

美金刚联合茴拉西坦对血管性痴呆的疗效及对血清雌二醇、内皮生长因子的影响

张满菊

许昌市立医院神经内科, 河南 许昌 461000

摘要: **目的** 研究美金刚联合茴拉西坦对血管性痴呆的疗效及对血清雌二醇(E2)、内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法** 选择2016年9月—2018年07月在许昌市立医院进行诊治的350例血管性痴呆患者,随机分为两组。对照组服用茴拉西坦,每次0.2 g,每天3次;观察组联合服用美金刚5 mg/d,每周将给药剂量递增5 mg,到第4周的20 mg/d时维持给药剂量。两组均治疗6个月。比较两组的认知功能MMSE评分、病理行为评分和血清E2、VEGF水平。**结果** 观察组的有效率(85.14%)明显高于对照组(64.57%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后的认知功能MMSE评分均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后的幻觉、偏执妄想、行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击行为、焦虑恐惧以及情感障碍评分值均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后的血清E2、VEGF水平均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 美金刚联合茴拉西坦对血管性痴呆患者具有确切的疗效,其作用机制可能与提高血清E2、VEGF水平相关。

关键词: 茴拉西坦;美金刚;血管性痴呆;雌二醇;内皮生长因子

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)05-0921-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.020

Effect of aniracetam combined with memantine on serum E2 and VEGF levels in patients with vascular dementia

ZHANG Manju

Neurology Department, Xuchang Shili's Hospital, Xuchang 461000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of aniracetam combined with memantine on serum E2 and VEGF levels in patients with vascular dementia. **Methods** Selected 350 cases of patients with vascular dementia who were treated in our hospital from September 2016 to July 2018, divided into two groups randomly. The control group was given Ra Laci Staw and the observation group was treated with memantine. Cognitive function MMSE score, pathological behavior score, serum E2 and VEGF levels were compared between the two groups. **Results** The effective rate of the observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). The cognitive function MMSE scores of the two groups increased significantly after treatment ($P < 0.05$), and the observation group was more significant ($P < 0.05$). The scores of hallucinations, paranoia, behavior disorder, circadian rhythm disorder, attack behavior, anxiety and fear, and affective disorder scores in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group was more obvious ($P < 0.05$). The serum E2 and VEGF levels of the two groups increased significantly ($P < 0.05$), and the observation group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Aniracetam combined with memantine has definite curative effect on vascular dementia patients, and its mechanism may be related to the elevation of serum E2 and VEGF levels.

Key words: Aniracetam; Memantine; Vascular dementia; Estradiol; Endothelial growth factor

血管性痴呆患者会出现认知力、记忆力、行为和情绪等一系列的获得性认知功能损伤综合征

状,引发血管性痴呆的因素除脑血管病外,还与文化素质、年龄、遗传和其他造成大脑缺血缺氧等因

收稿日期: 2018-10-27

第一作者: 张满菊(1982—),女,河南周口人,本科,主治医师,研究方向为帕金森病及脑炎。E-mail: zhangmj_228@163.com

素紧密相关^[1-2]。血管性痴呆作为迄今为止发现的唯一一种可防治的痴呆症,若早期开展治疗则会具有可逆性。临床上治疗血管性痴呆的核心目的为改善患者脑供血不足区域神经细胞的代谢,使受损的可逆性神经元得到挽救,改善发作期症状,避免神经细胞再次受到损伤^[3-4]。茴拉西坦可以有效对抗缺氧造成的记忆功能减退,显著改善患者的记忆障碍。但单独使用的效果并不佳^[5]。美金刚对于伴有精神行为症状的痴呆患者具有较好的疗效。本研究将茴拉西坦和美金刚联用,分析其对血管性痴呆患者血清 E2、VEGF 水平的影响,探讨可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年9月—2018年07月在许昌市立医院进行诊治的350例血管性痴呆患者,均符合相关的诊断标准^[6],所有患者的家属均签署了知情同意书。排除合并严重的心肝肾等功能不全、其他原因引起的痴呆、哮喘、消化性溃疡活动期、帕金森综合征、重度神经功能缺损和癫痫患者。随机分为两组。观察组175例,男93例,女82例;年龄57~90岁,平均(68.43±7.24)岁;痴呆程度:轻度89例,中度86例。对照组175例,男95例,女80例;年龄56~89岁,平均(67.25±8.13)岁;痴呆程度:轻度87例,中度88例。两组的基线资料具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组口服茴拉西坦片(晋城海斯制药有限公司,国药准字H20066666,规格0.1 g,生产批号:20150215、20160428、20171011),每次0.2 g,每天3次。观察组在对照组基础上联合口服盐酸美金刚片(H.Lundbeck A/S,批准文号H20120268,规格10 mg,生产批号:20150103、20161012、20170806)5 mg/d,每周将给药剂量递增5 mg,到第4周的20 mg/d时维持给药剂量。两组均治疗6个月。

