

丁苯酞联合多奈哌齐改善脑小血管病患者的认知功能

孙嫒,黄颖,陈巍巍,张侠,黄文娟,魏涛

摘要 目的:观察丁苯酞联合多奈哌齐治疗脑小血管病(CSVD)引起的血管性认知障碍(VCI)的疗效。方法:90例CSVD所致VCI患者随机分为治疗组和对照组各45例。2组均服用多奈哌齐,治疗组加用丁苯酞,疗程为3月。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)与简易智力状态检查量表(MMSE)评估患者神经精神状态。CT灌注成像检查观察患者治疗前后灌注参数平均通过时间(MTT)、脑血流量(CBF)和脑血容量(CBV)等参数变化。检测治疗前后血清同型半胱氨酸(Hcy)、白介素-6(IL-6)和超敏C蛋白(hs-CRP)的水平变化。结果:2组治疗后MoCA和MMSE总分均改善($P<0.05$),治疗组的MoCA和MMSE总分及各分项得分均高于对照组($P<0.05$)。治疗组CT灌注成像参数MTT、CBF和CBV均改善($P<0.05$),对照组无明显改善($P>0.05$)。治疗后2组IL-6及hs-CRP水平均改善($P<0.05$),治疗组效果优于对照组;治疗组Hcy水平低于治疗前($P<0.05$),对照组无明显变化($P>0.05$)。结论:丁苯酞联合多奈哌齐治疗CSVD引起的VCI疗效优于单用多奈哌齐,其机制可能与提高局部脑灌注量,降低血清炎症因子与Hcy水平有关。

关键词 脑小血管病;血管性认知功能障碍;多奈哌齐;丁苯酞

中图分类号 R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.05.011

孙嫒,黄颖,陈巍巍,等. 丁苯酞联合多奈哌齐改善脑小血管病患者的认知功能[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(5): 253-255.

作者单位

徐州市中心医院神
经内科

江苏 徐州 221000

收稿日期

2018-05-15

通讯作者

魏涛

WT71238@126.com

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指颅内小动脉、微动脉、毛细血管和小静脉病变引起的脑白质及深部灰质脑损伤,最终导致的认知功能、神经影像学 and 病理学改变的临床综合征,表现为腔隙性脑梗死、脑出血、皮质下白质病变、脑微出血和微梗死等^[1]。CSVD是老年人最常见的脑血管疾病,其特点是对脑组织隐匿性、进展性持续损伤,早期可导致血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI),严重影响日后康复及生活质量^[2]。尽早诊断并及时干预,改善患者认知和记忆,延缓病情进展,是目前VCI主要治疗原则,但由于该病尚无特效药物,因此筛选有效的药物联用方案成为临床研究的重点。多奈哌齐是治疗认知障碍的常用药物,而丁苯酞可抑制神经细胞损伤,改善脑微循环^[3],本研究观察丁苯酞联合多奈哌齐治疗VCI的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年8月至2018年1月我院神经内科住院及门诊收治CSVD所致VCI患者90例,诊断均符合《中国脑小血管病诊治共识》^[4]2015年版描述,患者经CT或MRI均发现颅内出现至少2处多发性腔隙性脑梗死或(和)广泛的白质病变,且有认知功能减退。纳入标准:年龄50~75周岁,小学以上学历;VCI诊断符合2011年《血管性认知障碍诊治指南》^[5]中标准;患者既往无明确卒中病史;汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)<17分,排除抑郁症;患者均思维清晰,语言表达清晰,可按时随访。排除标准:老年痴呆、重度抑郁及严重神经缺损如偏瘫、失语、失认;合并恶性肿瘤、心肺肝肾功

能衰竭;对所使用药物过敏或近期服用同类药物;其他原因导致的认知障碍;颅内大动脉疾病、颅内颈动脉狭窄、心源性栓塞或其他原因引起的小梗死。按照随机数字表法将患者分为2组各45例:①对照组,男32例,女13例;年龄(61.14±8.12)岁;小学3例,初中21例,高中及以上21例;高血压24例,高血脂16例,糖尿病10例;吸烟11例,饮酒12例;②治疗组,男28例,女17例;年龄(63.71±8.64)岁;小学2例,初中25例,高中及以上17例;高血压19例,高血脂12例,糖尿病14例;吸烟8例,饮酒10例。2组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核,所有患者均知情并签署同意书。

