

· 论著 · 脑卒中治疗 ·

桃核承气汤治疗卒中后认知障碍的疗效及其对患者认知功能和血清脂联素水平的影响

扫描二维码
查看更多

丁彩霞, 盛蕾, 张兰坤, 胡丹, 肖婧, 李传游

【摘要】 目的 探讨桃核承气汤治疗卒中后认知障碍(PSCI)的疗效及其对患者认知功能和血清脂联素水平的影响。方法 选取2018—2019年于南京中医药大学第二附属医院神经内科门诊就诊的PSCI患者100例。采用随机数字表法将患者分为常规组和桃核承气汤组, 每组50例。常规组中因失访脱落1例, 最终纳入49例; 桃核承气汤组中因依从性差及失访脱落3例, 最终纳入47例。常规组患者采用抗血小板聚集、调脂稳定斑块、控制血压及血糖等基础治疗联合多奈哌齐片进行治疗; 桃核承气汤组患者在常规组基础上加用桃核承气汤进行治疗, 两组均以4周为1个疗程, 共治疗3个疗程。治疗后评定两组患者中医证候疗效, 治疗前后采用简易精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估患者认知功能, 采用血管性痴呆中医辨证量表(SDSVD)评估患者中医症状改善情况, 采用放射免疫法检测血清脂联素水平, 记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。结果 桃核承气汤组中医证候疗效优于常规组($u=2.418, P=0.016$)。治疗后, 两组MMSE、MoCA评分分别高于本组治疗前, SDSVD评分分别低于本组治疗前($P<0.05$); 治疗后, 桃核承气汤组MMSE、MoCA评分高于常规组, SDSVD评分低于常规组($P<0.05$)。治疗后, 两组血清脂联素水平分别高于本组治疗前, 且桃核承气汤组血清脂联素水平高于常规组($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未出现明显不良反应。结论 桃核承气汤可有效提高PSCI患者的中医证候疗效, 改善认知功能, 上调血清脂联素水平, 且未见明显不良反应。

【关键词】 卒中; 卒中后认知障碍; 桃核承气汤; 治疗结果; 认知功能; 脂联素

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.157

Efficacy of Taohe Chengqi Decoction in the Treatment of Post-stroke Cognitive Impairment and Its Influence on Patients' Cognitive Function and Serum Adiponectin Level DING Caixia, SHENG Lei, ZHANG Lankun, HU Dan, XIAO Jing, LI Chuanyou

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210017, China

Corresponding author: ZHANG Lankun, E-mail: lankun215@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy of Taohe Chengqi decoction in the treatment of post-stroke cognitive impairment (PSCI) and its influence on patients cognitive function and serum adiponectin level. **Methods** A total of 100 patients with PSCI who visited the Department of Neurology in the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from 2018 to 2019 were selected. The patients were divided into the regular group and the Taohe Chengqi decoction group by random number table method, with 50 cases in each group. In the regular group, 1 case was dropped out due to lost follow-up, and 49 cases were ultimately included; in the Taohe Chengqi decoction group, 3 cases were dropped out due to poor compliance and loss of follow-up, and 47 cases were ultimately included. The regular group was given basic treatment such as antiplatelet aggregation, lipid regulation, plaque stabilization, control blood pressure and blood glucose combination with donepezil tablets; the Taohe Chengqi decoction group was given Taohe Chengqi decoction on the basis of the regular group, 4 weeks was a course, both groups were treated for 3 courses. The therapeutic effect of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes of the two groups was evaluated after treatment. Before and after treatment, Mini-mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were used to evaluate the cognitive function, Scale for the Differentiation of Syndromes of Vascular Dementia (SDSVD) was used to evaluate the improvement of TCM symptoms, and radioimmunoassay was used to detect the serum adiponectin level of the two groups, and the incidence of adverse reactions during the treatment of the two groups was recorded. **Results** The therapeutic effect of TCM syndromes of the Taohe Chengqi decoction group was better than that of the regular group ($u=2.418, P=0.016$). After treatment, MMSE score and MoCA score in the two groups were higher than those before treatment, SDSVD score was lower than that

