

石杉碱甲片联合长春西汀治疗老年血管性痴呆的疗效观察

王跃武¹, 石峰², 孟蕊²

1. 铁岭市中心医院 药剂科, 辽宁 铁岭 112000

2. 铁岭市中心医院 神经内科, 辽宁 铁岭 112000

摘要: **目的** 探讨石杉碱甲片联合长春西汀治疗老年血管性痴呆的安全性和有效性。**方法** 选取铁岭市中心医院 2014 年 7 月—2016 年 7 月收治的老年血管性痴呆患者 176 例, 随机将患者分成对照组 (88 例) 和治疗组 (88 例)。对照组患者静脉滴注注射用长春西汀, 20 mg 加入 500 mL 生理盐水中, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服石杉碱甲片, 0.1 mg/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 21 d。比较两组患者治疗前后临床疗效、MMSE 评分、BSSD 评分、血液流变学指标以及不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 86.36% 和 96.59%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组简易精神状态评价量表 (MMSE) 评分和痴呆简易筛查量表 (BSSD) 评分均显著提高 ($P < 0.05$); 同时治疗组患者 MMSE 和 BSSD 评分的改善情况明显优于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者红细胞压积、全血黏度以及纤维蛋白原均比治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 同时治疗组患者治疗后上述观察指标均明显低于对照组患者 ($P < 0.05$)。对照组患者的不良反应发生率为 13.64%, 显著高于治疗组的 5.68%, 两组不良反应比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 石杉碱甲联合长春西汀治疗老年血管性痴呆患者临床疗效好, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 石杉碱甲片; 注射用长春西汀; 血管性痴呆; 简易精神状态评价量表; 痴呆简易筛查量表; 纤维蛋白原

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)03-0390-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.007

Clinical observation of Huperzine A Tablets combined with vinpocetine in treatment of senile vascular dementia

WANG Yue-wu¹, SHI Feng², MENG Rui²

1. Department of Pharmacy, Tieling Central Hospital, Tieling 112000, China

2. Department of Neurology, Tieling Central Hospital, Tieling 112000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical safety and efficacy of Huperzine A Tablets combined with vinpocetine in treatment of senile vascular dementia. **Methods** Patients (176 cases) with senile vascular dementia in Tieling Central Hospital from July 2014 to July 2016 were randomly divided into control (88 cases) and treatment (88 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Vinpocetine for injection, 20 mg added into 500 mL normal saline, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huperzine A Tablets on the basis of the control group, 0.1 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 21 d. After treatment, the clinical efficacy, MMSE score, BSSD score, hemorheological indexes, and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 86.36% and 96.59%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE and BSSD scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And MMSE and BSSD scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the hematocrit, whole blood viscosity, and fibrinogen in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the adverse reaction rate in the control group was 13.64%, which was significantly higher than 5.68% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Huperzine A Tablets combined with vinpocetine has good clinical efficacy in treatment of senile vascular dementia with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Huperzine A Tablets; Vinpocetine for injection; vascular dementia; MMSE; BSSD; fibrinogen

收稿日期: 2016-12-31

作者简介: 王跃武 (1978—), 男, 副主任医师, 研究方向是药物相互作用药理学及药剂学。Tel: 13065217197 E-mail: wyw2010@aliyun.com

血管性痴呆是临床上较为不常见的一种痴呆类型,其主要发病原因是脑血管受损导致患者记忆力、认知力等脑功能的减退,给患者的生活质量以及生命安全造成巨大影响^[1]。伴随我国迈入老龄化社会,老年脑血管疾病的发病率骤升,同时流行病学统计表明,有1/3的老年患者会继发成为血管性痴呆。临床上治疗血管性痴呆的药物主要有胆碱酯酶抑制剂、脑循环改善剂、非甾体抗炎药以及脑保护剂等^[2]。长春西汀是从长春花中分离出的一种生物碱,它通过舒张患者的脑部血管平滑肌,改善患者脑部血液循环及脑组织的供氧,对于血管性痴呆患者起到抗缺血的作用,改善患者的痴呆症状^[3]。石杉碱甲也是一种从植物中分离得到的新型胆碱酯酶抑制剂,治疗血管性痴呆具有高效、低毒的特点。石杉碱甲相对分子质量小,脂溶性高,能够迅速透过血脑屏障,进入大脑中枢神经,从而发挥其抑制胆碱酯酶和增强脑内胆碱能神经元的作用^[4]。因此,本文探讨了石杉碱甲联合长春西汀治疗老年血管性痴呆的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取铁岭市中心医院2014年7月—2016年7月神经内科收治的176例老年血管性痴呆患者为研究对象,所有患者均符合美国第4版《精神疾病诊断和统计手册》中血管性痴呆的诊断标准^[5]。其中男125例,女51例,年龄66~83岁,平均年龄(76.54±14.33)岁,病程33~41个月,平均病程(38.8±3.3)个月。

