

·临床研究·

丁苯酞胶囊联合认知功能康复训练对血管性痴呆患者认知功能的疗效观察

饶艳玲¹,黄威²

作者单位

1. 武汉市第五医院
中医科

武汉 430050

2. 武汉大学附属同仁医院(武汉市第三医院)老年病科

武汉 430060

收稿日期

2018-12-15

通讯作者

黄威

45447529@qq.com

摘要 目的:探讨丁苯酞联合认知康复训练对血管性痴呆(VD)患者的认知功能疗效及事件相关电位(ERP)的影响。方法:VD患者120例按数字表法随机分为治疗组60例,对照组60例。治疗组采用丁苯酞胶囊口服联合认知康复训练治疗,对照组采用口服维生素E软胶囊联合认知康复训练治疗,疗程均为12周。比较2组患者认知功能、生活质量及ERP。结果:治疗12周后,2组的MMSE、WMS和MOCA评分均较同组治疗前明显上升($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗组上升幅度明显高于对照组($P<0.05$);2组日常生活、物质功能、社会功能和心理功能评分均较同组治疗前明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗组下降程度均明显高于对照组($P<0.05$);2组N2、P3潜伏期与治疗前相比明显缩短,P3波幅明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗组N2、P3潜伏期明显短于对照组,治疗组P3波幅明显高于对照组($P<0.05$)。结论:丁苯酞胶囊联合认知康复训练治疗可调节患者的ERP,改善认知功能,减轻VD患者的临床症状,提高其生活质量。

关键词 丁苯酞;认知康复训练;血管性痴呆;事件相关电位

中图分类号 R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.08.013

饶艳玲,黄威.丁苯酞胶囊联合认知功能康复训练对血管性痴呆患者认知功能的疗效观察[J].神经损伤与功能重建,2019,14(8):416-417,432.

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指由于脑血管病变所导致的认知功能障碍综合征^[1],发病率约占老年期痴呆的16%^[2]。药物及认知康复训练治疗对VD均有一定疗效^[3]。丁苯酞通过改善脑血流量、减轻脑水肿、阻断缺血性脑损伤组织、抑制神经细胞凋亡等作用促进神经功能恢复,从而改善患者的认知功能^[4]。认知康复训练通过注意力、记忆、语言功能、运动功能训练来锻炼认知能力,具有经济、方便、无创和易操作的优点^[5]。本研究探讨丁苯酞联合认知康复训练对VD的疗效及对事件相关电位(event-related potential, ERP)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2016年1月至2017年12月收治的VD患者120例,按数字表法随机分为治疗组(丁苯酞联合认知康复训练)60例,对照组(维生素E联合认知康复训练)60例。治疗组男36例,女24例,年龄65~78岁,平均(67.63±4.92)岁;病程0.8~4.5年,平均(2.73±0.82)年;受教育程度为初中及以下30例,高中21例,大专及以上9例。对照组男34例,女26例,年龄63~79岁,平均(68.20±4.51)岁;病程0.6~4.8年,平均(2.69±0.84)年;受教育程度为初中及以下28例,高中22例,大专及以上10例。2组性别、年龄、病程及学历等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:均符合《中国精神障碍分类与诊断标准》对VD相关诊断标准;对本研究知情并签署同意书并能配合本研究者。排除标准:研究期间因其

他疾病再次入院、不配合治疗、患有严重精神类疾病,合并有其他严重内科疾病者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2组均给予基础治疗,包括控制血糖、血压,抗血小板聚集及降脂稳定斑块,部分有房颤患者酌情给与抗凝治疗。在此基础上,对照组口服维生素E软胶囊(国药控股星鲨制药有限公司生产,国药准字:H35020241),0.1 g/次,3次/d;治疗组口服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司生产,国药准字:H20050299),0.2 g/次,3次/d。除药物治疗外,2组均给予认知康复训练^[6]:①注意力训练,增强患者对特定事物的关注度;②记忆力训练,采用定向力训练的方法,增强患者对时间、地点、人物的认知概念;③语言功能训练:借鉴Schuell失语症刺激疗法六原则^[7];④运动功能训练:包括呼吸训练、面部肌肉训练、肢体功能锻炼、步态训练等,30 min/次,3次/周。治疗前,对2组患者进行全面评估:一般基础情况评估包括性别、年龄、受教育程度及生活环境等;病情评估包括病程,是否合并其它疾病,重点对痴呆程度、认知功能、精神状态、执行能力4方面进行量表式评分。根据评估结果制定认知康复训练方案,1次/d,30~60 min/次,5次/周。2组治疗及观察疗程均为12周。

