

## 甘露特钠联合加兰他敏治疗血管性痴呆的临床研究

陈红艳, 吴硕\*

上海市宝山区罗店医院, 上海 201908

**摘要:** **目的** 探讨甘露特钠联合加兰他敏治疗血管性痴呆的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 7 月—2023 年 6 月上海市宝山区罗店医院收治的血管性痴呆患者 100 例, 随机分为对照组 (50 例) 和治疗组 (50 例)。对照组患者 iv 氢溴酸加兰他敏注射液, 2 mg/次, 2 次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服甘露特钠胶囊, 3 粒/次, 2 次/d; 两组用药 28 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 日常生活功能量表 (ADL) 和简易精神状态量表 (MMSE) 评分, 血清炎症因子超氧化物歧化酶 (SOD)、脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>)、白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 88.00%, 明显高于对照组 (70.00%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组症状好转时间均明显早于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 ADL 评分明显降低, 而 MMSE 评分明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 ADL 和 MMSE 评分明显好于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清炎症因子 IL-1 $\beta$  和 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平明显降低, 而 SOD 和 BDNF 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清炎症因子水平明显好于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 甘露特钠联合加兰他敏治疗血管性痴呆可显著缓解临床症状, 并能有效降低机体炎症反应状态, 日常生活能力有效增强。

**关键词:** 甘露特钠胶囊; 氢溴酸加兰他敏注射液; 血管性痴呆; 日常生活功能量表; 简易精神状态量表; 脂蛋白相关磷脂酶; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2024)03 - 0632 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.014

## Clinical study on sodium oligomannate combined with galantamine in treatment of vascular dementia

CHEN Hongyan, WU Shuo

Shanghai Baoshan Luodian Hospital, Shanghai 201908, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of sodium oligomannate combined with galantamine in treatment of vascular dementia. **Methods** Patients (100 cases) with vascular dementia in Shanghai Baoshan Luodian Hospital from July 2021 to June 2023 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Galantamine Hydrobromide Injection, 2 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Sodium Oligomannate Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 28 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, the scores of ADL and MMSE, the levels of serum IL-1 $\beta$ , Lp-PLA<sub>2</sub>, SOD and BDNF in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 88.00%, which was significantly higher than that of the control group (70.005%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the ADL score in two groups was significantly decreased, while the MMSE score was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the ADL and MMSE scores in the treatment group were significantly better than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum inflammatory factors IL-1 $\beta$  and Lp-PLA<sub>2</sub> were significantly decreased, while the levels of SOD and BDNF were significantly increased in two groups ( $P < 0.05$ ), and the level of serum inflammatory factors in the treatment group were significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The synergistic treatment of galantamine and sodium oligomannate can significantly alleviate clinical symptoms, which can effectively reduce the inflammatory response state, effectively enhance daily living ability.

收稿日期: 2023-10-07

作者简介: 陈红艳, 女, 本科, 研究方向为神经内科。E-mail: chy198412@163.com

\*通信作者: 吴硕 E-mail: wushuo2046@163.com

**Key words:** Sodium Oligomannate Capsules; Galantamine Hydrobromide Injection; vascular dementia; ADL; MMSE; Lp-PLA<sub>2</sub>; BDNF

血管性痴呆是神经科常见疾病,是仅次于阿尔茨海默病的第 2 大痴呆病症。血管性痴呆主要由于脑血管病变所致,其主要病理改变为大脑缺血、缺氧引起的神经元损伤导致认知功能减退为特征的临床综合征<sup>[1]</sup>。多发于老年人群的常见疾病,其发病率和死亡率都较高,症状多表现为记忆力减退、认知力下降、反应迟钝等,甚至合并肢体偏瘫、言语障碍,严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。研究证实,该病的发生与高血压、糖尿病、心脏病等有密切关联,但究其发生也受遗传、年龄、吸烟及受教育程度等因素的影响较大<sup>[3]</sup>。甘露特钠可直接作用于脑肠轴,缓解脑内神经炎症,从而增强认知功能<sup>[4]</sup>。加兰他敏能够通过血脑屏障,对中枢神经有较强的作用,促进条件反射的形成,并促进记忆功能的改善<sup>[5]</sup>。因此,本研究采用甘露特钠联合加兰他敏治疗血管性痴呆。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2021 年 7 月—2023 年 6 月上海市宝山区罗店医院神经科收治的 100 例血管性痴呆患者为研究对象,所有患者均符合血管性痴呆的诊断标准<sup>[6]</sup>。其中男性 57 例,女性 43 例;年龄 63~85 岁,平均年龄(72.51±6.72)岁;病程 6 个月~8.7 年,平均病程(4.65±2.49)年。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄≥63 岁;(2)头颅 CT 或 MRI 诊断确诊;(3)患者家属在知情书上签订同意。排除标准:(1)合并心、肝、肾等脏器严重疾病者;(2)药物过敏史;(3)患病前有痴呆症状并应用甘露特钠药物治疗过;(4)患有免疫性疾病者;(5)恶性肿瘤及精神性疾病。

