

## 临床研究

DOI: 10.13703/j.0255-2930.20200816-0001

中图分类号: R 246.1 文献标志码: A

## 针灸治疗血管性痴呆及对血清 VEGF 和 AChE 的影响\*

李 飞<sup>1</sup>, 王 艳<sup>2</sup>, 姜天鑫<sup>1</sup>, 朱敏婕<sup>2</sup>, 季佳佳<sup>2</sup>, 吴伟伟<sup>1</sup>, 蔡圣朝<sup>1</sup>, 杨 骏<sup>3</sup>( <sup>1</sup>安徽中医药大学第二附属医院康复二科, 合肥 230061; <sup>2</sup>安徽中医药大学研究生院; <sup>3</sup>安徽中医药大学第一附属医院针灸康复二科)

**[摘要]** 目的: 观察化痰通络灸联合辨经刺井针及常规针刺治疗血管性痴呆 (VD) 的疗效及对血清血管内皮生长因子 (VEGF)、乙酰胆碱酯酶 (AChE) 水平的影响。方法: 将 60 例 VD 患者随机分为观察组 (30 例, 脱落 1 例) 和对照组 (30 例, 脱落 2 例)。观察组采用化痰通络灸联合辨经刺井针及常规针刺治疗, 化痰通络灸选用百会、大椎、神庭穴, 辨经刺井针根据证型选用相对应的井穴, 常规针刺穴取百会、四神聪等, 针灸均每日 1 次, 每周 6 次, 连续治疗 4 周; 对照组口服多奈哌齐治疗, 每次 5 mg, 每日 1 次, 共 4 周。分别于治疗前后观察两组患者简易智能状态检查表 (MMSE)、日常生活活动能力量表 (ADL) 评分变化, 并检测血清 AChE 和 VEGF 水平。结果: 与治疗前比较, 两组患者治疗后 MMSE、ADL 评分及血清 VEGF 水平均升高 ( $P < 0.05$ ), 血清 AChE 水平降低 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后 MMSE、ADL 评分高于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论: 化痰通络灸联合辨经刺井针及常规针刺可以改善 VD 患者认知功能及生活活动能力, 其机制可能与调节血清 AChE、VEGF 水平有关。

**[关键词]** 血管性痴呆; 化痰通络灸; 辨经刺井针; 简易智能状态检查表 (MMSE); 日常生活活动能力量表 (ADL); 血管内皮生长因子 (VEGF); 乙酰胆碱酯酶 (AChE)

**Acupuncture and moxibustion for vascular dementia and its effect on serum VEGF and AChE**LI Fei<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>2</sup>, JIANG Tian-xin<sup>1</sup>, ZHU Min-jie<sup>2</sup>, JI Jia-jia<sup>2</sup>, WU Wei-wei<sup>1</sup>, CAI Sheng-chao<sup>1</sup>, YANG Jun<sup>3</sup>(<sup>1</sup>Second Department of Rehabilitation, Second Affiliated Hospital of Anhui University of CM, Hefei 230061, China;<sup>2</sup>Graduate School, Anhui University of CM; <sup>3</sup>Second Department of Acupuncture-Moxibustion and Rehabilitation, First Affiliated Hospital of Anhui University of CM)

**ABSTRACT Objective** To observe the efficacy of *Huayu Tongluo* moxibustion combined with acupuncture at *Jing*-well points on the differentiated meridians and routine acupuncture for vascular dementia (VD) and its effect on serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and acetylcholinesterase (AChE). **Methods** A total of 60 patients with VD were randomized into an observation group (30 cases, 1 case dropped off) and a control group (30 cases, 2 cases dropped off). In the observation group, *Huayu Tongluo* moxibustion combined with acupuncture at *Jing*-well points on the differentiated meridians and routine acupuncture were adopted, *Huayu Tongluo* moxibustion was applied at Baihui (GV 20), Dazhui (GV 14) and Shenting (GV 24); acupuncture at *Jing*-well points on the differentiated meridians was applied at corresponding *Jing*-well points according to pattern of syndrome; routine acupuncture was applied at Baihui (GV 20), Sishencong (EX-HN 1), etc. Acupuncture and moxibustion were given once a day, 6 times a week for 4 weeks. In the control group, donepezil was prescribed for oral administration, 5 mg each time, once a day for 4 weeks. Before and after treatment, the scores of mini mental state examination (MMSE) and activities of daily living (ADL) were observed, and the serum levels of AChE and VEGF were detected in the two groups. **Results** Compared before treatment, the MMSE and ADL scores and serum level of VEGF were increased ( $P < 0.05$ ), the serum level of AChE was decreased ( $P < 0.05$ ) after treatment in the two groups. The MMSE and ADL scores after treatment in the observation group were higher than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** *Huayu Tongluo* moxibustion combined with acupuncture at *Jing*-well points on the differentiated meridians and routine acupuncture could improve cognitive function and activities of daily living, which may be related to the regulation of serum levels of VEGF and AChE.