1.2.2 观察指标 ①认知功能评价^[8]:采用简明精神状态检测量表(mini-mental state examination, MMSE)、韦氏记忆量表(Wechsler Memory Scale, WMS)和蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)。②生活质量评价^[9]:采用生活质量测评表。③ERP:治疗前及治疗12周后,采用

WJ-1A型ERP仪,监测Pz点N1、N2、P2、P3潜伏期与P3波幅。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数t检验;计数资料以率表示,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组认知功能比较

治疗前,2组MMSE、WMS和MOCA评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周后,2组的MMSE、WMS和MOCA评分均较同组治疗前明显上升($t=5.379、4.158、4.558、9.467、10.609、10.260, P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗组上升幅度明显高于对照组($t=4.180、6.380、5.658, P<0.05$),见表1。

2.2 2组生活质量比较

治疗前,2组生活质量评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周后,2组日常生活、物质功能、社会功能和心理功能评分均较同组治疗前明显下降($t=8.156、6.864、5.420、6.742、12.884、14.723、10.824、15.787, P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗组下降程度均明显高于对照组($t=5.917、7.202、5.729、10.289, P<0.05$),见表2。

2.3 2组治疗前后ERP比较

治疗前,2组N1、N2、P2、P3潜伏期及P3波幅比较无统计学意义($P>0.05$);治疗12周后,2组N1、P2潜伏期与治疗前比较无统计学意义($P>0.05$),2组N2、P3潜伏期与治疗前相比明显

缩短,P3波幅明显升高($t=6.927、5.900、18.690、13.300、11.723、29.541, P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗组N2、P3潜伏期明显短于对照组,治疗组P3波幅明显高于对照组($t=6.793、5.738、11.794, P<0.05$),见表3。

3 讨论

VD的病程在一定程度上是可逆的,对VD早期患者进行有效干预可明显改善患者的临床症状。药物治疗与认知训练相结合的治疗方法在提高被试学习与记忆能力有一定疗效^[10]。

丁苯酞是一种脂溶性药物,其主要活性成分为人工合成的消旋体dl-3-正丁基苯酞,该活性成分能直接作用于血脑屏障,通过善脑部微循环来增加脑部血流量,促进神经细胞功能的恢复^[11]。丁苯酞还可参与细胞色素C的代谢,通过抑制甚至减少谷氨酸和线粒体电子传递链细胞色素C的释放,达到对花生四烯酸及其代谢产物介导的病理生理多环节的选择性抑制,最终缓解微血管痉挛和抗血小板聚集,进一步防止血栓形成^[12]。认知康复训练通过规划性学习、生活场景式任务学习及认知能力训练等方式干预轻度认知障碍患者的认知障碍,可延缓甚至在一定程度上逆转认知下降。大量研究表明,认知康复训练能提高老年人执行控制、加工速度、记忆力等多领域认知活动过程,认知康复训练还可以迁移到未训练的认知能力方面,对老年人的日常生活能力有持久的积极影响^[13,14]。早期认知康复训练可提高缺血性脑卒中患者的认知能力,同时促进其躯体运动功能和心理健康的恢复,提高日常生活活动能力,说明早期认知康复功能训练对于大脑损伤修复有积极作用^[15]。

表1 2组治疗前后认知功能比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	MMSE评分	WMS评分	MOCA评分
对照组	治疗前	60	19.51±5.39	35.26±4.91	18.85±4.62
	治疗后	60	24.73±5.24 ^①	39.17±5.38 ^①	23.09±5.53 ^①
治疗组	治疗前	60	19.62±5.18	34.97±5.21	19.21±4.48
	治疗后	60	28.81±5.45 ^{②③}	45.74±5.89 ^{②③}	28.97±5.85 ^{②③}

