

银杏叶胶囊联合甲钴胺治疗脑小血管病性认知障碍的临床研究

屈 军

南宁市第九人民医院, 广西 南宁 530409

摘要: **目的** 考察银杏叶胶囊联合甲钴胺治疗脑小血管病性认知障碍的临床疗效和安全性。**方法** 随机选取南宁市第九人民医院 2017 年 9 月—2018 年 10 月脑小血管病性认知功能障碍患者 100 例, 随机分为对照组 (50 例) 和治疗组 (50 例)。对照组口服甲钴胺片, 0.5 mg/次, 3 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服银杏叶胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 4 个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者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、阿尔茨海默病评价量表 (ADAS-cog) 评分、血清同型半胱氨酸 (Hcy) 和超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平及全血高切黏度、全血低切黏度和血浆黏度。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 76.0%, 显著低于治疗组的 90.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 MOCA、MMSE 评分显著升高 ($P < 0.05$), ADAS-cog 评分显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者认知功能明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 Hcy 和 hs-CRP 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清 Hcy 和 hsCRP 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者全血高切黏度、全血低切黏度和血浆黏度均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者全血高切黏度、全血低切黏度和血浆黏度明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 银杏叶胶囊联合甲钴胺可显著改善脑小血管病患者认知功能和血液流变学, 降低血清 Hcy 和 hs-CRP 水平。

关键词: 银杏叶胶囊; 甲钴胺片; 脑小血管病; 蒙特利尔认知评估量表; 同型半胱氨酸; 全血高切黏度

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2019)10 - 2946 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.013

Clinical study on Yinxingye Capsules combined with mecobalamin in treatment of cerebrovascular cognitive impairment

QU Jun

Ninth People's Hospital of Nanning, Nanning 530409, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of Yinxingye Capsules combined with mecobalamin in treatment of cerebrovascular cognitive impairment. **Methods** Patients (100 cases) with cerebrovascular cognitive impairment in Ninth People's Hospital of Nanning from September 2017 to October 2018 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Mecobalamin Tablets, 0.5 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yinxingye Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the MOCA scores, MMSE scores, ADAS-cog scores, serum levels of Hcy and hs-CRP, and whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, and plasma viscosity in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 76.0%, which was significantly lower than 90.0% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MOCA and MMSE scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but ADAS-cog scores were significantly decreased ($P < 0.05$), and the cognitive function in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of Hcy and hs-CRP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the Hcy and hs-CRP levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, and plasma viscosity in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yinxingye Capsules combined with mecobalamin can significantly improve the cognitive function and

收稿日期: 2019-03-06

基金项目: 南宁市本级科学研究与技术开发计划项目 (20183042-4)

作者简介: 屈 军, 主要从事内科工作。E-mail: pinganfamily2018@163.com

hemorheology of patients with cerebrovascular cognitive impairment, and reduce serum Hcy and hs-CRP levels.

Key words: Yinxingye Capsules; Mecobalamin Tablets; cerebrovascular disease; MOCA; Hcy; whole blood high shear viscosity

脑小血管病是脑的微血管发生病变所致的一类中枢神经系统常见疾病^[1]。脑小血管病是导致认知障碍和痴呆的最常见原因,脑小血管病在认知功能损害发生、发展过程中起重要的作用^[2]。约60%血管性认知功能障碍患者合并有脑小血管病,约33%的阿尔茨海默患者合并有脑小血管病^[3]。早期对脑小血管病干预和治疗可显著阻止认知损害的进展。改善脑部血流灌注、修复受损神经元是治疗脑小血管病认知功能障碍(CSVCI)的关键原则^[4]。传统单纯采用甲钴胺治疗CSVCI仅可修复神经元/组织,却无法改善脑部血流灌注,导致治疗效果有限^[5]。银杏叶提取物可改善老年患者认知功能障碍,减少痴呆发生率,安全性高^[6]。本研究采用银杏叶胶囊联合甲钴胺治疗脑小血管病,效果显著。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取南宁市第九人民医院2017年9月—2018年3月诊治的脑小血管病性认知功能障碍患者100例,均符合脑小血管病诊断标准^[7-8],其中男55例,女45例,年龄40~75岁,平均年龄(66.13±4.52)岁,病程1.0~5.2年,平均病程(3.3±1.1)年。所有患者均签订了知情同意书,对实验内容了解,且本研究得到医院伦理委员会批准开展。