1.2 治疗方法

所有患者在医生指导下对原发疾病进行治疗,在抗血小板、降压、降血糖和降血脂基础上,2组均服用盐酸多奈哌齐(重庆植恩药业有限公司,5 mg/粒),每日1次,每次1粒,治疗组还服用丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,0.1 g/粒),每次2粒,每日3次,疗程为3月,治疗期间患者戒烟戒酒,均停用其他影响大脑认知功能的药物,以免干扰结果。

1.3 观察指标

1.3.1 神经精神评估 治疗前后采用北京版改良蒙特利尔量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)和简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评估患者认知功能^[6]。其中MoCA在MMSE检测后1 h进行,MMSE总共分为时间定向力和地点定向力(1~10题)、即刻记忆力(11~13题)、计算力与注意力(14~18题)、延迟记忆力(19~21题)、语言能力(22~30题)等5个部分30个小项,每项为1分。MoCA量表包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向

力等项目,总分30分。

1.3.2 CT脑容积灌注成像参数变化比较 采用GE公司64排螺旋CT与AW4.5后处理工作站,与治疗前后对患者左脑CT灌注检查,记录平均通过时间(mean transi-time, MTT)、脑血流量(cerebral blood flow, CBF)和脑血容量(cerebral blood volume, CBV)等参数变化。

1.3.3 血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、超敏C蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)和白介素-6(interleukin 6, IL-6)水平检测 所有患者于治疗前后与清晨空腹抽取静脉血2 mL,3 000 r/min转速离心10 min,取上层血清后保存于-80 ℃冰箱批量测定。采用荧光偏振免疫法测定血清Hcy水平,放射免疫分析法测定IL-6血清表达水平,免疫比浊法测定血清hs-CRP水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两样本经方差齐性检验,组间比较采用t检验,计数资料采用率(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前后MMSE和MOCA总分比较

治疗前2组MMSE总分和各项评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后2组总分均上升($P<0.05$),对照组各分项中即刻记忆与语言执行能力无变化($P>0.05$),定向力、计算力和短期记忆升高($P<0.05$),治疗组总分各分项与对照组比较差异

有统计学意义($P<0.05$),见表1。治疗前2组MoCA总分及各分项差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后2组总分均上升($P<0.05$),对照组各分项中命名、语言、抽象和定向力无变化($P<0.05$),视空间/执行力,延迟记忆升高($P<0.05$),治疗组MoCA各分项得分均高于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 2组灌注成像参数变化比较

2组治疗前MTT、CBV和CBF差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后对照组3个指标无明显变化($P>0.05$),治疗组的MTT下降,CBV和CBF上升($P<0.05$),且与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 2组Hcy、hs-CRP和IL-6水平变化比较

治疗前2组Hcy、Hs-CRP和IL-6水平差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后对照组的hs-CRP和IL-6水平显著下降($P<0.05$),Hcy水平变化差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组的3个指标均显著下降($P<0.05$),且与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

3 讨论

CSVD主要表现为腔隙性脑梗死、脑出血、皮质下白质病变、脑微出血和微梗死,流行病学研究发现我国CSVD引起的腔隙性梗死占缺血性脑卒中的25%~50%,而西方国家仅为25%左右^[7]。CSVD引起的卒中是隐匿性、持续进展性的,属于亚临床(无症状)卒中,对脑组织的损害与动脉粥样硬化性脑卒中不同,临床主要表现为逐步损害患者思维、情绪和人格,并最终发展为血管性痴呆^[8]。

表1 2组治疗前后MMSE、MoCA评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	MMSE					
			总分	定向力	计算力	即刻记忆	短期记忆	语言和执行能力
对照组	45	治疗前	20.27±3.62	5.36±2.43	2.67±1.25	2.82±0.47	0.96±0.37	4.16±0.86
		治疗后	21.96±3.76 ^①	6.18±2.26 ^①	2.91±1.37 ^①	2.94±0.35	1.53±0.72 ^①	4.17±0.93
治疗组	45	治疗前	20.26±3.22	5.23±2.04	2.55±1.14	2.68±0.45	0.94±0.32	3.84±0.89
		治疗后	24.75±3.76 ^{①②}	7.46±2.87 ^{①②}	3.79±1.38 ^{①②}	3.14±0.53 ^{①②}	2.25±0.88 ^{①②}	4.87±0.68 ^{①②}