基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目 (MS2022038)

作者单位: 210017江苏省南京市, 南京中医药大学第二附属医院神经内科

通信作者: 张兰坤, E-mail: lankun215@163.com

before treatment, respectively ($P < 0.05$); after treatment, MMSE score and MoCA score in the Taohe Chengqi decoction group were higher than those in the regular group, SDSVD score was lower than that in the regular group ($P < 0.05$). After treatment, serum adiponectin level in the two groups was higher than that before treatment, respectively, and serum adiponectin level in the Taohe Chengqi decoction group was higher than that in the regular group ($P < 0.05$). There was no serious adverse reactions during the treatment of the two groups. **Conclusion** Taohe Chengqi decoction can effectively improve the therapeutic effects of TCM syndromes of PSCI patients, and improve cognitive function, upregulate serum adiponectin level, and has no significant adverse reactions.

【 Key words 】 Stroke; Post-stroke cognitive impairment; Taohe Chengqi decoction; Treatment outcome; Cognitive function; Adiponectin

流行病学调查显示, 卒中后认知障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 是卒中的常见并发症, 主要表现为记忆力和执行功能下降、理解障碍、交流困难等, 其总体发病率高达80.97%, 给社会及家庭带来沉重的负担^[1]。脂联素是由脂肪细胞分泌的一种特异性蛋白, 具有抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗炎、胰岛素增敏、降血糖等作用^[2-3]。笔者前期研究表明, 脂联素水平降低是PSCI的独立危险因素, 而上调脂联素水平有可能成为临床治疗PSCI的新途径^[4]。大量临床及循证研究均显示, 中医药治疗PSCI具有疗效显著且不良反应少等优势^[5-7]。本研究结合《伤寒论》中的“上焦蓄血则善忘”“太阳病不解, 热结膀胱, 其人如狂, 血自下, 下者愈……乃可攻之, 宜桃核承气汤”等经典理论及国医大师周仲瑛“瘀热阻窍”学说^[8], 采用桃核承气汤治疗PSCI患者, 观察其疗效及其对患者认知功能和血清脂联素水平的影响, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《卒中后认知障碍管理专家共识 (2017)》^[9]中PSCI的诊断标准。

1.1.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则: 试行》^[10]中“痴呆”的诊断标准及《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》^[11]中血管性痴呆中医辨证量表 (Scale for the Differentiation of Syndromes of Vascular Dementia, SDSVD) 瘀热互结证四诊信息。主症: 记忆减退、思维迟钝、神情呆滞。次症: (1) 心烦不眠或谵妄; (2) 面红目赤或面色及爪甲紫暗;

(3) 声高气粗或气促; (4) 口苦口干, 喜冷饮; 舌脉: 舌暗红或红绛或有瘀斑瘀点, 舌下脉络紫暗, 苔黄或灰黑干燥, 脉弦滑或弦数等。主症必备, 且具备次症中任意2项及相关舌脉, 即可诊断PSCI。

1.2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准: (1) 简易精神状态检查量表 (Mini-mental State Examination, MMSE) 和蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 均评为认知障碍。(2) 卒中首次发病, PSCI病程≤6个月。(3) 年龄50~80岁, 意识清楚, 无吞咽功能障碍。(4) 受试者及其家属自愿签署知情同意书。排除标准: (1) 卒中发病前已有认知障碍者; (2) 认知障碍由其他原因 (如脑出血、脑外伤、颅内感染、颅内占位病变等) 所致者; (3) 伴有严重精神症状、中重度抑郁、失语等影响认知功能评定者; (4) 肝、肾功能不全者; (5) 合并严重原发性疾病如心血管、呼吸系统、内分泌、消化系统疾病者; (6) 对多奈哌齐或桃核承气汤中任何成分过敏者。脱落标准: (1) 失访者; (2) 依从性差, 如不能坚持或规律服药者; (3) 治疗期间发生严重不良心血管事件者。

