

丁苯酞联合尼莫地平治疗血管性认知障碍的临床观察

苗 锐

陕西省第二人民医院 神经内科, 陕西 西安 710005

摘要: **目的** 探讨丁苯酞联合尼莫地平治疗血管性认知障碍的临床效果。**方法** 选取2011年6月—2015年5月陕西省第二人民医院收治的血管性认知障碍患者72例,随机分为对照组和治疗组,每组各36例。对照组口服尼莫地平片,30 mg/次,3次/d。治疗组在对照组基础上口服丁苯酞软胶囊,0.2 g/次,4次/d。两组均治疗8周。观察两组的临床疗效,比较治疗前后双侧大脑前动脉(ACA)、双侧大脑中动脉(MCA)、双侧大脑后动脉(PCA)、双侧椎动脉(VA)和基底动脉(BA)平均血流速度、蒙特利尔认知评估量表(MOCA)评分、简易智力状态检查量表(MMSE)评分、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血栓素 B₂ (TXB₂) 的变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为72.22%、91.67%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组双侧 ACA、双侧 MCA、双侧 PCA、双侧 VA 和 BA 平均血流速度均上升,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的上升程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组 MMSE 和 MOCA 评分均上升,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的上升程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组 TXB₂ 和 NSE 水平均降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞联合尼莫地平治疗血管性认知障碍具有较好的临床疗效,可改善认知功能和脑血液循环,降低炎症因子水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丁苯酞软胶囊; 尼莫地平片; 血管性认知障碍; 脑血流速度; 认知功能

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)10-1607-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.023

Clinical observation of butylphthalide combined with nimodipine in treatment of vascular cognitive impairment

MIAO Rui

Department of Neurology, Shaanxi Second Province People's Hospital, Xi'an 710005, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of butylphthalide combined with nimodipine in treatment of vascular cognitive impairment. **Methods** Patients (72 cases) with vascular cognitive impairment in Shaanxi Second Province People's Hospital from June 2011 to May 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 36 cases. Patients in the control group were *po* administered with Nimodipine Tablets, 30 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules on the basis of the control group, 0.2 g/time, four times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and average blood flow velocity of bilateral ACA, bilateral MCA, bilateral PCA, bilateral VA, and BA, MOCA score, MMSE score, NSE, and TXB₂ in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 72.22% and 91.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the average blood flow velocity of bilateral ACA, bilateral MCA, bilateral PCA, bilateral VA, BA in two groups were increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MOCA scores and MMSE scores in two groups were increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2016-06-06

作者简介: 苗 锐 (1980—), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病、癫痫。Tel: 18672362495 E-mail: lizhimin130@163.com

levels of TXB2 and NSE in two groups were decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with nimodipine has clinical curative effect in treatment of vascular cognitive impairment, and can improve cognitive function and cerebral blood circulation, decrease the level of inflammatory factors, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Butylphthalide Soft Capsules; Nimodipine Tablets; vascular cognitive impairment; cerebral blood flow velocity; cognitive function

血管性认知障碍常发于老年群体,属轻度认知功能障碍向痴呆进展的高度危险因素,目前认为其为高血压、高血脂、糖尿病等心脑血管病的相关危险因素^[1],对患者认知功能、生活质量产生一定程度的负面影响。且血管性认知障碍发病机制复杂,既往研究表明,兴奋性氨基酸蓄积、细胞能量代谢障碍、炎症反应、细胞凋亡、氧化应激反应、自由基损伤等均可能参与血管性认知障碍的发病过程,对其治疗多采用药物干预,以联合用药疗效更佳^[2]。丁苯酞为消旋正丁基苯酞,目前已被证实可改善缺血性脑损伤患者脑微循环,抗氧化、抑制氧自由基,减轻神经损伤^[3]。尼莫地平则为双氢吡啶类钙拮抗剂,可作用于神经细胞、脑血管,有扩血管、增加脑血流作用^[4],两者联合用药可改善血管性痴呆患者认知功能,改善脑血循环。基于上述药理作用,本研究将探讨丁苯酞联合尼莫地平治疗血管性认知障碍的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 6 月—2015 年 5 月陕西省第二人民医院收治的血管性认知障碍患者 72 例。其中男 40 例,女 32 例;年龄 45~81 岁,平均 (62.5 ± 2.7) 岁;病程 (6.6 ± 2.4) 个月;合并冠心病 5 例,高血压 12 例,高血脂 10 例。

