

丁苯酞软胶囊联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的临床研究

王晓丽¹, 路 美^{1*}, 张艳军²

1. 中国人民武装警察部队特色医学中心 神经内科, 天津 300163

2. 天津市黄河医院 神经内科, 天津 300101

摘要: **目的** 探究丁苯酞软胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗血管性痴呆的临床疗效。**方法** 选取2017年3月—2018年3月中国人民武装警察部队特色医学中心收治的96例血管性痴呆患者为研究对象, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各48例。对照组口服盐酸多奈哌齐片, 初始剂量1片/次, 1次/d, 维持4周, 随后根据治疗效果增至2片/次, 1次/d, 再持续治疗4周。治疗组在对照组治疗的基础上口服丁苯酞软胶囊, 2粒/次, 3次/d。两组患者均持续治疗8周。观察两组的临床疗效, 比较两组的蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、血清因子水平、血液流变学指标、阿尔茨海默病生活质量测评量表(QOL-AD)评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为77.08%、93.75%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者视空间执行力评分、注意力评分、延迟回忆评分、定向力评分和MoCA总分均较治疗前升高($P<0.05$); 且治疗组MoCA评分指标均明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清胶质细胞源神经营养因子(GDNF)水平升高, 白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组患者GDNF较对照组高, 而IL-6、TNF- α 均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者全血低切黏度、全血中切黏度、全血高切黏度均较治疗前降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组患者血液流变学指标均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 治疗组患者QOL-AD评分明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 并且治疗组患者QOL-AD评分明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 丁苯酞软胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗血管性痴呆具有较好的临床效果, 可改善患者认知功能, 调节血清因子和血液流变学指标, 改善生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丁苯酞软胶囊; 盐酸多奈哌齐片; 血管性痴呆; 认知功能; 生活质量

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)02-0258-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.013

Clinical study on Butylphthalide Soft Capsules combined with donepezil hydrochloride in treatment of vascular dementia

WANG Xiao-li¹, LU Mei¹, ZHANG Yan-jun²

1. Department of Neurology, Special Medical Center of the People's Armed Police, Tianjin 300163, China

2. Department of Neurology, Tianjin Huanghe Hospital, Tianjin 300101, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of Butylphthalide Soft Capsules combined with Donepezil Hydrochloride Tablets in treatment of vascular dementia. **Methods** Patients (96 cases) with vascular dementia in Special Medical Center of the People's Armed Police from March 2017 to March 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were *po* administered with Donepezil Hydrochloride Tablets, starting dosage 1 tablet/time, once daily, after treated for 4 weeks, then according to the treatment effect, increased to 2 tablets/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and MOCA scores, serum factors level, hemorheology indexes, and QOL-AD scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.08% and 93.75%, respectively, and there was difference between two groups

收稿日期: 2019-03-20

作者简介: 王晓丽(1980—), 女, 河北泊头人, 主治医师, 本科, 研究方向为脑血管病、神经肌肉相关疾病、痴呆、卒中后焦虑抑郁, 脑积水等。E-mail: lilywang2577@126.com

*通信作者 路 美

($P < 0.05$)。After treatment, visual space and executive score, attention score, delayed recall score, orientation score and MOCA total score in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And the MOCA score indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of GDNF in two groups were significantly increased, but the levels of IL-6 and TNF- α in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum factors levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, whole blood low shear viscosity, whole blood medium shear viscosity, and whole blood high shear viscosity in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the hemorheology indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, QOL-AD scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And QOL-AD scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide Soft Capsules combined with Donepezil Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of vascular dementia, can improve the cognitive function of patients, regulate serum factors and hemorheology indexes, and improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Butylphthalide Soft Capsules; Donepezil Hydrochloride Tablets; vascular dementia; cognitive function; quality of life

血管性痴呆是临床多见的神经系统疾病,因脑功能退变所致,以思维、记忆、判断力发生障碍为主要临床症状,影响患者生活质量^[1]。盐酸多奈哌齐是临床常用的胆碱酯酶抑制剂,可保护神经功能、改善脑部血流供应,但疗效有限^[2]。丁苯酞软胶囊对抑制血小板、改善局部脑缺血、抑制神经细胞凋亡等发挥重要作用,为治疗心脑血管疾病常用药物^[3]。因此,本研究选取中国人民武装警察部队特色医学中心收治的 96 例血管性痴呆患者为研究对象,采用丁苯酞软胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗血管性痴呆,取得了较好效果。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月—2018 年 3 月中国人民武装警察部队特色医学中心收治的 96 例血管性痴呆患者为研究对象。其中男 56 例,女 40 例;年龄 45~77 岁,平均年龄 (63.24 ± 6.87) 岁;病程 7~29 个月,平均病程 (14.76 ± 1.78) 个月;其中合并高血压 22 例,糖尿病 29 例,冠心病 17 例。