**KEYWORDS** vascular dementia; *Huayu Tongluo* moxibustion; acupuncture at *Jing*-well points on the differentiated meridians; mini mental state examination (MMSE); activities of daily living (ADL); vascular endothelial growth factor (VEGF); acetylcholinesterase (AChE)

\*国家自然科学基金资助项目: 81473785; 安徽省学术和技术带头人后备人选科研资助项目: 2017H119

第一作者: 李飞, 主任医师。E-mail: 316029622@qq.com

痴呆是以认知能力、行为能力、智力等减退或缺失为特点,发病率逐渐上升的慢性进行性中枢神经系统疾病<sup>[1]</sup>。血管性痴呆(VD)是目前临床排名第二的痴呆类型,仅次于阿尔茨海默病(AD),在我国甚至占到近一半<sup>[2]</sup>,主要是因脑血管病变和/或高血压、糖尿病、血脂异常等危险因素引起脑组织损害。随着年龄的增加,VD发病呈渐进性阶梯状加重,严重影响个人生活能力及生活质量,给家庭及社会带来很大的负担。目前西医针对VD的治疗多是控制危险因素、改善认知障碍等,疗效不甚确切,而针灸防治VD有独特优势。本研究在既往研究<sup>[3-6]</sup>的基础上,观察化瘀通络灸联合辨经刺井针为主治疗VD的临床疗效,现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

2017年1月至2019年12月于安徽中医药大学第二附属医院康复二科招募60例VD患者。根据就诊顺序抽取黑色暗箱中小球,每个小球上刻有数字(按照随机数字表上的顺序填写),分为观察组和对照组,各30例。研究过程中分组人员、治疗人员、量表评定人员及检验师分开。本研究经安徽中医药大学第二附属医院伦理道德委员会批准[批准号:2016AH-24(C2)]。

### 1.2 诊断标准

西药诊断参考《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准》<sup>[7]</sup>及《精神障碍诊断与统计手册》(DSM-V)<sup>[8]</sup>中VD诊断标准。

中医辨证参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[9]</sup>和血管性痴呆辨证量表(SDSVD),将血管性痴呆分为肾虚髓减、心肝阴虚、心脾两虚、痰浊阻窍、气滞血瘀5个证型,≥7分为该证候诊断成立,7~14分为轻度,15~22分为中度,23~30分为重度。

### 1.3 纳入标准

①符合VD的诊断标准;②年龄50~75岁;③41分≤日常生活活动能力量表(ADL)评分≤70分;④缺血指数量表(HIS)评分≥7分;⑤7分≤SDSVD评分<23分;⑥11分≤简易智能状态检查表(MMSE)评分≤26分;⑦自愿参加本试验(或家属同意)并签署知情同意书。

### 1.4 排除标准

①严重躁狂、重度焦虑、严重抑郁及精神分裂等精神类疾病患者;②严重肝、肾功能不全等影响认知功能的全身性疾病患者;③严重颅脑外伤史者,酒精

依赖者、吸毒或滥用其他精神类药物者;④颅脑闭合性损伤、颅内肿瘤等累及中枢神经系统的疾病者。

## 2 治疗方法

两组均予调控血压、血糖、血脂内科常规基础治疗。

### 2.1 观察组

(1)化瘀通络灸。取附子粉做成直径3cm、厚3mm的附子饼,中间刺数个小孔阴干备用。患者取坐位,百会穴上放置附子饼,点燃一根清艾条(江苏康美制药有限公司,国药准字Z32020253,直径1.7cm、长20cm),使其充分燃烧,然后将灸火按压在百会穴上的附子饼上3~5s,使热感透达深部,至患者不能耐受时立即拿起,顷刻复压,反复压灸20min;点燃两根清艾条,然后在距大椎、神庭穴皮肤5~10cm处进行艾灸,以患者皮肤温热、潮红而无灼痛感为度,灸20min。化瘀通络灸每日1次,每周6次,连续治疗4周。

