

补阳还五汤治疗脑小血管病认知障碍临床研究

贾岩辉, 崔真真, 李浩, 尤丽萍, 张玉倩

滨州市中心医院, 山东 滨州 251700

[摘要] 目的: 观察补阳还五汤对脑小血管病认知障碍的临床疗效。方法: 将2022年10月—2024年9月于滨州市中心医院神经内科就诊的气虚血瘀型脑小血管病认知障碍患者85例, 按随机数字表法分为对照组43例, 中药组42例。对照组患者给予基础治疗; 中药组在对照组治疗方案的基础上加用补阳还五汤配方颗粒治疗。采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能, 计算中医证候积分, 检测血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、血清同型半胱氨酸(Hcy)水平, 采用Fazekas视觉评定量表评估脑白质高信号负荷量, 分析比较上述指标治疗前后的变化。结果: 治疗后, 中药组MMSE评分、MoCA评分均较治疗前升高, 中医证候各项积分、Fazekas评分均较治疗前降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 中药组MMSE评分、MoCA评分均较对照组升高, 中医证候积分中头晕、自汗症状积分均较对照组降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 中药组Fazekas评分与对照组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2组IL-6、hs-CRP、Hcy水平均较治疗前降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 中药组IL-6、hs-CRP水平均较对照组降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$), Hcy水平与对照组比较, 差异无统计意义($P>0.05$)。不良反应发生率对照组13.95%(6/43), 中药组16.67%(7/42), 2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 在基础治疗的方案之上加用补阳还五汤治疗脑小血管病认知障碍, 可降低中医证候积分、降低患者的炎症水平, 有助于改善患者的认知功能。

[关键词] 脑小血管病; 认知障碍; 气虚血瘀证; 补阳还五汤; 简易智能精神状态检查量表; 蒙特利尔认知评估量表; 同型半胱氨酸; 脑白质高信号

[中图分类号] R255.2; R743 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 12-0020-08

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.12.004

Clinical Study on Buyang Huanwu Tang in the Treatment of Cerebral Small Vessel Disease-Related Cognitive Impairment

JIA Yanhui, CUI Zhenzhen, LI Hao, YOU Liping, ZHANG Yuqian

Binzhou Central Hospital, Binzhou Shandong 251700, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Buyang Huanwu Tang in the treatment of cerebral small vessel disease-related cognitive impairment. **Methods:** A total of 85 patients with cerebral small vessel disease-related cognitive impairment of qi deficiency and blood stasis type who were treated in the Department of Neurology, Binzhou Central Hospital from October 2022 to September 2024 were randomly divided into the control group (43 cases) and the Chinese medicine group (42 cases) using the random number table method. Patients in the control group were given conventional treatment; the Chinese medicine group was treated with Buyang Huanwu Tang Dispensing Granules based on the treatment plan of the control group. The cognitive function was evaluated by Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The traditional Chinese medicine syndrome scores

[收稿日期] 2025-06-16

[修回日期] 2026-04-30

[基金项目] 山东省中医药科技项目(M-2022134); 山东省医药卫生科技项目(202403071201)

[作者简介] 贾岩辉(1985-), 男, 医学硕士, 主治医师。

[通信作者] 张玉倩(1986-), 女, 医学博士, 副主任医师。

were calculated. The serum levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), and homocysteine (Hcy) were detected. The Fazekas visual rating scale was used to evaluate the load of white matter hyperintensity. The changes of the above indexes before and after treatment were analyzed and compared. **Results:** After treatment, the MMSE score and MoCA score in the Chinese medicine group were increased when compared with those before treatment, and each traditional Chinese medicine syndrome score and the Fazekas score were decreased when compared with those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE score and MoCA score in the Chinese medicine group were higher than those in the control group, and the symptom scores for dizziness and spontaneous sweating in the traditional Chinese medicine syndrome score were lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$); there was no significant difference being found in the comparison of Fazekas score between the Chinese medicine group and the control group ($P > 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, hs-CRP, and Hcy in the two groups were decreased when compared with those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$); the levels of IL-6 and hs-CRP in the Chinese medicine group were lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$); there was no significant difference being found in the comparison of Hcy level between the Chinese medicine group and the control group ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions was 13.95% (6/43) in the control group and 16.67% (7/42) in the Chinese medicine group, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** In addition to the conventional treatment plan, Buyang Huanwu Tang in the treatment of cerebral small vessel disease-related cognitive impairment can reduce the traditional Chinese medicine syndrome scores, reduce the inflammatory factor levels, and help to improve the cognitive function of patients.

