

复方活脑舒胶囊联合尼麦角林治疗老年血管性认知障碍的临床研究

赵静, 闫莹莹, 吴伯涛

郑州大学第五附属医院 康复医学科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 探讨复方活脑舒胶囊联合尼麦角林治疗老年血管性认知障碍的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2017 年 7 月—2019 年 7 月在郑州大学第五附属医院治疗的 84 例血管性认知障碍老年患者的临床资料, 根据用药的差别分为对照组和治疗组, 每组各 42 例。对照组口服尼麦角林片, 10 mg/次, 3 次/d; 治疗组在对照组基础上口服复方活脑舒胶囊, 1.25 g/次, 2 次/d。两组患者均经 8 周治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状改善时间, MoCA、MMSE 和 ADL 评分, 及血清胰岛素样生长因子 (IGF-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、视锥蛋白样蛋白 1 (VILIP-1) 和同型半胱氨酸 (Hcy) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组 (97.62% vs 78.57%, $P < 0.05$)。经治疗, 治疗组表情淡漠、计算能力、少语、焦虑改善时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组相关量表评分明显升高 ($P < 0.05$), 且以治疗组升高最为明显 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者血清 IGF-1 水平明显升高, 而 MMP-9、Lp-PLA2、VILIP-1 和 HCY 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清细胞因子水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方活脑舒胶囊联合尼麦角林片治疗血管性认知障碍老年患者不仅可促进其临床症状改善, 还有利于细胞因子及认知功能改善。

关键词: 复方活脑舒胶囊; 尼麦角林片; 老年血管性认知障碍; 胰岛素样生长因子; 基质金属蛋白酶-9; 同型半胱氨酸

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)03-0517-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.011

Clinical study on Compound Huonaoshu Capsules combined with nimergoline in treatment of senile vascular cognitive impairment

ZHAO Jing, YAN Ying-ying, WU Bo-tao

Department of Rehabilitation Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy of Compound Huonaoshu Capsules combined with nimergoline in treatment of senile vascular cognitive impairment. **Methods** The clinical data of 84 elderly patients with vascular cognitive impairment treated in the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from July 2017 to July 2019 were analyzed retrospectively and divided into control and treatment group based on different treatments, and each group had 42 cases. Patients in the control group were *po* administered with Compound Huonaoshu Capsules, 10 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Nicergoline Tablets on the basis of the control group, 1.25 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, the scores of MoCA, MMSE, and ADL, and the levels of serum cytokine IGF-1, MMP-9, Lp-PLA2, VILIP-1, and Hcy in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (97.62% vs 78.57%, $P < 0.05$). After treatment, expression indifference, calculation ability, verbal deficiency and anxiety improvement time in the treatment group was significantly shorter than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of the related scale were significantly increased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum IGF-1 in two groups were significantly increased, while the levels of MMP-9, Lp-PLA2, VILIP-1, and Hcy were significantly decreased ($P < 0.05$), and the level of serum cytokines in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Huonaoshu Capsules combined with nimergoline in treatment of senile vascular cognitive impairment can not only promote the improvement of clinical symptoms, but also benefit the improvement of cytokines and cognitive function.

Key words: Compound Huonaoshu Capsules; Nicergoline Tablets; senile vascular cognitive impairment; IGF-1; MMP-9; Hcy

收稿日期: 2021-08-20

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020259)

作者简介: 赵静, 女, 硕士, 研究方向为康复医学。E-mail: zhaojing6660395@163.com

血管性认知障碍是由脑血管疾病和其有关高危因素所导致的一种以睡眠障碍、记忆减退和认知异常等为特征的疾病,病变早期常无特异性,随着病情的不断进展,其症状逐渐明显,严重者可致痴呆,给患者及其家庭带来严重危害^[1]。当前临床对其治疗主要给予改善脑部微循环、促进脑代谢及脑保护的药物^[2]。尼麦角林片能够增加脑细胞能量代谢,促进葡萄糖、氧的利用;并可增加神经递质多巴胺的转换,进而促进神经传导;还可促进蛋白质在脑部的合成,进而促进脑功能改善^[3]。复方活脑舒胶囊具有补气养血、健脑益智的功效^[4]。因此,本研究对于老年血管性认知障碍患者在给予尼麦角林片的同时给予复方活脑舒胶囊,旨在探讨其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2017 年 7 月—2019 年 7 月在郑州大学第五附属医院治疗的 84 例血管性认知障碍老年患者的临床资料,其中男 43 例,女 41 例,年龄 63~81 岁,平均年龄(72.31±1.27)岁,病程 1.8~6.4 年,平均病程(3.41±0.53)年。

入组标准:(1)年龄>60 岁者;(2)符合血管性认知障碍诊断标准^[5]。排除标准:(1)对药品成分过敏者;(2)伴有呼吸衰竭、心力衰竭等生命体征不稳定者;(3)有凝血系统疾病者;(4)伴有严重肝肾疾病者;(5)未取得知情同意者。