1.3 观察指标

分别于治疗前和治疗6个月后采用MMSE对评估患者的认知功能状态,MMSE量表主要包括记忆力、定向力、注意力、语言能力和回忆力5个方面,满分值是30分,评分值越高则说明患者的认知功能越佳。比较两组的临床治疗效果,疗效标准:显效为经过治疗后,患者的MMSE量表评分值与满分即39分接近;有效为经过治疗后,患者的MMSE量表评分值与治疗前相比升高15%~40%;无效为经过治疗后,患者的MMSE量表评分值与治疗前相比无显

著差异。有效率=(显效+有效)/本组例数

分别于治疗前后采用病理行为评分表(BEHAVE-AD)对患者的精神行为症状情况进行评估,该量表包括幻觉、偏执妄想、行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击行为、焦虑恐惧以及情感障碍7种因子,评分值越低则说明患者的精神行为症状越佳。

分别于治疗前后采集3 mL空腹静脉血,采取放射免疫分析方法对血清雌二醇(E2)水平进行检测,采取ELISA双抗体夹心法对血清内皮生长因子(VEGF)水平进行检测,试剂盒均购自北京普赞生物技术有限公司。

1.4 统计学分析

采用SPSS19.0软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间和组内对比用方差分析和 t 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

观察组的有效率为85.14%,明显高于对照组的64.57%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 175 | 51 | 62 | 62 | 64.57 |
| 观察 | 175 | 63 | 86 | 26 | 85.14* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组认知功能MMSE评分对比

治疗前,两组MMSE评分无统计学差异;治疗后,两组的认知功能MMSE评分均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组认知功能MMSE评分对比

Table 2 Comparison on cognitive function MMSE scores between two groups

| 组别 | n/例 | MMSE 评分 | |
|----|-----|-----------|--------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 175 | 8.38±2.37 | 21.53±4.18* |
| 观察 | 175 | 8.36±2.45 | 25.38±4.03** |

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

2.3 两组 BEHAVE-AD 评分对比

治疗前,两组的幻觉、偏执妄想、行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击行为、焦虑恐惧以及情感障碍评分无统计学差异;治疗后,两组的幻觉、偏执妄想、行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击行为、焦虑恐惧以及情感障碍评分值均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组明显低于对照

组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组血清 E2、VEGF 水平对比

治疗前,两组血清 E2、VEGF 水平无统计学差异;治疗后,两组血清 E2、VEGF 水平均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表3 两组 BEHAVE-AD 评分对比

Table 3 Comparison on BEHAVE-AD scores between two groups

| 组别 | n/例 | 时间 | 幻觉/分 | 偏执妄想/分 | 行为紊乱/分 | 昼夜节律紊乱/分 | 攻击行为/分 | 焦虑恐惧/分 | 情感障碍/分 |
|----|-----|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 对照 | 175 | 治疗前 | 1.14±0.38 | 3.38±1.17 | 6.58±1.34 | 1.93±0.85 | 4.32±1.24 | 1.60±0.83 | 1.63±1.25 |
| | | 治疗后 | 0.79±0.32* | 2.23±0.95* | 4.38±1.27* | 1.13±0.62* | 2.85±0.79* | 0.99±0.58* | 0.98±0.47* |
| 观察 | 175 | 治疗前 | 1.16±0.43 | 3.37±1.32 | 6.56±1.25 | 1.95±0.74 | 4.28±1.17 | 1.62±0.85 | 1.64±1.09 |
| | | 治疗后 | 0.52±0.28*# | 1.15±0.76*# | 1.89±0.92*# | 0.64±0.59*# | 0.85±0.63*# | 0.62±0.49*# | 0.54±0.37*# |

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 E2、VEGF 水平对比

Table 4 Comparison on serum E2 and VEGF levels between two groups

| 组别 | n/例 | E2/(pmol·L ⁻¹) | | VEGF/(ng·L ⁻¹) | |
|----|-----|----------------------------|--------------|----------------------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 175 | 78.35±4.19 | 81.32±5.27* | 79.13±10.24 | 82.53±11.79* |
| 观察 | 175 | 77.24±5.36 | 85.39±6.14*# | 78.32±11.56 | 86.44±12.49*# |