纳入标准:年龄>40岁;轻度认知障碍;未使用相关改善认知功能药物。

排除标准:各种原因导致的脑栓塞;患者患有其他脑器质性病变;患者合并其他器官器质性病变;急慢性肾炎患者;非缺血性原因造成的腔隙性脑梗死、脑白质病变。

1.2 药物

甲钴胺片由卫材(中国)药业有限公司生产,规格0.5 mg/片,产品批号1702086;银杏叶胶囊由芜湖绿叶制药有限公司生产,规格0.12 g/粒,产品批号170618。

1.3 分组及治疗方法

将100例患者随机分为对照组和治疗组,每组各50例。其中对照组患者男28例,女22例,平均年龄(65.37±4.49)岁,平均病程(3.4±1.4)年,吸烟9例,饮酒11例,合并高血压13例,合并血脂异常7例。治疗组患者男27例,女23例,平均

年龄(66.13±4.63)岁,平均病程(3.2±1.0)年,吸烟10例,饮酒11例,合并高血压15例,合并血脂异常8例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者依据情况接受血压控制治疗、抗血小板聚集治疗和降血糖治疗,对患者进行不同的认知功能训练和运动功能康复训练。对照组口服甲钴胺片,0.5 mg/次,3次/d。治疗组患者在对照组基础上口服银杏叶胶囊,2粒/次,3次/d。两组患者均维持治疗4个月。

1.4 疗效判断标准^[9]

显效:疗效指数≥20%;有效:12%≤疗效指数<20%;无效:疗效指数<12%。

疗效指数=(治疗后MoCA评分-治疗前MoCA评分)/治疗前MoCA评分

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 认知功能评分 记录患者蒙特利尔认知评估量表(MOCA)、阿尔茨海默病评价量表(ADAS-cog)和简易智力状态检查量表(MMSE)评分。MOCA总分30分,分值越大越好^[10]。ADAS-cog总分70分,分值越低越好^[11]。MMSE评分范围为0~30分,分值越大越好^[12]。

1.5.2 血清超敏C-反应蛋白(hsCRP)和同型半胱氨酸(Hcy) 抽取患者治疗前后外周血,分离血清,免疫比浊法测定hs-CRP和Hcy。

1.5.3 血液流变学 使用可调恒压毛细管黏度计测定血液流变学指标全血高切黏度、全血低切黏度和血浆黏度。

1.6 不良反应

记录药物使用期间的不良反应。

1.7 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验比较两组间数据。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

治疗后,对照组显效14例,有效23例,无效13例,临床有效率为76.0%;治疗组显效19例,有效26例,无效5例,临床有效率为90.0%,两组

比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者认知功能评分比较

治疗后, 两组 MOCA、MMSE 评分显著升高, ADAS-cog 评分显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 且治疗后治疗组患者认知功能明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组患者血清 Hcy 和 hs-CRP 比较

治疗后, 两组患者血清 Hcy 和 hs-CRP 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 且治疗后治疗组患者血清 Hcy

和 hs-CRP 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 两组患者血液流变学比较

治疗后, 两组患者全血高切黏度、全血低切黏度和血浆黏度均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后治疗组患者全血高切黏度、全血低切黏度和血浆黏度明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

对照组患者出现面部潮红 1 例, 血压下降 1 例;

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	50	14	23	13	76.0
治疗	50	19	26	5	90.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组认知功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cognitive function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MOCA 评分		ADAS-cog 评分		MMSE 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	20.99 ± 2.90	22.13 ± 3.66*	15.06 ± 3.15	13.29 ± 2.63**	19.29 ± 2.54	24.70 ± 3.32**
治疗	50	21.16 ± 2.93	25.47 ± 2.42**▲▲	14.89 ± 2.81	10.84 ± 3.18**▲▲	19.16 ± 2.44	27.81 ± 3.50**▲▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 3 两组 Hcy 和 hsCRP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on Hcy and hsCRP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Hcy/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		Hs-CRP/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	26.09 ± 2.16	18.16 ± 5.69**	3.87 ± 1.13	3.29 ± 1.08*
治疗	50	26.16 ± 2.37	13.22 ± 2.85**▲▲	3.74 ± 1.05	2.63 ± 0.81**▲▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