(2)辨经刺井针。所有证型均取心经、心包经井穴(少冲、中冲),并且根据不同证型选用不同的穴位,肾虚髓减证加肾、肝、脾经井穴(涌泉、大敦、隐白);心肝阴虚证加肝经井穴(大敦);心脾两虚证加脾、胃经井穴(隐白、厉兑);痰浊阻窍证加脾、胃、胆经井穴(隐白、厉兑、足窍阴);气滞血瘀证加肝、脾经井穴(大敦、隐白)。穴位定位参照《针灸学》<sup>[10]</sup>。患者取坐位,穴位常规消毒,选用0.25mm×25mm一次性针灸针,点刺进针刺入2~3mm,留针30min,留针期间,每10分钟捻转行针1次,以患者可耐受为度。每日1次,每周6次,连续治疗4周。

(3)常规针刺。取穴:百会、四神聪、神庭、大椎、本神、风池、率谷、足三里、血海,穴位定位参照《针灸学》<sup>[10]</sup>。操作:患者取坐位,穴位常规消毒,选用0.25mm×25mm或0.25mm×40mm一次性针灸针。四神聪、本神针尖朝向百会沿皮刺入帽状腱膜下15~20mm,使局部有酸胀沉重感;风池向鼻尖方向刺入10~25mm,以局部酸胀且针感向头部扩散为宜;率谷向下沿皮刺入8~13mm,使局部酸胀感向颞侧扩散;足三里、血海穴直刺25~35mm,使局部酸麻重胀感向上向下传导;百会、神庭向后沿皮刺入帽状腱膜下15~20mm,大椎向上与皮肤呈45°角斜刺15~25mm。每日1次,每次留针30min,期间行针1次,每周6次,连续治疗4周。

针灸操作均由主治医师执行。

表 1 两组血管性痴呆患者一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/岁			病程/月			教育程度/年		
		男	女	最小	最大	平均 ( $\bar{x} \pm s$ )	最短	最长	平均 ( $\bar{x} \pm s$ )	最短	最长	平均 ( $\bar{x} \pm s$ )
观察组	30	11	19	50	73	63 $\pm$ 17	8	36	19.1 $\pm$ 8.2	4	11	7.2 $\pm$ 2.5
对照组	30	13	17	51	75	65 $\pm$ 16	5	35	22.0 $\pm$ 8.7	3	12	6.9 $\pm$ 1.7

## 2.2 对照组

予多奈哌齐 (江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20030472, 5 mg) 口服治疗, 每次 5 mg, 每日 1 次, 睡前服用, 连续 4 周。

## 3 疗效观察

### 3.1 观察指标

分别于治疗前后对以下指标进行评定。量表评定由同一医师进行, 血清学检测由同一检验师严格按照要求进行。

(1) MMSE 评分<sup>[11]</sup>: 包括记忆力、计算力、定向力、注意力、认知能力等 7 个方面内容, 共 30 分, 评分越高表明智能越高。

(2) ADL 评分<sup>[12]</sup>: 包括基本日常能力及工具性日常能力两个模块, 总分 100 分, 分数越低说明生活能力越差。

(3) 血清乙酰胆碱酯酶 (AChE) 水平: 空腹 8 h 后, 次日清晨 7:00 采取 2 试管外周静脉血, 各 5 mL, 其中 1 管在室温下静置 1 h, 离心半径 15 cm, 2000 r/min 离心 10 min, 取上清, 采用化学比色法测定 AChE 水平, 试剂盒由武汉默沙克生物科技有限公司提供。

(4) 血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平: 另一管血, 在室温下静置 1 h, 离心半径 13 cm, 3000 r/min 离心 10 min, 取上清, 采用 ELISA 法测定 VEGF 水平, 试剂盒由北京科美生物技术有限公司提供。

