银杏酮酯片联合丁苯酞软胶囊治疗血管性轻度认知功能障碍的临床研究

杨旭, 范欣, 杨希

天津市中医药研究院附属医院 脑病二科, 天津 300120

摘要:目的 探讨银杏酮酯片联合丁苯酞软胶囊治疗血管性轻度认知功能障碍的临床疗效。方法 选取2018年3月—2019年11月在天津市中医药研究院附属医院就诊的102例血管性轻度认知功能障碍患者作为本研究对象,按照随机数字表法将全部患者分为对照组和治疗组,每组各51例。对照组口服丁苯酞软胶囊,0.2 g/次,3次/d。治疗组在对照组基础上口服银杏酮酯片,0.15 g/次,3次/d。两组患者连续治疗12周。观察两组的临床疗效,比较两组的治疗前后生活质量情况、血清炎症因子、血清神经功能指标水平。**结果** 治疗后,治疗组患者的总有效率(94.12%)比对照组高(80.39%)($P < 0.05$)。治疗后,两组的白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、同型半胱氨酸(Hcy)水平明显降低($P < 0.05$);治疗后治疗组的IL-6、TNF- α 、Hcy水平比对照组低($P < 0.05$)。治疗后,两组的脑髓鞘碱性蛋白(MBP)、中枢神经特异蛋白(S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平明显降低($P < 0.05$);治疗后治疗组的MBP、S100 β 、NSE水平低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组的简易精神状态量表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分明显升高($P < 0.05$);治疗后治疗组的MMSE评分、ADL评分高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 银杏酮酯片联合丁苯酞软胶囊治疗血管性轻度认知功能障碍的临床疗效较好,可改善认知功能和生活质量,减轻炎症反应和降低神经功能的损伤,具有良好的临床研究价值。

关键词: 银杏酮酯片; 丁苯酞软胶囊; 血管性轻度认知功能障碍; 炎症因子; 生活质量

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)06-1089-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.007

Clinical study on Yinxing Tongzhi Tablets combined with Butylphthalide Soft Capsules in treatment of vascular mild cognitive impairment

YANG Xu, FAN Xin, YANG Xi

Department of Encephalopathy, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yinxing Tongzhi Tablets combined with Butylphthalide Soft Capsules in treatment of vascular mild cognitive impairment. **Methods** Patients (102 cases) with vascular mild cognitive impairment in Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital from March 2018 to November 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 51 cases. Patients in the control group were *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules, 0.2 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yinxing Tongzhi Tablets on the basis of the control group, 0.15 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life, inflammatory factor, and serum neurological indexes were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (94.12%) was higher than that of the control group (80.39%) ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, TNF- α , and Hcy in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, TNF- α , and Hcy in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MBP, S100 β , and NSE in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MBP, S100 β and NSE in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE scores and ADL scores of the two groups were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE score and ADL score of the treatment group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yinxing Tongzhi Tablets combined with Butylphthalide Soft Capsules has clinical curative effect in treatment of vascular mild cognitive impairment, can improve the cognitive function and quality of life, reduce the inflammatory response and reduce the damage of nerve function, which has good clinical research value.

Key words: Yinxing Tongzhi Tablet; Butylphthalide Soft Capsules; vascular mild cognitive impairment; inflammatory factor; quality of life

收稿日期: 2020-03-06

基金项目: 天津市科技计划项目(18ZXDBSY00080)

作者简介: 杨旭(1984—),女,天津人,主治医师,硕士,研究方向为中西医结合脑病、神经变性病。E-mail: lumingshagu@163.com

血管性认知功能障碍是指高血压、冠心病、高胆固醇等多种危险因素引起的脑血管病变,导致的从轻度认知功能损害到痴呆的认知功能障碍临床综合征^[1]。血管性轻度认知功能障碍就是介于正常老化和痴呆之间的临床状态,其认知功能损害呈波动性进展^[2]。目前临床治疗血管性轻度认知功能障碍的药物相对缺乏。丁苯酞软胶囊可阻断脑血管病变引起脑组织损伤的多个环节,改善局部血液循环和神经功能,用于血管性轻度认知功能障碍的治疗^[3]。银杏酮酯片具有活血化瘀的功效,用于多种脑血管病变^[4]。本研究选取在天津市中医药研究院附属医院就诊的 102 例血管性轻度认知功能障碍患者,探讨银杏酮酯片联合丁苯酞软胶囊的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月—2019 年 11 月在天津市中医药研究院附属医院就诊的 102 例血管性轻度认知功能障碍患者作为研究对象。其中男 63 例,女 39 例;年龄 45~69 岁,平均(57.13±6.70)岁;病程 4~21 个月,平均(15.25±4.81)个月;受教育年限 9~15 年,平均(12.61±1.93)年;其中伴有高血压 49 例,糖尿病 12 例,冠心病 16 例,吸烟史 28 例。