* $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 4 两组血液流变学比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on hemorheology between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	全血高切黏度/(mPa s)		全血低切黏度/(mPa s)		血浆黏度/(mPa s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	5.75 ± 1.37	4.39 ± 1.56**	10.81 ± 2.27	9.72 ± 2.22**	1.83 ± 0.27	1.59 ± 0.33**
治疗	50	5.88 ± 1.24	3.23 ± 0.94**▲▲	10.29 ± 2.46	6.93 ± 1.57**▲▲	1.80 ± 0.30	1.22 ± 0.19**

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

治疗组发生轻度头痛1例, 血压下降1例, 两组患者在不良事件反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

随着老龄化社会发展, 脑小血管病受到越来越高的重视。脑小血管病是指血管内径在100~400 μm 具有内弹力板和3~4层平滑肌细胞构成中层的终末小动脉, 以及内径>100 μm 具有连续的弹力板和1~2层平滑肌细胞构成的中层微小动脉的病变^[13]。脑小血管病临床表现为卒中、认知功能障碍、总体功能下降。脑小血管病的主要特征是脑白质损害, 脑白质一旦病变受到波及, 便破坏白质神经纤维的完整性, 影响到正常的认知功能, 从而诱发脑小血管病认知功能障碍^[14]。

脑小血管病的治疗不同于大血管疾病, 目前脑小血管病没有明确的药物治疗方法。脑小血管病主要由两种机制导致脑白质损害, 进而诱发脑小血管病认知功能障碍。一种机制是单一小动脉阻塞导致的腔隙性梗死, 皮层下白质受损; 另一种机制是由于小动脉狭窄和低灌注同时影响多支血管, 导致两个或多个动脉的边缘带缺血, 使侧脑室旁和深部白质受损^[15]。因此, 改善脑部血流灌注、修复受损神经元是治疗的关键原则, 针对脑小血管病的发病机制采取联合给药或可取得更佳的治疗效果。

本研究中采用了甲钴胺联合银杏叶胶囊治疗脑小血管病, 结果显示联用组整体治疗效果优于对照组, 甲钴胺联合银杏叶胶囊在脑小血管病的治疗中发挥了协同作用。甲钴胺是一种内源性的辅酶B12, 可加速核酸和蛋白质的合成, 进入受损的神经组织, 通过在神经损害区加速雪旺细胞的细胞分裂及促进髓鞘的主要成分磷脂的合成而促进神经生长、刺激轴突再生^[16]。甲钴胺可通过修复受损神经元、神经组织, 参与乙酰胆碱的生物合成, 改善患者的认知功能^[17]。银杏叶胶囊是一种以银杏叶提取物为主要原料的中成药。银杏叶胶囊富含银杏黄酮和银杏内酯, 两者分别具有清除氧自由基和改善脑缺血区的血流灌注的作用。银杏叶提取物联合多哌奈齐可改善痴呆患者的认知能力, 促进脑血流动力学^[18]。银杏叶胶囊对多种疾病导致的认知功能障碍均有改善作用, 如银杏叶胶囊联合认知训练可改善慢性阻塞性肺病患者认知功能障碍, 降低血清S100 β 水平^[19], 银杏叶胶囊联合阿立哌唑后, 可改善精神分裂患者威斯康星卡片分类测验和听觉注意测验评分^[20], 银杏叶胶囊联合西洛他唑可提高非痴呆性血管性认知

障碍患者的MoCA和MMSE评分^[21]。本研究结果显示, 甲钴胺联合银杏叶胶囊治疗后, 患者认知功能指标MOCA、ADAS-cog和MMSE和全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度均显著优于甲钴胺, 甲钴胺联合银杏叶胶囊治疗从改善脑部血流灌注、修复受损神经元方面发挥了协同治疗作用。

