

丹参酮II_A磺酸钠注射液联合多奈哌齐治疗轻度血管性认知障碍的临床研究

薛锐灵¹, 刘承春², 王皓¹, 方响琴^{3*}

1. 中国科学院大学重庆医院(重庆市人民医院) 康复医学科, 重庆 400013

2. 陆军军医大学第三附属医院(野战外科研究所) 神经内科, 重庆 400042

3. 陆军军医大学第三附属医院(野战外科研究所) 康复理疗科, 重庆 400042

摘要: **目的** 探讨丹参酮II_A磺酸钠注射液联合盐酸多奈哌齐片治疗轻度血管性认知障碍的临床疗效。**方法** 选取2015年9月—2017年9月重庆市人民医院康复医学科治疗的104例轻度血管性认知障碍患者作为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各52例。对照组口服盐酸多奈哌齐片, 5 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注丹参酮II_A磺酸钠注射液, 40 mg 丹参酮II_A磺酸钠注射液加入5%葡萄糖注射液250 mL中, 1次/d。两组患者疗程为2周, 治疗4个疗程后观察其临床疗效。比较两组患者治疗前后的蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、简易智力状态检查量表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分和炎症因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为96.15%, 显著高于对照组的76.92%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者MoCA、MMSE评分均显著升高, ADL评分显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组治疗后MoCA、MMSE和ADL评分显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组治疗后炎症因子水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 丹参酮II_A磺酸钠注射液联合盐酸多奈哌齐片治疗轻度血管性认知障碍的疗效显著, 能够显著提高患者的认知能力和日常生活能力, 改善血清炎症因子水平, 且安全可靠, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丹参酮II_A磺酸钠注射液; 盐酸多奈哌齐片; 轻度血管性认知障碍; 蒙特利尔认知评估量表评分; 简易智力状态检查量表评分; 日常生活能力量表评分; 炎症因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)01-0045-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.010

Clinical study on Tanshinone II_A Sulfonate Injection combined with donepezil in treatment of mild vascular cognitive impairment

XUE Rui-ling¹, LIU Cheng-chun², WANG Hao¹, FANG Xiang-qin²

1. Department of Rehabilitation Medicine, Chongqing General Hospital, UCAS, Chongqing 400013, China

2. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of the Army Medical University (Field Surgery Research Institute), Chongqing 400042, China

3. Department of Rehabilitation and Physiotherapy, the Third Affiliated Hospital of the Army Medical University (Field Surgery Research Institute), Chongqing 400042, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Tanshinone II_A Sulfonate Injection combined with Donepezil Hydrochloride Tablets in treatment of mild vascular cognitive impairment. **Methods** Patients (104 cases) with mild vascular cognitive impairment in Chongqing General Hospital from September 2015 to September 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 52 cases. Patients in the control group were *po* administered with Donepezil Hydrochloride Tablets, 5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Tanshinone II_A Sulfonate Injection on the basis of the control group, 40 mg added into 5% Glucose Injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks, and the clinical efficacy was observed after 4 courses of treatment. And the MoCA scores, MMSE scores, ADL scores, and serum

收稿日期: 2018-05-03

作者简介: 薛锐灵, 女, 本科, 研究方向为神经内科、神经康复。E-mail: 1368314438@qq.com

*通信作者 方响琴(1980—), 安徽人, 主治医师, 研究方向为神经康复。E-mail: fxq2014@126.com

inflammatory factors levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 96.15%, which was significantly higher than 76.92% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MoCA and MMSE scores in two groups were significantly increased, but ADL scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the MoCA, MMSE and ADL scores in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, levels of hs-CRP, IL-6, and TNF- α in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tanshinone II_A Sulfonate Injection combined with Donepezil Hydrochloride Tablets has significant clinical efficacy in treatment of mild vascular cognitive impairment, can significantly improve the cognitive ability and daily living ability of patients, and improve the levels of serum inflammatory factors, and is safe and reliable, which has a certain clinical application value.