组别	时间	MoCA							
		总分	视空间/ 执行力	命名	注意及 计算	语言	延迟记忆	抽象	定向力
对照组	治疗前	22.83±2.27	2.21±0.69	2.83±0.57	5.32±0.84	1.92±0.58	1.89±0.84	0.61±0.29	5.17±0.75
	治疗后	24.85±2.52	2.72±0.69	2.85±0.61	5.42±0.86	1.98±0.63	2.20±0.96	0.65±0.32	5.28±0.71
治疗组	治疗前	22.89±2.19	2.35±0.83	2.95±0.48	5.35±0.76	1.87±0.63	1.67±0.82	0.63±0.25	5.12±0.68
	治疗后	26.16±2.87 ^①	3.24±0.89 ^①	2.98±0.35 ^①	5.75±0.82 ^①	2.24±0.56 ^①	2.53±0.93 ^①	0.87±0.39 ^①	5.56±0.79 ^①

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表2 2组治疗前后灌注参数变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	MTT	CBV/mL	CBF/[mL/(g·min)]
对照组	45	治疗前	9.32±0.79	1.88±0.30	17.98±2.02
		治疗后	8.12±0.69	1.96±0.32	18.36±2.07
治疗组	45	治疗前	9.12±0.94	1.91±0.29	17.51±1.58
		治疗后	6.48±0.63 ^{①②}	2.32±0.34 ^{①②}	22.23±2.48 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表3 2组血清Hcy、Hs-crp和IL-6水平比较($\bar{x}\pm s, n$)

组别	例数	时间	Hcy/($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP/(mg/L)	IL-6/(pg/mL)
对照组	45	治疗前	26.39 $\pm$ 8.21	18.53 $\pm$ 1.64	55.87 $\pm$ 15.63
		治疗后	24.76 $\pm$ 6.24	12.14 $\pm$ 1.43 ^①	37.74 $\pm$ 10.40 ^①
治疗组	45	治疗前	27.63 $\pm$ 9.62	17.26 $\pm$ 2.19	57.24 $\pm$ 16.79
		治疗后	13.47 $\pm$ 4.64 ^{①②}	9.38 $\pm$ 0.67 ^{①②}	26.75 $\pm$ 9.68 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

CSVD所致的VCI进展缓慢,主要表现为注意力和执行功能减退,包括信息处理速度减慢,语言流利程度下降,而持续的注意力减退,延迟自由记忆能力下降等^[9]。临床数据显示CSVD占VCI发病因素的50%以上,随着病程加深,认知障碍会逐渐加重,最终发展为痴呆,因此对早期VCI诊断并及时有效干预也成为CSVD治疗的重中之重^[10]。多奈哌齐属于胆碱酯酶抑制剂类药物,主要用于治疗VCI及血管性痴呆^[11]。丁苯酞是我国自主研发的用于治疗脑缺血损伤的药物,由于其易于透过血脑屏障,可有效改善脑组织能量代谢与微循环,还具有抑制神经细胞凋亡、抑制炎症、抗氧化损伤的作用,在对VCI的干预中初显成效^[12]。

脑血管疾病发作后大脑受损区域会产生大量炎症因子表达及炎症细胞浸润,这些炎症因子的过度表达与血管性痴呆发病率呈正相关,主要原因在于炎症因子不仅可主动攻击正常组织,且可作为辅助因子扰乱正常细胞修复功能^[13,14]。另外流行病学研究发现VCI患者大部分具有高Hcy血症,并且Hcy水平升高是CSVD患者发生VCI的独立危险因素^[15],在已有的血管机制研究中发现Hcy可影响脑血管多项生理功能,包括内皮功能、凝血系统氧化应激、脂质代谢和血管平滑肌作用等,上述作用最终造成脑血管进行性损伤,造成视空间技能、记忆力、非语言智力、信息处理速度,特别是注意力与执行功能下降^[16,17]。实际上Hcy造成的VCI还包括非血管机制,其与激活N-甲基-D-天冬氨酸受体,引发钙超载与自由基形成,通过诱发凋亡与提高对兴奋性毒物的敏感性对神经细胞造成损伤有关;另外还与加强 β 淀粉样蛋白的神经毒性及诱导Tau蛋白磷酸化,影响神经传导速度有关^[18]。总之,CSVD是颅内小血管病变引起的疾病,对VCI的干预不可仅针对认知障碍,还应针对病因改善大脑微环境。