Keywords: Cerebral small vessel disease; Cognitive impairment; Qi deficiency and blood stasis syndrome; Buyang Huanwu Tang; MMSE; MoCA; Hcy; White matter hyperintensity

脑小血管病是指各种病因累及脑小微动脉、小微静脉及毛细血管所产生的临床、影像、病理综合征^[1-2]。本研究所涉及的脑小血管病主要指动脉硬化相关性小血管病。由于多数脑小血管病临床无特异性症状,且起病隐匿(主要依靠影像表现进行诊断,脑白质高信号作为其中一个重要的影像学标志),常引发认知功能障碍^[3]。脑小血管病相关认知功能障碍主要影响注意力、执行能力以及信息的处理速度,如果不能及时识别并采取干预措施,将最终进展为血管性痴呆。目前,针对脑小血管病认知障碍的治疗性研究较少,临床上面对脑小血管病认知障碍患者尚无规范统一的治疗策略,主要针对患者的血管性危险因素,如高血压、糖尿病、脑卒中史等进行基础治疗,同时

借鉴血管性痴呆的治疗药物,如多奈哌齐、加兰他敏、丁苯酞、胞磷胆碱等,进行综合性治疗。

补阳还五汤作为经典的中风治疗方剂,多用于治疗气虚血瘀型的中风急性期及恢复期患者。临床研究发现,补阳还五汤单用或联合西药在中风、痴呆的脑病治疗中,对神经功能缺损、认知功能异常的疗效均优于常规西药治疗^[4],但用于脑小血管病认知障碍的治疗性研究较少。本课题组前期研究发现,脑小血管病患者的中医分型以气虚血瘀证最多^[5],在临床上用补阳还五汤治疗气虚血瘀型的脑小血管病患者,疗效较好。故采用前瞻性研究方法,观察在常规治疗方案基础上加用补阳还五汤治疗气虚血瘀型脑小血管病认知障碍患者的疗效及

安全性,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 ①脑小血管病影像诊断标准。参考《中国脑小血管病诊治指南 2020》^[6]中的定义,脑白质高信号的影像诊断应符合以下条件:患者进行颅脑磁共振成像(MRI)检查,存在脑白质高信号表现。异常影像表现在T2加权成像(T2WI)或液体衰减翻转恢复序列(T2-FLAIR)上呈高信号,在T1加权成像(T1WI)则显示出等信号或低信号,病灶内部无空腔。②认知障碍诊断标准。参考《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)》^[7]对患者进行认知功能评定,简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分为26分及以下水平代表存在认知功能障碍,且未影响日常生活能力;蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分低于26分,且未影响日常生活能力,如被评估者受教育年限低于12年,则计算总分时加1分^[8]。

1.2 辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]中风病气虚血瘀证的辨证标准。主症:半身不遂,口舌歪斜,言语謇涩,感觉减退或消失。次症:头晕,气短乏力,自汗,舌质暗淡,舌苔白腻或有齿痕,脉沉细。符合1项主症+1项次症+舌苔+脉象即可辨证。由于脑小血管病患者往往无特异性临床症状,对于符合入组标准的患者,主要依据次症表现进行辨证,具备1项次症+舌苔+脉象可辨证。

1.3 纳入标准 颅脑MRI成像符合脑白质高信号影像诊断标准;符合《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)》^[7]中脑小血管病认知功能障碍的诊断标准;中医证候符合气虚血瘀证表现;年龄50~80岁;所有入选者签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并颅内肿瘤、脑出血、皮质梗死、脑外伤、脑积水、脑内微出血≥5个;

