潜阳育阴颗粒早期介入延缓高血压认知障碍患者脑白质病变的临床研究

颜习武[1],孟婷[2],刘金凤[2],洪于兴[2],亢姣阳[2],刘怀峻[1],常诚[2]
(1. 南京中医药大学第一临床医学院,江苏 南京 210023;2. 南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029)

摘要:目的 观察潜阳育阴颗粒治疗高血压认知障碍患者的临床疗效及对脑白质病变体积的影响。**方法** 采用随机对照、多中心入组,将患者分成治疗组 64 例、对照组 33 例、多奈哌齐组 34 例。对照组予以西医常规基础治疗,治疗组在对照组治疗基础上加服潜阳育阴颗粒,多奈哌齐组在对照组治疗基础上加服多奈哌齐,疗程均为 6 个月,治疗前后比较 3 组患者血压、脑白质病变体积、简易精神状态检查表(MMSE)、血管性痴呆评估量表(VaDAS-cog)和中医证候积分变化情况。同时观察 3 组患者血常规、肝肾功能等安全性指标变化。**结果** 治疗后,3 组患者血压均明显下降($P<0.01$),组间无明显差异($P>0.05$);3 组中医证候积分均有下降($P<0.01$),治疗组优于对照组与多奈哌齐组($P<0.01$);3 组患者脑白质病变体积均显著增加($P<0.01$),治疗组的脑白质病变体积增加少于对照组与多奈哌齐组($P<0.05$);治疗组 MMSE 评分明显增加($P<0.01$),优于对照组和多奈哌齐组($P<0.01$);治疗组 VaDAS-cog 评分显著降低($P<0.01$),优于对照组($P<0.01$)。治疗期间 3 组患者均未出现明显不良反应。**结论** 潜阳育阴颗粒能显著改善高血压患者认知功能,延缓脑白质病变进展,并具有安全性。

关键词:高血压;认知障碍;潜阳育阴颗粒;脑白质病变
中图分类号:R259 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2022)04-0291-07
DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2022.0291
引文格式:颜习武,孟婷,刘金凤,等. 潜阳育阴颗粒早期介入延缓高血压认知障碍患者脑白质病变的临床研究[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(4):291-297.

Clinical Study on Early Intervention of Qianyang Yuyin Granules to Slow Progression of Leukoencephalopathy in Hypertensive Patients with Cognitive Impairment

YAN Xi-wu[1], *MENG Ting*[2], *LIU Jin-feng*[2], *HONG Yu-xing*[2], *KANG Jiao-yang*[2], *LIU Huai-jun*[1], *CHANG Cheng*[2]
(1. *The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing* 210023, *China;* 2. *The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing* 210029, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the clinical efficacy of Qianyang Yuyin Granules in the treatment of hypertensive patients with cognitive impairment and the effect on their leukoencephalopathy volume. **METHODS** The patients were randomly divided into 64 cases in the treatment group, 33 cases in the control group, and 34 cases in the donepezil group by randomized controlled, multicenter enrollment. In the control group, the patients were treated with conventional western medicine, while in the treatment group and donepezil group, the patients were separately treated with Qianyang Yuyin Granules and donepezil based on the therapies in the control group. The course of the treatment was 6 months. The changes of blood pressure, leukoencephalopathy volume, Mini-Mental State Examination (MMSE), Vascular Dementia Assessment Scale (VaDAS-cog), as well as traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score were compared before and after treatment in the three groups. Besides, the changes of safety indexes such as blood routine examination, liver and kidney function were also observed. **RESULTS** After treatment, blood pressure was lowered significantly in all three groups ($P<0.01$), with no significant differences between each groups($P>0.05$). The TCM syndrome score were reduced in all three groups ($P<0.01$), while the treatment group showed better results than the control group and the donepezil group did ($P<0.01$). The leukoencephalopathy volumes were increased significantly in all three groups ($P<0.01$), but the increase of leukoencephalopathy volume in the treatment group was less than that in the control group and the donepezil group ($P<0.05$). MMSE scores were increased significantly in the treatment group ($P<0.01$), whose results were better than those in the control group and the donepezil group ($P<0.01$). VaDAS-cog scores were decreased significantly in the treatment group ($P<0.01$), whose results were also better than those in the control group ($P<0.01$). In addition, no significant adverse reactions were observed in any of the three groups during the treatment period. **CONCLUSION** The Qianyang Yuyin Granules can notably improve the cognitive function of hypertensive patients, and can evidently slow their progression of leukoencephalopathy with safety.