排除标准:(1)患者具有导致脑功能和认知功能障碍的疾病;(2)患者具有严重的抑郁、精神分裂症、焦虑等精神病史;(3)患者及其家属不愿配合研究。

1.2 药物

注射用长春西汀由长春海悦药业有限公司生产,规格10 mg/支,产品批号20140615;石杉碱甲片由上海复旦复华药业有限公司生产,规格50 μg/片,产品批号140501。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分成对照组(88例)和治疗组(88例),其中对照组男63例,女25例;年龄66~82岁,平均年龄(76.599±14.36)岁;病程33~39个月,平均病程(39.2±3.3)个月。治疗组男62例,女26例,年龄67~83岁,平均年龄(76.49±

14.42)岁,病程34~40个月,平均病程(38.4±3.1)个月。两组患者在性别、年龄以及病程等一般资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者入院后即给予脑部保护、改善患者脑部血液循环等常规治疗。对照组患者静脉滴注注射用长春西汀,20 mg加入500 mL生理盐水中,1次/d;治疗组在对照组的基础上口服石杉碱甲片,0.1 mg/次,2次/d。两组患者均连续治疗21 d。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:患者的临床症状均得以恢复,生活质量得以明显改善;有效:患者的临床症状比起治疗前均有所改善,同时可生活自理;无效:患者的临床症状比起治疗前无改变或更加恶化,同时其日常生活不能自理。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

1.5.1 痴呆和精神状态 采用简易精神状态评价量表(MMSE)评分^[7],此量表包括对患者定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力以及语言能力5个维度进行评价,最高30分,27~30分为正常,分数<27为认知功能障碍。痴呆简易筛查量表(BSSD)评分^[8],此量表包括对患者常识/图片理解、短时记忆、语言理解、计算/注意、地点定向、时间定向、即刻记忆、物体命名等30项指标进行评价,最高30分,不同文化水平患者痴呆的分界值不同:文盲组为16分,小学组为19分,中学或以上组为22分。

1.5.2 血液流变学指标 采用LBY-N7500A全自动血液流变仪(北京普利生仪器有限公司)对患者治疗前后的红细胞压积、全血黏度以及纤维蛋白原进行测定。

1.6 不良反应

对治疗过程中的不良反应进行观察记录。

1.7 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行数据分析,两组计量结果比较采用 t 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组显效49例,有效27例,无效12例,总有效率为86.36%;治疗组显效56例,有效29例,无效3例,总有效率为96.59%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者 MMSE 评分和 BSSD 评分比较

治疗后, 两组 MMSE 和 BSSD 评分均显著提高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时治疗组患者 MMSE 和 BSSD 评分的改善情况明显优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血液流变学指标比较

治疗后, 两组患者红细胞压积、全血黏度以及纤维蛋白原均比治疗前显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时治疗组患者治疗后

的血红蛋白压积、全血黏度以及纤维蛋白原均明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

对照组患者出现恶心、呕吐 2 例, 头晕、目眩 3 例, 失眠 2 例, 胃肠道反应 5 例, 不良反应发生率为 13.64%; 治疗组患者出现恶心、呕吐 1 例, 头晕、目眩 1 例, 失眠 1 例, 胃肠道反应 2 例, 不良反应发生率为 5.68%, 两组不良反应发生率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 efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	88	49	27	12	86.36
治疗	88	56	29	3	96.59*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 MMSE 和 BSSD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on MMSE sand BSSD score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMSE 评分/分		BSSD 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	88	15.41 ± 2.97	21.87 ± 3.12*	12.19 ± 3.79	16.74 ± 4.63*
治疗	88	15.33 ± 3.09	28.12 ± 3.18* [▲]	12.46 ± 3.87	21.66 ± 5.33* [▲]

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 两组患者血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 88$)

Table 3 Comparison on hemorheological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 88$)

组别	观察时间	红细胞压积/%	全血黏度/(mPa·s)	纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	55.98 ± 6.98	16.09 ± 8.49	5.43 ± 1.18
	治疗后	48.59 ± 4.97*	12.89 ± 5.87*	4.05 ± 1.37*
治疗	治疗前	55.48 ± 7.38	15.98 ± 8.86	5.52 ± 1.09
	治疗后	44.68 ± 5.88* [▲]	11.33 ± 5.34* [▲]	3.48 ± 1.10* [▲]

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 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	头晕、目眩/例	失眠/例	胃肠道反应/例	不良反应率/%
对照	88	2	3	2	5	13.64
治疗	88	1	1	1	2	5.68*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

