

·临床研究·

双嘧达莫促进奥拉西坦 对皮质下缺血性血管性痴呆的疗效并机制探讨

朱渝¹, 谭勇¹, 赵立波²

作者单位

1. 重庆市第七人
民医院神经内科
重庆 400054
2. 重庆医科大学
附属永川医院神
经内科/脑血管病
研究重庆市重点
实验室
重庆 402160

基金项目

重庆市技术创新
与应用发展专项
重点项目(No. cs
tc2019jscx-gksbX
0064)

收稿日期

2021-10-21

通讯作者

赵立波
2267254102@qq.
com

摘要 目的:探讨双嘧达莫联合奥拉西坦治疗皮质下缺血性血管性痴呆(SIVD)的疗效及可能的机制。**方法:**将SIVD患者78例随机分为对照组(40例)与联合组(38例)。2组均给予常规治疗;在此基础上,对照组加用奥拉西坦,联合组加用双嘧达莫联合奥拉西坦,均治疗12周。于治疗前、后,采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)评价认知功能,美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评价神经功能,Barthel指数(BI)评价日常生活活动能力;同时测定低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血红素氧化酶-1(HO-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性Fas(sFas)及其配体sFasL、白细胞介素-18(IL-18)水平的变化。**结果:**治疗后,2组的MMSE、MoCA、BI评分均显著高于治疗前(均 $P<0.05$),且联合组高于对照组($P<0.05$);NIHSS评分显著低于治疗前($P<0.05$),且联合组低于对照组($P<0.05$)。治疗后,2组的血清VEGF、HO-1、HIF-1 α 显著高于治疗前(均 $P<0.05$),且联合组高于对照组($P<0.05$);血清sFas、sFasL及IL-18水平显著低于治疗前($P<0.05$),且联合组低于对照组($P<0.05$)。**结论:**双嘧达莫和奥拉西坦联用能更好地改善SIVD患者的认知功能、神经功能恢复及日常生活活动能力,其机制可能与调节HIF-1 α 、HO-1、VEGF和表达而促进血管修复、改善缺氧状态、减少细胞凋亡和控制炎症反应等有关。

关键词 皮质下缺血性血管性痴呆;双嘧达莫;奥拉西坦;认知功能;血管内皮生长因子;血红素氧化酶-1;低氧诱导因子-1 α

中图分类号 R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210036

本文引用格式:朱渝, 谭勇, 赵立波. 双嘧达莫促进奥拉西坦对皮质下缺血性血管性痴呆的疗效并机制探讨[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(2): 110-112.

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是由血管因素导致的痴呆,具有一定的可治性与可逆性特点^[1]。皮质下缺血性VD(subcortical ischemic vascular dementia, SIVD)是VD的重要亚型,主要是由于脑小血管病变与脑内灌注障碍引起皮质下多发性腔隙性梗死、缺血性白质病变所诱发的血管性认知功能障碍^[2]。奥拉西坦为吡咯烷酮衍生物,临床用于治疗脑损伤及其引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍,包括治疗VD患者。双嘧达莫是磷酸二酯酶抑制剂,可用于扩张血管和抗血栓形成,可在一定程度上改善或保护认知功能^[3]。推测双嘧达莫与奥拉西坦联用可能有助于改善SIVD患者的认知功能,但目前作用机制报道不多。本研究拟观察双嘧达莫和奥拉西坦联用对SIVD患者神经功能、认知能力及日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)的改善作用,并检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血红素氧化酶-1(heme oxygenase, HO)-1、低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor, HIF)-1 α 等相关因子水平变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月至2020年1月我院神经内科门诊就诊和住院治疗的SIVD患者。纳入标准:符合《血管性认知障碍诊治指南》^[4]制定的诊断标准;具有

典型智力减退、反应迟钝等表现,结合颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)确诊为SIVD;痴呆病程>3个月,简易智能精神状态检查量表(mini mental state examination scale, MMSE)^[5]评分 ≤ 20 分(小学), ≤ 22 分(中学、中专), ≤ 23 分(大学、大专),且>10分;年龄 ≥ 60 岁,性别不限;初中及以上文化程度;自愿参加并签署知情同意书。