合并其他影响认知功能的疾病;其他原因造成的白质改变等;伴有肝肾功能障碍、凝血功能异常或出血性疾病;妊娠或哺乳期妇女;因患语言障碍或精神障碍无法配合研究;对研究中涉及的药物过敏。

1.5 剔除标准 未按照研究要求服用药物;在研究窗内使用了影响疗效或安全性判断的其他药物;在研究窗内因患其他疾病需中断服药。

1.6 脱落标准 在研究窗内出现严重并发症或不良反应者;患者自行退出研究;失访或死亡。

1.7 样本量估算 基于文献报道中药治疗脑小血管病的有效率数据^[10],预估试验组有效率(P_1)为80%;对照组有效率(P_2)为50%;设本研究显著性水平(α)为0.05(双侧),第二类错误概率(β)为0.2。根据两独立样本率比较的样本量计算公式,估算出每组样本量为39例。考虑到脱落因素,拟每组纳入样本量50例。具体算式如下。

$$N = \{(Z\alpha + Z\beta)^2 \times [P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)]\} / (P_1 - P_2)^2$$

1.8 随机方法 应用Excel软件生成随机数字表,按照1:1的比例,将入组患者以密封信封法分组,分为中药组和对照组。研究中患者和研究者对试验用药不设盲,疗效指标评价人员对分组信息施盲。

1.9 一般资料 选取2022年10月—2024年9月在滨州市中心医院神经内科就诊的患者,应用随机数字表法分为中药组和对照组,每组各50例,共纳入患者100例,最终完成病例85例。对照组有7例随访期脱落(因疫情脱落6例,中断服药脱落1例),有效病例43例;中药组有5例随访期脱落(因疫情脱落4例,因个人不愿到院复查脱落1例),2例因患肺炎退出研究,1例因患下肢静脉血栓退出研究,有效病例42例。对照组男25例,女18例;平均年

龄(64.8 ± 7.0)岁;文化程度小学及以下19例,初中11例,高中/中专9例,大专以上4例;其中吸烟17例;高血压11例(25.6%),糖尿病15例(34.9%),高脂血症20例(46.5%),冠心病14例(32.6%),既往有脑梗死病史24例(55.8%)。中药组男23例,女19例;平均年龄(63.7 ± 6.8)岁;文化程度小学及以下21例,初中9例,高中/中专9例,大专以上3例;其中吸烟14例;高血压12例(28.6%),糖尿病13例(31.0%),高脂血症19例(45.2%),冠心病15例(35.7%),既往有脑梗死病史23例(54.8%)。2组一般资料(性别、年龄、受教育年限及合并症比例)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经滨州市中心医院医学伦理委员会审核批准(2022051)。

2 治疗方法

2.1 对照组 依据《中国脑小血管病诊治指南2020》^[6]给予基础疾病治疗。主要方案包括:①抗血小板聚集治疗:阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字HJ20160685,规格:100 mg/片),每次口服100 mg,每天1次。②调脂稳定斑块治疗:瑞舒伐他汀钙片(海正药业有限公司,国药准字H20143338,规格:10 mg/片),每次口服10 mg,每天1次。③改善认知功能:胞磷胆碱钠胶囊(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020220,规格:0.1 g/粒),每次口服0.2 g,每天3次。④控制脑血管病危险因素治疗:对于合并糖尿病的患者,应用降糖药物治疗;对于合并高血压病的患者,控制目标血压低于140/90 mmHg($1\text{ mmHg}\approx 0.133\text{ kPa}$);对于高同型半胱氨酸血症患者,应用叶酸片(北京斯利安药业有限公司,国药准字H10970079,规格:0.4 mg/片),每次口服0.8 mg,每天1次,甲钴胺片(江西科睿药业有限公司,国药准字H20051440,规