收稿日期: 2021-11-15
基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673759);江苏省中医药科技发展重点项目(RC201901);江苏省社会发展项目(BE2017770);江苏省研究生培养创新工程研究生科研与实践创新计划项目(SJCX21_0772)
第一作者: 颜习武,男,博士研究生,E-mail:yxwssg@126.com
通信作者: 常诚,男,教授,主任中医师,主要从事中西医结合诊疗脑血管病和认知障碍的研究,E-mail:chch1967@163.com

KEYWORDS: hypertension; cognitive impairment; Qianyang Yuyin Granules; leukoencephalopathy

高血压是我国最常见的慢性病之一,据调查,目前我国 18 岁以上的高血压患者约为 2.4 亿[1]。高血压可引起血管重构,继发脑血流量下降、脑内低灌注,引起与认知功能重要相关的脑白质区域缺血损伤,造成认知损害[2-3]。脑白质损害可作为高血压认知损害的征象之一,评估脑白质损害的程度,可为评估高血压认知损害病情进展提供新途径。目前认知损害程度的评估主要为主观量表测定,包括蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态检查表(Mini-mental state examination,MMSE)等,尚缺乏客观准确的评价方法和预测指标。

潜阳育阴颗粒对高血压病早期有明确的降压和肾脏保护作用[4],团队前期小样本临床试验发现潜阳育阴颗粒能一定程度改善高血压患者认知功能[5]。基于此,本研究采用随机对照、多中心临床试验,在进行相关认知量表和日常生活活动能力量表(ADL)评定的基础上,运用 3D 重建结合 DTI 检测脑白质微结构技术评估高血压认知损害情况,观察潜阳育阴颗粒对高血压认知障碍患者的临床疗效。

1　临床资料

1.1　一般资料

病例来源于 2019 年 1 月至 2021 年 4 月在江苏省中医院,南京市止马营、朝天宫、夫子庙、中华门卫生服务中心,溧阳市中医院门诊就诊的高血压合并轻度认知障碍及脑白质病变的患者,年龄为 55~75 岁,病程为 2 年以内,6 家医疗单位实际共入组 131 例,脱落 11 例,按方案完成的病例有 120 例(表 1)。依据统计学分析计划,合格病例和脱落病例 100% 进入全分析集(Full analysis set,FAS)。按中心进行分层,借助 SAS 统计软件,给定种子数产生《中心编码随机数字表》,受试者根据随机编号(按比例为 2∶1∶1)进行入组,随机分成治疗组 64 例、对照组 33 例、多奈哌齐组 34 例。3 组患者性别、年龄、血压、心率、身高、体质量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具体见表 2。本研究通过江苏省中医院伦理委员会审批(伦理批号:2018NL-080-03)。

1.2　资料收集

由受过培训的研究人员对患者及家属进行访谈,收集姓名、性别、年龄、文化程度、主要慢病病史等相关资料,对患者进行 MMSE、MoCA、血管性痴呆评估量表(VaDAS-cog)、ADL 及临床痴呆评定量表(CDR)评定,并行 3.0T 磁共振检查。使用 ITK-SNAP 软件对每个患者的 DWI 磁共振缺血部位图像进行标注[6],见图 1。并根据标注结果计算缺血灶体积,同一个患者治疗前后由同一名研究人员进行标注。每个患者在治疗 6 个月后再重新评估上述资料。

1.3　诊断标准

1.3.1　西医诊断标准

(1)高血压诊断参考《高血压基层诊疗指南(实践版·2019)》[7]中高血压诊断标准,①诊室血压测量:SBP≥140 mmHg 和/或 DBP≥90 mmHg;②动态血压监测:24 h 平均 SBP≥130 mmHg 和/或 DBP≥80 mmHg;白昼 SBP≥135 mmHg 和/或 DBP≥85 mmHg;夜间 SBP≥120 mmHg 和/或 DBP≥70 mmHg;③家庭血压监测:SBP≥135 mmHg 和/或 DBP≥85 mmHg。

