	10(17.86)	35(62.50)	31(55.36)	23(41.07)	1.43 $\pm$ 0.41	11(19.64)	28(50.00)	10(17.86)	7(12.50)
对照组	35/21	73.96 $\pm$ 7.27	13(23.21)	8(14.29)	38(67.86)	28(50.00)	25(44.64)	1.50 $\pm$ 0.44	13(23.21)	30(53.57)	8(14.29)	5(8.93)
χ^2/t 值	0.150	0.484	0.212	0.265	0.354	0.322	0.146	0.871			0.791	
P 值	0.699	0.629	0.645	0.607	0.552	0.570	0.702	0.386			0.852	

值 < 2 分。总有效 = 显效 + 有效。

安全性: 记录治疗期间患者恶心、皮肤瘙痒、胃部不适、腹泻、口干等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 27.0 统计学软件分析。计数资料以例 (%) 表示, 行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 两组同期和组内治疗前后的两两比较分别选用独立样本与配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

3 讨论

CSVD (常称为“小卒中”) 症状虽轻, 但危害性较大, 会显著增加卒中复发、死亡及认知功能损害风险。

表 2 两组患者临床疗效比较 [例 (%), $n = 56$]

Tab. 2 Comparison of the clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 56$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	9(16.07)	32(57.14)	15(26.79)	41(73.21)
对照组	5(8.93)	25(44.64)	26(46.43)	30(53.57)
χ^2 值	4.655			
P 值	0.031			

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%), $n = 56$]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n = 56$]						
组别	恶心	皮肤瘙痒	胃部不适	腹泻	口干	合计
观察组	1(1.79)	1(1.79)	1(1.79)	1(1.79)	1(1.79)	5(8.93)
对照组	1(1.79)	0(0)	1(1.79)	0(0)	1(1.79)	3(5.36)
χ^2 值	0.538					
P 值	0.463					

表 5 两组患者量表评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 56$)

Tab. 5 Comparison of scale scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 56$)								
组别	MMSE 评分		MoCA 评分		FAQ 评分		MBI 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	23.28 $\pm$ 3.47	26.32 $\pm$ 3.16*	21.34 $\pm$ 2.15	24.17 $\pm$ 2.27*	8.74 $\pm$ 1.96	5.30 $\pm$ 1.47*	61.43 $\pm$ 8.71	70.90 $\pm$ 9.17*
对照组	23.45 $\pm$ 3.29	24.78 $\pm$ 3.37*	21.61 $\pm$ 2.26	23.09 $\pm$ 2.58*	8.52 $\pm$ 1.88	6.73 $\pm$ 1.69*	62.25 $\pm$ 9.09	66.14 $\pm$ 9.72*
t 值	0.266	2.494	0.648	2.352	0.606	4.778	1.082	2.666
P 值	0.791	0.014	0.518	0.020	0.546	< 0.001	0.282	0.009

表 6 两组患者局部脑血流量比较 ($\bar{X} \pm s$, mL / (100 g · min), $n = 56$)

Tab. 6 Comparison of rCBF between the two groups ($\bar{X} \pm s$, mL / (100 g · min), $n = 56$)								
组别	额叶		顶叶		颞叶		枕叶	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	36.72 $\pm$ 5.84	41.76 $\pm$ 6.57*	38.26 $\pm$ 6.30	44.78 $\pm$ 7.34*	37.50 $\pm$ 6.37	42.58 $\pm$ 6.82*	42.57 $\pm$ 6.83	48.96 $\pm$ 7.25*
对照组	36.47 $\pm$ 5.70	38.95 $\pm$ 7.03*	38.91 $\pm$ 6.17	41.76 $\pm$ 8.07*	37.09 $\pm$ 5.98	39.62 $\pm$ 6.94*	41.95 $\pm$ 6.46	44.63 $\pm$ 7.34*
t 值	0.229	2.185	0.552	2.072	0.351	2.276	0.493	3.141
P 值	0.819	0.031	0.582	0.041	0.726	0.025	0.623	0.002