纳入标准:符合《中国血管性认知障碍诊疗指南(2016 年)》的疗效标准^[5],有脑血管危险因素或脑血管病变存在;患者的肝肾功能无明显异常;患者自愿参与本研究且知情同意;简易精神状态量表(MMSE)评分 21~26 分。

排除标准:达到痴呆的标准;其他因素引起的认知功能障碍;抑郁、焦虑、精神分裂等其他精神类病变;机体心、脑、造血、肾、肝等严重病变者;脑部损伤等干扰认知功能者;30 d 内进行相关治疗者;易过敏体质,对研究所用药物过敏。

1.2 分组方法

按照随机数字表法将全部患者分为对照组和治疗组,每组各 51 例。对照组中男 33 例,女 18 例;年龄 46~67 岁,平均(57.18±6.52)岁;病程 4~20 个月,平均(15.14±4.72)个月;受教育年限 9~15 年,平均(12.84±1.95)年;伴有高血压 23 例,糖尿病 5 例,冠心病 7 例,吸烟史 13 例。治疗组男 30 例,女 21 例;年龄 45~69 岁,平均(57.04±6.81)岁;病程 4~21 个月,平均(15.38±4.90)个月;受教育年限 9~15 年,平均(12.45±1.90)年;伴有高血压 26 例,糖尿病 7 例,冠心病 9 例,吸烟史

15 例。两组一般资料无统计学差异,具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组口服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司生产,规格 0.1 g,产品批号 20180209),0.2 g/次,3 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服银杏酮酯片(上海上药杏灵科技药业股份有限公司,规格 0.25 g/片,产品批号 20180222),0.15 g/次,3 次/d。两组患者连续治疗 12 周。

1.4 临床疗效标准^[6]

采用 MMSE 评估患者的认知功能评分,包括定向力、记忆力、回忆力、语言能力等,分值 0~30 分,分值越大则认知功能越好。

采用尼莫地平法拟定疗效指数。

疗效指数=(治疗后 MMSE 评分-治疗前 MMSE 评分)/治疗前 MMSE 评分

以疗效指数拟定疗效标准。临床基本控制:疗效指数≥85%;显著进步:疗效指数≥50%,但不足 85%;进步:疗效指数≥20%,但不足 50%;无变化:疗效指数<20%;恶化:疗效指数>-20%。

总有效率=(临床基本控制+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清炎症因子和血清神经功能指标 采集患者的治疗前后空腹时肘正中外周血 4~8 mL,使用深圳迈瑞 MR-96A 型酶标仪、采用酶联免疫吸附法测定血清中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、同型半胱氨酸(Hcy)。采用放射免疫法测定血清中髓鞘碱性蛋白(MBP)、中枢神经特异蛋白(S100β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)。

1.5.2 日常生活能力量表(ADL)评分 ADL 包括吃饭、穿衣、用厕、活动、上楼、洗澡等项目,总分 0~100 分,分值越大则生活质量越高^[7]。

1.6 不良反应观察

观察和记录两组患者不良反应的发生情况。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 24.0 处理,以百分率表示计数资料,组间比较行 χ^2 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以独立 t 检验进行组间比较、配对 t 检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗后,治疗组患者的总有效率(94.12%)比对照组高(80.39%)($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组的血清炎症因子比较

治疗后,两组的 IL-6、TNF-α、Hcy 水平明显

降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 IL-6、TNF- α 、Hcy 水平比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组的血清神经功能指标比较

治疗后, 两组的 MBP、S100 β 、NSE 水平明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 MBP、S100 β 、NSE 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的生活质量评分比较