格:500 μg /片),每次口服500 μg ,每天3次。治疗12周后复查。

2.2 中药组 在对照组治疗方案的基础上加用补阳还五汤配方颗粒口服。处方:黄芪30 g,当归6 g,赤芍5 g,地龙3 g,川芎3 g,红花3 g,桃仁3 g。颗粒剂由山东一方制药有限公司提供,每天1剂,每剂分装成2盒,早、晚各服用1盒,用开水冲服,共12周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 入组时记录患者的性别、年龄、受教育年限及合并症情况(包括高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、脑梗死病史等)。用药前检测心电图、颅脑MRI[包括T1WI、T2WI、T2-FLAIR、弥散加权成像(DWI)及磁敏感加权成像(SWI)]、血常规、尿常规、肝肾功能、血脂、血糖、血凝试验、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、血清同型半胱氨酸(Hcy)。用药后复查颅脑MRI平扫及DWI,复查hs-CRP、IL-6、Hcy。①认知功能。采用MMSE及MoCA评分评价认知功能变化。入组时和治疗12周后由经过培训的研究者对患者进行MMSE及MoCA评分。2种量表评估内容涵盖了定向力、语言能力、命名、阅读、书写、注意力、执行力和延迟记忆等方面,总分均为30分。评分越高代表患者认知功能越好。②中医证候积分。入组时和治疗12周后,由2名中医师对患者进行中医证候评分。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]中风病气虚血瘀证的辨证标准拟定,并根据程度进行评分:0分表示无症状;1分表示症状较轻,偶尔发作,不影响日常生活及工作;2分表示症状经常发作,影响日常生活及工作,但尚可耐受;3分表示症状严重,不能正常进行工作、生活。分值范围0~3分,分数越高表示症状越重。③炎症指标。所有患者

在入组时、治疗12周后分别采集清晨空腹肘静脉血,由滨州市中心医院检验科高年资检验师完成炎症指标检测。采用免疫比浊法检测hs-CRP,免疫发光法检测IL-6,循环酶法检测Hcy水平。④影像学指标。入组时采用德国西门子Magnetom Avanto 1.5T磁共振仪器进行影像学检查,同时拍摄轴位T2WI、T1WI、T2-flair、DWI、SWI。图像符合《中国脑小血管病诊治指南2020》^[6]中脑白质高信号的诊断标准。由2名研究者在不知晓患者临床信息的情况下完成病灶诊断及严重程度评估。采用Fazekas评分评估脑白质高信号的程度,用0~3分代表不同的程度等级,分别评估脑室旁和深部白质,然后将二者分数相加为总分。分数越高代表病变范围越大,程度越严重。治疗12周后按照上述影像学标准复查。⑤不良反应。观察2组患者入组开始至随访期结束,共12周内的不良反应发生情况,主要包括胃肠道不适、肝功能异常、出血倾向及皮疹,出现严重不良反应者应留院进行药物干预,并退出研究。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0软件进行数据分析,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。年龄、中医证候评分、炎症指标、Fazekas评分为计量资料,符合正态分布且方差齐,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;合并症及不良反应占比为计数资料,以百分

比(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后认知功能评分比较 见表1。治疗前,2组MMSE评分、MoCA评分分别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,对照组MMSE评分、MoCA评分分别与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);中药组MMSE评分、MoCA评分均较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,中药组MMSE评分、MoCA评分均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组治疗前后认知功能评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	MMSE评分		MoCA评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	20.98 $\pm$ 1.55	20.48 $\pm$ 2.00	20.93 $\pm$ 1.72	21.50 $\pm$ 2.47
中药组	42	20.80 $\pm$ 1.52	22.74 $\pm$ 2.26 ^①	20.85 $\pm$ 1.52	23.21 $\pm$ 2.65 ^①
t 值		0.5509	2.9210	0.2017	4.8500
P 值		0.5831	0.0046	0.8406	0.0001

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

4.2 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前,2组头晕、气短乏力、自汗症状积分分别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,对照组中医证候各项积分分别与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);中药组中医证候各项积分均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,中药组头晕、自汗症状积分均较对照组降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);中药组气短乏力症状积分与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	头晕		气短乏力		自汗	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	1.43 $\pm$ 0.96	1.50 $\pm$ 0.85	1.33 $\pm$ 0.89	1.35 $\pm$ 0.92	1.65 $\pm$ 0.92	1.58 $\pm$ 0.87
中药组	42	1.41 $\pm$ 1.00	1.07 $\pm$ 0.88 ^①	1.62 $\pm$ 0.78	1.33 $\pm$ 0.70 ^①	1.39 $\pm$ 0.81	1.15 $\pm$ 0.67 ^①
t 值		0.0654	2.5420	1.5410	0.4692	1.3550	2.2860
P 值		0.9480	0.0130	0.1275	0.6403	0.1794	0.0250

