

艾地苯醌联合美金刚治疗血管性痴呆的临床研究

逯蕊芳, 刘莲花, 王玉宁, 成志飞, 罗 军

西宁市第一人民医院 神经内科, 青海 西宁 810000

摘要: **目的** 探讨艾地苯醌联合美金刚治疗血管性痴呆的临床效果。**方法** 选取2016年1月—2018年6月西宁市第一人民医院收治的98例血管性痴呆患者,随机分为对照组和治疗组,每组各49例。对照组口服盐酸美金刚片,第1周晨服,5 mg/次,1次/d;第2周早晚服用,5 mg/次,2次/d;第3周晨服10 mg/次,下午服5 mg/d;第4周早晚服用,10 mg/次,2次/d,维持治疗。治疗组在对照组治疗基础上口服艾地苯醌片,30 mg/次,3次/d。两组均连续治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后血小板参数、简易精神状态检查(MMSE)评分、相关生化指标的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为77.6%、91.8%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血小板黏附率(PAdT)、血小板聚集率(PAgT)值均显著降低,但MMSE评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组PAdT、PAgT值低于对照组,但MMSE评分高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血浆 β 淀粉样蛋白(A β)水平和血清一氧化氮(NO)水平较治疗前均显著升高,但血清同型半胱氨酸(Hcy)、丙二醛(MDA)、内皮素(ET)-1水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组A β 、NO水平显著高于对照组,Hcy、MDA、ET-1显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 艾地苯醌联合美金刚治疗血管性痴呆具有较好的临床疗效,可有效改善患者血小板功能,减轻氧化应激损伤,正性调节血管内皮功能,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 艾地苯醌片;盐酸美金刚片;血管性痴呆;简易精神状态检查评分;血小板黏附率;血小板聚集率; β 淀粉样蛋白;同型半胱氨酸;丙二醛;内皮素-1

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)10-2496-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.006

Clinical study of idebenone combined with memantine in treatment of vascular dementia

LU Rui-fang, LIU Lian-hua, WANG Yu-ning, CHENG Zhi-fei, LUO Jun

Department of Neurology, Xining NO.1 People's Hospital, Xining 810000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of idebenone combined with memantine in treatment of vascular dementia. **Methods** Patients (98 cases) with vascular dementia in Xining NO.1 People's Hospital from January 2016 to June 2018 were randomly divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Memantine Hydrochloride Tablets, oral administration in the morning at the first week, 5 mg/time, once daily; oral administration in the morning and evening at the second week, 5 mg/time, twice daily; took 10 mg/time in the morning and 5 mg/time in the afternoon at the third week; oral administration in the morning and evening at the fourth week, 10 mg/time, twice daily, and maintained therapy. Patients in the treatment group were *po* administered with Idebenone Tablets on the basis of the control group, 30 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of platelet parameters, simple mental state examination (MMSE) scores, and related biochemical indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 77.6% and 91.8%, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, PAdT and PAgT were significantly decreased in two groups, but MMSE scores were significantly increased, and there were differences in the same group ($P<0.05$). After treatment, PAdT and PAgT in the treatment group were lower than those in the control group, but MMSE scores were higher than that in the control group, and there

收稿日期: 2018-07-30

作者简介: 逯蕊芳, 主治医师, 研究方向是急性脑梗死的诊疗。Email: lnxubing1967@163.com

were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, A β and NO were significantly increased, but Hcy, MDA, and ET-1 were significantly decreased in two groups, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, A β and NO in the treatment group were higher than that in the control group, but Hcy, MDA, and ET-1 were lower than those in the control group, but and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Idebenone combined with memantine has significant clinical effect in treatment of vascular dementia, and can effectively improve the platelet function, also can alleviate oxidative stress injury, and regulate vascular endothelial function, which has a certain clinical application value.

