

## 胞磷胆碱联合美金刚治疗血管性痴呆的临床研究

李娟, 高志强, 高俊风, 刘玮, 段磊

南京医科大学第二附属医院 神经内科, 江苏 南京 210011

**摘要:** **目的** 探讨胞磷胆碱联合美金刚治疗血管性痴呆的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2018年2月在南京医科大学第二附属医院治疗血管性痴呆患者84例, 随机分为对照组(42例)和治疗组(42例)。对照组口服盐酸美金刚片, 第1周5 mg/次, 1次/d, 第2周5 mg/次, 2次/d, 第3周早晨10 mg/次, 下午5 mg/次, 维持剂量10 mg/次, 2次/d; 治疗组在对照组基础上口服胞磷胆碱钠片, 0.2 g/次, 3次/d。两组患者均经过4周治疗。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者简易智力状态检查量表(MMSE)、长谷川痴呆量表(HDS)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和日常生活能力(ADL)评分及血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为80.95%和95.24%, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组MMSE量表评分、HDS量表评分、MoCA量表评分、ADL量表评分均明显升高( $P < 0.05$ ), 且治疗组上述评分明显高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清同型半胱氨酸(Hcy)、白细胞介素-6(IL-6)水平均显著降低( $P < 0.05$ ), 降钙素基因相关肽(CGRP)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平显著升高( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清学指标改善程度明显优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 胞磷胆碱联合美金刚治疗血管性痴呆可有效改善患者认知和行为功能, 提高日常生活能力, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 胞磷胆碱片; 盐酸美金刚片; 血管性痴呆; 简易智力状态检查量表; 长谷川痴呆量表; 同型半胱氨酸; 降钙素基因相关肽; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)09-2218-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.013

## Clinical study on citicoline combined with memantine in treatment of vascular dementia

LI Juan, GAO Zhi-qiang, GAO Jun-feng, LIU Wei, DUAN Lei

Department of Internal Medicine-Neurology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of citicoline combined with memantine in treatment of vascular dementia. **Methods** Patients (84 cases) with vascular dementia in the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2015 to February 2018 were randomly divided into control (42 cases) and treatment (42 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Memantine Hydrochloride Tablet, 5 mg/time for the 1st week, once daily, twice daily for the 2nd week, 10 mg/time in the morning and 5 mg/time in the afternoon of the third week, then the maintenance dose was 10 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Citicoline Sodium Tablets on the basis of the control group, 0.2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and MMSE, HDS, MoCA and ADL scores, and the serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.95% and 95.24% respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the MMSE, HDS MoCA and ADL scores in two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and these scores in the treatment group after treatment were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum Hcy and IL-6 levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), CGRP and BDNF levels were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the serological indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Citicoline combined with memantine in treatment of vascular dementia can improve cognitive and behavioral function, enhance the ability of daily life, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Citicoline Sodium Tablets; Memantine Hydrochloride Tablet; vascular dementia; MMSE; HDS; Hcy; CGRP; BDNF

收稿日期: 2018-03-21

作者简介: 李娟(1973—), 硕士, 副主任医师, 研究方向为缺血性脑血管病。E-mail: 1480603487@qq.com

血管性痴呆是由出血/缺血性脑卒中所引起的以脑血流低灌所致记忆、认知、行为该变的一种严重认知功能障碍综合征<sup>[1]</sup>。血管性痴呆的发病率随着年龄增加而升高,在欧美国家该病的发病率为0.9%~3.0%,有10%~50%的痴呆患者为血管性痴呆,我国该病的发病率为1.1%~3.0%,年发病率为5~9例/1 000人<sup>[2]</sup>。若不及时治疗患者将逐渐失去独立意识及自理能力,给患者及家庭带来严重的影响。美金刚片非竞争性同 NMDA 受体结合,进而减少谷氨酸浓度病理性升高所致神经元损伤,起到保护脑功能和改善意识能力等作用<sup>[3]</sup>。胞磷胆碱钠可以增强上行网状结构激活系统功能,使得脑血管阻力降低,增加脑血流量,促进大脑血液循环改善及大脑物质代谢,进而促进神经功能恢复<sup>[4]</sup>。因此,本研究采用胞磷胆碱钠联合美金刚治疗血管性痴呆,取得了满意的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2016年1月—2017年12月在南京医科大学第二附属医院进行治疗84例血管性痴呆患者为研究对象,其中男53例,女31例;年龄55~78岁,平均年龄(63.48±1.53)岁;病程1~5年,平均病程(2.31±1.02)年。

纳入标准:均符合血管性痴呆的诊断标准<sup>[5]</sup>;血管性痴呆发病与卒中后3个月内;神志清楚,可配合相关检查;取得知情同意者。

排除标准:阿尔茨海默病患者,或其他特殊因素所致认知功能异常者;有自杀倾向者;对酒精、药物有依赖性者;伴有严重肝、肾功能不全者;伴有脑外伤、帕金森综合征、癫痫等疾病者;伴有全身严重感染及恶性肿瘤者;未取得知情同意者。