1.3 研究对象 选取2018—2019年于南京中医药大学第二附属医院神经内科门诊就诊的PSCI患者100例。采用随机数字表法将患者分为常规组和桃核承气汤组, 每组50例。常规组中因失访脱落1例, 最终纳入49例; 桃核承气汤组中因依从性差及失访脱落3例, 最终纳入47例。两组患者年龄、性别、合并疾病、文化程度及卒中病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表1。本研究获得南京中医药大学第二附属医院医学伦理委员会

表1 常规组与桃核承气汤组一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between the regular group and the Taohe Chengqi decoction group

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	合并疾病 [n (%)]				文化程度 [n (%)]			卒中病程 ($\bar{x} \pm s$, 周)
				高血压	糖尿病	高脂血症	冠心病	文盲	小学	初中及以上	
常规组	49	70.9 ± 4.8	30/19	30 (61.2)	25 (51.0)	18 (36.7)	12 (24.5)	3 (6.1)	8 (16.3)	38 (77.6)	10.6 ± 1.8
桃核承气汤组	47	70.3 ± 5.2	26/21	35 (74.5)	21 (44.7)	22 (46.8)	10 (21.3)	1 (2.1)	5 (10.6)	41 (87.2)	10.9 ± 1.5
$\chi^2 (t)$ 值		0.507 ^a	0.344	1.924	0.386	1.002	0.140		1.765		0.650 ^a
P值		0.614	0.557	0.165	0.534	0.317	0.708		0.414		0.517

注: ^a表示t值

批准(2018SEZ-003-01)。

1.4 治疗方法 根据《卒中后认知障碍管理专家共识(2017)》^[9]中的治疗原则,常规组患者给予抗血小板聚集、调脂稳定斑块、控制血压及血糖等基础治疗,同时给予多奈哌齐片〔卫材(中国)药业有限公司生产,国药准字H20050978,5 mg/片〕,5 mg/次,每晚睡前服用。

桃核承气汤组患者在常规组基础上加用桃核承气汤进行治疗。组方如下:桃仁10 g,制大黄6 g(后下),桂枝10 g,芒硝3 g(冲服),炙甘草6 g。化裁法:血瘀甚者加三七粉6 g(冲服),丹参15 g;痰湿甚者加法半夏10 g,石菖蒲10 g;气虚甚者加黄芪30 g,当归10 g;便溏明显者去芒硝。1剂/d,由本院药学部中药煎药室统一煎取400 ml,分早晚2次饭后温服。

两组均以4周为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.5 观察指标 (1)治疗后参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[10]及《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》^[11]评定两组患者中医证候疗效,分为、临床缓解、显效、有效、无效。(2)治疗前及治疗后采用MMSE、MoCA评估患者认知功能。MMSE分为定向、记忆力、注意力和计算力、回忆、语言5个方面,总分为30分,文盲者MMSE评分 \leq 17分、小学文化程度者MMSE评分 \leq 20分、初中及以上文化程度者MMSE评分 \leq 24分为存在认知障碍。MoCA总分为30分,MoCA评分 $<$ 26分(受教育年限 $<$ 12年加1分)为存在认知障碍。(3)治疗前及治疗后采用SDSVD评估患者中医症状改善情况。SDSVD总分为30分,SDSVD评分 \geq 7分即可诊断为瘀热互结证。(4)治疗前及治疗后分别收集患者空腹肘静脉血5 ml,3 000 r/min离心10 min(离心半径5.5 cm),取上清液,置于EP管内于 -80 °C冰箱中保存,采用放射免疫法检测血清脂联素水平。(5)记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据处理。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,组内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 中医证候疗效 桃核承气汤组中医证候疗效优于常规组,差异有统计学意义($u=2.418, P=0.016$),见表2。

2.2 MMSE、MoCA、SDSVD评分 治疗前,两组MMSE、MoCA、SDSVD评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组MMSE、MoCA评分分别高于本组治疗前,SDSVD评分分别低于本组治疗前,差

异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,桃核承气汤组MMSE、MoCA评分高于常规组,SDSVD评分低于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表2 常规组与桃核承气汤组中医证候疗效[n(%)]

Table 2 The therapeutic effects of traditional Chinese medicine syndromes of the regular group and the Taohe Chengqi decoction group