### 3.2 安全性评估

记录两组试验过程中出现的不良反应, 并对症处理。

### 3.3 统计学处理

数据采用 SPSS21.0 进行统计处理, 计量资料满足正态分布用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 满足正态分布、方差齐两组间比较采用两独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对样本  $t$  检验; 计数资料用频数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3.4 结果

#### (1) 两组患者一般资料比较

观察组 1 例因烫伤而脱落; 对照组 2 例因药物不良反应脱落, 最终 57 例完成试验。两组患者性别、年龄、病程、教育程度一般资料比较差异无统计学意

义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。

#### (2) 两组患者治疗前后 MMSE、ADL 评分比较

两组患者治疗前 MMSE、ADL 评分比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。治疗后两组患者 MMSE、ADL 评分均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ); 观察组 MMSE、ADL 评分均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组血管性痴呆患者治疗前后 MMSE、ADL 评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	MMSE 评分	ADL 评分
观察组	治疗前	30	17.13 $\pm$ 3.63	53.90 $\pm$ 6.32
	治疗后	29	21.59 $\pm$ 3.18 <sup>1) 2)</sup>	68.34 $\pm$ 6.01 <sup>1) 2)</sup>
对照组	治疗前	30	17.17 $\pm$ 3.09	54.93 $\pm$ 5.65
	治疗后	28	18.68 $\pm$ 3.10 <sup>1)</sup>	62.36 $\pm$ 4.84 <sup>1)</sup>

注: 与本组治疗前比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

#### (3) 两组患者治疗前后血清 AChE、VEGF 水平比较

两组患者治疗前血清 AChE、VEGF 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。与治疗前比较, 两组患者治疗后血清 AChE 水平降低、VEGF 水平升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗后两组患者血清 AChE、VEGF 水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组血管性痴呆患者治疗前后血清 AChE、VEGF 水平比较 (nmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	AChE	VEGF
观察组	治疗前	30	49.76 $\pm$ 6.92	219.95 $\pm$ 11.94
	治疗后	29	41.31 $\pm$ 6.89 <sup>1)</sup>	305.77 $\pm$ 8.25 <sup>1)</sup>
对照组	治疗前	30	49.17 $\pm$ 6.45	217.12 $\pm$ 9.91
	治疗后	28	43.58 $\pm$ 6.34 <sup>1)</sup>	301.03 $\pm$ 10.30 <sup>1)</sup>

注: 与本组治疗前比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

#### (4) 安全性评估

对照组有 2 例服药期间发生严重胃肠道反应、嗜睡等退出治疗; 观察组有 1 例因压灸导致深 1 度烫伤退出治疗。

## 4 讨论

血管性痴呆 (VD) 可归为中医学“呆病”“痴呆”范畴。关于痴呆的病因病机,《内经》中提到“髓



海不足”致“脑为之不满”；王清任提出“年高无记忆者，脑髓渐空”。现代医学认为，VD 发病机制复杂，主要与脑组织长期慢性或短期急性缺血缺氧导致大量神经元细胞变性、凋亡、坏死，胆碱能神经传递丧失，神经功能缺损等有关。乙酰胆碱（ACh）是脑组织中的一种兴奋性胆碱能神经递质，是记忆形成和长期记忆的必需神经递质<sup>[13]</sup>，而 AChE 在神经突触连接处将 ACh 降解成胆碱和乙酸使其失活，进而调控胆碱能神经突触间的信息传递，最终影响大脑功能。研究<sup>[14]</sup>表明，VD 患者体内 ACh 的水平降低，导致认知功能障碍。VEGF 是血管生成的关键活性因子，能促进血管再生，增加局部缺血部位的血流量，激发脑内神经元的损伤修复，改善痴呆的认知功能<sup>[15]</sup>。目前 VD 的防治措施主要为控制脑血管病的危险因素及对 VD 认知功能的治疗，如 AChE 抑制剂、脑代谢赋活剂及神经保护药等。多奈哌齐是第二代特异性中枢 AChE 抑制剂，能抑制 AChE 活性，使 ACh 分解减慢，从而相对提高 ACh 的含量，改善 VD 患者的认知功能，目前逐渐成为防治 VD 的一线用药<sup>[16]</sup>，故本研究以多奈哌齐为对照治疗。