### 1.3 药物

氢溴酸加兰他敏注射液由遂成药业股份有限公司生产,规格 1 mL:5 mg,产品批号 202012026、202303020。甘露特钠胶囊由上海绿谷制药有限公司生产,规格 150 mg/粒,产品批号 202105028、202305019。

### 1.4 分组及治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组(50 例)和治疗组(50 例),其中对照组男性 29 例,女性 21

例;年龄 63~85 岁,平均年龄(72.24±6.67)岁;病程 6 个月~7.9 年,平均病程(4.55±2.84)年。治疗组男性 28 例,女性 22 例;年龄 65~83 岁,平均年龄(71.39±6.79)岁;病程 8 个月~8.7 年,平均病程(4.59±2.82)年。两组患者性别、年龄、病程等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者 iv 氢溴酸加兰他敏注射液,2 mg/次,2 次/d。在对照组的基础上,治疗组口服甘露特钠胶囊,3 粒/次,2 次/d;两组用药 28 d 观察治疗情况。

### 1.5 疗效评价标准<sup>[7]</sup>

显效:患者记忆力减退、认知力下降等症状显著恢复。有效:患者的记忆力、认知力、反应迟钝状态有所好转;无效:患者症状未见改变,有甚者逐渐加重病情。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

### 1.6 观察指标

**1.6.1 症状缓解时间** 药物干预治疗期间,记录患者出现的记忆力下降、反应迟钝、表情淡漠、认知力下降等临床症状缓解时间。

**1.6.2 患者生活能力** 治疗前后采用日常生活功能量表(ADL)<sup>[8]</sup>评分评估患者日常生活能力,内容包括剪趾甲、穿脱衣物、处理钱财、吃饭、打电话、洗澡、洗衣服、上下床或坐起、吃药、做家务购物等情况。总分为 56 分,ADL 评分<16 分为正常;16 分≤ADL 评分<22 分为功能下降;22 分≤ADL 评分≤56 分为严重功能障碍,评分值数越高表示生活能力越差。

**1.6.3 精神状态与认知功能** 所有患者在治疗前后进行精神状态情况评估,采用简易精神状态量表(MMSE)<sup>[9]</sup>检查,包括 7 个项目(视空间、语言、延迟记忆、注意力、计算力、即刻记忆力、定向力);其中严重状态≤19 分,中度状态≤22 分,轻度状态≤26 分;分值越高表示精神状态越好。

**1.6.4 血清学水平** 患者清晨空腹时,抽取上肢静脉血 5 mL,使用离心机分离出血清,保存-80℃冰箱;采用酶联免疫吸附法检测血清超氧化物歧化酶(SOD)、脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub>(Lp-PLA<sub>2</sub>)、白细胞介素-1β(IL-1β)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平,按照试剂盒标准执行。

## 1.7 不良反应观察

使用药物治疗时，记录分析比较所有患者因药物引发的不良反应状况。

## 1.8 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件处理，定性资料用  $\chi^2$  检验，以百分比表示；符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述，两组间比采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组临床总有效率为 88.00%，明显高于对照组临床总有效率（70.00%， $P < 0.05$ ），见表 1。

### 2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后，治疗组出现的记忆力下降、反应迟钝、

表情淡漠、认知力下降等症状好转时间均明显短于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

### 2.3 两组 ADL 评分和 MMSE 评分比较

治疗后，两组患者 ADL 评分明显降低，而 MMSE 评分明显升高（ $P < 0.05$ ），且治疗后治疗组的 ADL 评分和 MMSE 评分明显好于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

