复方天麻蜜环糖肽片对慢性脑供血不足患者血浆一氧化氮和内皮素、脑血流动力学及认知功能的影响

康平，朱海清，邓宝国，陈泉坤

（韶关市第一人民医院神经科，广东韶关 512000）

慢性脑供血不足（chronic cerebral circulation insufficiency，CCCI）是较常见的缺血性脑血管病之一，为中老年人的常见病、多发病。据统计，老年期及老年前期人群中有 2/3 的人患有此病。发病时，除了部分病例发现眼底动脉硬化外，一般无神经系统局灶性体征和脑影像学异常，临床上往往关注患者反复发作的头昏、头晕、头重等主观症状而误诊，且易发展为老年痴呆或脑梗死，严重威胁到老年人的身心健康。复方天麻蜜环糖肽片（商品名：瑙珍，山西康欣药业有限公司，批号 06-060512)为天麻蜜环菌提取物及黄芪当归提取物组成的复方制剂，具有降低脑、冠脉及外周血管阻力，增加血流量，改善血液循环等功效。本实验旨在通过复方天麻蜜环糖肽片对 CCCI 患者的治疗，进行认知功能的评定、血浆 NO 和 ET 及脑血流量的检测，探讨该药对 CCCI 患者认知功能的影响及其可能的作用机制。

1 临床资料与方法

1.1 研究对象

收集 2006 年 9 月- 2008 年 3 月本科住院及门诊确诊为 CCCI 患者 70 例，采用随机双盲法，按随机数字表将患者分为治疗组 38 名和对照组 32 名。其中治疗组男 20 例，女 18 例，年龄 60～80 岁，平均（65.2±4.3）岁；对照组男 18 例，女 14 例，年龄 60～78 岁，平均（64.8±3.5）岁。2 组患者年龄、性别、病情等资料经统计学分析，差异无显著性（P>0.05），具有可比性。

1.2 纳入标准

符合近藤提出的 CCCI 诊断标准[1]：

（1）头晕、头痛、头重等自觉症状；

（2）有支持脑动脉硬化的症状和体征，如伴有高血压病、眼底动脉硬化改变、或可闻及脑灌注动脉的血管杂音；

（3）没有大脑的局灶损害体征；

（4）CT/MRI 无血管性器质性脑改变；

（5）排除其他疾病导致的上述自觉症状；

（6）原则上年龄 60 岁以上；

（7）脑循环检查确认脑血流（CBF）低下；

（8）DSA 或 TCD 提示脑灌注动脉有闭塞或狭窄改变。

1.3 排除标准

（1）其他脑部疾病；

（2）其他疾病引起的头痛；

（3）有急性或难以控制的疾病，严重心、肝、肾功能异常；

（4）诊断为精神障碍；

（5）低血压患者；

（6）过敏体质和有药物过敏史。

1.4 治疗方法

对照组为常规治疗，阿司匹灵肠溶片（100 mg，qd）加尼莫地平片（40 mg，tid）；治疗组在常规治疗的基础上加服复方天麻蜜环糖肽片（1g，tid）。1 个月为一疗程。

1.5 测定指标

服药前后分别对 2 组患者血浆 NO 和 ET 进行检测，TCD（经颅多谱勒）检测大脑中动脉脑血流多谱勒信号，简易智能状况量表（minimental state examination，MMSE）进行认知功能评定。

1.5.1 认知功能评定

对所有研究对象均进行 MMSE 测定。MMSE 测定内容包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力等 5 方面。

1.5.2 多普勒经颅多谱勒超声诊断

多普勒于入院当天对患者病侧颞窗或眶窗进行大脑中动脉探测平均深度（53±3）mm，取该血管最快血流速度值，包括平均血流速度（Vm），搏动指数（PI）和阻力指数（RI），并进行统计分析。

1.5.3 血浆 NO 和 ET 测定

分别于治疗前后取血，放置特定温度的冰箱保存，收集全部病例血标本后应用放射免疫法测定。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 12.0 统计软件对数据进行 t 检验。

2 结 果

2.1 治疗前后 2 组患者认识功能评定比较见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后认知功能量表评分 MMSE 结果（$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 MIMSE result of cognitive function of the twogroups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	38	28.0±0.9	29.8±1.7[a]
对照组	32	27.3±2.3	26.8±2.1[ab]

注：同一组治疗前后相比，[a]P< 0.05；治疗组与对照组相比，[b]P<0.01

简易精神状态检查表（MMSE）是最具影响的标准化智力状态检查工具之一，简单易行，标准化程度高，重复性好，多用于老年痴呆的智能评定，MMSE 得分低反映认知功能下降。由表 1 可知，2 组患者治疗前无差异；治疗后 2 组之间以及治疗组治疗前后认知功能量表评定成绩的比较差异均具有极显著性（P<0.01），提示治疗组 CCCI 患者的认知功能经治疗后得到明显改善。

2.2 治疗前后 2 组患者血浆 NO 和 ET 的变化

服用药物后，治疗组血浆 NO 和 ET 浓度较治疗前有明显的变化，NO 含量明显增高，ET 水平明显下降（P< 0.05）；且血浆 ET 水平与对照组相比差异有显著性（P< 0.05）。见表 2。