组别	例数	临床缓解	显效	有效	无效
常规组	49	5 (10.2)	19 (38.8)	13 (26.5)	12 (24.5)
桃核承气汤组	47	10 (21.3)	22 (46.8)	12 (25.5)	3 (6.4)

表3 常规组与桃核承气汤组治疗前后MMSE、MoCA、SDSVD评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Table 3 Comparison of MMSE, MoCA, and SDSVD scores between the regular group and the Taohe Chengqi decoction group before and after treatment

组别	例数	MMSE评分		MoCA评分		SDSVD评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	49	18.3 \pm 3.6	22.8 \pm 2.9 ^a	18.1 \pm 3.2	21.8 \pm 2.4 ^a	15.4 \pm 3.4	11.8 \pm 2.8 ^a
桃核承气汤组	47	18.9 \pm 3.8	25.3 \pm 3.0 ^a	18.7 \pm 3.9	24.1 \pm 2.5 ^a	15.2 \pm 3.2	9.0 \pm 1.4 ^a
t 值		0.750	4.079	0.907	4.712	0.260	6.045
P 值		0.455	$<$ 0.001	0.367	$<$ 0.001	0.795	$<$ 0.001

注:MMSE=简易精神状态检查量表,MoCA=蒙特利尔认知评估量表,SDSVD=血管性痴呆中医辨证量表;^a表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 血清脂联素水平比较 治疗前,两组血清脂联素水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组血清脂联素水平分别高于本组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,桃核承气汤组血清脂联素水平高于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 常规组与桃核承气汤组治疗前后血清脂联素水平比较($\bar{x} \pm s$,mg/L)

Table 4 Comparison of serum adiponectin levels between the regular group and the Taohe Chengqi decoction group before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后
常规组	49	4.99 \pm 0.65	6.40 \pm 0.58 ^a
桃核承气汤组	47	4.97 \pm 0.55	8.03 \pm 0.82 ^a
t 值		0.091	11.282
P 值		0.927	$<$ 0.001

注:^a表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$

2.4 不良反应 两组患者治疗期间均未出现明显不良反应。

3 讨论

PSCI的发病除与卒中类型、病变部位、病灶特点及卒中次数等因素相关外,亦与高血压、2型糖尿病、心肌梗死、心房颤动、代谢综合征及吸烟、饮酒等高危因素密切相关^[12-13]。其治疗上主要是在卒中用药基础上

加用胆碱酯酶抑制剂、非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等药物以改善患者认知功能,目前中医药已经被广泛应用于PSCI的治疗^[14]。

中医学虽无“卒中后认知障碍”的病名记载,但结合临床表现可将其归属于“中风”“健忘”“呆病”等范畴。传统中医理论认为中风的发病与风、火、痰、瘀、虚等病理因素相关^[15]。近年来,笔者详细阅读先贤经典医籍载录,尤其受国医大师周仲瑛“瘀热阻窍”学说的影响,结合PSCI常见之记忆下降、思维迟钝、神情呆滞、烦躁不眠、谵妄、面红目赤或唇甲紫暗等临床证候,与《伤寒论》“上焦蓄血则善忘”“太阳病不解,热结膀胱,其人如狂,血自下,下者愈……乃可攻之,宜桃核承气汤”一致,认为健忘、呆病与瘀、热病理因素亦密切相关,提示脑部瘀血可致健忘、呆病。“其人喜忘者,必有蓄血”“本有久瘀血,故令喜忘”,进一步表明蓄血与善忘互为因果。因此,笔者认为,蓄血乃邪热与瘀血互结所成,PSCI乃因瘀热互结,上扰清窍,气血逆乱,心神受扰所致。治疗上宜以泄热化瘀、开窍通腑为主,方药以桃核承气汤为主方。桃核承气汤系《伤寒论》经典名方,由桃仁、大黄、桂枝、甘草、芒硝组成,方中桃仁苦甘平,可活血破瘀;大黄苦寒,可下瘀泻热。二者合用,瘀热并治,共为君药。芒硝咸苦寒,可泻热软坚,助大黄下瘀泻热;桂枝辛甘温,可通行血脉,既助桃仁活血祛瘀,又防芒硝、大黄寒凉凝血之弊,共为臣药。桂枝与芒硝、大黄同用,相反相成,桂枝得芒硝、大黄则温通而不助热;芒硝、大黄得桂枝则寒下又不凉遏。(炙)甘草可护胃安中,并缓诸药之峻烈,为佐使药。全方有机配伍,通过下瘀血、泄血热,釜底抽薪,达到热清瘀散而神清智明的目的。本研究结果显示,桃核承气汤组中医证候疗效优于常规组,MMSE、MoCA评分高于常规组,SDSVD评分低于常规组,血清脂联素水平高于常规组。