### 2.4 两组血清学水平比较

治疗后，两组患者血清炎症因子 IL-1 $\beta$  和 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平明显降低，而 SOD 和 BDNF 水平明显升高（ $P < 0.05$ ），且治疗后治疗组 IL-1 $\beta$ 、Lp-PLA<sub>2</sub>、SOD 和 BDNF 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	50	19	16	15	70.00
治疗	50	23	21	6	88.00*

与对照组比较：\* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 2 两组症状缓解时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	记忆力下降缓解时间/d	反应迟钝缓解时间/d	表情淡漠缓解时间/d	认知力下降缓解时间/d
对照	50	26.43 $\pm$ 3.74	25.32 $\pm$ 4.06	23.75 $\pm$ 4.39	24.61 $\pm$ 3.48
治疗	50	23.52 $\pm$ 1.62*	23.49 $\pm$ 3.27*	21.43 $\pm$ 4.50*	22.35 $\pm$ 3.06*

与对照组比较：\* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 3 两组 ADL 和 MMSE 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on ADL and MMSE scores between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	ADL 评分		MMSE 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	33.50 $\pm$ 4.16	25.71 $\pm$ 2.05*	17.36 $\pm$ 3.45	20.74 $\pm$ 4.19*
治疗	50	33.48 $\pm$ 4.23	13.18 $\pm$ 1.49* <sup>▲</sup>	17.43 $\pm$ 3.38	28.52 $\pm$ 5.32* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment；<sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment.

表 4 两组血清学水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

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

组别	n/例	观察时间	IL-1 $\beta$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )	Lp-PLA <sub>2</sub> /( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )	BDNF/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )
对照	50	治疗前	55.46 $\pm$ 6.05	86.54 $\pm$ 3.52	30.77 $\pm$ 6.04	4.23 $\pm$ 0.67
		治疗后	48.29 $\pm$ 4.40*	93.28 $\pm$ 4.37*	25.19 $\pm$ 5.23*	6.28 $\pm$ 0.49*
治疗	50	治疗前	55.37 $\pm$ 6.16	86.41 $\pm$ 3.46	30.68 $\pm$ 6.13	4.31 $\pm$ 0.58
		治疗后	34.06 $\pm$ 3.51* <sup>▲</sup>	109.12 $\pm$ 6.18* <sup>▲</sup>	19.43 $\pm$ 4.26* <sup>▲</sup>	7.81 $\pm$ 0.25* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment；<sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment.

## 2.5 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组患者的不良反应总发生率

(6.00%) 与对照组 (10.00%) 相比差异无统计学意义, 见表 5。

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹泻/例	口干/例	便秘/例	皮疹/例	总发生率/%
对照	50	1	1	2	1	10.00
治疗	50	1	1	0	1	6.00

## 3 讨论

血管性痴呆是由于脑组织缺血、出血、缺氧等病因, 导致患者在思维学习能力、注意力、定向力等认知方面出现障碍<sup>[10]</sup>。尤以老年人多发, 属于渐进性病症的一种, 由大脑血液供应障碍造成痴呆的第 2 临床类型<sup>[11]</sup>。其发病方面取决于疾病的严重程度和位置, 缺血缺氧会对血管供应的脑组织造成严重损害, 临床表现涉及到不同程度的认知领域损害, 可伴有波动性的精神行为及人格异常<sup>[12]</sup>。痴呆是认知障碍最严重的形式, 影响生活, 给患者及家属带来不便, 庆幸的是血管性痴呆属于“可逆性痴呆”<sup>[13]</sup>。通过应用药物治疗可以促进脑部循环、改善认知状态, 控制血管性痴呆的进展, 减少并发症的发生<sup>[14]</sup>。甘露特钠为二聚体的酸性寡糖混合物, 能极大地减少外周免疫细胞对大脑的浸润, 纠正肠道菌群失调, 减轻神经炎症<sup>[15]</sup>。加兰他敏属于抗胆碱酯酶药, 能增加脑内突触前膜神经元乙酰胆碱的释放, 增加神经传导效率, 从而促进患者认知功能增强缓解痴呆状态<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示, 治疗后与对照组比较, 治疗组的记忆力下降、反应迟钝、表情淡漠、认知力下降等症状好转时间均较低; 治疗组的 ADL 评分较低; 治疗组的 MMSE 评分较高。说明甘露特钠与加兰他敏一同治疗, 可对患者记忆力下降、反应迟钝等症状能有效改善, 并能增强生活能力, 加快患者整体机能的恢复。本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗组治疗后 IL-1 $\beta$ 、Lp-PLA<sub>2</sub> 水平均降低, 而 SOD、BDNF 水平均升高。说明甘露特钠与加兰他敏联合治疗, 能快速缓解痴呆患者症状, 并改善脑神经及脑实质内多发性小动脉硬化, 使患者病情得到快速缓解。IL-1 $\beta$  水平升高可诱导星形胶质细胞上调, 并可加重脑内营养不良的轴突过度生长, 促进脑内神经炎症加重。SOD 在脑缺血时, 其表达水平降低可间接破坏神经细胞的结构与功能, 并发生神经元代