### 1.2 药物

盐酸美金刚片由 Rottendorf Pharma GmbH 生产,规格10 mg/片,产品批号151107、160503;胞磷胆碱钠片由四川梓潼宫药业股份有限公司生产,规格0.2 g/片,产品批号151202、160309。

### 1.3 分组和治疗方法

随机将纳入患者分为对照组(42例)和治疗组(42例),其中对照组男26例,女16例;年龄55~78岁,平均年龄(63.54±1.57)岁;病程1~5年,平均病程(2.26±0.85)年。治疗组男27例,女15例;年龄55~76岁,平均年龄(63.38±1.49)岁;病程1~5年,平均病程(2.46±1.13)年。两组患

者一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

两组均给予降压、降血脂、改善微循环、抗血小板聚集等常规处置。对照组口服盐酸美金刚片,第1周5 mg/次,1次/d,第2周5 mg/次,2次/d,第3周早晨10 mg/次,下午5 mg/次,维持剂量10 mg/次,2次/d;治疗组在对照组的基础上口服胞磷胆碱钠片,0.2 g/次,3次/d。两组均治疗4周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[6]</sup>

显效:经治疗患者记忆力、注意力和语言能力均明显改善,MMSE评分增高率大于等于20%;有效:经治疗患者记忆力、注意力和语言能力有所改善,12%≤MMSE评分增高率大于等于<20%;无效:经治疗患者记忆力、注意力和语言能力没有改善甚至加重,MMSE评分增高率小于12%。

MMSE评分增高率=(治疗后MMSE评分-治疗前MMSE评分)/治疗前MMSE评分。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

1.5.1 简易智力状态检查量表(MMSE)评分<sup>[7]</sup>用于评估认知功能,并依据评分对痴呆的严重程度进行划分,共19项、30小项,MMSE总分和教育程度密切相关,按教育程度分界值:文盲组17分,小学组20分,中学或以上文化程度组24分。得分越高表明认知水平越好。

1.5.2 长谷川痴呆量表(HDS)评分<sup>[8]</sup>包括定向力、记忆力、常识判断、简易计算、物体铭记命名回忆,共5项,评分越高代表病情越轻。

1.5.3 蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分<sup>[9]</sup>包括视空间和执行功能(5分)、命名(3分)、注意力(7分)、语言(3分)、抽象能力(2分)、延迟回忆(4分)和定向力(6分)等7项,总分30分,分值越高则患者认知功能越好。

1.5.4 日常生活能力(ADL)评分<sup>[10]</sup>用于评定被试的日常生活能力,共14项,包括躯体生活自理量表和工具性日常生活能力量表两部分,得分越高表明生活能力越好。

1.5.5 采用ELISA法检测同型半胱氨酸(Hcy)、白细胞介素-6(IL-6)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平,采用放射免疫法测定降钙素基因相关肽(CGRP)水平。

### 1.6 不良反应观察

对两组治疗期间可能发生的幻觉、意识混沌、头晕、头痛、疲倦、胃肠道不适等药物相关不良反

应进行比较。

### 1.7 统计学分析

数据处理软件为 SPSS 18.0, 两组治疗前后相关评分指标、Hcy、IL-6、BDNF、水平的对比行 *t* 检验, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 有效率的对比采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 28 例, 有效 6 例, 无效 8 例, 总有效率为 80.95%; 治疗组显效 35 例, 有效 5 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.24%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组相关评分比较

治疗后, 两组 MMSE 量表评分、HDS 量表评分、MoCA 量表评分、ADL 量表评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组上述评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 Hcy、IL-6 水平均显著降低, CGRP 和 BDNF 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组血清学指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between the two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	28	6	8	80.95
治疗	42	35	5	2	95.24*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组相关评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	MMSE 评分	HDS 评分	MoCA 评分	ADL 评分
对照	42	治疗前	14.81 ± 4.32	16.75 ± 3.56	10.38 ± 2.34	51.45 ± 3.86
		治疗后	21.38 ± 3.41*	25.46 ± 3.32*	18.53 ± 3.68*	61.48 ± 4.75*
治疗	42	治疗前	14.76 ± 4.28	16.78 ± 3.53	10.35 ± 2.38	51.42 ± 3.84
		治疗后	28.53 ± 3.47* <sup>▲</sup>	27.36 ± 4.37* <sup>▲</sup>	22.47 ± 3.73* <sup>▲</sup>	76.37 ± 4.83* <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 3 两组血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	Hcy/(μmol·L <sup>-1</sup> )	CGRP/(μmol·L <sup>-1</sup> )	BDNF/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	42	治疗前	31.78 ± 2.43	16.53 ± 1.87	32.77 ± 6.76	17.45 ± 2.43
		治疗后	20.62 ± 1.67*	13.74 ± 1.72*	58.39 ± 7.42*	22.35 ± 1.54*
治疗	42	治疗前	31.74 ± 2.47	16.35 ± 1.82	32.75 ± 6.74	17.42 ± 2.47
		治疗后	13.37 ± 1.52* <sup>▲</sup>	9.42 ± 1.65* <sup>▲</sup>	78.36 ± 7.45* <sup>▲</sup>	27.76 ± 1.63* <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