血管性痴呆是临床上较为不常见的一种痴呆类型, 仅占有痴呆患者的 10%~30%, 但是病情较为严重, 对患者的身心健康造成了巨大的威胁^[9]。目前临床上对于血管性痴呆的发病机制并不清楚, 可能有多种机制参与了血管性痴呆的发生以及发展过程。脑组织相关血管的损伤导致脑组织缺氧缺血性病变可能是该病发生的主要原因, 同时胆碱能系统的受损也与血管性痴呆的发生发展密切相关^[10]。

长春西汀对血液循环系统、心血管系统有显著的生理活性。其通过舒张患者脑部血管增加患者脑部组织的血流量, 促进脑部 ATP 的使用, 进而减少脑部缺氧时的乳酸生成, 还可清除患者体内的自由基, 防止脂质过氧化^[11]。石杉碱甲是一种新型的胆碱酯酶抑制剂, 能够从多方面改善血管性痴呆患者的临床症状, 包括通过抑制胆碱酯酶增加患者体内的乙酰胆碱浓度, 进而改善患者的认知功能以及记忆功能障碍, 以及通过抗氧自由基来保护患者缺血缺氧的损伤, 具有显著改善老年记忆力衰退、认知功能障碍的作用^[12]。

本研究中, 使用长春西汀注射液治疗的对照组临床总有效率为 86.36%, 而使用石杉碱甲联合长春西汀注射液治疗的治疗组临床总有效率为 96.59%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 MMSE 和 BSSD 评分与治疗前相比均有明显提高, 同时治疗组患者 MMSE 和 BSSD 评分的改善情况明显优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果表明, 石杉碱甲和长春西汀注射液联合治疗血管性痴呆能够显著提高临床治疗效果, 改善患者的痴呆症状。

近年研究发现, 老年痴呆和血管性痴呆患者的病情与其血液流变学指标之间存在一定的相关性, 痴呆患者往往伴有血液流变学指标的异常^[13-14]。本次研究中, 两组患者治疗后红细胞压积、全血黏度以及纤维蛋白原相比于治疗前均降低 ($P < 0.05$), 同时治疗组患者治疗后的红细胞压积、全血黏度以及纤维蛋白原均明显低于对照组患者 ($P < 0.05$), 这也就表明无论是长春西汀还是石杉碱甲均对患者血液流变学指标有显著改善作用, 且治疗组患者血液流变学指标改善情况要优于长春西汀单用的对照组。

综上所述, 石杉碱甲联合长春西汀治疗血管性痴呆不论是在临床疗效、痴呆症状改善方面, 还是在血液流变学指标改善上均要优于长春西汀单独治疗, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 蒲凡, 孟红旗. 血管性痴呆的分类、临床与诊断进展 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(21): 201-202.
- [2] 张立, 邢艳丽, 熊伟南. 血管性痴呆治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(8): 1414-1417.
- [3] 王梅康, 郝晋东, 李卉. 长春西汀治疗血管性痴呆认知功能障碍的疗效观察 [J]. 神经损伤与功能重建, 2009, 4(5): 349-350.
- [4] 吕佩源. 小鼠血管性痴呆细胞分子生物学发病机制及石杉碱甲的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2004.
- [5] American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders-DSM-IV* [M]. 4th ed. Washington: American Psychiatric Press, 1994: 147-154.
- [6] 田金州, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准 [J]. 中国老年学杂志, 2002, 22(5): 329-331.
- [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率评价 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2015, 47(3): 443-449.
- [8] 张明圆, 翟光亚, 蔡国钧, 等. 痴呆简易筛查量表(BSSD)的研制和应用 [J]. 上海精神医学, 1992, 4(1): 3-9.
- [9] 曲艳吉, 卓琳, 王华丽, 等. 1980-2011年中国社区55岁及以上人群中血管性痴呆流行病学的Meta分析 [J]. 中国卒中杂志, 2013, 8(7): 533-543.
- [10] Calabrese V, Giordano J, Signorile A, et al. Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: Roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection [J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(12): 1588-1603.
- [11] Szapáry L, Késmárky G, Tóth K, et al. Vinpocetin in neurological diseases [J]. *Ideggyogy Sz*, 2012, 65(11-12): 387393.
- [12] Xing S H, Zhu C X, Zhang R, et al. Huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 34(2014): 1-10.
- [13] 赵伟苗. 血液流变学指标与血管性痴呆的相关性研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(2): 79-81.
- [14] 黄伟强, 李惠, 邹立华, 等. 血管性痴呆患者乙酰胆碱、血浆一氧化氮水平及血液流变学指标的研究 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(14): 2076-2077.