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

4.3 2组治疗前后炎症因子水平比较 见表3。治疗前,2组IL-6、hs-CRP、Hcy水平分别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组IL-6、hs-CRP、Hcy水平均较治疗前降

低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,中药组IL-6、hs-CRP水平均较对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),Hcy水平与对照组比较,差异无统计意义($P>0.05$)。

表3 2组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)		Hcy(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	2.35 $\pm$ 2.11	1.59 $\pm$ 1.32 ^①	8.22 $\pm$ 2.36	5.39 $\pm$ 2.51 ^①	19.49 $\pm$ 9.32	16.92 $\pm$ 10.93 ^①
中药组	42	2.47 $\pm$ 1.89	1.13 $\pm$ 1.03 ^①	8.45 $\pm$ 2.21	4.11 $\pm$ 2.47 ^①	20.13 $\pm$ 6.91	16.41 $\pm$ 7.76 ^①
<i>t</i> 值		0.2853	2.5540	0.1058	2.1210	0.1794	0.2324
<i>P</i> 值		0.7763	0.0130	0.9161	0.0382	0.8583	0.8171

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

4.4 2组治疗前后Fazekas评分比较 见表4。治疗前,2组Fazekas评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,中药组Fazekas评分较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 2组治疗前后Fazekas评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	43	2.558 $\pm$ 1.666	2.744 $\pm$ 1.364
中药组	42	2.690 $\pm$ 1.239	2.238 $\pm$ 1.527 ^①
<i>t</i> 值		0.4147	1.9120
<i>P</i> 值		0.6794	0.1107

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

4.5 2组不良反应发生率比较 见表5。治疗期间,所有患者均无药物相关性皮疹发生。不良反应发生率对照组13.95%(6/43),中药组16.67%(7/42),2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表5 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	肝功能异常	胃肠道反应	出血倾向	总发生
对照组	43	2(4.7)	3(7.0)	1(2.3)	6(13.95)
中药组	42	1(2.4)	4(9.5)	2(4.8)	7(16.67)
χ^2 值					0.2978
<i>P</i> 值					0.7659

5 讨论

中医学认为,脑小血管病相关认知障碍的

总体病机为本虚标实,患者多因生活压力大、作息不规律等因素耗伤气血,导致气血亏虚,气虚推动无力,日久引发血流瘀滞、气虚血瘀,导致头晕目眩、气短乏力、自汗等症状。加之长期饮食不规律,嗜好肥甘厚腻之物,而脾胃运化失职,不能助生气血,脏腑功能失调,神明失养,最终导致情感、记忆认知障碍等症状^[11-12]。治疗当以益气活血通络为主要治则。

中药复方在治疗认知障碍方面已有丰富的临床经验^[13]。补阳还五汤出自清代王清任所著的《医林改错》,原用于治疗气虚血瘀型中风后遗症,曰:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”方中君药黄芪可益气活血、祛瘀通络;臣药当归补血活血、扶正化瘀,佐以川芎行气活血,赤芍活血凉血,桃仁活血祛瘀,红花活血通经,地龙通经活络。诸药配伍以补气为主,活血为辅,合用可发挥益气活血通络之效。

前期研究发现,脑小血管病患者的中医证候以气虚血瘀型最多,且气虚血瘀证候与脑白质高信号分级相关^[5]。因此,我们认为脑白质高信号为长期气虚导致的脉络瘀阻表现。本研究纳入了脑白质高信号合并认知功能障碍,证候符合气虚血瘀证者,尝试用补阳还五汤进行