谢障碍<sup>[17]</sup>。Lp-PLA<sub>2</sub> 是一种丝氨酸酯酶复合物, 当机体脑组织发生缺血缺氧时, 其水平升高可加重脑内局部促炎因子增加, 加重脑组织局部微循环障碍, 极易诱发血管血栓形成。BDNF 水平降低可直接影响神经元的活性, 并诱导局部炎症反应趋向严重, 同时加重神经细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

综上所述, 加兰他敏与甘露特钠协同治疗, 可缓解临床症状, 有效降低机体炎症反应状态, 增强日常生活能力, 且安全有效, 值得借鉴应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 张蓓, 吴海琴, 张海雄. 血管性痴呆的神经生化机制 [J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2005, 13(9): 672-675.
- [2] 唐震宇, 杨期东. 血管性痴呆的治疗进展 [J]. 中国处方药, 2006, 4(2): 46-49.
- [3] 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.
- [4] 胡秀秀, 詹贞, 吕冬俊, 等. 甘露特钠联合美金刚治疗行为变异型额颞叶痴呆 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(2): 125-128.
- [5] 薛寿儒, 张正春, 吴爱勤, 等. 加兰他敏与吡拉西坦治疗老年性痴呆和良性衰老性遗忘症的比较 [J]. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(4): 198-200.
- [6] 《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗血管性痴呆临床应用指南 (2020 年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 273-279.
- [7] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南: 2017 年版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [8] 王敬茹, 孙铮, 孙淑芳, 等. 康复护理早期干预对血管性痴呆病人 ADL 的影响 [J]. 泰山医学院学报, 2005, 26(6): 592-593.
- [9] 董卫华. 神经节苷脂联合舒血宁对血管性痴呆患者 MMSE 和 ADL 评分的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(17): 118-119.
- [10] 杨炯炯. 血管性痴呆的治疗进展 [J]. 河北医药, 2020, 32(1): 1790-1792.

- [11] 王玉梅, 商亚珍. 血管性痴呆的研究进展 [J]. 承德医学院学报, 2011, 28(3): 320-322.
- [12] 王爽, 张艳梅. 血管性痴呆危险因素及发病机制的研究进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2015, 37(S1): 157-161.
- [13] Jellinger K A. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 113(4): 349-388.
- [14] Jiwa N S, Garrard P, Hainsworth A H. Experimental models of vascular dementia and vascular cognitive impairment: A systematic review [J]. *J Neurochem*, 2010, 115(4): 814-828.
- [15] 王云霞, 李旺俊. 甘露特钠联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(10): 2258-2262.
- [16] 孙金燕, 黄大伟, 唐新宁. 氢溴酸加兰他敏片对阿尔茨海默病患者血清乙酰胆碱酯酶水平的影响及临床疗效探究 [J]. 实用药物与临床, 2023, 26(5): 413-417.
- [17] 马娜, 刘远洪, 梁金花, 等. 血管性痴呆患者血清 IGF-1、Lp-PLA<sub>2</sub>、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.
- [18] 王翠玉, 张燕锋. 血清 Lp-PLA<sub>2</sub>, BDNF 及 Ang1-7 表达水平与血管性痴呆患者病情严重程度的相关性 [J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(4): 474-478.

[责任编辑 金玉洁]