纳入标准:(1)经诊断符合血管性痴呆的诊断标准^[4];(2)首次发病,发病 3 个月内出现痴呆症状且时间 ≥ 3 个月;(3)言语表达功能正常且配合治疗者;(4)患者及家属均知情同意,并经本院伦理委员会批准同意。

排除标准:(1)合并其他严重器质性疾病;(2)严重出血倾向者;(3)既往认知功能障碍史;(4)对使用药物过敏者。

1.2 药物

盐酸多奈哌齐片由卫材(中国)药业有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 20170215、20170912;

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 20170117、20170921。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 48 例。其中对照组男 29 例,女 19 例;年龄 45~74 岁,平均年龄 (63.19 ± 6.82) 岁;病程 7~26 个月,平均病程 (14.27 ± 1.83) 个月;其中合并高血压 12 例,糖尿病 15 例,冠心病 8 例。治疗组男 27 例,女 21 例;年龄 48~77 岁,平均年龄 (63.45 ± 6.69) 岁;病程 8~29 个月,平均病程为 (15.09 ± 1.74) 个月;其中合并高血压 10 例,糖尿病 14 例,冠心病 9 例。两组基本资料无显著差异。

患者入院后均给予调脂、营养脑细胞、控制血压、活血化瘀等基础治疗。对照组口服盐酸多奈哌齐片,初始剂量 1 片/次,1 次/d,维持 4 周,随后根据治疗效果增至 2 片/次,1 次/d,再持续治疗 4 周。治疗组在对照组治疗的基础上口服丁苯酞软胶囊,2 粒/次,3 次/d。两组患者均持续治疗 8 周。

1.4 临床疗效判定标准

采用简易智力状态检查量表(MMSE)评估认知能力。MMSE 包括时间定向、地点定向力、即刻记忆、注意力及计算力、延迟记忆、语言、视空间,总分 30 分,分值越低则认知障碍越严重^[5]。

结合《临床痴呆病学》拟定疗效评估标准对两组患者临床疗效进行评定^[6]。显效:精神状态、情绪恢复至正常状态,可准确定位,MMSE 增加 ≥ 5 分。有效:精神状态、情绪有所好转,MMSE 增加 1~4 分。无效:精神状态、情绪较治疗前未好转,MMSE 未增加。进展:精神状态、情绪恶化,MMSE 小于治疗前。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 认知功能 采用蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 对两组患者治疗前后认知功能进行评估, 该量表包括视空间执行能力、注意力、延迟回忆、定向力 4 个维度, 分值越高表明认知能力越好^[7]。

1.5.2 血清因子水平 采用酶联免疫吸附试验法检测两组患者治疗前后胶质细胞源神经营养因子 (GDNF)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。

1.5.3 血液流变学指标 使用血液流变分析仪检测治疗前后两组患者全血低切黏度、全血中切黏度、全血高切黏度等血液流变学指标。

1.5.4 生活质量 采用阿尔茨海默病生活质量测评量表 (QOL-AD) 评估两组患者治疗前后的生活质量, 分值越高则表明患者生活质量越好^[8]。

1.6 不良反应观察

观察和比较两组患者出现的药物不良反应。

1.7 统计学方法

所有数据均使用 SPSS 22.0 进行分析, 计数资料以例表示并采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示并采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 21 例, 有效 16 例, 总有

效率为 77.08%; 治疗组显效 32 例, 有效 13 例, 总有效率为 93.75%, 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 MoCA 评分比较

治疗后, 两组患者视空间执行能力评分、注意力评分、延迟回忆评分、定向力评分和 MoCA 总分均较治疗前升高 ($P < 0.05$); 且治疗组 MoCA 评分指标均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 GDNF 水平升高, IL-6、TNF- α 水平均降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 GDNF 较对照组高, IL-6、TNF- α 均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组患者全血低切黏度、全血中切黏度、全血高切黏度均较治疗前降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血液流变学指标均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 QOL-AD 评分比较

治疗后, 治疗组患者 QOL-AD 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且治疗组患者 QOL-AD 评分明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

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	进展/例	总有效率/%
对照	48	21	16	10	1	77.08
治疗	48	32	13	3	0	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 48$)

Table 2 Comparison on MOCA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 48$)

组别	观察时间	视空间执行力评分	注意力评分	延迟回忆评分	定向力评分	总分
对照	治疗前	2.13 $\pm$ 0.28	3.42 $\pm$ 0.38	2.67 $\pm$ 0.58	3.48 $\pm$ 0.39	11.68 $\pm$ 0.41
	治疗后	2.78 $\pm$ 0.33*	4.61 $\pm$ 0.54*	4.17 $\pm$ 0.48	4.92 $\pm$ 0.56*	16.48 $\pm$ 1.21*
治疗	治疗前	2.11 $\pm$ 0.31	3.46 $\pm$ 0.37	2.69 $\pm$ 0.31	3.52 $\pm$ 0.37	11.78 $\pm$ 0.46
	治疗后	3.15 $\pm$ 0.16* [▲]	5.17 $\pm$ 0.58* [▲]	5.15 $\pm$ 0.59* [▲]	5.54 $\pm$ 0.61* [▲]	19.01 $\pm$ 1.32* [▲]