注:与同组治疗前比较,^① $P<0.05$,^② $P<0.01$;与对照组治疗后比较,^③ $P<0.05$

表2 2组治疗前后生活质量比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	日常生活评分	物质功能评分	社会功能评分	心理功能评分
对照组	治疗前	60	41.47±5.68	27.83±4.75	26.02±6.04	27.35±4.27
	治疗后	60	33.53±4.96 ^①	22.14±4.32 ^①	20.36±5.38 ^①	22.34±3.86 ^①
治疗组	治疗前	60	40.96±5.81	28.21±4.60	25.86±6.15	26.99±4.52
	治疗后	60	28.09±5.11 ^{②③}	16.71±3.93 ^{②③}	15.12±4.61 ^{②③}	15.62±3.27 ^{②③}

注:与同组治疗前比较,^① $P<0.05$,^② $P<0.01$;与对照组治疗后比较,^③ $P<0.05$

表3 2组患者治疗前后ERP比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	潜伏期/ms				波幅/ μv
			N1	N2	P2	P3	P3
对照组	治疗前	60	115.04±13.28	295.76±36.24	173.22±23.61	389.83±40.35	5.52±0.74
	治疗后	60	101.36±11.02	254.55±28.46 ^①	169.51±24.70	348.74±35.81 ^①	8.84±1.16 ^①
治疗组	治疗前	60	113.83±13.79	296.10±35.87	172.95±23.48	390.11±39.86	5.49±0.80
	治疗后	60	100.88±11.97	221.76±24.25 ^{②③}	168.96±24.85	313.54±31.23 ^{②③}	12.21±1.57 ^{②③}

注:与同组治疗前比较,^① $P<0.05$,^② $P<0.01$;与对照组治疗后比较,^③ $P<0.05$

corticobasal degeneration[J]. *Neurology*, 2013, 80: 496-503.

[5] Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration: clinical aspects[J]. *Handb Clin Neurol*, 2008, 89: 509-521.

[6] Ling H, O' Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation[J]. *Brain*, 2010, 133: 2045-2057.

[7] Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64: 184-189.

[8] Doody RS, Jankovic J. The alien hand and related signs[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55: 806.

[9] Vanvoorst WA, Greenaway MC, Boeve BF, et al. Neuropsychological findings in clinically atypical autopsy confirmed corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008,

14: 376-378.

[10] Boyd C, Tierney M, Wassermann E, et al. Visuoperceptiiontest predicts pathologic diagnosis of Alzheimer disease in corticobasal syndrome[J]. *Neurology*, 2014, 83: 510-519.

[11] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2016, 388: 505-517.

[12] Constantinides VC, Paraskevas GP, Emmanouilidou E, et al. CSF biomarkers β -amyloid, tau proteins and a-synuclein in the differential diagnosis of Parkinson-plus syndromes[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 382: 91-95.

[13] Niethammer M, Tang CC, Feigin A, et al. A disease - specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration[J]. *Brain*, 2014, 137: 3036-3046.

[14] Shinotoh H, Hirano S. Neuroimaging in corticobasal syndrome[J]. *Brain Nerve*, 2013, 65: 41-53.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第417页)

ERP包括外源性电位(N1、P2)和内生性电位(N2、P3),两者都是收到刺激信号后大脑皮质出现的诱发电位变化。外源性电位反映神经传入整合过程,取决于刺激的物理物质,而内生性电位则反映出感觉、判断等心理活动过程,是表达大脑皮质认知功能的客观指标。VD患者内生性电位N2、P3潜伏期较健康对照组明显延长,P300波幅较健康对照组明显降低^[16]。而本观察提示治疗组N2、P3潜伏期明显短于对照组,P3波幅明显高于对照组,且与认知功能有良好的匹配性,表明丁苯酞联合认知康复训练能对VD患者的认知功能有一定的疗效。

综上所述,丁苯酞胶囊联合认知康复训练治疗可能通用调节患者的ERP,改善认知功能,减轻VD患者的临床症状,提高其生活质量。

参考文献

[1] S acdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a statement[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28: 206-218.