1.2 药物

尼麦角林片由昆山龙灯瑞迪制药有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 170403、180513、190209;复方活脑舒胶囊由吉林省辉南长龙生化药业股份有限公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 170417、180523、190311。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别分为对照组和治疗组,每组各 42 例。其中对照组男 21 例,女 21 例,年龄 63~81 岁,平均年龄(72.17±1.08)岁,病程 1.8~6.3 年,平均病程(3.25±0.39)年。治疗组男 22 例,女 20 例,年龄 64~81 岁,平均年龄(72.53±1.49)岁,病程 1.8~6.4 年,平均病程(3.61±0.71)年。两组患者基本资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均给予认知知觉功能障碍训练、经颅磁刺激治疗、日常生活活动训练等常规康复治疗。对照组口服尼麦角林片,10 mg/次,3 次/d;治疗组在对照组基础上口服复方活脑舒胶囊,1.25 g/次,2 次/d。

两组患者均经 8 周治疗进行效果比较。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:MMSE 评分>28 分,相关症状基本消失;
有效:MMSE 评分为 27~28 分,相关症状明显改善;
无效:MMSE 评分<27 分,相关症状没有改善。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善时间 比较两组表情淡漠、计算能力、少语、焦虑等临床症状改善时间。

1.5.2 相关评分 比较两组 MoCA 评分^[7]:共计 30 分,低于 26 分说明认知功能异常;MMSE 评分^[8]:共计 30 分,得分越高认知功能改善越好;ADL 评分^[9]:总共 100 分,得分越高生活能力的改善情况就越好。

1.5.3 血清细胞因子 采用 ELISA 法检测两组血清胰岛素样生长因子(IGF-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、视椎蛋白样蛋白 1(VILIP-1)、同型半胱氨酸(Hcy)水平,试剂盒购于北京嘉美诺生物科技有限公司。

1.6 不良反应

比较两组药物相关的胃痛、头晕、面色潮红等不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件。两组症状改善时间,血清 IGF-1、MMP-9、Lp-PLA2、VILIP-1、HCY 表达情况,相关量表评分比较行 *t* 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效评价

治疗后,治疗组患者总有效率明显高于对照组(97.62% vs 78.57%, $P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

经治疗,治疗组表情淡漠、计算能力、少语、焦虑改善时间均明显短于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 MoCA、MMSE 和 ADL 评分比较

经治疗,两组患者 MoCA、MMSE 和 ADL 评分均明显升高($P < 0.05$),且治疗组明显高于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清细胞因子水平比较

经治疗,两组患者血清 IGF-1 水平明显升高,而血清 MMP-9、Lp-PLA2、VILIP-1、HCY 水平均明显降低($P < 0.05$),且治疗组血清细胞因子水平明显好于对照组($P < 0.05$),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	42	23	10	9	78.57
治疗	42	35	6	1	97.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表 2 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on improvement time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	表情淡漠改善时间/d	计算能力改善时间/d	少语改善时间/d	焦虑改善时间/d
对照	42	36.76 $\pm$ 2.57	39.43 $\pm$ 2.46	37.64 $\pm$ 2.56	38.67 $\pm$ 2.74
治疗	42	25.53 $\pm$ 2.43*	28.49 $\pm$ 2.32*	27.62 $\pm$ 2.47*	26.39 $\pm$ 2.61*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表 3 两组 MoCA、MMSE 和 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparisons on scores of MoCA, MMSE and ADL between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MoCA 评分	MMSE 评分	ADL 评分
对照	42	治疗前	16.75 $\pm$ 1.37	20.37 $\pm$ 1.24	61.49 $\pm$ 2.64
		治疗后	22.31 $\pm$ 1.46*	24.62 $\pm$ 1.38*	73.13 $\pm$ 3.52*
治疗	42	治疗前	16.72 $\pm$ 1.34	20.35 $\pm$ 1.27	61.45 $\pm$ 2.68
		治疗后	28.18 $\pm$ 1.52* [▲]	29.56 $\pm$ 1.43* [▲]	87.32 $\pm$ 3.74* [▲]

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 两组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)	MMP-9/(μg·L ⁻¹)	Lp-PLA2/(mg·L ⁻¹)	VILIP-1/(pg·mL ⁻¹)	HCY/(mmol·L ⁻¹)
对照	42	治疗前	93.78 $\pm$ 9.51	8.56 $\pm$ 1.37	184.72 $\pm$ 17.46	658.43 $\pm$ 21.74	19.64 $\pm$ 2.35
		治疗后	108.63 $\pm$ 9.76*	6.24 $\pm$ 1.12*	169.53 $\pm$ 16.74*	577.82 $\pm$ 17.68*	17.49 $\pm$ 1.24*
治疗	42	治疗前	93.73 $\pm$ 9.48	8.52 $\pm$ 1.34	184.65 $\pm$ 17.42	658.39 $\pm$ 21.82	19.67 $\pm$ 2.32
		治疗后	117.42 $\pm$ 9.84* [▲]	4.13 $\pm$ 1.07* [▲]	145.31 $\pm$ 16.65* [▲]	513.12 $\pm$ 17.54* [▲]	15.41 $\pm$ 1.12* [▲]