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 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)Table 3 Comparison on serum factors level between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	GDNF/(ng mL ⁻¹)	IL-6/(ng L ⁻¹)	TNF- α /(ng L ⁻¹)
对照	治疗前	20.37 $\pm$ 2.51	279.38 $\pm$ 35.67	291.47 $\pm$ 36.39
	治疗后	30.72 $\pm$ 3.65*	257.34 $\pm$ 31.82*	243.29 $\pm$ 27.45*
治疗	治疗前	20.62 $\pm$ 2.38	281.45 $\pm$ 36.29	295.34 $\pm$ 35.28
	治疗后	35.91 $\pm$ 3.82* [▲]	241.93 $\pm$ 25.65* [▲]	214.72 $\pm$ 22.53* [▲]

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 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)Table 4 Comparison on hemorheology indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	全血低切黏度/(mPa s)	全血中切黏度/(mPa s)	全血高切黏度/(mPa s)
对照	治疗前	12.18 $\pm$ 1.42	8.36 $\pm$ 0.94	6.61 $\pm$ 0.68
	治疗后	11.02 $\pm$ 1.26*	7.84 $\pm$ 0.83*	5.71 $\pm$ 0.58*
治疗	治疗前	12.32 $\pm$ 1.46	8.39 $\pm$ 0.91	6.65 $\pm$ 0.72
	治疗后	8.79 $\pm$ 0.94* [▲]	6.16 $\pm$ 0.67* [▲]	4.32 $\pm$ 0.51* [▲]

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5 两组 QOL-AD 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)Table 5 Comparison on QOL-AD scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	QOL-AD 评分
对照	治疗前	23.61 $\pm$ 2.75
	治疗后	26.73 $\pm$ 2.87*
治疗	治疗前	23.47 $\pm$ 2.83
	治疗后	28.91 $\pm$ 3.15* [▲]

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

2.6 两组不良反应对比

治疗期间, 对照组有 3 例恶心、呕吐, 2 例轻度腹泻, 不良反应发生率为 10.42%; 治疗组出现 1 例头晕, 1 例恶心呕吐, 不良反应发生率为 4.17%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

随着老龄化社会来临, 血管性痴呆发病率不断上升。血管性痴呆病变位于大脑海马区、基底核, 导致患者记忆力严重减退, 并引起认知功能、日常活动功能障碍, 严重降低患者生活质量, 也增加家庭、社会负担。目前关于血管性痴呆的发病机制并不明确, 多认为与脑血管损害、脂质紊乱、炎症反应、神经元凋亡、遗传等因素相关^[9]。由于体内乙酰胆碱含量影响中枢神经系统功能, 而血管性痴呆

患者主要因脑血管病致胆碱能通路受损, 进而明显降低乙酰胆碱含量。

目前临床治疗药物较多, 其中盐酸多奈哌齐作为一种作用于中枢神经系统药物, 具有高度选择性, 主要通过抑制胆碱酯酶活性发挥作用, 提高乙酰胆碱浓度, 从而改善患者认知功能, 多用于治疗轻、中度老年痴呆患者^[10]。但单一应用整体效果不佳, 未获得临床满意。因此, 应选取其他有效药物用于盐酸多奈哌齐联合治疗当中, 提高治疗效果, 改善预后。丁苯酞软胶囊是从芹菜籽中提出而来的左旋体, 后经人工合成形成一种消旋体, 有效成分为脂溶性 *d*-3-正丁基苯酞, 可直接通过血脑屏障, 改善受损神经细胞线粒体功能, 并发挥抗血小板凝聚作用, 抵抗脑血栓形成, 保护神经功能, 改善神经功能缺损^[11]。此外, 丁苯酞软胶囊可提高血管内皮一氧化碳等水平, 降低细胞内钙离子水平, 从而抑制自由基形成, 避免氧化应激, 抑制继发性炎症反应, 达到有效软化血管、缓解血管痉挛的目的, 增加缺血区毛细血管量, 使血液流变学得到明显改善^[12]。研究结果显示, 治疗后, 治疗组总有效率明显优于对照组, 提示丁苯酞软胶囊联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的效果更优, 可能与两种药物发挥协同增效有关。采用 MoCA 验证认知功能恢复情况, 结果显示治疗组视空间执行力、注意力、延迟回忆、定向力、MoCA 总分均明显高于对照组, 使患者认