治疗,结果发现,与对照组相比,中药组证候积分下降,提示补阳还五汤可改善患者的气虚血瘀证候表现。研究中观察到,病患多有头晕、乏力、自汗等气虚表现,而血瘀的全身证候表现较少。结合现代病理学认为脑白质高信号为长期慢性缺血缺氧导致的白质水肿、脱髓鞘、轴索损伤,后期多合并胶质增生、微梗死、微出血等,符合中医学血瘀的概念范畴。我们将认知功能减退和白质高信号作为血瘀的证候表现进行治疗前后比较。

现代研究表明,补阳还五汤可用于治疗脑梗死后认知障碍,并可降低血管性痴呆患者的炎症指标^[14-15]。动物实验证实,补阳还五汤可改善阿尔茨海默病模型小鼠的学习和记忆能力^[16]。我们的前期研究也发现,含补阳还五汤类成分的活血化瘀组方可治疗脑小血管病患者,降低其中风发病风险^[17]。基于上述研究,我们将补阳还五汤用于治疗脑小血管病相关的认知障碍,观察其治疗效果。结果发现,治疗后,中药组MMSE评分、MoCA评分较治疗前升高,这一结果提示,在现代医学治疗方案基础上,加用补阳还五汤可提高患者的MMSE和MoCA评分,改善脑小血管病患者的认知功能。同时我们发现,治疗后中药组MMSE评分和MoCA评分较对照组升高,这一结果表明,补阳还五汤具有改善脑小血管病患者认知功能的作用,临床上除了用于治疗脑梗死,可扩展用于治疗脑小血管病相关的认知障碍。

目前的观点认为,炎症反应参与了小动脉硬化性脑小血管病的脑小血管损伤^[18-21]。有研究发现,脑小血管病患者的炎症标志物,如hs-CRP、IL-6、Hcy等水平升高^[22-24],持续性的炎症因子高水平与脑白质病变进展及认知障碍有关^[25-26]。本研究结果示,治疗后,2组IL-6、hs-CRP、Hcy水平较治疗前均有不同程度

降低,提示规范的中西医治疗方案可改善脑小血管病认知障碍患者的炎症反应。同时发现,治疗后中药组IL-6、hs-CRP水平较对照组下降,这表明,在常规治疗方案基础上,加用补阳还五汤有助于进一步降低脑小血管病认知障碍患者的炎症因子表达水平。但加用补阳还五汤对患者的Hcy水平无明显降低作用,由于Hcy往往被认为与血管内皮炎症有关,我们推测补阳还五汤可能通过改善系统性炎症反应发挥作用,对血管内皮炎症无特异性作用。另外,阴性结果的出现可能与基础治疗中高同型半胱氨酸血症患者口服叶酸及甲钴胺有关。口服上述药物已经将Hcy水平大幅度降低,加用补阳还五汤未能显示出更进一步的下降趋势。

我们还观察了患者的脑白质高信号影像评分,结果发现,中药组治疗后Fazekas评分较治疗前下降。我们推测,这可能与部分急性皮层下梗死患者的影像干扰有关。在入组时,部分急性皮层下腔隙性梗死患者由于未累及认知功能被入组,治疗后,这部分患者由于血脑屏障受损恢复,炎症反应和脑水肿减轻,导致白质高信号范围缩小。另外,我们观察到,治疗后中药组Fazekas评分与对照组相当,因此,加用补阳还五汤与基础治疗相比,在延缓脑白质高信号进展方面未显示出优势。关于补阳还五汤是否具有延缓脑白质高信号进展的功效,需要扩大样本量、延长服药时间来进一步随访观察。治疗期间,2组的药物不良反应发生率相当,可以认为,补阳还五汤治疗脑小血管病认知障碍的临床应用安全性较高。

综上所述,在脑小血管病的基础治疗方案之上加用补阳还五汤,可以有效改善患者的认知功能,改善气虚血瘀证患者的临床证候积分,降低患者的炎症指标,安全性较高。我们认为,补阳还五汤可辅助改善脑小血管病患者

的认知障碍,有助于降低血管性痴呆风险。但本研究采用单中心的研究方法,未来可采用多中心大样本的临床研究进一步证实药物的作用机制及对脑白质高信号的干预作用。

[参考文献]