本研究观察多奈哌齐联合丁苯酞治疗CSVD造成的VCI治疗效果,在神经功能评估中,治疗3月后治疗组的MMSE和MoCA总分及各个分项均高于对照组,对照组的神经功能虽有一定改善,但在短期记忆、抽象能力方面无太大改善,证明联合治疗具有协同作用。过往部分研究已证明多奈哌齐联合丁苯酞可改善不同程度认知障碍^[19,20],本研究显示该联用方案也同样适用于CSVD。通过CT灌注成像观察患者脑组织的血流动力学变化,发现加用丁苯酞后患者脑部微循环得到较大改善,CT灌注成像参数改善明显,且对血清炎症因子hs-CRP、IL-6及Hcy有较好抑制效果。

综上所述,在常规治疗基础上,丁苯酞联合多奈哌齐治疗CSVD引起的VCI效果优于单用多奈哌齐。丁苯酞联合多奈哌齐的研究报道较少,既往研究较多关注二者改善血管性痴呆的疗效,但并未对作用机制进行深入研究。本研究根据国内外最新研究发现将观察重点集中于脑部微环境的变化,通过检测患

者灌注成像及血清炎症因子,发现丁苯酞主要通过改善病灶区脑血流量,降低炎症因子水平,通过改善脑部微环境与多奈哌齐形成协同效应。该方案疗效确切,值得在临床推广,但由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,关于丁苯酞对于患者的长期预后相关数据不足,另外其治疗机制还有待进一步深入研究。

参考文献

[1] 滕振杰,冯静,吕佩源,等. 脑小血管病与卒中后认知障碍研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44: 102-105.
[2] 黄雁,游咏. 脑小血管病与认知功能障碍的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22: 204-208.
[3] 段瑞生,齐亚超,尹楠,等. 丁苯酞对血管性轻度认知功能障碍患者S100和MBP的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37: 866-868.
[4] 中华医学会神经病学分会. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 838-844.
[5] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44: 142-147.
[6] 李娅,楚兰,贺电,等. 脑小血管病非痴呆患者脑微出血与认知功能相关性研究[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29: 270-273.
[7] 魏从兵. 丁苯酞联合脑安胶囊治疗急性腔隙性脑梗死后轻度认知功能障碍的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2017, 28: 1146-1148.
[8] Smith EE, Beaudin AE. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI[J]. Curr Opin Neurol, 2017, 31: 36-43.
[9] Poggesi A, Salvadori E, Pracucci G, et al. Factors Associated With Motor Performance in Patients With Mild Cognitive Impairment and Cerebral Small Vessel Disease: Data From the VMCI-Tuscany study[J]. Stroke, 2015, 28: 965-973.
[10] Gottfries CG, Lehmann W, Regland B. Early diagnosis of cognitive impairment in the elderly with the focus on Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm, 1998, 105: 773-786.
[11] 李亚军,张书宁,黄为,等. 天智颗粒联合多奈哌齐治疗血管性痴呆肝阳上亢证的疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 78-79.
[12] 李园园. 丁苯酞与阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床疗效及对血流变学的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 22-24.
[13] Zhao SJ, Guo CN, Wang MQ, et al. Serum levels of inflammation factors and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment: a Chinese clinical study[J]. Cytokine, 2012, 57: 221-225.
[14] Magalhães T, Weiler M, Teixeira C, et al. Systemic Inflammation and Multimodal Biomarkers in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease[J]. Mol Neurobiol, 2017, 55: 1-9.
[15] Casadonaranjo I, Romero SR, Portilla Cuenca JC, et al. Association between subclinical carotid atherosclerosis, hyperhomocysteinaemia and mild cognitive impairment[J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 134: 154-159.
[16] 马晨,宋迎,王秀菊,等. 脑小血管病的严重程度与Hcy、D-二聚体水平的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37: 2690-2691.
[17] 许媛媛,孙中武. 老年脑小血管病患者血浆纤维蛋白原和D-二聚体及同型半胱氨酸水平变化[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36: 382-386.
[18] Yi X, Feng H, Peng S, et al. Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. Neurosci Lett, 2017, 636: 190-195.
[19] 陆守荣,温浩,宋惠珠,等. 丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32: 2042-2045.
[20] 王恒敏. 多奈哌齐联合丁苯酞对血管性痴呆患者认知功能和情感障碍的影响研究[J]. 河北医学, 2017, 23: 460-463.

(本文编辑:王晶)