Key words: Idebenone Tablets; Memantine Hydrochloride Tablets; vascular dementia; MMSE scores; PA β T; PA β T; A β ; Hcy; MDA; ET-1

血管性痴呆是非变性病痴呆, 主要由脑血管疾病引起。本病多发于 50~60 岁, 男性居多, 患者临床表现以痴呆为主, 还包括情感障碍、各种躯体不适症状(头痛、头晕、睡眠障碍等)、学习记忆能力减退等^[1]。血管性痴呆病情一般呈阶梯式进展, 会明显损害患者社会功能与日常生活, 因此早期诊治有助于改善预后。目前临床对于此类痴呆的处理策略是病因治疗、改善认知功能及对症治疗(如抗焦虑、抗抑郁)等^[2]。美金刚为离子型谷氨酸受体拮抗剂, 有神经保护、改善记忆、减轻认知功能损害等作用, 是目前治疗血管性痴呆的常用药物^[3]。艾地苯醌属脑代谢、精神症状改善药, 有稳定脑线粒体膜、促进大脑能量代谢、改善学习记忆能力、减轻脑功能障碍等作用, 可用于辅助治疗血管痴呆^[4]。因此, 本研究对血管性痴呆患者采取艾地苯醌联合美金刚进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 6 月西宁市第一人民医院收治的 98 例血管性痴呆患者, 其中男 56 例, 女 42 例; 年龄 45~75 岁, 平均年龄 (61.5 ± 6.8) 岁; 病情程度: 轻度 45 例, 中度 53 例; 体质量指数 (BMI) $19.3 \sim 31.2 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(25.1 \pm 1.8) \text{ kg/m}^2$; 病程 1~7 年, 平均病程 (3.8 ± 1.1) 年。

纳入标准 (1) 简易精神状态检查 (MMSE) 评分 ≤ 23 分; (2) 满足血管性痴呆诊断标准^[5], 年龄 18~75 岁; (3) Hachinski 缺血量表 (HIS) 评分 ≥ 7 分; (4) 受试者自愿, 家属签订知情同意书; (5) 无脑部外伤及手术史; (6) 入组前近 3 个月内未有多奈哌齐、维生素 E、奥拉西坦、中医中药等相关治疗史。

排除标准 (1) 伴严重高血压、糖尿病等无法控制的基础病者; (2) 患有阿尔茨海默病、帕金森病痴呆、路易体痴呆等变性病痴呆者; (3) 有药物过敏史或过敏体质者; (4) 有惊厥病史者; (5) 孕妇或哺乳期妇女; (6) 由感染、肿瘤、代谢性疾病、

颅脑损伤、免疫等其他因素所致的非变性病痴呆者; (7) 肺功能不全或肝肾功能不全者; (8) 癫痫或其易感体质者; (9) 患有心脏疾病或血液系统疾病者; (10) 伴有硬脑膜下出血、精神发育迟滞、情感性神经障碍等疾患者。

1.2 药物

艾地苯醌片由齐鲁制药有限公司生产, 规格 30 mg/片, 产品批号 150807、170305; 盐酸美金刚片由珠海联邦制药股份有限公司中山分公司生产, 规格 10 mg/片, 产品批号 20150912、20170401。

1.3 分组和治疗方法

运用随机数字表法将 98 例患者随机分成对照组和治疗组, 每组各 49 例。其中对照组男 27 例, 女 22 例; 年龄 45~74 岁, 平均年龄 (60.1 ± 6.5) 岁; 病情程度: 轻度 25 例, 中度 24 例; BMI $19.3 \sim 30.7 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(24.8 \pm 1.6) \text{ kg/m}^2$; 病程 1~7 年, 平均病程 (3.9 ± 1.2) 年。治疗组男 29 例, 女 20 例; 年龄 47~75 岁, 平均年龄 (61.8 ± 7.1) 岁; 病情程度: 轻度 20 例, 中度 29 例; BMI $19.7 \sim 31.2 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(25.3 \pm 2.1) \text{ kg/m}^2$; 病程 1~6 年, 平均病程 (3.7 ± 0.9) 年。两组一般资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均采用相同的基础治疗, 具体为控制血糖、降脂、抗血小板聚集、降压、改善脑循环等。对照组口服盐酸美金刚片, 第 1 周晨服, 5 mg/次, 1 次/d; 第 2 周早晚服用, 5 mg/次, 2 次/d; 第 3 周晨服 10 mg/次, 下午服 5 mg/d; 第 4 周早晚服用, 10 mg/次, 2 次/d, 维持治疗。治疗组在对照组治疗基础上口服艾地苯醌片, 30 mg/次, 3 次/d。两组均连续治疗 4 周。