### 2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

## 3 讨论

血管性痴呆的发生与发展同脑内兴奋性氨基酸毒性、自由基损伤、脑细胞凋亡、胆碱酯酶活性和

炎症反应等密切相关<sup>[1]</sup>。目前临床治疗该病主要给予防治脑卒中、改善认知功能、控制精神行为症状。盐酸美金刚片是一种电压依赖性、中等程度亲和力的非竞争性 NMDA 受体拮抗剂, 其可非竞争性同 NMDA 受体结合, 进而减少谷氨酸浓度病理性升高

所致神经元损伤,起到保护脑功能和改善意识能力等作用<sup>[3]</sup>。胞磷胆碱钠片为核酸的一种衍生物,是大脑代谢激活剂,可以增强上行网状结构激活系统功能,使得脑血管阻力降低,增加脑血流量,促进大脑血液循环改善及大脑物质代谢,进而促进神经功能恢复<sup>[4]</sup>。

BDNF 具有促进神经元再生、发育及功能维持等作用,并可调节海马突触的可塑性和突触传递,进而改善记忆能力<sup>[12]</sup>。Hcy 是机体内胺类神经递质合成、蛋白质合成、DNA 代谢的重要物质,其水平增高可引发神经毒性,进而干扰神经系统网络调控,引发大脑功能异常<sup>[12]</sup>。IL-6 是机体炎症介质,其可激活 T、B 淋巴细胞,使得 Tau 蛋白过度磷酸化,促使神经元纤维缠结<sup>[13]</sup>。CGRP 是脑组织中有多种生物活性的神经肽,具有抑制炎症因子分泌、提高机体免疫功能、减轻氧自由对机体损伤等作用,进而促进脑组织神经功能修复<sup>[14]</sup>。本研究中,治疗后两组血清 Hcy、IL-1 $\beta$  水平均显著降低,而 CGRP、BDNF 水平显著升高,且治疗组改善程度比对照组更明显。说明,胞磷胆碱钠片联合盐酸美金刚片可有效降低血管性痴呆机体炎性反应,促进受损神经功能恢复。此外,经治疗,对照组有效率为 80.95%,显著低于治疗组的 95.24%。治疗后两组 MMSE 量表评分、HDS 量表评分、MoCA 量表评分、ADL 量表评分均明显升高,且治疗组升高更明显。说明胞磷胆碱钠联合美金刚治疗血管性痴呆效果确切。

综上所述,胞磷胆碱钠联合美金刚治疗血管性痴呆可有效改善患者认知和行为功能,提高日常生活能力,改善血清 Hcy、IL-1 $\beta$ 、CGRP、BDNF 水平,有着良好临床应用价值。

参考文献

[1] Afzal S, Bojesen S E, Nordestgaard B G. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Alzheimers Dementia*, 2014,

10(3): 296-302.  
 [2] 吴江, 贾建平. 神经病学 [M]. 第 3 版, 北京: 人民卫生出版社, 2015: 213-215.  
 [3] 姚明荣, 费玉娥, 濮正平, 等. 盐酸美金刚治疗血管性痴呆患者临床观察 [J]. *临床精神医学杂志*, 2015 25(4): 271-272.  
 [4] 陈谦. 胞磷胆碱在临床治疗中的应用 [J]. *天津药学*, 2012, 24(5): 60-63.  
 [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [M]. the 5th. USA: American Psychiatric Publishing, 2013: 135-227.  
 [6] 武胜涛, 张羽, 李富慧, 等. 盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床观察 [J]. *中国药房*, 2017, 28(29): 4109-4112.  
 [7] 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.  
 [8] 贾建平, 王荫华, 魏翠柏, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 痴呆治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(14): 940-945.  
 [9] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 12-29.  
 [10] Lawton M P, Brody E M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living [J]. *Gerontologist*, 1969, 9 (3): 179-186.  
 [11] 卢昌均, 周哲屹, 刘国成, 等. 血管性痴呆发病机制的研究进展 [J]. *中华脑科疾病与康复杂志: 电子版*, 2014, 4(3): 41-44.  
 [12] 李韶辉, 李茂清, 钟俊杰. BDNF、Hcy 和 SS 联合检测在脑卒中后血管性痴呆中的诊断价值 [J]. *中国临床新医学*, 2016, 9(3): 220-223.  
 [13] 孙京华. 血管性痴呆炎症细胞因子 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2012, 37(2): 228-230.  
 [14] 刘盈盈, 冯芹, 王淳. 血管性痴呆患者血清 CGRP、NPY 水平的变化及意义 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29(3): 246-247.