治疗后, 两组 MMSE 评分、ADL 评分明显升高 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 MMSE 评分、ADL 评分高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

两组患者在治疗过程中均未发生不良反应。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床基本控制/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	51	3	21	17	10	0	80.39
治疗	51	4	26	18	3	0	94.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 IL-6、TNF- α 、Hcy 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on IL-6, TNF- α , and Hcy between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	Hcy/(μ mol·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	51.05 $\pm$ 7.81	13.07 $\pm$ 4.01	18.07 $\pm$ 3.15
		治疗后	33.37 $\pm$ 6.29*	10.29 $\pm$ 3.14*	14.19 $\pm$ 2.38*
治疗	51	治疗前	51.92 $\pm$ 7.46	13.10 $\pm$ 3.98	18.21 $\pm$ 3.09
		治疗后	27.84 $\pm$ 5.03* $\blacktriangle$	7.35 $\pm$ 2.67* $\blacktriangle$	11.35 $\pm$ 1.86* $\blacktriangle$

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

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

表 3 两组 MBP、S100 β 、NSE 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 51$)

Table 3 Comparison on MBP, S100 β , and NSE between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 51$)

组别	观察时间	MBP/(μ g·L ⁻¹)	S100 β /(μ g·L ⁻¹)	NSE/(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	6.84 $\pm$ 1.12	0.62 $\pm$ 0.14	23.16 $\pm$ 4.26
	治疗后	5.93 $\pm$ 0.86*	0.51 $\pm$ 0.12*	16.42 $\pm$ 3.35*
治疗	治疗前	6.92 $\pm$ 1.05	0.61 $\pm$ 0.13	23.38 $\pm$ 4.19
	治疗后	5.10 $\pm$ 0.73* $\blacktriangle$	0.40 $\pm$ 0.11* $\blacktriangle$	13.57 $\pm$ 2.83* $\blacktriangle$

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

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

表 4 两组 MMSE 评分和 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 51$)

Table 4 Comparison on MMSE scores and ADL scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 51$)

组别	观察时间	MMSE 评分	ADL 评分
对照	治疗前	23.78 $\pm$ 1.10	83.01 $\pm$ 1.32
	治疗后	25.06 $\pm$ 1.26*	85.18 $\pm$ 1.60*
治疗	治疗前	23.56 $\pm$ 1.02	82.73 $\pm$ 1.41
	治疗后	26.91 $\pm$ 1.49* $\blacktriangle$	87.24 $\pm$ 1.85* $\blacktriangle$

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

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

3 讨论

随着我国老龄化的加剧, 与年龄相关的脑血管病变和认知功能障碍逐渐成为临床治疗上巨大的挑战^[8]。脑血管病变是导致认知功能障碍的主要原因之一。丁苯酞软胶囊能通过多种途径防治脑血管病变, 可有效减轻脑血管血液循环, 抑制脂质过氧化反应, 减轻神经元凋亡, 改善线粒体功能, 对神经功能具有一定的保护作用^[9]。中医根据血管性轻度认知功能障碍的症状特点, 将其归结为“痴呆”“愚痴”范畴, 其主要病机为患者精气血亏虚, 脑失所养, 髓减脑消, 神机失明, 风、火、痰、瘀等诸邪

上扰神明, 遇阻脉络, 发为智能低下、善忘、呆傻等症^[10]。血管性轻度认知功能障碍是痴呆的早期阶段, 尽早给予药物治疗, 有助于延缓病程发展和改善预后, 也体现了中医的治未病的思想。银杏酮酯片是银杏叶提取物, 具有活血祛瘀、舒经通络的功效, 还具有清除氧化自由基, 调节线粒体代谢, 增强血液灌注量的作用^[11]。研究表明, 银杏酮酯能进一步改善小鼠的学习记忆能力, 有助于减轻海马神经炎症反应, 延缓衰老^[12]。本研究结果发现, 治疗组的疗效比对照组高。治疗后治疗组的 MMSE 评分、ADL 评分高于对照组。提示银杏酮酯片联合丁苯酞软胶囊治疗血管性轻度认知功能障碍疗效确切, 可有效提高临床疗效, 有效改善患者的认知功能和生活质量。