Key words: Tanshinone II_A Sulfonate Injection; Donepezil Hydrochloride Tablets; mild vascular cognitive impairment; MoCA score; MMSE score; ADL score; inflammatory factor

血管性认知障碍是一种因脑血管疾病引起的患者脑细胞持续凋亡、脑部微循环障碍、血液循环受阻、能量衰竭等一系列联级反应,若未得以及时治疗,最终可发展成痴呆,严重影响患者的生活质量,并给家庭和社会带来重大负担^[1]。近年来随着我国人口老龄化的不断加剧,脑血管疾病的发病率逐年上升,同时血管性认知障碍的发生率也呈逐年递增的趋势,因此寻找一种有效的治疗手段成为临床工作的重点^[2]。轻度血管性认知障碍作为血管性认知障碍和血管性痴呆发展的前期,是疾病防治的关键时期。丹参酮 II_A 作为分离自唇形科植物丹参的一种二萜醌类化合物,具有改善血管平滑肌功能、扩张血管、改善微循环、抑制中性粒细胞激活、抗氧化、降低自由基水平、提高细胞活力等作用,还能起到改善患者的记忆力、提高认知功能、恢复其日常生活能力、预防痴呆的效果^[3-4]。多奈哌齐作为胆碱酶的可逆性抑制剂,可以特异性抑制脑内的乙酰胆碱降解酶,增加了大脑皮层的胆碱水平。研究表明,多奈哌齐能够有效改善患者的认知功能,并对患者的学习记忆功能也可起到改善作用^[5-6]。因此本研究选取重庆市人民医院治疗的 104 例轻度血管性认知障碍患者作为研究对象,采用丹参酮 II_A 磺酸钠注射液联合盐酸多奈哌齐片治疗轻度血管性认知障碍,旨在探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 9 月—2017 年 9 月重庆市人民医院治疗的 104 例轻度血管性认知障碍患者为研究对象,均符合血管性认知障碍诊断标准^[2]。其中男 56 例,女 48 例;年龄 44~76 岁,平均 (61.07±7.64)

岁;病程 1~5 年,平均 (2.39±0.78) 年;文化程度:文盲 7 例、小学 24 例、中学 58 例、大专及以上学历 15 例。

纳入标准:蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分 < 26 分;简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分符合文化水平文盲组 > 17 分,小学组 > 20 分,初中及以上组 > 24 分;具备日常生活能力,日常生活能力量表 (ADL) 评分 ≥ 18 分;患有脑血管病病史或脑血管病危险因素,且血管病与认知功能损害之间存在内在联系;不符合痴呆诊断标准;所有患者知情且自愿参与。

排除标准:合并严重感染、肝肾功能障碍、恶性肿瘤、神经性、精神性疾病者;非脑血管性疾病导致认知障碍者;急性期血管病患者;依从性差,不能积极配合治疗者;入组前 30 d 内服用其他改善认知能力药物者。

1.2 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各 52 例。对照组男 29 例,女 23 例;年龄 45~76 岁,平均 (61.43±7.52) 岁;病程 1~5 年,平均 (2.47±0.81) 年;文化程度:文盲 4 例、小学 13 例、中学 28 例、大专及以上学历 7 例。治疗组男 27 例,女 25 例;年龄 44~75 岁,平均 (60.74±7.85) 岁;病程 1~5 年,平均 (2.33±0.75) 年;文化程度:文盲 3 例、小学 11 例、中学 30 例、大专及以上学历 8 例。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予降压、降血糖、调血脂、脑保护剂等常规治疗。对照组口服盐酸多奈哌齐片 (陕西方舟制药有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批

号 151209、170316), 5 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注丹参酮 II_A 磺酸钠注射液 (上海上药第一生化药业有限公司生产, 规格 2 mL: 10 mg, 产品批号 160523、170619), 40 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中, 1 次/d。两组患者疗程均为 2 周, 治疗 4 个疗程后观察疗效。

1.3 临床疗效评定标准^[7]

采用 MoCA 评分评估患者用药前和用药后认知功能改善情况。显效: MoCA 分数提高 > 6 分; 有效: MoCA 分数提高 > 4 分; 无效: MoCA 分数提高 < 3 分; 恶化: MoCA 分数无提高或减低。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 MoCA 评分^[8] 所有入选患者在治疗前后均由专门的医护人员分别采用 MoCA 评分评估其认知损害程度。包括视空间与执行能力、注意力与计算力、命名、短时记忆、定向力、语言、抽象等方面, 总分 30 分, 评分越高表明患者认识功能越好。