非痴呆型老年 CSVCI 作为 VCI 的重要亚型, 具有发生率高、认知损害程度随疾病发展逐渐加重、临床表现同质性高的特点, 其认知减退模式以执行功能、信息处理速度和注意力受损为主, 对记忆影响较小。病因包括小动脉硬化、高龄和高血压等, 影像学可见脑白质病变、腔隙性梗死等表现^[12], 发病机制可能与炎症、血管内皮功能障碍、慢性脑缺血 / 低灌注等相关, 最终导致认知功能障碍。目前治疗以对症为主, 常用胞磷胆碱辅助改善脑代谢^[13], 但效果有限。

非痴呆型老年 CSVCI 可归为中医的“中风”“痴呆”等范畴, 病机为脑髓不足, 神机失用, 故本病治疗应以疏通血脉、养血安神为原则。养血清脑颗粒源于“四物汤”, 由当归、熟地黄、鸡血藤、夏枯草、延胡索等 11 味中药组方, 全方共奏补血滋润、活血化瘀、填精补髓、行气通络、平肝潜阳、通窍养神、健脑益智等功效。药理学研究表明, 养血清脑颗粒中含有山柰酚、槲皮素、 β -谷甾醇等成分, 可通过多靶点及多通路抑制炎症反应、保护血管内皮、营养神经、抗神经细胞凋亡, 从而改善脑血

表 4 两组患者血清 TGF- β_1 、8-iso-PGF_{2 α} 、Apelin-13 水平比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 56$)

Tab. 4 Comparison of the levels of serum TGF - β_1 , 8 - iso - PGF _{2α} , and Apelin - 13 between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 56$)						
组别	TGF - β_1 (pg/mL)		8 - iso - PGF _{2α} (pg/mL)		Apelin - 13 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	74.62 $\pm$ 13.41	89.36 $\pm$ 12.50'	573.66 $\pm$ 109.82	422.83 $\pm$ 82.04'	62.30 $\pm$ 10.09	46.95 $\pm$ 8.64'
对照组	76.58 $\pm$ 12.84	81.83 $\pm$ 13.79'	565.82 $\pm$ 113.60	513.57 $\pm$ 91.68'	59.54 $\pm$ 10.72	53.22 $\pm$ 9.61'
<i>t</i> 值	0.790	3.027	0.371	5.519	1.403	3.631
<i>P</i> 值	0.431	0.003	0.711	< 0.001	0.163	< 0.001

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表 5、表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 4 - 6).

流及认知功能^[14-15]。

有研究显示,养血清脑颗粒用于轻中度VCI患者,能明显促进视空间/执行能力、定向力及计算力的提升^[16]。本研究中观察组总有效率显著高于对照组,且治疗后MMSE、MoCA、FAQ等相关量表评分的改善效果均较对照组佳;同时两组药品不良反应发生率无显著差异。表明联合用药利于提高患者的临床疗效及认知功能、社会活动功能、日常生活能力。

CSVD引发的脑微循环障碍及脑血流减少在其相关认知功能障碍的发生中起关键作用。脑小血管具有物质交换、大脑深部供血及维持脑内微环境稳定等重要功能。CSVD可导致血管结构改变和脑血管灌注不足,进而引发炎症、脑白质微结构破坏,最终损伤脑功能。脑白质血液供应相对薄弱,更易因缺血受损。相关研究证实,CSVD患者脑血流量减少与白质损伤及认知功能障碍密切相关^[17]。本研究中,观察组患者治疗后的额叶、顶叶、颞叶、枕叶的rCBF显著高于对照组;提示联合用药能更有效地改善患者的脑血流状态。其原因可能为养血清脑颗粒中当归、川芎等重要成分有助于松弛动脉平滑肌,降低血液黏稠度及脑血管阻力,抑制血小板聚集,进而促进患者脑血流量增加及脑循环改善,保护神经元免受缺血性损害。