(2)轻度认知损害诊断参考《轻度认知损害临床研究指导原则(草案)》[8]及《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)》[9]:①主诉由他人证实的记忆力减退;②临床评估证明轻微认知障碍,出现一个或多个认知功能域的认知下降;③MMSE 评分在 21~26 之内或 MoCA 评分在 14~26 之内;④具备完好的日常生活能力,认知功能损害不足以影响生活自主性;⑤CDR 评分<0.5 分,未达到痴呆诊断标准。

(3)脑白质变性的诊断参考《中国脑小血管病诊治共识》[10]:脑白质异常信号,病变范围可以大小不等,在 T2 或 T2-FLAIR 序列上呈高信号,T1 呈等信号或低信号,取决于序列参数和病变的严重程度,其内无空腔,与脑脊液信号不同。

表 1　各单位病例完成情况

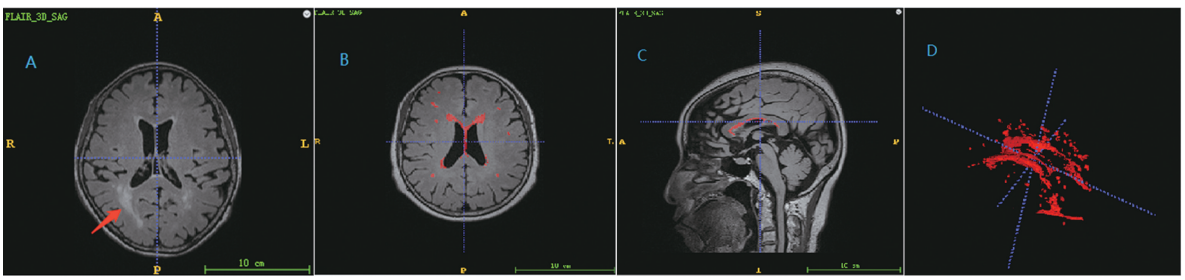
Table 1　Case completion in each unit

单位	入组	剔除	脱落	完成试验
江苏省中医院	76	0	7	69
止马营卫生服务中心	8	0	2	6
朝天宫卫生服务中心	7	0	0	7
夫子庙卫生服务中心	8	0	0	8
中华门卫生服务中心	15	0	1	14
溧阳市中医院	17	0	1	16
总计	131	0	11	120

表 2　3 组患者基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2　Comparison of baseline information of patients in the three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	男	女	年龄/岁	体质量/kg	身高/cm	心率/min^{-1}	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
治疗组	22	42	66.95±6.55	61.00±11.05	163.07±5.88	76.34±7.01	149.91±10.83	85.08±10.41
对照组	14	19	66.69±4.09	64.42±8.60	164.00±7.94	75.91±6.98	145.64±12.12	85.01±9.93
多奈哌齐组	9	25	68.10±7.37	61.85±10.85	161.70±7.55	76.65±6.69	144.44±13.74	86.18±9.72



注:A. 脑白质缺血病灶位置图;B. 横断面病灶标记示例图;C. 矢状面病灶标记示例图;D. 标注完成的脑白质缺血灶 3D 图

图 1　脑白质缺血灶标注图示

Fig. 1　Labeled graph of ischemic foci in the white matter of the brain

1.3.2　中医辨证标准　参见 2002 年《中药新药临床研究指导原则》[11] 制定阴虚阳亢证标准。①主症:记忆减退、头晕头痛、腰膝酸软;②次症:心悸失眠、口干口苦、便秘、耳鸣;③舌脉:舌红,苔黄或薄白,脉弦细或数。具有 2 项主症及 1 项次症结合舌脉即可诊断。

1.4　纳入及排除标准、剔除及脱落标准、中止标准

1.4.1　纳入标准　①所有患者符合高血压合并认知障碍的中西医诊断标准;②年龄为 55~75 岁之间且具有一定文化程度的老人(能简单阅读报纸文章);③有高血压病史 2 年以内;④影像学检查提示:脑白质缺血性改变;⑤受试者自愿参加临床试验,并签署知情同意书。

1.4.2　排除标准　①继发性高血压;②DSM-Ⅴ标准诊断为抑郁症或其他精神障碍;③患有某些能干扰认知功能评价的疾病者,其中包括吸毒、滥用精神药物、嗜酒的病人;④伴有严重的神经功能缺损者,如各种失语、视听障碍等;⑤存在严重心、肝、脾、肾等严重器质性疾病者;⑥常规治疗血压控制不佳;⑦已服用改善认知药物者。