IL-6 是重要的炎症因子, 参与脑血管病变的发生、发展, 其水平与炎症反应程度呈正相关, 还能够影响突触的可塑性, 导致学习记忆能力降低^[13]。TNF- α 参与机体炎症反应的调节, 高表达时可介导多种炎症因子产生, 加重神经细胞的炎性损伤^[14]。Hcy 是引起动脉粥样硬化的重要危险因素, 可引起钙离子内流, 导致细胞代谢障碍, 促进氧化自由基的形成, 导致神经功能损伤。神经功能与认知功能关系密切^[15]。MBP 主要存在于中枢神经系统的雪旺细胞、少突细胞, 能维持中枢神经系统的结构和稳定^[16]。S100 β 、NSE 具有神经组织特异性, 主要存在脑组织内, 当血脑屏障损伤后, 可引起血清中相关水平升高^[17]。本研究结果发现, 治疗后, 治疗组的 IL-6、TNF- α 、Hcy、MBP、S100 β 、NSE 水平低于对照组。提示银杏酮酯片联合丁苯酞软胶囊有助于减轻血管性轻度认知功能障碍患者的炎症反应, 降低神经细胞的损伤, 对神经功能具有一定的保护作用。

综上所述, 银杏酮酯片联合丁苯酞软胶囊治疗血管性轻度认知功能障碍的临床疗效较好, 可改善认知功能和生活质量, 减轻炎症反应, 降低神经功能的损伤, 具有良好的临床研究价值。

参考文献

- [1] 储新娟, 涂志兰, 金芃芃, 等. 缺血性脑卒中患者血管性认知功能障碍的现状及影响因素分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(12): 43-44.
- [2] 徐恩, 詹丽璇. 重视老年血管性认知功能障碍 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(7): 673-674.
- [3] 卫红涛, 吴汀溪, 李丹丹, 等. 丁苯酞用于血管性认知功能障碍患者有效性与安全性 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(8): 859-864.
- [4] 姜文斐, 廖伟龙, 朱国琴, 等. 银杏酮酯片治疗非痴呆性血管性认知功能障碍的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 1439-1442.
- [5] 国家卫计委脑卒中防治工程委员会. 中国血管性认知障碍诊疗指导规范(2016年) [J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14(5): 484-487.
- [6] 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.
- [7] 銚石和彦, 田边敬贵. Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) [J]. 日本臨牀, 2003, 61(Suppl 9): 141-145.
- [8] 张微微. 心脑血管疾病危险因素与认知功能障碍 [J]. 中华内科杂志, 2005, 44(10): 797-798.
- [9] 朱海生, 王东红. 丁苯酞对血管源性轻度认知障碍患者认知功能及脑血流量的影响 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(25): 92-93.
- [10] 张允岭, 金香兰, 陈志刚, 等. 血管源性轻度认知障碍中医术语的临床初步验证 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(3): 301-304.
- [11] 顾超, 沈婷, 袁灿兴. 银杏酮酯片治疗非痴呆型血管性认知功能损害的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(22): 2699-2701.
- [12] 郝莉, 贺改英, 张志雄, 等. 银杏酮酯对小鼠学习记忆能力及海马神经炎症反应的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(8): 49-53.
- [13] 侯晓夏, 涂曼丽, 俞刚, 等. 急性脑梗死及血管性认知功能障碍患者血清 IL-6 与 IL-18 的表达 [J]. 江苏医药, 2016, 42(3): 290-291.
- [14] 孙晓静, 赵文慧, 孙晓辉. 轻度认知功能损害患者 TNF- α 基因多态性变化及意义 [J]. 山东医药, 2007, 47(23): 75-76.
- [15] 卢东, 赵薇, 杜静, 等. 脑小血管病患者外周血同型半胱氨酸水平与认知功能的相关性研究 [J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(2): 100-105.
- [16] 文志华, 魏佳军, 袁先厚, 等. 血管性认知损害与 S100 β 和髓鞘碱性蛋白的关系 [J]. 中国脑血管病杂志, 2007, 4(1): 10-13.
- [17] 黄良彬, 魏寿忠, 姚龙腾, 等. 脑出血患者血清 NSE、S100 β 蛋白与认知功能障碍相关性研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(4): 251-255.