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 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

血管性认知障碍是治疗由血管危险因素所致的一种从轻度认识障碍到痴呆状态的一种疾病,在中医上属于“痴呆”“呆病”“善忘”等范畴,其发病同肾精亏虚、脑髓不充、气虚血瘀等有关,在治疗上多给予益气补肾、活血化瘀^[10]。

尼麦角林是一种半合成麦角碱衍生,不仅具有扩血管的作用,还具有阻滞 α -受体的作用,其能够

增加脑细胞能量代谢,促进葡萄糖、氧的利用;并可增加神经递质多巴胺的转换,促进神经传导;还促使蛋白质在脑部的合成,改善脑功能^[3]。复方活脑舒胶囊是由地黄、丹参、枸杞子等 6 种中药制成的,有补气养血、健脑益智的功效^[4]。基于上述药物作用,本研究对于老年血管性认知障碍患者在给予尼麦角林片治疗的同时还给予复方活脑舒胶囊,取得了满意效果。

IGF-1 是一种有着多种功能的细胞增殖调控因子,在中枢神经系统中神经元与胶质细胞可产生该

因子,当脑组织受到损伤后,中枢神经系统中巨噬细胞可分泌该因子^[11]。MMP-9 不仅能降解弹性蛋白与蛋白质,还可抑制脑部血液循环,通过激活炎症,破坏血脑屏障,增强血管通透性,使得脑细胞受到损伤,影响机体认知^[12]。Lp-PLA2 为丝氨酸蛋白酶的一种,可增加细胞膜通透性,促进兴奋递质被释放,使得活突触后膜天冬氨酸受体被激活,导致Ca²⁺大量进入细胞内,促使线粒体中毒,使得信息传导受阻,最终导致记忆能力下降^[13]。VILIP-1 是一种脑部神经细胞中表达的小分子蛋白,是诊断脑部损伤、神经退行性病变的标志物^[14]。Hcy 不参与蛋白质的合成,通过氧化应急反应可加重血管内膜的损伤,导致脑血管疾病发生,并参与血管性认知障碍发生^[15]。本研究,经治疗,两组患者上述血清指标均改善,且治疗组改善最为明显($P<0.05$)。此外,在症状改善时间上及疗效上治疗组均明显优于对照组($P<0.05$)。经治疗,两组相关量表评分全部升高,但以治疗组升高的最为明显($P<0.05$)。说明老年血管性认知障碍在给予尼麦角林治疗的同时给予复方活脑舒胶囊效果明确。

综上所述,复方活脑舒胶囊联合尼麦角林片治疗血管性认知障碍老年患者,不仅可促进其临床症状改善,还有利于细胞因子及认知功能改善,有着很好的应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邱淑娟. 血管性痴呆和血管性认知障碍的临床研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(6): 803-804.
- [2] 姚辉, 钱园园, 刘金颖, 等. 血管性认知障碍的治疗进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(13): 2617-2621.
- [3] 李冰华, 赖穗翩, 黎冠东. 尼麦角林片治疗老年轻度认知功能障碍临床疗效 [J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(21): 66-67.
- [4] 韩苏东, 史振国. 复方活脑舒胶囊联合尼膜同片治疗血管性认知功能障碍的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(11): 185-187.
- [5] 贾建平, 陈生第. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 208-211.
- [6] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会, 《中国血管性 认知障碍诊治指南》编写组. 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2737.
- [7] McLennan S N, Mathias J L, Brennan L C, et al. Validity of the mon treal cognitive assessment (MoCA) as a screening test for mild cognitive impairment (MCI) in a cardiovascular population [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2011, 24(1): 33.
- [8] Folstein M F, Folstein S E, Mchugh P R. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198.
- [9] 卓大宏. 中国康复医学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2003: 211.
- [10] 刘立瑾, 蔡浩斌, 王建军, 等. 血管性认知障碍患者痰、瘀、虚型中医证候与认知功能损害的相关性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2686-2689.
- [11] 马娜, 刘远洪, 梁金花, 等. 血管性痴呆患者血清 IGF-1、Lp-PLA2、NLRP3 的变化及与细胞因子的相关性研究 [J]. 实验与检验医学, 2018, 36(4): 585-587.
- [12] Zhu J J, Zhao Q, Qu H J, et al. Usefulness of plasma matrix metallo proteinase-9 levels in prediction of in-hospital mortality in patients who received emergent percutaneous coronary artery intervention following myocardial infarction [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105809-105818.
- [13] 张满意. 脑梗死患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 水平与血管性认知障碍 (VCI) 的相关研究 [J]. 中外医疗, 2017, 36(23): 33-35.
- [14] 王茂松, 王宏, 李萌. 卒中后认知功能障碍患者血清 VILIP-1 水平变化及其临床意义 [J]. 实用临床医学, 2016, 17(6): 1-4.
- [15] 石璐平, 孙文萍. 腔隙性脑梗死患者同型半胱氨酸与血管性认知障碍的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(21): 5390-5392.

[责任编辑 金玉洁]