1.4.3　剔除标准　①出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应该停止临床研究者;②病程中病情急剧加重,或试验中出现其他影响研究观察的病症者;③依从性差,未按照要求服药者。

1.4.4　脱落标准　①纳入后资料不完善者;②纳入后未能完成整个临床试验方案者;③在研究过程中不愿意继续进行,主动提出退出研究者。

1.4.5　中止实验标准　①试验中发生严重不良事件;②试验中发现试验干预措施疗效太差,不具有临床价值;③临床试验方案设计或实施中发生了重要偏差,难以评价干预效应;④病例出现终点事件。

2　方法

2.1　治疗方法

对照组根据病情给予常规基础治疗,包括改善血压、控制血脂、稳定动脉硬化斑块、抗血小板聚集治疗防止血栓形成;普及高血压和认知损害相关的健康教育:予清淡、易吞咽、易消化、低胆固醇饮食,少食多餐,多听广播、音乐,多看书、读报,家属加强安全护理意识,防止摔伤、外出不归等意外发生。

治疗组在对照组治疗基础上予潜阳育阴颗粒(鬼针草、制何首乌、山萸肉、玄参、川牛膝、泽泻)每次 1 袋,每包颗粒剂 10 g,每日 2 次。潜阳育阴颗粒已经江苏省药品监督管理部门审核同意在本研究中的其他单位使用。

多奈哌齐组在对照组治疗基础上给予多奈哌齐(卫材药业,生产批号:H20070181)5 mg 口服,每日 1 次。

3 组疗程均为 6 个月,第 6 月随访 1 次。

2.2　观察指标及方法

2.2.1　血压指标　治疗前后检测患者血压,在受试者静息至少 5 min 后坐位连续测量非优势臂臂部血压 3 次,测量间隔 1 min。所有结果立即记录在研究表格上,取 3 次血压平均值进行统计分析。24 h 动态血压监测使用 Spacelabs(美国)动态血压监测仪。

从上午 6 时至午夜,每 20 min 测 1 次血压,从午夜至上午 6 时,每 30 min 测 1 次血压。

2.2.2　认知水平评估　治疗前后采用神经量表评估 3 组患者认知水平,包括:MMSE 及 VaDAS-cog,MMSE 评分越低,VaDAS-cog 评分越高,认知障碍程度越严重。

2.2.3　脑白质病变体积检测　治疗前后脑影像学检测 3 组患者脑白质病变体积变化,使用 ITK-SNAP 软件对脑白质病变体积变化进行标注对比。

2.2.4　中医证候积分评定　治疗前后参考《中药新药临床研究指导原则》[11] 中高血压阴虚阳亢证辨证标准评估 3 组患者中医证候积分变化,辨证要点:记忆减退、头晕头痛、腰膝酸软、心悸失眠、口干口苦、便秘、耳鸣。由经培训的研究者在治疗前及治疗后记录评分,分值根据病情从 0~30 分,并由监查员负责质量控制。具体分级与记分标准见表 3。

表 3　中医证候积分评分标准

Table 3　Evaluation standard of TCM syndrome score

症状		0 级	1 级	2 级	3 级
主症	记忆减退	0 分:无症状	2 分:轻微减退,易忘近事	4 分:介于两者之间	6 分:记忆减退,不识熟人
	头晕头痛	0 分:无症状	2 分:偶尔头晕头痛	4 分:介于两者之间	6 分:经常头晕头痛
	腰膝酸软	0 分:无症状	2 分:晨起腰酸,捶打可止	4 分:介于两者之间	6 分:腰膝酸软,不能缓解
次症	口干口苦	0 分:无症状	1 分:晨起口干口苦	2 分:介于两者之间	3 分:口干口苦持续不解
	心悸失眠	0 分:无症状	1 分:活动后心悸,睡眠差	2 分:介于两者之间	3 分:静息心悸,难以入眠
	便秘	0 分:无症状	1 分:大便 3 日一行	2 分:介于两者之间	3 分:大便 7 日以上一行
	耳鸣	0 分:无症状	1 分:轻微耳鸣	2 分:介于两者之间	3 分:耳鸣不止,听力减退