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

血管性痴呆是由多种脑血管疾病引发的一种痴呆综合征,尤其好发于老年人群,其发生的病理生理基础主要包括低代谢、脑组织低灌注以及兴奋性氨基酸毒性氧化应激等,造成大脑能量和神经细胞物质代谢紊乱,从而导致脑神经细胞坏死以及认知功能障碍^[6-8]。血管性痴呆患者不仅会发生言语能力、记忆和思维能力等认知功能障碍,而且会伴有激越攻击行为、焦虑以及情绪障碍等精神行为异常,为社会及家庭造成了沉重的经济和精神负担。寻找安全且有效的抗血管性痴呆药物,以提高患者的生活能力以及改善患者的症状成为社会及医药工作者普遍关注的一个热点问题。临床上尚缺乏治疗血管性痴呆的特效药物,主要采取抗血小板药、钙通道阻滞药以及脑代谢激活剂等以预防脑血管疾病,改善脑部供氧及供血,以保护脑功能^[9-11]。

美金刚主要通过以下作用机制对血管性痴呆患者发挥治疗效果:①可以降低脑脊液中磷酸化

Tau 水平,进而缓解患者的精神行为症状,改善认知功能;②可以抑制 Aβ 的生成,并且拮抗 Aβ 的毒性;③有效调控中枢神经递质,维持平衡;④通过抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体,降低 Ca²⁺ 离子的内流量,发挥保护神经组织的效果;⑤能有效升高脑源性的神经营养因子水平,缓解患者的情感异常和激越等精神行为症状^[12]。本研究发现,观察组的有效率明显高于对照组($P<0.05$);两组治疗后的认知功能 MMSE 评分均明显升高($P<0.05$),且观察组更为明显($P<0.05$);证实了茴拉西坦联合美金刚可以显著提高血管性痴呆患者的治疗效果,并能改善患者的认知功能和精神行为症状。与王银妹等^[13]的研究结果相一致。

有研究发现,VEGF 与其受体发生结合后,有利于促进侧支循环的建立,有效恢复脑缺血后的细胞功能^[14]。由于血管性痴呆患者的脑血管会发生病理变化,机体内的血清 VEGF 水平也会出现相应的改变,因此血清 VEGF 水平能在一定程度上反映血

管性痴呆患者病情的严重程度。动物研究发现,E2能显著提高缺血后大鼠的记忆力和学习力,有效改善患者的认知功能^[15]。因此血清E2水平可以在某种程度上可以反映血管性痴呆患者的康复程度。本研究发现,两组治疗后的血清E2、VEGF水平均明显升高($P<0.05$),且观察组更为明显($P<0.05$)。提示茴拉西坦联合美金刚对血管性痴呆患者发挥作用的机制可能与提高血清E2、VEGF水平相关。

综上所述,美金刚联合茴拉西坦对血管性痴呆患者具有确切的疗效,其作用机制可能与提高血清E2、VEGF水平相关。

参考文献

- [1] 尚芙蓉,詹燕. 丁苯酞氯化钠注射液治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1005-1008.
- [2] Smith E E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia [J]. Clin Sci, 2017, 131(11): 1059-1068.
- [3] 刘莲艾,徐进,徐燕芝,等. 早期血管性痴呆患者的效应连接研究[J]. 西安交通大学学报, 2016, 50(3): 146-150.
- [4] 景小龙,马莉,任雷鸣,等. 注射用脑蛋白水解物(I)对血管性痴呆大鼠的神经保护作用机制[J]. 药物评价研究, 2017, 40(08): 1078-1081.
- [5] 雷娜,孙晓花. 奥氮平联合茴拉西坦治疗老年痴呆疗效分析[J]. 中华全科医学, 2017, 15(12): 2062-2064.
- [6] 赵静,苟云久,彭小兰,等. 多奈哌齐治疗老年血管性痴呆的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 11(18): 1280-1289.
- [7] 单永琳,刘国华. 血管性痴呆的研究现状[J]. 医学综述, 2017, 23(8): 1589-1594.
- [8] 殷耀义. 高压氧联合美金刚、安理申治疗老年血管性痴呆患者血清学指标及内皮功能分析[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(10): 999-1002.
- [9] 廖伟龙,孙传河,高鹏琳,等. 血管性痴呆的危险因素及发病机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(8): 941-944.
- [10] 张潇,曾鼎华. 普罗布考联合瑞舒伐他汀治疗血管性痴呆的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(5): 649-652.
- [11] 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.
- [12] 俞波,吕望强,章群,等. 美金刚、阿托伐他汀联合多奈哌齐治疗老年血管性痴呆疗效观察[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(6): 382-385.
- [13] 王银妹,张贺敏,刘莉菲,等. 盐酸美金刚与喹硫平联合治疗血管性痴呆患者行为心理症状的效果观察[J]. 中国医药, 2016, 11(3): 371-373.
- [14] 李运刚,李建军,周雪梅. 老年血管性痴呆患者血清HIF-1 α 、VEGF的变化及相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(11): 698-700.
- [15] 张颖,李毅,高晓刚. 大蒜素激活核因子E2相关因子信号通路并抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶抗脑缺血再灌注损伤作用机制研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(8): 581-584.