纳入标准:符合《中国痴呆与认知障碍诊治指南》中相关标准^[5];经核磁共振成像(MRI)或计算机断层扫描(CT)等影像学手段确诊;有脑卒中病史,伴局灶性神经系统症状;认知障碍发生于脑卒中后,持续时间超过 3 个月;知情并自愿参与。

排除标准:合并血液系统疾病、免疫性疾病、感染性疾病者;伴消化道出血、多脏器功能衰竭、严重肝肾功能障碍及心力衰竭者;伴严重精神患者;对本组用药过敏者;依从性差,不配合治疗者。

1.2 药物

尼莫地平片由山东健康药业有限公司生产,规

格 30 mg/片,产品批号 022778;丁苯酞软胶囊由石药集团恩必普药业有限公司生产,规格 0.1 g/粒,产品批号 050299。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 36 例。对照组男 21 例,女 15 例;年龄 46~80 岁,平均 (63.1 ± 2.5) 岁;病程 (6.7 ± 2.5) 个月;合并冠心病 2 例,高血压 6 例,高血脂 4 例。治疗组男 19 例,女 17 例;年龄 45~80 岁,平均 (63.3 ± 2.2) 岁;病程 (6.8 ± 2.1) 个月;合并冠心病 3 例,高血压 6 例,高血脂 6 例。两组性别、年龄、病程、合并疾病等基线资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予对症处理,纠正血压、调脂、控血糖、抗血小板。对照组口服尼莫地平片,30 mg/次,3 次/d。治疗组在对照组基础上口服丁苯酞软胶囊,0.2 g/次,4 次/d。两组均治疗 8 周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效:症状、体征消失,蒙特利尔认知评估量表(MOCA)评分提高率超过 30%;有效:症状、体征明显改善,MOCA 评分提高率为 10%~20%;无效:症状、体征无任何改善,MOCA 评分提高率低于 10%。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

治疗前采用经颅多普勒学血流仪测定双侧大脑前动脉(ACA)、双侧大脑中动脉(MCA)、双侧大脑后动脉(PCA)、双侧椎动脉(VA)和基底动脉(BA)平均血流速度的变化。

采用简易智力状态检查量表(MMSE)^[7]测定认知情况,包括定向力、即刻记忆力、计算力与注意力、延迟回忆力、语言能力等维度,共 30 项,操作正确记 1 分。重度障碍:0~9 分;中度认知障碍:10~20 分;轻度认知障碍:21~26 分;认知正常:27~30 分。

采用 MOCA^[8]评定认知功能改善情况,包括视空间与执行能力、命名、短时记忆、注意力与计算力、语言、抽象、定向力等方面,分值越高,表示认知功能越好。

治疗前后均取清晨空腹外周血 3 mL,采用电化学发光法测定神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,采用酶联免疫吸附实验测定血栓素 B2(TXB2)的变化。

1.6 不良反应

观察两组治疗期间头晕、心动过速、皮疹、下肢水肿、血压下降等不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件处理数据,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 15 例,有效 11 例,总有效率为 72.22%;治疗组显效 19 例,有效 14 例,总有效率为 91.67%,两组总有效率比较差异有统计学

意义 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组脑血流速度比较

治疗后,两组双侧 ACA、双侧 MCA、双侧 PCA、双侧 VA 和 BA 平均血流速度均上升,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的上升程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组 MMSE 和 MOCA 评分比较

治疗后,两组 MMSE 和 MOCA 评分均上升,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的上升程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组 TXB2 和 NSE 水平比较

治疗后,两组 TXB2 和 NSE 水平均降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	36	15	11	10	72.22
治疗	36	19	14	3	91.67*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组脑血流速度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=36$)

Table 2 Comparison on cerebral blood flow velocity between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=36$)