炎症反应在本病的发生发展中起关键作用。TGF- β_1 作为抗炎因子,能通过多途径抑制炎症、保护神经^[18]。8-iso-PGF_{2 α} 属脂质过氧化物,其水平升高会加剧血脑屏障破坏与神经血管单元功能障碍,引起认知功能障碍^[19]。Apelin-13是血管活性肽,具有神经保护作用^[20]。本研究中,观察组患者治疗后的血清TGF- β_1 水平显著高于对照组,而血清8-iso-PGF_{2 α} 、Apelin-13水平显著低于对照组;提示联合用药更利于抑制患者体内炎症及氧化应激反应。

综上所述,养血清脑颗粒联合胞磷胆碱治疗非痴呆型老年CSVD,可有效改善患者rCBF,调节血清TGF- β_1 、8-iso-PGF_{2 α} 、Apelin-13水平。

参考文献

- [1] CANNISTRARO RJ, BADI M, EIDELMAN BH, et al. CNS small vessel disease: a clinical review [J]. Neurology, 2019, 92(24):1146-1156.
- [2] WU SM, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4):394-405.
- [3] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会,《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7):716-726.
- [4] 王亚妮,李维婷,袁成代,等. 丁苯酞联合胞磷胆碱钠片治疗非痴呆性血管性认知障碍临床疗效及与同型半胱氨酸、甲状腺激素水平相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(10):

1285-1289.

- [5] 许玉红. 养血清脑颗粒联合艾地苯醌治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(10):2019-2022.
- [6] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(4):345-354.
- [7] 王艳华,贾海玲,毕皓,等. 河北省老年人认知功能与睡眠质量关联分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(2):96-100.
- [8] 刘茅茅,贾伟丽,刘琪,等. 简明精神状态量表和蒙特利尔认知评估量表对脑白质疏松症伴轻度认知功能障碍的筛查效果评价[J]. 中国医刊, 2019, 54(3):259-262.
- [9] CULHANE JE, TEYLAN M, GAUTHREAU K, et al. Longitudinal changes in FAQ scores by informant relationship[J]. Alzheimer's Dement, 2020, 16(Suppl 6):e036987.
- [10] 陈新华. CT灌注成像对颞浅动脉-大脑中动脉搭桥术后脑血流的评估及与卡氏功能状态评分改良Rankin量表改良Barthel指数的相关性[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(3):184-187.
- [11] 张 珊. 通窍活血汤化裁治疗脑小血管病认知功能障碍(瘀血阻络型)的临床疗效观察[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2023.
- [12] INOUE Y, SHUE F, BU G, et al. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease [J]. Mol Neurodegener, 2023, 18(1):46.
- [13] 张威威,尹博文,陈 钊,等. 胞磷胆碱联合丁苯酞软胶囊治疗脑梗死后血管性痴呆的效果及对心理状态的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(1):39-43.
- [14] 赵永艳,刘莹莹,吴胜英. 养血清脑颗粒治疗血管性痴呆大鼠的实验研究[J]. 安徽医药, 2022, 26(6):1102-1106.
- [15] 叶海森,陈 曦,李韧娇,等. 养血清脑颗粒对认知功能障碍大鼠学习、记忆及GAP-43、PSD-95表达的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(7):1021-1024.
- [16] 伍绍强,犹雪萍,陈 莉. 阿托伐他汀联合胞磷胆碱对脑小血管病合并轻度认知功能障碍患者血脂水平的影响[J]. 中国药业, 2021, 30(5):48-51.
- [17] 赵 静,常文龙,宋伟丽,等. 脑小血管病患者认知功能障碍与脑白质完整性及脑血流灌注的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(9):433-436.
- [18] 石伟纲,薛文俊,杜迎春. 非痴呆型脑小血管病患者血清Hcy、TGF- β_1 及BDNF表达与认知功能障碍的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(13):1155-1159.
- [19] 王道合,施媛媛,安得英,等. 脑小血管病认知障碍与外周血8-iso-PGF_{2 α} 、P选择素水平的相关性分析[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(1):79-84.
- [20] 刘莎莎,范 真. TH及Apelin在脑小血管病致认知功能障碍患者血清中的变化及意义[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(3):274-278.

(收稿日期:2024-05-11;修回日期:2025-03-27)