2.2.5　安全性评价　治疗前 1 d 及治疗结束 3 d 内检测患者晨起空腹血常规、尿常规、大便常规、心电图、肝功能、肾功能。观察研究期间的不良反应发生情况,根据不良反应的严重程度采取必要的处理措施,对因不良反应中止试验者应进行随访观察至不良反应消失,并做详细记录。

2.3　统计学方法

采用 SPSS21.0 统计软件统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,先进行正态性检验,符合正态性、方差齐性时采用成组 t 检验及单因素方差分析,不符合方差齐性时用 t' 检验,不符合正态性用秩和检验。计数资料以频数表示,用 χ^2 检验,等级资料用两样本比较秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　3 组患者治疗前后血压比较

结果见表 4。

3.2　3 组患者治疗前后 MMSE、VaDAS-cog 变化

结果见表 5。

3.3　3 组患者治疗前后脑白质病变体积变化比较

结果见表 6。

3.4　3 组患者治疗前后中医证候积分变化比较

结果见表 7。

3.5　3 组患者安全性指标比较

在临床试验过程中未观察到 3 组病例出现严重不良反应或不良事件,结果见表 8。

表 4　3 组患者治疗前后血压比较($\bar{x}\pm s$,mmHg)

Table 4　Comparison of blood pressure of patients in the three groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$,mmHg)

组别	时间	收缩压	舒张压
治疗组	治疗前	149.91±10.83	85.08±10.41
(n=64)	治疗后	138.38±9.90**	84.02±7.85**
对照组	治疗前	145.64±12.12	85.01±9.93
(n=33)	治疗后	135.24±11.92**	83.12±5.31**
多奈哌齐组	治疗前	144.44±13.74	86.18±9.72
(n=34)	治疗后	137.76±12.31**	83.11±6.78**

注:组内比较,** $P<0.01$。

表 5　3 组患者治疗前后 MMSE、VaDAS-cog 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5　Comparison of MMSE and VaDAS-cog before and after treatment in the three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	MMSE	VaDAS-cog
治疗组	治疗前	25.41±1.11	13.43±7.41
(n=64)	治疗后	28.03±1.00**##△△	9.92±6.22**##
对照组	治疗前	25.62±0.59	14.27±6.29
(n=33)	治疗后	24.75±0.68	16.00±6.83
多奈哌齐组	治疗前	24.08±2.19	15.05±7.76
(n=34)	治疗后	25.08±1.82	13.09±7.79

注:组内比较,** $P<0.01$;与对照组比较,## $P<0.01$;与多奈哌齐组比较,△△ $P<0.01$。

表 6　3 组患者治疗前后脑白质病变体积变化比较[M(IQR),cm^3]

Table 6　Comparison of the changes in leukoencephalopathy volumes before and after treatment in the three groups [M(IQR), cm^3]

组别	例数	治疗前	治疗后	治疗后脑白质病变体积增加
治疗组	64	14.46 (16.82)	18.19 (16.76)**	2.08 (2.98)$^{\#\triangle}$
对照组	33	12.69 (9.94)	18.20 (12.85)**	3.20 (4.21)
多奈哌齐组	34	10.09 (11.20)	13.57 (11.58)**	2.29 (2.54)

注:组内比较,$^{**}P<0.01$;与对照组比较,$^{\#}P<0.05$;与多奈哌齐组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

表 7　3 组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 7　Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment in the three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	记忆减退	头晕头痛	腰膝酸软	口干口苦
治疗组	治疗前	2.56±0.91	3.56±1.21	1.61±1.77	1.44±0.77
(n=64)	治疗后	0.60±0.87$^{**\#\#\triangle\triangle}$	1.75±1.04**	1.10±0.75	0.53±0.87**
对照组	治疗前	2.72±0.98	4.12±1.09	2.65±1.81	1.09±0.97
(n=33)	治疗后	2.35±0.77	1.69±1.25**	1.49±1.12**	0.53±0.93**
多奈哌齐组	治疗前	2.59±0.92	3.88±1.22	1.63±1.83	1.72±0.94
(n=34)	治疗后	1.39±0.93$^{**\#\#}$	1.94±1.27**	1.13±0.91	0.61±1.03**
组别	时间	心悸失眠	便秘	耳鸣	总积分
治疗组	治疗前	2.55±0.69	1.15±1.01	0.66±0.83	13.11±3.66
(n=64)	治疗后	1.55±1.11**	0.35±0.53**	0.12±0.45**	5.45±2.40$^{**\#\#\triangle\triangle}$
对照组	治疗前	1.59±1.31	1.26±0.83	0.67±1.11	13.91±3.59
(n=33)	治疗后	1.32±1.09	0.50±0.75**	0.13±0.17**	7.32±2.72**
多奈哌齐组	治疗前	2.15±0.87	1.12±0.86	0.65±0.92	13.94±3.89
(n=34)	治疗后	1.55±1.12*	0.42±0.71**	0.18±0.63**	6.87±2.10$^{**\#\#}$