1.4 疗效判定标准^[6]

以 MMSE 评分的改善情况为评价基础。临床基本控制: 患者的疗效指数 (N) $\geq 85\%$; 显著进步: $50\% \leq N < 85\%$; 进步: $20\% \leq N < 50\%$; 无变化: $N < 20\%$; 恶化: $N > -20\%$ 。

$N = (\text{治疗后评分} - \text{治疗前评分}) / \text{治疗前评分}$

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 血小板参数测定 仪器采取血小板功能仪(美国 Sonoclot, 型号 SCP1), 血小板黏附率(PAdT)采用玻璃球旋转法, 使用比浊法分析 5 min 内的血小板聚集率(PAgT)。

1.5.2 MMSE 评分^[7] 用于判断患者认知功能状态, 本量表共涵盖即刻回忆(0~3分)、延迟回忆(0~3分)、定向力(0~10分)、注意力和计算力(0~5分)、语言(0~9分)五方面的内容, MMSE 总分 0~30 分, 得分越高则智能状态越佳。

1.5.3 生化指标检测 于治疗前后各采集一管空腹静脉血(6 mL/管), 抗凝处理后, 在 4℃ 环境下离心后提取两种样本(即血清和血浆)。β 淀粉样蛋白(Aβ)血浆水平、血清内皮素(ET)-1 水平均运用酶联免疫法测定; 同型半胱氨酸(Hcy)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)血清水平分别采用循环酶法、硫代巴比妥酸法、硝酸还原酶法测定, 仪器选用生化仪(日本 HITACHI, 型号 7180), 试剂盒均购自上海晶都生物, 操作按说明书。

1.6 不良反应

仔细监测治疗期间患者出现的不良反应(如幻觉、疲倦、食欲不振等)。

1.7 统计学分析

采取统计软件 SPSS 20.0 处理数据, 计数资料以百分比表示, 使用 χ^2 检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表

示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床基本控制 7 例, 显著进步 14 例, 进步 17 例, 总有效率是 77.6%; 治疗组临床基本控制 10 例, 显著进步 17 例, 进步 18 例, 总有效率是 91.8%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血小板参数和 MMSE 评分比较

治疗后, 两组 PAdT、PAgT 值均显著降低, 但 MMSE 评分显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 PAdT、PAgT 值低于对照组, 但 MMSE 评分高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组相关生化指标比较

治疗后, 两组血浆 Aβ 水平和血清 NO 水平较治疗前均显著升高, 但血清 Hcy、MDA、ET-1 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 Aβ、NO 水平显著高于对照组, Hcy、MDA、ET-1 显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生 1 例幻觉, 1 例疲倦, 不良反应发生率是 4.1%; 治疗组发生 1 例幻觉, 1 例头晕, 1 例食欲不振, 不良反应发生率是 6.1%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

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	49	7	14	17	11	0	77.6
治疗	49	10	17	18	4	0	91.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血小板参数及 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on platelet parameters and MMSE scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PAdT/%		PAgT/%		MMSE 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	54.31 ± 9.27	41.62 ± 8.35	68.20 ± 13.41	50.47 ± 11.30	17.15 ± 2.43	19.87 ± 2.14
治疗	49	56.75 ± 10.54	35.28 ± 7.42*▲	71.45 ± 12.28	42.64 ± 9.09*▲	17.76 ± 2.19	22.68 ± 1.93*▲