化癥通络灸取穴精简独到，手法刚柔并济，标本兼顾。VD 病位在脑，应首取督脉之穴。督脉者，“阳脉之都纲”，又通于肾，因此灸督脉具有温阳补肾、通督调神之效，神庭可醒脑调神；大椎为诸阳之会，可通督益髓、升提阳气；百会穴居巅顶，又称三阳五会，采用清艾条隔附子饼压灸治疗，附子为辛热之品，纯阳之物，通行十二经，艾灸之热力经附子饼能快速透达百会穴深入脑髓，可醒脑开窍、温阳补肾、化癥通络。井穴被喻为水之源头，十二经脉经气所发，也是阴阳经所交会的部位，亦是十二经之根部所在。《灵枢·顺气一日分为四时》云：“病在脏者，取之井”，刺井可理脏腑、通经络，脏气调和，脑神得气血，髓海得充，标本同治，神养智归。“心者，君主之官”，为一身之主，“心脑息息相通，其神明自湛然长醒”，故选取心经井穴；“膻中者，臣使之官，喜乐出焉”，外邪侵心，心包当先受病，故选取心包经井穴。联合常规针刺本神、率谷、风池、足三里、血海等穴以醒脑开窍、益气活血。

本研究结果显示，两组患者治疗后 MMSE、ADL 评分及血清 AChE、VEGF 均较治疗前有明显改善，且观察组 MMSE、ADL 评分优于对照组，但观察组血清 AChE、VEGF 和对照组比较差异无统计学意义。

化癥通络灸结合辨经刺井针及常规针刺能抑制 AChE 活性从而改善 VD 患者的认知功能，并能增加 VEGF 水平促进血管再生，直接或间接改善痴呆的认知功能。本研究样本量较少，且评价指标具有主观性，下一步可进一步完善设计。

## 参考文献

- [1] 贾建平. 神经病学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 205.
- [2] 胡以松. 我国痴呆流行病学调查现况[J]. 内科理论与实践, 2015, 10(2): 80-86.
- [3] 李飞, 程红亮, 张闻东, 等. 辨经刺井配合颞三针治疗急性脑卒中认知障碍的疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(11): 1059-1061.
- [4] 李申林, 李飞, 程红亮, 等. 辨经刺井配合颞三针治疗血管性痴呆临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(11): 977-979.
- [5] 乔晓迪, 柳奇奇, 李博, 等. 张庆萍教授针灸治疗血管性痴呆的临床经验[J]. 中国针灸, 2019, 39(3): 299-302.
- [6] 邹坤霞, 雍启正, 翟静静. 杨骏运用化癥通络灸防治血管性痴呆学术思想浅析[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(2): 37-39.
- [7] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 965-970.
- [8] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册(DSM-V)[M]. 北京: 北京大学出版社, 2014: 106-107.
- [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: 96-98.
- [10] 王华. 针灸学[M]. 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 250-251.
- [11] 高明月, 杨珉, 况伟宏, 等. 简易精神状态量表得分的影响因素和正常值的筛查效度评价[J]. 北京大学学报(医学版), 2015, 47(3): 443-449.
- [12] 张海娟, 叶璐, 郑小波. ADL 评定改良巴氏指数评价表在干病房中的应用[J]. 中国老年保健医学, 2014, 12(5): 113-114.
- [13] 高康, 李飞, 张庆萍, 等. 电针对血管性痴呆大鼠血清、脑组织中乙酰胆碱酯酶活性及学习记忆能力的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(11): 2367-2368.
- [14] 张晓红, 杜双霞, 闫欣, 等. 血清乙酰胆碱、一氧化氮水平与血管性痴呆患者认知功能的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(15): 2131-2133.
- [15] 王频, 汤敬一, 杨骏, 等. 艾灸对血管性痴呆大鼠海马内 VEGF、flt-1、bFGF 及 bFGF-r 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(1): 97-101.
- [16] 于明珠. 不同剂量多奈哌齐治疗血管性痴呆疗效的 Meta 分析[D]. 长春: 吉林大学, 2017.

(收稿日期: 2020-08-16, 编辑: 陈秀云)