Hs-CRP是脑小血管病的发病的重要危险因素, hs-CRP的升高能够对脑小血管病的发生发展产生影响^[22]。认知功能下降的患者其血液循环中的hsCRP水平升高, hs-CRP可用于预测脑卒中患者发展为血管性痴呆的可能性^[23]。Hcy是脑小血管病认知功能障碍的独立危险因素^[24], Hcy和认知功能具有显著的负相关性, Hcy可通过氧化应激、细胞毒作用损伤微血管, 促进血栓形成^[25]。本研究中治疗组Hcy和hs-CRP均显著低于对照组, 说明甲钴胺联合银杏叶胶囊可通过降低hs-CRP和Hcy, 改善认知功能、改善脑部血流灌注、修复受损神经元。

综上所述, 银杏叶胶囊联合甲钴胺可显著改善脑小血管病患者认知功能和血液流变学, 降低血清Hcy和hs-CRP水平。

参考文献

- [1] 郭艳, 蒋超. MoCA和MMSE量表在脑小血管病性认知障碍中的应用比较[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(4): 897-898.
- [2] 高天理, 刘春洁, 李颖. 脑小血管病的病变分布特征与临床表现关系的研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(1): 39-42.
- [3] 徐琴, 张微微, 魏微. 脑小血管病的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(10): 549-553.
- [4] 刘庆宪, 宋永建. 脑小血管病致认知功能障碍研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(11): 1053-1056.
- [5] 傅朝晖, 吴娟, 陈登容. 叶酸联合甲钴胺对脑小血管病合并高同型半胱氨酸血症患者认知功能的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(9): 1055-1057.
- [6] 项迎春, 戴丽. 银杏叶与盐酸多奈哌齐治疗老年轻度认知功能障碍的临床效果[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(6): 413-415.
- [7] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病的诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10): 893-896.
- [8] 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.
- [9] 田金洲, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(5): 16-24.

- [10] Conti S, Bonazzi S, Laiacona M, *et al.* Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Italian version: regression based norms and equivalent scores [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(2): 209-214.
- [11] Grochowalski J H, Liu Y, Siedlecki K L. Examining the reliability of ADAS-Cog change scores [J]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2016, 23(5): 513-529.
- [12] Biundo R, Weis L, Bostantjopoulou S, *et al.* MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(4): 431-438.
- [13] Lam A, Hamilton-Bruce M A, Jannes J, *et al.* Cerebral small vessel disease [J]. *Mol Diagn Ther*, 2015, 6(3): 145-156.
- [14] Wardlaw J M, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 483-497.
- [15] Moran C, Phan T G, Srikanth V K. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(1): 36-46.
- [16] Gan L, Qian M, Shi K, *et al.* Restorative effect and mechanism of mecobalamin on sciatic nerve crush injury in mice [J]. *中国神经再生研究: 英文版*, 2014, 9(22): 1979-1984.
- [17] 黄澄, 庞国防, 周红. 叶酸与甲钴胺联合尼莫地平治疗脑小血管病所致认知功能障碍疗效分析 [J]. *中国社区医师*, 2016, 32(30): 28-29.
- [18] 于广娜. 银杏叶提取物注射液联合多奈哌齐治疗血管性痴呆的疗效及作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(20): 210-213.
- [19] 薛迎春, 顾晓燕, 樊有, 等. 银杏叶胶囊联合认知训练治疗稳定期慢性阻塞性肺病患者认知功能障碍临床观察 [J]. *东南国防医药*, 2016, 18(3): 244-246.
- [20] 李新纯, 李庆, 王超英, 等. 银杏叶胶囊联合阿立哌唑对精神分裂症患者认知功能的影响 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(18): 1583-1586.
- [21] 崔丽丽, 王丽, 张洁, 等. 西洛他唑联合银杏叶软胶囊治疗 VCIND 的疗效观察 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(z2): 346-347.
- [22] 凌云, 石军锋. 缺血性脑小血管病相关危险因素临床分析 [J]. *当代医学*, 2014, 20(4): 80-81.
- [23] Lavallée P C, Labreuche J, Faille D, *et al.* Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(2): 131-138.
- [24] Brisset M, Boutouyrie P, Pico F, *et al.* Large-vessel correlates of cerebral small-vessel disease [J]. *Neurology*, 2013, 80(7): 662-669.
- [25] Kloppenborg R P, Nederkooij P J, van der Graaf Y, *et al.* Homocysteine and cerebral small vessel disease in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2): 461-466.