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 两组相关生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on biochemical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	A β /(ng·mL ⁻¹)	Hcy/(μ mol·L ⁻¹)	MDA/(nmol·L ⁻¹)	NO/(μ mol·L ⁻¹)	ET-1/(pg·L ⁻¹)
对照	49	治疗前	1.25 $\pm$ 0.36	14.63 $\pm$ 3.28	10.34 $\pm$ 2.45	52.56 $\pm$ 12.69	95.47 $\pm$ 17.26
		治疗后	2.48 $\pm$ 0.71*	12.24 $\pm$ 2.86*	7.21 $\pm$ 1.74*	74.32 $\pm$ 15.87*	73.21 $\pm$ 14.58*
治疗	49	治疗前	1.34 $\pm$ 0.40	15.45 $\pm$ 3.17	11.08 $\pm$ 2.62	50.24 $\pm$ 13.78	98.31 $\pm$ 18.10
		治疗后	3.26 $\pm$ 0.67*▲	10.73 $\pm$ 2.31*▲	5.32 $\pm$ 1.20*▲	86.79 $\pm$ 16.84*▲	56.49 $\pm$ 12.33*▲

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

3 讨论

血管性痴呆属器质性精神障碍,是指由非显性(慢性脑缺血、白质疏松等)或显性脑血管病(如脑出血、脑梗死)、脑血管病危险因素(高血脂症、糖尿病、高血压病等)引起的认知功能损害而显著影响患者社交或职业能力、日常生活能力达到痴呆标准的脑功能衰退性疾病,可伴有构音或感觉障碍、中枢性面舌瘫等局灶性神经系统受损症状^[8]。截至目前,能用于改善认知障碍的药物种类繁多,包括麦角生物碱类制剂(如尼麦角林)、银杏叶提取物、离子型谷氨酸受体拮抗剂(如美金刚)、促智药(奥拉西坦、吡拉西坦、艾地苯醌等)、钙离子拮抗剂(如尼莫地平)、胆碱酯酶抑制剂(如卡巴拉汀、多奈哌齐)等,其中美金刚、胆碱酯酶抑制剂可作为临床治疗血管性痴呆的首选药物,而以上其他类型的药物则可作为两者的协同治疗药物^[9]。

美金刚是一种 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体阻滞剂,其特点是非竞争性、可逆性、中等亲和力和电压依赖性等,本品可通过阻断神经元内病理性钙离子(Ca^{2+})超载、拮抗谷氨酸受体过度兴奋等方式,起到阻止或预防神经元损伤的作用,适用于血管性痴呆^[10]。艾地苯醌为促智药,具有抑制血小板凝集、激活脑线粒体呼吸活性、调节脑内神经递质代谢、抑制脑线粒体膜障碍、增加胆碱能神经功能、抗氧化应激、增加脑内葡萄糖利用率、清除自由基、拮抗脑缺血缺氧损伤、改善脑能量代谢等作用,现已在中枢神经系统疾病中广泛应用^[11]。MMSE评分由Folstein等于1975年提出,本量表中文版结合中国国情进行修订,具有快速而易行、简单而有效等优势,现已广泛用于痴呆的临床筛查^[12]。本研究中治疗组治疗后总有效率(91.8%)较对照组(77.6%)明显提高,且治疗后MMSE评分也显著更高;可见血管性痴呆采取艾地苯醌联合美金刚治疗在改善患者认知功能障碍上优势突出。