知功能得到有效改善,结果与王恒敏等^[13]研究一致,推测在盐酸多奈哌齐发挥药物作用基础上联合丁苯酞软胶囊治疗,抑制海马区脑细胞凋亡,阻断脑损伤进程,缩小梗死面积,进一步巩固治疗效果,提高认知、记忆等功能。

GDNF是一种神经蛋白质分子,活性优于其他神经营养因子,起促进神经细胞修复、发挥良好的脑保护作用,而血管性痴呆患者GDNF水平较低,因此治疗关键问题之一在于保证神经系统GDNF足量分泌^[14]。此外炎症反应在疾病发生、发展进程中也扮演重要角色,IL-6、TNF- α 等炎症因子水平较正常人明显上升,从而造成受损部位大量炎症因子集聚,再次堵塞该区域血管^[15]。本研究中,治疗组血清GDNF水平较对照组高,IL-6、TNF- α 水平均明显低于对照组,提示联合治疗措施可降低脑细胞病变程度,保护脑细胞,控制机体炎症反应,避免对神经功能造成进一步损伤,控制病情进展。

血管性痴呆主要因脑血管疾病引起,将导致局部脑血流量降低,引起血液流变学异常;有研究显示,患者血液流变学指标较健康对照组明显升高,对此临床治疗需改善血液黏稠度,软化血管^[16]。本研究结果显示,治疗组患者全血低切黏度、全血中切黏度、全血高切黏度均明显低于对照组,表明丁苯酞软胶囊与盐酸多奈哌齐联合应用能够更好降低血液黏稠度,改善脑血流量,增加血流速度,进而促使神经细胞功能有效恢复。进一步分析研究显示,治疗组患者经治疗后QOL-AD评分明显较对照组高,可见两种药物联合治疗对改善患者生活质量具有显著优势,提高日常生活能力,逐步回归正常生活。观察两组患者不良反应发生情况,发生率比较无统计学意义,均在治疗过程中自行消失,不影响治疗进程。

综上所述,丁苯酞软胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗血管性痴呆具有较好的临床效果,可改善患者认知功能,调节血清因子和血液流变学指标,改善生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 李 梨,周岐新,石京山.血管性痴呆研究概况[J].中国老年学杂志 2005,25(10):1269-1271.

- [2] 陈晓燕,郭 宇.盐酸多奈哌齐治疗42例血管性痴呆患者的临床效果观察[J].实用临床医药杂志,2018,22(13):98-100,103.
- [3] 李凝香,雷新锋,边亚礼,等.丁苯酞联合舒血宁对血管性痴呆患者认知功能和日常生活能力的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(6):586-589.
- [4] 钱采邴,吕传真,王新德.血管性痴呆诊断标准草案[J].中华神经科杂志,2002,35(4):246.
- [5] Molloy D W, Standish T I M. A Guide to the standardized Mini-Mental State Examination [J]. *Int Psychogeriatr*, 1997, 9(S1): 87-94.
- [6] 贾建平.临床痴呆病学[M].北京:北京大学医学出版社,2008:211-227.
- [7] Wong A, Law L S N, Liu W, et al. Montreal cognitive assessment [J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 342-349.
- [8] Shin H Y. A preliminary study on the Korean version of quality of life-Alzheimer's disease (QOL-AD) scale in community-dwelling elderly with dementia [J]. *J Prev Med Public Health*, 2006, 39(3): 243-248.
- [9] 廖伟龙,孙传河,高鹏琳,等.血管性痴呆的危险因素及发病机制的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(8):941-944.
- [10] 张翠云,卢祖能,章军建,等.盐酸多奈哌齐联合尼莫地平在改善血管性痴呆患者认知功能和自理能力中的作用[J].中国临床保健杂志,2016,19(3):236-239.
- [11] 郭 阳,王自耿,何剑波,等.丁苯酞联合盐酸多奈哌齐治疗脑梗死后血管性痴呆的meta分析[J].临床误诊误治,2018,31(3):85-89.
- [12] 杜双霞,张晓红,祖明立,等.丁苯酞联合高压氧治疗老年血管性痴呆的疗效及其对患者Hcy水平的影响[J].海南医学,2016,27(23):3817-3819.
- [13] 王恒敏.多奈哌齐联合丁苯酞对血管性痴呆患者认知功能和情感障碍的影响研究[J].河北医学,2017,23(3):460-463.
- [14] 吕登俊,陈 宇,王绪平,等.移植胶质细胞源性神经营养因子工程细胞至侧脑室治疗血管性痴呆大鼠的实验研究[J].中华老年医学杂志,2015,34(8):893-897.
- [15] 贺海霞,易 健,李丹丹,等.血管性痴呆患者中医证型与炎症因子相关性分析[J].湖南中医药大学学报,2018,38(12):1403-1406.
- [16] 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.