1.4.2 MMSE 评分^[9] 采用 MMSE 量表评估其认知功能的改善情况。包括定向力、即刻记忆力、计算力与注意力、延迟回忆力、语言能力等维度, 共 30 项, 操作正确记 1 分。积分 1~30 分, 其中重度障碍: 0~9 分; 中度认知障碍: 10~20 分; 轻度认知障碍: 21~26 分; 认知正常: 27~30 分。

1.4.3 ADL 评分^[10] ADL 量表 (Barthel 指数记法) 为日常生活能力量表, 可用于评估被研究者日常生活能力。主要包括穿衣、梳头、洗澡、如厕 (便后清洁与整理衣服)、洗脸刷牙、刮脸等以及排尿、排便的控制、上楼梯、床与轮椅的转移、进食等。结合患者是否需要协助、严重程度可分为 4 个等级, 即 0、5、10、15 等级, 总分为 100 分, 得分结果可分为: 1 级为 61~100 分, 轻度功能障碍, 可自行完成日常活动, 生活自理状况良好; 2 级为 41~60 分, 中度功能障碍, 需他人协助方可完成日常生活; 3 级为 0~40 分, 重度功能障碍, 大部分日常生活

极度依赖他人, 得分越高说明独立性越强, 日常生活能力越高。

1.4.4 炎症因子水平 抽取两组患者治疗前后的清晨空腹静脉血, 低温下离心获得血清。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测患者血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 试剂盒分别购自南京基蛋生物科技有限公司、上海源叶生物科技有限公司、南京森贝伽生物科技有限公司。上述试验方法均严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 不良反应观察

记录两组患者治疗期间头晕、呕吐、胃肠道反应、耳鸣等不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理

研究资料采用 SPSS 19.0 分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较用单因素方差分析, 两组间比较用 t 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 16 例, 有效 24 例, 总有效率为 76.92%; 治疗组显效 19 例, 有效 31 例, 总有效率为 96.15%, 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 两组患者 MoCA、MMSE 和 ADL 评分比较

治疗后, 两组患者 MoCA、MMSE 评分均显著升高, ADL 评分显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗后 MoCA、MMSE 和 ADL 评分显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者的血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗后炎症因子水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	52	16	24	8	4	76.92
治疗	52	19	31	2	0	96.15*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者 MoCA、MMSE 和 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on MoCA, MMSE, and ADL scores 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	52	治疗前	18.45 ± 4.58	16.37 ± 3.45	32.74 ± 5.61
		治疗后	21.67 ± 5.31*	21.74 ± 4.77*	27.35 ± 3.46*
治疗	52	治疗前	18.73 ± 4.72	16.18 ± 3.59	33.12 ± 5.72
		治疗后	24.89 ± 5.64* [▲]	26.23 ± 4.91* [▲]	24.86 ± 3.27* [▲]

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 两组患者血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serum inflammatory factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg L ⁻¹)	IL-6/(ng L ⁻¹)	TNF- α /(μ g L ⁻¹)
对照	52	治疗前	15.46 ± 2.53	53.25 ± 8.74	4.68 ± 0.96
		治疗后	10.32 ± 1.67*	32.96 ± 6.29*	2.03 ± 0.51*
治疗	52	治疗前	15.85 ± 2.74	51.64 ± 9.18	4.85 ± 1.02
		治疗后	5.81 ± 1.25* [▲]	24.52 ± 5.31* [▲]	1.21 ± 0.33* [▲]

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

2.4 两组患者不良反应情况比较

治疗期间, 对照组发生腹胀腹泻 3 例, 呕吐 1 例, 头晕 2 例, 不良反应发生率为 11.5%; 治疗组发生腹胀腹泻 2 例, 呕吐 2 例, 头晕 1 例, 不良反应发生率为 9.6%。两组不良反应发生率比较无显著差异, 且不良反应轻微, 经对症治疗后症状消失。

3 讨论

血管性认知障碍属于脑血管病研究和认知障碍研究的交叉领域, 是目前在全世界范围内严重影响老年人生活质量的疾病之一。能够导致认知障碍和痴呆的因素有许多, 但血管性认知障碍是目前医学界广泛认为能被有效防治的一种, 因而受到广大医务人员的关注, 成为目前研究的热点之一^[11]。

胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐可改善或延缓轻度血管性认知障碍患者的认知损害, 改善患者视空间与执行功能、改善延迟记忆^[12]。丹参酮 II_A 治疗血管性认知障碍效果显著, 患者康复的速度快^[3]。因此, 本研究旨在通过丹参酮 II_A 联合盐酸多奈哌齐治疗轻度血管性认知障碍, 探讨其临床疗效。本研究结果显示, 治疗后两组患者的 MoCA、MMSE、ADL 评分均显著改善 ($P < 0.05$), 且治疗组显著优于对照组 ($P < 0.05$)。本研究结果表明, 丹参酮 II_A 联合盐酸多奈哌齐治疗轻度血管性认知障碍相比单独盐酸多奈哌齐治疗的效果更显著, 能够有效提高患者的认知能力和日常生活能力。此外, 治疗期间两

组患者不良反应症状轻微, 组间比较差异不显著, 且经对症治疗后症状消失。说明丹参酮 II_A 与盐酸多奈哌齐联合治疗和单独盐酸多奈哌齐治疗均安全可靠。

IL-6 是一种具有多种生物学活性的细胞因子, 它与 TNF- α 一起作为细胞因子网络中的重要炎症因子异常释放导致机体多器官细胞代谢障碍和功能损害^[13]。CRP 在机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时由肝细胞合成, 是一种急性期非特异性时相蛋白, 是一个常用的评估炎症反应严重程度的指标^[14]。由此可见 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 与血管性认知障碍、血管性痴呆的发生、发展存在重要联系。本研究结果显示, 治疗后两组患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结果表明, 丹参酮 II_A 联合盐酸多奈哌齐治疗轻度血管性认知障碍相比单独盐酸多奈哌齐治疗的效果更为显著, 能够有效改善与血管性认知障碍、痴呆发生发展密切相关的炎症因子 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平, 从而在一定程度上可以防止疾病的进展。

综上所述, 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液联合盐酸多奈哌齐片治疗轻度血管性认知障碍的疗效显著, 能够显著提高患者的认知能力和日常生活能力, 改善血清炎症因子水平, 且安全可靠, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 陈国军, 张燕柳, 张惠莉, 等. 尼麦角林联合高压氧治疗血管性认知功能障碍疗效观察 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(4): 359-361.
- [2] 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南(2016年) [J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14(5): 484-487.
- [3] 戴新新, 宿树兰, 郭盛, 等. 丹参酮类成分的生物活性与应用开发研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1442-1448.
- [4] 李明秋, 黄海华, 江皋轩, 等. 丹参酮II_A与长春西汀治疗血管性认知障碍的疗效及安全性比较 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(15): 1787-1790.
- [5] 李培忠. 高压氧联合盐酸多奈哌齐干预轻度血管性认知障碍的效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(2): 27-28.
- [6] 许颖, 杨坚, 高宁沁, 等. 高压氧联合盐酸多奈哌齐治疗卒中后认知功能障碍 [J]. 中国临床医学, 2015, 22(3): 406-407.
- [7] 张丽娟. 石杉碱甲片对脑梗死后血管性认知功能障碍患者的临床研究 [D]. 太原: 山西医科大学第一医院, 2012.
- [8] 王延平, 徐桂兰, 杨少青, 等. 蒙特利尔认知评估量表识别首次卒中后轻度血管性认知障碍的作用 [J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(5): 503-507.
- [9] 高明月, 杨珉, 况伟宏, 等. 简易精神状态量表得分的影响因素和正常值的筛查效度评价 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2015, 47(3): 443-449.
- [10] 张永宏, 冯则智. ADL量表在老年患者分级护理中的应用价值探析 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(77): 15171.
- [11] 贾建平. 重视血管性认知障碍的早期诊断和干预 [J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(1): 4-6.
- [12] 郭志转, 孙美珍. 盐酸多奈哌齐干预轻度血管性认知障碍的效果观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5): 547-549.
- [13] 卢莉颖, 蒋燕清, 邵睿, 等. 全身炎症反应综合征患儿血清中 IL-6 与 TNF- α 水平的研究 [J]. 临床荟萃, 2000, 15(12): 563-564.
- [14] 王明霞, 徐洪安, 刘建平. 血清 PCT 和 hs-CRP 在新生儿全身炎症反应综合征的应用价值 [J]. 四川医学, 2015, 36(7): 1017-1019.