注:组内比较,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$;与对照组比较,$^{\#\#}P<0.01$;与多奈哌齐组比较,$^{\triangle\triangle}P<0.01$。

表 8　3 组患者治疗前后安全性指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 8　Comparison of safety indexes before and after treatment in the three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Hb/($g\cdot L^{-1}$)	PLT/($\times10^9\cdot L^{-1}$)	ALT/($U\cdot L^{-1}$)	AST/($U\cdot L^{-1}$)	BUN/($mmol\cdot L^{-1}$)	Cr/($\mu mol\cdot L^{-1}$)
治疗组	治疗前	128.83±17.63	195.28±47.85	26.61±9.39	30.31±8.36	6.43±3.28	59.33±12.71
(n=64)	治疗后	129.03±12.62	198.05±45.08	25.14±8.67	28.54±9.04	6.89±3.77	63.14±18.17
对照组	治疗前	128.20±16.63	195.73±43.62	26.46±10.58	22.99±7.82	5.80±2.38	58.43±13.24
(n=33)	治疗后	129.16±12.55	197.67±46.45	29.38±12.63	23.76±10.10	5.72±2.53	58.36±15.37
多奈哌齐组	治疗前	131.22±14.52	196.53±51.11	31.32±7.86	26.33±9.62	4.96±3.22	65.62±16.22
(n=34)	治疗后	130.78±15.37	192.77±56.97	27.84±10.35	27.81±11.31	5.62±2.74	61.32±17.27

注:Hb. 血红蛋白;PLT. 血小板;ALT. 谷丙转氨酶;AST. 谷草转氨酶;BUN. 尿素氮;Cr. 肌酐。

4　讨论

高血压是指以体循环动脉血压增高为主要特征,可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害的临床综合征,是心脑血管病最主要的危险因素[12]。近年来高血压病造成的靶器官损伤,尤其是与认知损害相关性日益受到重视,脑白质病变也成为评估认知损伤的重要征象[13]。美国心脏病协会指出,中年高血压患病与晚年认知功能障碍的发病率重要相关[14],高血压参与阿尔茨海默病(AD)及血管性认知障碍(VCI)的发生和发展,是痴呆人群最重要的独立危险因素[15-16]。此外,高血压早期干预具有重要意义,我国高血压诊疗指南[7]强调对高血压早期干预能更有效地保护靶器官,减少心脑血管以及其他不可逆转并发症的发生,包括高血压引发的认知障碍等。

高血压归属于中医学“眩晕”“头痛”等范畴,病位以肝、肾为主。病变早期肝阳上亢明显,中期以阴虚阳亢、肝肾两虚多见,后期多以本虚标实或阴阳两虚为主[17]。《医学心悟》认为“肾主智,肾虚则智不足,善忘其前言”[18],高血压久病血脉瘀滞,肾虚瘀

结,常伴有认知障碍,表现为健忘、痴呆等症状。潜阳育阴颗粒是南京中医药大学附属医院方祝元教授继承并改良全国名老中医唐蜀华教授临床经验方,针对高血压人群阴虚阳亢、瘀阻肾络病机特点而制成的院内制剂。方中鬼针草走肝经清肝泻火,制首乌入肝肾以壮水,滋补肝肾,共为君药;山萸肉补肝肾,玄参清热兼养阴,共为臣药;川牛膝引火下行,泽泻利水渗湿,二者同用使补而不留邪,共为佐使。全方共奏平肝潜阳、滋补肝肾、通瘀活络之效。前期临床和实验研究表明潜阳育阴颗粒具有明确的降压作用以及高血压病早期肾脏保护作用[19-23]。此外,方中山萸肉可通过增加神经递质 Ach 生成,减少一氧化氮(NO)生成,提高抗氧化能力从而达到延缓大脑衰老的作用[24]。王爱梅等[25]研究发现,山萸肉多糖可提高大鼠海马 CA1 区的海马长时程增强效应,调节突触可塑性,从而改善大鼠的学习记忆能力。本次研究发现治疗组(加服潜阳育阴颗粒)较对照组和多奈哌齐组在改善认知功能方面存在优势;影像学结果提示,相对于对照组及多奈哌齐组,治疗组可明显延缓高血压患者脑白质病变的进展。研究提示潜阳育阴颗粒早期干预对高血压伴认知损害患者的认知功能改善具有一定疗效,可防止日常生活能力减退。