血小板功能异常是诱发血管性痴呆重要的病理基础,患者表现为血小板黏附及聚集功能异常亢进,PA β T和PA γ T值升高^[13]。血浆中A β 是反映痴呆患者病情程度的重要体液标志物,患者认知功能损伤越重,其血中水平越低,可能与A β 在脑内发生聚集、沉积等病理改变而引起血中水平降低有关^[14]。高Hcy血症是认知障碍的独立危险因子,Hcy可能是通过引起动脉粥样硬化、损伤血管内皮功能、增强氧化应激等途径,促进Tau蛋白过度磷酸化和A β 沉积,造成脑部血管功能障碍、脑萎缩等病变,血管性痴呆患者病情越重,Hcy血中水平越高^[15]。氧化应激参与了血管性痴呆的病理损伤过程,MDA作为脂质代谢产物,能客观反映体内脂质过氧化状况,还可间接体现自由基损伤机体组织的程度^[16]。当脑组织处于缺血、缺氧等病理状态下时,血管内皮保护机制破坏,NO/ET-1失衡,呈现出NO表达减弱、ET-1水平升高,其中血中NO水平降低,致使其拮抗Hcy、不对称二甲基精氨酸(ADMA)的毒性作用下降,引起神经元毒性损伤,而ET-1作为最强的内源性缩血管物质,过度表达,不仅会加重脑缺血,还可通过直接刺激神经细胞,诱导其大量合成分泌兴奋性氨基酸,导致神经元胞内 Ca^{2+} 超载等病理变化,最终造成神经元凋亡^[17]。本研究中治疗组治疗后PA β T、PA γ T值及血清Hcy、MDA、ET-1水平较对照组同期均显著更低,血浆A β 和血清NO均显著更高;提示艾地苯醌联合美金刚治疗血管性痴呆的疗效确切。同时本研究中患者药物不良反应都是轻微症状,如疲倦、食欲不振等,且发生率不高;说明本联合用药在血管性痴呆治疗中的安全性较好。

综上所述,艾地苯醌联合美金刚治疗血管性痴呆具有较好的临床疗效,可有效改善患者血小板功能,减轻氧化应激损伤,正性调节血管内皮功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 崔洪源. 血管性痴呆78例临床分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2007, 15(2): 150-151.
- [2] 罗 燕, 付剑亮. 血管性痴呆的诊断和治疗进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(5): 550-554.
- [3] 任永富, 刘合玉. 美金刚与血管性痴呆 [J]. 国际脑血管病杂志, 2008, 16(4): 289-292.
- [4] 袁湘杰, 袁 媛. 艾地苯醌的药理作用与临床应用进展 [J]. 中外健康文摘, 2011, 8(16): 195-196.
- [5] Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(3): 206-218.
- [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] 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] 钟汝佳, 陶定波, 乐卫东. 血管性痴呆病因及发病机制的研究进展 [J]. 转化医学杂志, 2015, 4(4): 193-198.
- [9] 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.
- [10] 何 雨, 赵 珩, 张 昱. 美金刚改善血管性痴呆大鼠认知功能及相关作用机制的研究 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2009, 38(5): 615-620.
- [11] 艾 鑫, 庞永斌, 刘 翠. 艾地苯醌对血管性痴呆大鼠学习记忆的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(5): 517-518.
- [12] 蔡国钧, 张明园, 张少平, 等. MMSE 和 BDRS 的应用效度 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1988, 14(5): 298-299.
- [13] 高 唱, 王景周, 王 琳, 等. 血管性痴呆患者血小板活化因子及血小板功能改变 [J]. 中国行为医学科学, 2002, 11(2): 178-179.
- [14] 承欧梅, 钟世江, 晏 勇, 等. 脑卒中和血管性痴呆 β 淀粉样蛋白测定及临床意义 [J]. 重庆医学, 2004, 33(4): 555-556.
- [15] 刘 瑾, 张微微, 韩成甫. 血清同型半胱氨酸水平与血管性痴呆认知功能相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(6): 971-973.
- [16] 徐新蕾, 蔡德亮. 氧化应激指标与血管性痴呆的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(33): 3887-3889.
- [17] 雷 蕾, 彭 军, 姜 丹. 血清内皮素-1、一氧化氮水平与血管性痴呆患者认知功能的相关性研究 [J]. 现代医院, 2016, 16(11): 1572-1574.