- [1] PANTONI L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.
- [2] WARDLAW J M, SMITH C, DICHGANS M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 483-497.
- [3] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESSELS G J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.
- [4] 任思思,张赞,李娟,等.补阳还五汤治疗脑病的系统评价和Meta分析[J].*时珍国医国药*, 2021, 32(3): 745-750.
- [5] 张玉倩,贾岩辉,邱艳艳,等.不同中医证候脑小血管病患者影像学表现[J].*中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(20): 3813-3815.
- [6] 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指南2020[J].*中华神经科杂志*, 2022, 55(8): 807-818.
- [7] 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.
- [8] 田金洲,解恒革,秦斌,等.中国简短认知测试在痴呆诊断中的应用指南[J].*中华医学杂志*, 2016, 96(37): 2945-2959.
- [9] 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: 99-104.
- [10] 马倩.灯银脑通胶囊治疗脑小血管病相关认知障碍的临床研究[D].青岛:青岛大学,2024.
- [11] 张会芹,李浩,韦云,等.从本虚标实论治血管性痴呆临床研究进展[J].*辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(12): 177-180.
- [12] 方锐,周月,李玉丽,等.基于气阳濡动学说的脑小血管病气虚血瘀证的病机与治疗[J].*中华中医药杂志*, 2024, 39(2): 561-565.
- [13] MAY B H, LU C J, BENNETT L, et al. Evaluating the traditional Chinese literature for herbal formulae and individual herbs used for age-related dementia and memory impairment [J]. *Biogerontology*, 2012, 13(3): 299-312.
- [14] 林楠,郭文娟,李佳霖,等.补阳还五汤改善血管性痴呆病人认知及生活能力疗效的Meta分析[J].*中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(4): 629-635.
- [15] 王峥,林琳.补阳还五汤联合西药治疗缺血性脑卒中后血管性痴呆疗效及对血清炎症因子、氧化应激指标和血管内皮活性物质的影响[J].*现代中西医结合杂志*, 2022, 31(4): 469-473, 490.
- [16] 于修芳,董蕊,曹玲,等.补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠的影响及机制研究[J].*世界科学技术-中医药现代化*, 2017, 19(11): 1846-1850.
- [17] 曲红,张玉倩,赵小英,等.桂枝茯苓丸加地龙干预脑内微小病变及预防脑梗死发病的临床研究[J].*上海中医药杂志*, 2012, 46(8): 15-21.
- [18] 敖冬慧,朱以诚.炎症反应与脑小血管发病机制研究进展[J].*中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26(5): 318-320.
- [19] LOW A, MAK E, ROWE J B, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53: 100916.
- [20] WARDLAW J M, SMITH C, DICHGANS M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 684-696.
- [21] SARGENTO-FREITAS J, ADAY S, NUNES C, et al. Endothelial progenitor cells enhance blood-brain barrier permeability in subacute stroke[J]. *Neurology*, 2018, 90(2): e127-e134.
- [22] MIWA K, OKAZAKI S, SAKAGUCHI M, et al. Interleukin-6, interleukin-6 receptor gene variant, small-vessel disease and incident dementia[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(3): 656-663.
- [23] 赵玲,崔素敏,郭威,等.脑小血管病认知功能损害与血管炎性因子的相关性分析[J].*临床合理用药杂志*, 2014, 7(34): 80-81.
- [24] 王学颖,王洪权,赵伟丽.脑小血管病患者认知功能障碍与尿酸、同型半胱氨酸水平相关性研究[J].*神经损伤与功能重建*, 2019, 14(7): 360-361, 373.
- [25] WANG T, SUN Z W, SHAO L Q, et al. Diagnostic values of serum levels of homocysteine and uric acid for predicting vascular mild cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2217-2225.
- [26] WALKER K A, WINDHAM B G, POWER M C, et al. The association of mid-to late-life systemic inflammation with white matter structure in older adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 68: 26-33.

[责任编辑:刘淑婷,蒋维超(英文)]