表 2 治疗前后 2 组患者血浆 NO 和 ET 的变化（$\bar{x}\pm s$）

Tab 2 Change of plasma NO and ET of the two groups be-fore and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NO/μmol·L^{-1}	61.2±13.5	80.6±11.6[a]	61.0±15.3	68.2±13.0
ET/μg·L^{-1}	76.2±16.6	60.9±15.1[ab]	74.9±13.4	71.0±12.0

注：同一组治疗前后相比，[a]P<0.05；同一状态下（均为治疗前或治疗后），治疗组与对照组相比，[b]P<0.05

2.3 2 组患者治疗前后的 TCD 检测结果比较

患侧大脑中动脉血流参数显示，2 组患者治疗后，血流速度 V_m、反映血流阻力指标的 PI、RI 等参数均有不同程度改善（P < 0.05 或 P< 0.01）；治疗后治疗组与对照组比较，V_m 明显加快，PI 和 RI 显著降低。见表 3。

表 3 治疗前后 2 组患者 MCA 血流参数比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab 3 Compararison of cerebral blood flow data of the two groups before and after the treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	治疗前			治疗后		
		V_m/cm·s^{-1}	PI	RI	V_m/cm·s^{-1}	PI	RI
治疗组	38	44.2±12.0	1.48±0.19	0.58±0.09	58.4±12.4[ac]	1.02±0.11[b]	0.41±0.14[ac]
对照组	32	43.5±10.6	1.59± 0.27	0.60±0.20	48.5±13.3	1.33±0.25a	0.54±0.10

注：同一组治疗前后相比，[a]P< 0.05，[b]P< 0.01；同一状态下（均为治疗前或治疗后），治疗组与对照组相比，[c]P< 0.05

3 讨 论

慢性脑缺血可致认知功能障碍，CCCI 患者记忆力、视空间和执行功能、学习能力等认知功能明显下降[1]。本研究发现，CCCI 患者大脑中动脉 PI、RI 增高，Vm 降低，提示脑血流量下降，而大脑中动脉支配以颞、顶、额叶为主，这些组织均与认识功能有密切关系，这也与实验中观察到的 CCCI 患者 MMSE 得分较低相一致。长期的血流降低能引起海马区细胞死亡和空间记忆障碍，慢性脑低灌注还是少突神经胶质 DNA 断裂的原因。慢性脑缺血常伴发于脑血管疾病的病理过程中，有资料显示，老年痴呆和脑梗死的发病前期都曾有长期慢性脑供血不足的存在；CCCI 发病早期即可出现认知损害，若不重视最终可导致持久或进展性认知功能障碍[2]。

慢性脑供血不足与动脉粥样硬化有关，ET 是内皮细胞分泌的环行多肽，具强大的促血管平滑肌细胞增殖、收缩血管和升高血压的作用；其持久的缩血管作用，可造成血管内皮损伤，引起巨噬细胞浸润，平滑肌细胞迁移和增殖，促进动脉粥样硬化形成，脑动脉硬化时血浆中 ET 水平明显增高[3]。NO 为血管内皮舒张因子，具有舒张血管，抑制血小板黏附聚集，清除氧自由等作用；NO 减少时，还会刺激 ET 的释放，促进动脉收缩，加速血小板在血管壁的附着和堆积，促使动脉硬化和狭窄加剧，加重脑缺血，甚至导致脑梗死的发生[4]。因此调节 CCCI 患者血浆中 ET 与 NO 水平意义重大。

本实验发现，与对照组相比，服用复方天麻蜜环糖肽片后的治疗组患者 NO 浓度增加，ET 浓度下降；TCD 观察到 PI、RI 降低，脑血流速加快，均有利于脑血流量的增加；这与该组患者 MMSE 评分提高，认知功能得到明显改善相一致。复方天麻蜜环糖肽片中的天麻蜜环菌提取物可提高脑细胞耐缺氧能力，增加脑血流量，对脑缺血有保护作用[5]；黄芪提取物黄芪多糖可改善脑微循环，同时可提高 NO 合酶活性，增加 NO 合成；当归提取物阿魏酸功能活血化淤，可拮抗 ET 和血栓素 A2 活性，抑制血小板聚集，防止血栓形成。几种成分协同起效，共同发挥对 CCCI 的治疗作用，值得在临床推广应用。

参考文献

[1] 李建章.慢性脑供血不足新思维[J].中国实用神经疾病杂志,2007,10(5):1-2.

[2] 王鲁宁.认知功能障碍的防治[J].中华内科杂志,2005,44(12):955-956.

[3] 杨焕斌,罗陆一,罗玟,等.脑脉通对脑动脉硬化症 ET、MDA、CRP 影响的临床研究[J].中国中医药信息杂志,2004,11(6):487-488.

[4] Nakanishi H,Zhang J,Koike M.et al.Involvement of nitric oxidereleased from microglia-macrophages in pathological changes of ca-thepsin D-deficient mice [J].Neurosci,2001,21:7526-7533.

[5] 成戎川,赵士福,何涛,等.复方天麻蜜环糖肽片治疗脑动脉硬化症的疗效观察[J].中华老年医学杂志,2007,26(6):451-452.