本研究发现脑白质病变进展未被研究药物所逆转,这与 Mohit 等[26]关于认知功能障碍磁共振特点的研究结果相似,提示研究中需要重视年龄、心血管功能状态及遗传易感性等方面对脑白质高信号的影响[27]。此外,脑白质病变作为脑白质对血流动力学改变的病理性反应的长期发展结果[28],其改变对用药疗程及用量的要求可能更高,而本次研究中磁共振复查在用药第 6 月,用药时间相对较短,这为我们今后临床实践中对治疗方案的调整提供了重要参考。

综上所述,潜阳育阴颗粒可改善高血压认知障碍患者的认知功能、改善患者中医证候积分,同时延缓高血压认知障碍患者脑白质病变的进展,并具有良好的用药安全性。不足之处在于治疗时间相对较短,缺乏长期的疗效观察,今后将完善长期队列研究,加强随访,观察潜阳育阴颗粒长期治疗下脑白质病变体积的变化,并可结合 7.0T 磁共振进一步明确其作用机制。

参考文献:

[1] WANG ZW, CHEN Z, ZHANG LF, et al. Status of hypertension in China[J]. Circulation, 2018, 137(22): 2344-2356.

[2] TADIC M, CUSPIDI C, HERING D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: Blood pressure management for this global burden[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16: 208.

[3] DONG SY, MANIAR S, MANOLE MD, et al. Cerebral hypoperfusion and other shared brain pathologies in ischemic stroke and Alzheimer´s disease[J]. Transl Stroke Res, 2018, 9(3): 238-250.

[4] 丁康, 赵菁, 马诺莎, 等. 潜阳育阴颗粒治疗高血压病(阴虚阳亢证)的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1149-1150.
DING K, ZHAO J, MA NS, et al. Clinical study on Qianyang Yuyin granules in the treatment of hypertension (yin deficiency and yang hyperactivity syndrome)[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26(5): 1149-1150.

[5] 周玲燕. 潜阳育阴剂早期介入高血压治疗改善认知损害临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
ZHOU LY. Clinical research on early interventional treatment of hypertension with Qianyang Yuyin granules to improve cognitive impairment[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.

[6] YUSHKEVICH PA, PIVEN J, HAZLETT HC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability[J]. NeuroImage, 2006, 31(3): 1116-1128.

[7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 高血压基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(8): 723-731.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of hypertension: Practice version(2019)[J]. Chin J Gen Pract, 2019, 18(8): 723-731.

[8] 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.
TIAN JZ, SHI J, ZHANG XQ, et al. Guiding principles of clinical research on mild cognitive impairment(protocol)[J]. J Chin Integr Med, 2008, 6(1): 9-14.

[9] 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.
Geriatric Neurology Group, Chinese Society of Geriatrics, Clinical Practice Guideline for Cognitive Impairment of Cerebral Small Vessel Disease Writing Group. Clinical practice guideline for cognitive impairment of cerebral small vessel disease of China (2019)[J]. Chin J Geriatr, 2019, 38(4): 345-354.

[10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.
Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Disease Group. Consensus on the diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease in China[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(10): 838-844.

[11] 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, 2002:73-76.
Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicine: Trial Implementation[M]. Beijing: China medical science press, 2002.

[12] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
HU SS, GAO RL, LIU LS, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. Chin Circ J, 2019, 34(3): 209-220.

[13] WANG JF, LIANG Y, CHEN HY, et al. Structural changes in

white matter lesion patients and their correlation with cognitive impairment[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 1355-1363.

[14] IADECOLA C, YAFFE K, BILLER J, et al. Impact of hypertension on cognitive function: A scientific statement from the American heart association[J]. Hypertension, 2016, 68(6): e67-e94.