脂联素是认知功能的重要调节因子,研究显示,脂联素敲除的小鼠表现为认知缺陷,上调脂联素可以改善海马突触形成的功能障碍^[16]。因此,桃核承气汤改善PSCI患者认知功能可能与其上调脂联素水平有关。

综上所述,桃核承气汤可有效提高PSCI患者的中医证候疗效,改善认知功能,上调血清脂联素水平,且未见明显不良反应。但本研究为单中心、小样本量研究,后期将进一步扩大样本量、开展多中心随机对照研究,增加观察指标,以全面分析桃核承气汤的作用机制。

作者贡献:丁彩霞进行文章的构思与设计,资料整理,论文撰写;丁彩霞、盛蕾进行研究的实施与可行性分析;胡丹、肖婧、李传游进行资料收集;丁彩霞、张兰坤进行统计学处理;张兰坤进行论文的修订,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] QU Y J, ZHUO L, LI N, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in China: a community-based, cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0122864. DOI: 10.1371/journal.pone.0122864.
- [2] 张同梅. 脂联素与多种疾病关系的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23 (2): 4-7. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.02.002.
- [3] 梁宇, 焦秀敏, 张星光, 等. 达格列净对超重2型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (21): 2655-2660, 2668. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.591.
- [4] 侯乐, 陈钊, 李传游, 等. 血清脂联素水平与缺血性卒中后认知损害的相关性 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2019, 27 (7): 503-508. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2019.07.005.
- [5] 何诚, 周婷, 万文俊. 通窍活血汤联合针刺治疗卒中后认知障碍疗效及对患者神经递质、神经功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (8): 112-117. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200522.
- [6] 刘爱娟, 吴明华. 中西药联用治疗缺血性卒中后认知障碍40例临床研究 [J]. *江苏中医药*, 2018, 50 (8): 29-31. DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2018.08.011.
- [7] 王红霞. 养血清脑颗粒联合盐酸多奈哌齐对脑卒中后认知障碍病人认知功能及日常生活能力的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17 (10): 1558-1559. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.10.033.
- [8] 周仲瑛. 凉血通瘀法治疗出血/缺血两类中风的浅识 [J]. *南京中医药大学学报*, 2011, 27 (2): 101-104, 123. DOI: 10.3969/j.issn.1000-5005.2011.02.001.
- [9] 《卒中后认知障碍管理专家共识(2017)》防治要点 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25 (6): 37.
- [10] 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: 168-189.
- [11] 田金洲, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准 [J]. *北京中医药大学学报*, 2000, 23 (5): 16-24. DOI: 10.3321/j.issn:1006-2157.2000.05.007.
- [12] 汪凯, 董强. 卒中后认知障碍管理专家共识2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16 (4): 376-389. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.04.011.
- [13] 李鑫, 徐斌, 元小冬, 等. 多发腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30 (1): 22-26. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.001.
- [14] 安成飞, 李泽芳, 尹春胜, 等. 基于“肾脑相济”理论探讨调神益智针刺法在卒中后认知障碍中的应用 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (8): 95-98, 103. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.156.
- [15] 周仲瑛. *中医内科学* [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 320-329.
- [16] BLOEMER J, PINKY P D, SMITH W D, et al. Adiponectin knockout mice display cognitive and synaptic deficits [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 819. DOI: 10.3389/fendo.2019.00819.

(收稿日期: 2023-03-13; 修回日期: 2023-05-11)

(本文编辑: 陈素芳)