组别	观察时间	ACA/(cm·s ⁻¹)		MCA/(cm·s ⁻¹)		BA/(cm·s ⁻¹)
		左侧	右侧	左侧	右侧	
对照	治疗前	41.23±5.30	41.22±7.56	49.11±4.54	47.13±2.96	25.55±3.65
	治疗后	48.26±3.22*	48.56±7.46*	54.21±5.64*	54.23±5.27*	29.91±4.23*
治疗	治疗前	41.22±5.31	41.23±7.58	49.12±4.55	47.12±2.98	25.54±3.63
	治疗后	57.23±8.95*▲	59.98±6.58*▲	65.71±9.22*▲	69.56±9.42*▲	38.81±5.22*▲
组别	观察时间	PCA/(cm·s ⁻¹)		VA/(cm·s ⁻¹)		
		左侧	右侧	左侧	右侧	
对照	治疗前	29.23±4.36	27.75±5.69	21.12±5.95	21.12±2.88	
	治疗后	33.23±2.24*	33.32±6.89*	25.89±3.33*	26.61±1.58*	
治疗	治疗前	29.22±4.38	27.74±5.68	21.11±5.96	21.13±2.87	
	治疗后	43.32±4.88*▲	43.34±6.56*▲	30.03±6.88*▲	31.32±2.78*▲	

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组 MMSE 和 MOCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 36$)Table 3 Comparison on MMSE scores and MOCA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 36$)

组别	观察时间	MMSE 评分/分	MOCA 评分/分
对照	治疗前	20.25 ± 1.99	18.16 ± 1.57
	治疗后	23.54 ± 1.56*	22.03 ± 2.00*
治疗	治疗前	20.26 ± 1.98	18.15 ± 1.55
	治疗后	26.65 ± 2.24*▲	24.05 ± 2.08*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组 TXB2 和 NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 36$)Table 4 Comparison on TXB2 levels and NSE levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 36$)

组别	观察时间	TXB2/(pg·mL ⁻¹)	NSE/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	832.15 ± 77.59	26.46 ± 3.23
	治疗后	698.36 ± 71.45*	16.17 ± 2.59*
治疗	治疗前	832.15 ± 77.59	26.44 ± 3.21
	治疗后	572.81 ± 58.77*▲	12.02 ± 1.85*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生头晕 2 例, 心动过速 1 例, 皮疹 1 例, 血压下降 2 例; 对照组发生头晕 1 例, 心动过速 2 例, 皮疹 1 例, 下肢水肿 1 例, 两组不良反应比较无显著性差异。

3 讨论

血管性认知障碍与脑组织血供障碍所致脑功能衰退有关。目前认为缺血性脑血管病是诱发脑组织血液供应障碍的重要原因^[9]。且随着老龄化进程的加快, 缺血性脑血管病发病率明显上升, 统计显示约有 60% 的缺血性脑血管病患者可能出现认知功能障碍^[10], 若未及时干预则可能进展为血管性痴呆, 严重影响患者的生活质量, 并给家庭及社会带来经济负担。临床上用于血管性认知障碍的药物主要包括吡咯烷类、脑血循环及脑代谢改善剂、胆碱酯酶抑制剂及麦角碱类药物等。近年来有研究发现, 消旋-3-正丁基苯酞可阻断缺血性脑损伤发作, 对抗脑缺血, 减轻脑水肿, 改善脑血流量, 调节局部微循环^[11]。

丁苯酞软胶囊主要成分为丁苯酞, 可直接透过血脑屏障作用于脑组织, 选择性抑制花生四烯酸及其相关代谢物介导的病理反应, 抑制血小板聚集,

避免血栓扩大, 解除脑血管痉挛, 缩小梗死体积; 同时可直接作用于脑组织缺血区线粒体, 保护其功能与结构, 提高脑缺血耐受性, 调节脑能量代谢, 增加缺血区脑组织血流量, 减少自由基合成, 改善神经功能缺损^[12]; 此外, 其可促进侧支循环, 提升微血管数量, 重建微循环, 增加缺血区脑血流灌注。尼莫地平则为典型钙离子拮抗剂, 可选择性作用于脑血管, 抑制钙通道开放, 抑制内皮细胞、血小板释放血管活性药物, 减少钙离子内流, 松弛血管平滑肌, 逆转脑血管痉挛, 改善侧支循环, 保护缺血所致神经损伤^[13]。且报道显示, 丁苯酞、尼莫地平联合用药治疗效果优于单用尼莫地平, 药物共同作用可改善脑血管、扩血管, 解除血管痉挛, 抑制兴奋氨基酸过度释放所致神经细胞凋亡, 提高脑代谢率^[14]。丁苯酞无血管活性作用, 而尼莫地平有较强的扩血管效果, 两者共同服用可发挥协同作用, 提高治疗效果。