[2] Biessels GJ. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862: 869-877.

[3] 罗燕. 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: 550-554.

[4] 田志强, 牛延良, 姜炎, 等. 依达拉奉联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 8: 3742-3744.

[5] 孙晓晖, 刑秋燕, 李雪洁. 综合认知训练对养老院轻度认知功能障碍老人认识功能的影响[J]. *现代医药卫生*, 2018, 2: 526-528.

[6] 张胜利, 赵富力, 杨永刚, 等. 综合康复训练联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者的效果及对事件相关电位的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45: 100-102.

[7] 田智慧, 江钟立, 丛芳, 等. 词联导航训练法与Schuell刺激法改善卒中后言语功能的对比研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29: 119-123.

[8] 危英, 李海军. 丁苯酞对急性脑梗死后认知功能和生活质量的改善作用[J]. *中国医药导报*, 2013, 11: 79-80.

[9] 王曙红, 冯晓敏, 刘凤兰, 等. 穴位按摩对轻度认知功能障碍老年人社会功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36: 4596-4598.

[10] Torre R, Sola S, Hernandez G, et al. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, pgase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 801-810.

[11] Cooney C, Murphy S, Tessema H, et al. Use of low-dose gabapentin for aggressive in vascular and mixed vascular/alzheimer dementia[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, 25: 120-125.

[12] 雷文馨. 丁苯酞治疗血管性痴呆的疗效及安全性分析[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42: 89-90.

[13] 张英, 杨颖华, 武士勇, 等. 轻度认知障碍认知训练的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33: 249-253.

[14] 韩笑, 石岱青, 周晓文, 等. 认知训练对健康老年人认知能力的影响[J]. *心理科学进展*, 2016, 24: 909-922.

[15] 李范强, 梁海棠, 吴巧云. 早期强化认知功能训练结合被动运动队脑卒中患者康复的影响[J]. *广东医学*, 2015, 21: 2392-2393.

[16] 宋景贵, 张朝辉, 穆俊林, 等. 老年性痴呆患者事件相关电位P300和多导睡眠图对照研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24: 133-135.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第429页)

参考文献

[1] Kil TH, Kim JB. Severe respiratory phenotype caused by a de novo Arg528Gly mutation in the CACNA1S gene in a patient with hypokalemic periodic paralysis[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2010, 14: 278-281.

[2] 吴江, 贾建平, 主编. 神经-肌肉接头和肌肉疾病//神经病学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 428-429.

[3] 王辰, 席修明, 主编. 血钠和血钾异常//危重症医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 218-225.

[4] Cannon SC. Channelopathies of Skeletal Muscle Excitability[J]. *Compr Physiol*, 2015, 5: 761-790.

[5] Ke Q, He F, Lu L, et al. The R900S mutation in CACNA1S associated with hypokalemic periodic paralysis[J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25: 955-958.

[6] Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 57: 522-530.

[7] Patel H, Wilches LV, Guerrero J. Thyrotoxic periodic paralysis:

diversity in America[J]. *J Emerg Med*, 2014, 46: 760-762.

[8] Tang ZW, He Y, Yao Y, et al. Size of quadriceps femoris may contribute to thyrotoxic periodic paralysis[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 85: 749-753.

[9] 邵怡, 曲玉清, 王先令, 等. 肾小管酸中毒195例临床诊疗分析[J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37: 923-927.

[10] 王昌林, 何丹, 陈红兵. 延髓内侧梗死7例临床特点及影像学特征分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 181-183.

[11] Sansone VA, Burge J, McDermott MP, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis[J]. *Neurology*, 2016, 86: 1408-1416.

[12] Stunnenberg BC, Deinum J, Links TP, et al. Cardiac arrhythmias in hypokalemic periodic paralysis: Hypokalemia as only cause[J]? *Muscle Nerve*, 2014, 50: 327-332.

[13] 夏琳, 李小菊, 昌军, 等. 双通道治疗重度低钾血症58例临床分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 91-92.

(本文编辑:唐颖馨)