[15] JAVANSHIRI K, WALDÖ ML, FRIBERG N, et al. Atherosclerosis, hypertension, and diabetes in Alzheimer´s disease, vascular dementia, and mixed dementia: Prevalence and presentation[J]. J Alzheimer´s Dis, 2018, 65(4): 1247-1258.

[16]洪于兴, 宁美, 颜习武, 等. 中医药干预肠道菌群防治高血压合并认知障碍的探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 140-144.
HONG YX, NING M, YAN XW. Discussion on prevention and treatment of hypertension with cognitive impairment by intervention of intestinal flora with Chinese medicine[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2021, 37(1): 140-144.

[17] 项成刚, 张艳, 礼海. 中医对原发性高血压病因病机的认识[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(4): 356-357.
XIANG CG, ZHANG Y, LI H. Understanding of etiology and pathogenesis of essential hypertension in Chinese medicine[J]. World J Integr Tradit West Med, 2010, 5(4): 356-357.

[18] 程国彭. 医学心悟[M]. 北京:中国中医出版社, 2018:231-233.
CHENG GP. Medical Insight[M]. Beijing: China press of traditional Chinese medicine, 2018:231-233.

[19] 严士海, 方祝元, 王欣彤, 等. 潜阳育阴颗粒对SHR大鼠肾脏CTGF的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 386-389, 520.
YAN SH, FANG ZY, WANG XT, et al. Effect of Qianyang Yuyin granules on kidney CTGF of SHR rats[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(2): 386-389, 520.

[20] 邹冲, 蒋卫民, 张思奇, 等. 潜阳育阴颗粒改善高血压早期肾损害指标的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(6): 897-902.
ZOU C, JIANG WM, ZHANG SQ, et al. Effect of Qianyang Yuyin Granule on early renal damage index of hypertension[J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2021, 19(6): 897-902.

[21] 武立华. 基于Sestrin2信号通路调控氧化应激探讨潜阳育阴颗粒对高血压肾损害的干预作用[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
WU LH. Regulation of oxidative stress of hypertension-induced renal damage via Sestrin2 signaling pathway and intervention effect of Qian Yang yu Yin granules[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2020.

[22] 方媛. 基于TGF-β1信号通路调控心、肾纤维化及潜阳育阴颗粒的干预作用[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
FANG Y. Regulation of myocardial and renal fibrosis via TGF-β1 signaling pathway and intervention effect of Qianyang Yuyin granules[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.

[23] 刘健, 李碧霞, 杜金玲, 等. 潜阳育阴颗粒治疗阴虚阳亢型高血压早期肾损害患者的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(3): 262-265.
LIU J, LI BX, DU JL, et al. Clinical study of Qianyang Yuyin granules treating early renal damage patients with Yin deficiency and Yang hyperactivity type hypertension[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2019, 35(3): 262-265.

[24] 王明艳, 江励华, 杜伟峰, 等. 山茱萸炮制增效活性部位对老年小鼠大脑衰老影响的研究[J]. 中医药信息, 2009, 26(5): 30-32.
WANG MY, JIANG LH, DU WF, et al. Effects of processing synergistic active parts of Cornus officinalis on brain aging in aged mice[J]. Inf Tradit Chin Med, 2009, 26(5): 30-32.

[25] 王爱梅, 陈亚奇, 李旻, 等. 山茱萸多糖对衰老模型大鼠学习记忆能力及海马突触可塑性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 131-136.
WANG AM, CHEN YQ, LI M, et al. Effects of polysaccharide from corni fructus on learning and memory ability and hippocampal synaptic plasticity of aging model rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2016, 22(13): 131-136.

[26] GUPTA M, KING KS, SRINIVASA R, et al. Association of 3.0-T brain magnetic resonance imaging biomarkers with cognitive function in the Dallas heart study[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(2): 170.

[27] WANG R, FRATIGLIONI L, LAVESKOG A, et al. Do cardiovascular risk factors explain the link between white matter hyperintensities and brain volumes in old age? A population-based study[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(8): 1076-1082.

[28] DE GROOT M, VERHAAREN BFJ, DE BOER R, et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions[J]. Stroke, 2013, 44(4): 1037-1042.

(编辑:周建英 董盈妹)