本研究中, 对照组单用尼莫地平治疗, 治疗组加用丁苯酞治疗, 结果显示治疗组总有效率高于对照组, 两组对比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。脑血流速监测显示, 治疗组治疗后双侧 ACA、MCA、PCA 和 VA 以及 BA 血流速上升幅度均高于对照组 ($P < 0.05$), 同时治疗组 MMSE 和 MOCA 评分上升幅度高于对照组, TXB2 和 NSE 水平下降幅度高于对照组 ($P < 0.05$)。NSE 为反映脑实质损伤的特异性指标, 正常生理条件下, 血 NSE 水平较低, 神经细胞受损后, NSE 经由细胞浆释放, 快速进入血液。血栓烷 A2 (TXA2) 为强有力血管收缩及血小板聚集剂, 经由活化血小板释放, 可与内源性、外源性磷脂库中花生四烯酸来合成 TXA2, 并与血小板 TXA2 受体结合, 引起血小板变形及聚集, 其半衰期短, 可快速代谢为无活性 TXB2, TXB2 为 TXA2 稳定代谢产物, 而 TXB2 的变化则可作为机体血小板活化程度评估的依据, TXB2 升高则与血小板聚集、血栓形成有关, 可促进动脉粥样硬化, 增加冠心病发病风险, 脑出血或脑损伤后血 TXB2 水平升高, 联合用药干预后, 患者 TXB2 和 NSE 水平均降低, 提示其对缺血脑损伤有积极的抑制作用。此外, 安全性监测结果显示, 两组不良反对比差异无统计学意义, 证实联合用药有较高的安全性, 不会增加不良反应发生, 与彭丹^[15]研究结论相近。

综上所述, 丁苯酞联合尼莫地平治疗血管性认知障碍具有较好的临床疗效, 可改善认知功能和脑

血液循环,降低炎症因子水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 殷 琪, 许晋川, 吕静美, 等. 老年缺血性脑卒中后轻度血管性认知障碍的相关危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(16): 4466-4467.
- [2] 骆 迪, 毕 齐. 血管性认知功能障碍研究进展 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4003-4006.
- [3] 赵 莉, 陈 晨. 丁苯酞治疗血管性认知障碍的研究 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(7): 939-941.
- [4] 龙建庭, 鲁 玲, 成明强, 等. 尼莫地平联合阿托伐他汀治疗血管性认知障碍的疗效观察 [J]. 卒中与神经疾病, 2011, 18(1): 23-26.
- [5] 贾建平. 《中国痴呆与认知障碍诊治指南》--血管性认知障碍 [C]. 第九届全国神经心理学与行为神经病学学术研讨会论文集. 昆明: 中华医学会神经病学分会, 2011: 1-6.
- [6] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南 [J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(2): 142-147.
- [7] 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.
- [8] 周 华, 高炳忠, 邱晨红, 等. 蒙特利尔认知评估量表在血管性认知功能障碍中的应用 [J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23(3): 221-223.
- [9] 夏 程, 陈会生. 脑微出血与血管性认知损害的研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(4): 36-38.
- [10] 涂秋云, 杨 霞, 丁斌蓉, 等. 缺血性脑卒中后血管性认知障碍的流行病学调查 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(18): 3576-3579.
- [11] 李 强, 沈琳娜. 丁苯酞软胶囊联合尼莫地平治疗血管性痴呆的效果观察 [J]. 中国综合临床, 2013, 29(6): 606-608.
- [12] 李 健. 丁苯酞对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区长时程增强的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(12): 1108-1111.
- [13] 韩 威, 姜慧轶, 魏胜男, 等. 尼莫地平对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠脑神经元的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2014, 40(3): 598-601.
- [14] 夏德雨. 丁苯酞与尼莫地平治疗脑卒中后血管性痴呆的对比观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(12): 978-979.
- [15] 彭 丹. 血管性认知障碍的药物干预 [J]. 西部医学, 2015, 27(6): 954-957.