排除标准:脑出血、脑外伤、神经退行性疾病、神经变性疾病、代谢性疾病、感染、免疫等其他因素所致认知功能损害者;合并严重心、肺、肝、肾等脏器功能不全;合并精神障碍、意识障碍、失语、耳聋等;对本研究药物过敏或禁忌症者;不能完成头颅MRI检查者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者入组后,随机分为对照组和联合组。2组均予以神经内科基础治疗,包括:抗血小板聚集,控制血压、血脂,营养神经等;常规进行健康教育、康复锻炼(语言功能、记忆能力、逻辑思维及生活自理能力训练)等康复治疗,30次/min,5次/周。在此基础上,对照组给予奥拉西坦胶囊(规格:0.4 g/粒,国药准字H20031033,石药集团欧意药业有限公司)口服,2粒/次,3次/d。在上述治疗基础上,联合组加用双嘧达莫片(规格:25 mg,国药准字H14020968,亚宝药业集团股份有限公司)饭前口服,2片/次,3次/d。2组均治疗12周。

1.2.2 指标观察 于治疗前及治疗12周后进行神

经功能评价、实验室检查。采用MMSE评价患者的认知功能；采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评估神经功能缺损程度；采用Barthel指数(barthel index, BI)评价ADL。晨取空腹静脉血，ELISA法测定血清VEGF、HO-1、HIF-1 α 、可溶性Fas(soluble Fas, sFas)及其配体sFasL、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)水平。

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 分组及一般资料比较

根据纳入、排除标准,本研究最终纳入SIVD患者78例,按随机数字表法分为对照组和联合组。对照组38例,其中男23例,女15例；年龄63~79岁,平均(70.2 $\pm$ 4.3)岁；病程8个月~2.5年,平均(17.5 $\pm$ 3.5)个月；合并高血压25例,糖尿病16例,冠心病5例；有吸烟史19例,有饮酒史18例。联合组40例,其中男25例,女15例,年龄62~78岁,平均(71.6 $\pm$ 3.8)岁；病程9个月~2.8年,平均(18.5 $\pm$ 3.0)个月；合并高血压28例,糖尿病17例,冠心病7例；有吸烟史18例,有饮酒史19例。2组患者的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 2组患者治疗完成情况

联合组退出研究2例,失访3例,完成率87.5%；对照组退出研究1例,失访2例,未按方案治疗1例,完成率89.5%。

2.3 2组治疗前后MMSE、NIHSS和BI评分比较

治疗前,2组的MMSE、NIHSS和BI评分差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后,2组的MMSE和BI评分均高于同组治疗前,且联合组高于对照组(均 $P<0.05$)；2组的NIHSS评分均低于同组治疗前,且联合组低于对照组($P<0.05$)，见表1。

2.3 2组治疗前后血清HO-1、HIF-1 α 和VEGF水平比较

治疗前,2组的血清HO-1、HIF-1 α 和VEGF水平差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后,2组的血清HO-1、HIF-1 α 和VEGF水平均高于同组治疗前(均 $P<0.05$)，且联合组高于对照组($P<0.05$)，见表2。

2.4 2组治疗前后血清可溶性凋亡因子及炎症因子水平比较

治疗前,2组的血清sFas及其配体sFasL和IL-18水平差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后,2组的血清sFas及其配体sFasL和IL-18水平均低于同组治疗前(均 $P<0.05$)，且联合组低于对照组($P<0.05$)，见表3。

2.5 安全性评价

治疗期间,2组均为出现严重不良反应。

3 讨论

SIVD主要是由于脑小血管病变导致,患者主要表现为执行能力下降、精神运动迟缓及延迟回忆能力减退等^[6],但发展为严重痴呆尚需要一段较长的时间。如能早期诊断并积极治疗,能够在一定程度上减缓病情进展^[7]。目前,临床对SIVD的治疗仍以药物疗法为主,但缺乏特效方案。

奥拉西坦是临床常用促智药物之一,可选择性直接或间接作用于大脑皮质、纹状体及海马,发挥乙酰胆碱激动作用,改善学习能力和记忆力^[8]。还可提高脑氧及葡萄糖利用率,改善脑组织代谢水平,并可激活、保护和修复受损神经细胞,对记忆障碍具有改善作用^[9]。双嘧达莫又名潘生丁,有良好的抗血小板聚集和扩张血管等作用^[10,11]。阿司匹林与双嘧达莫联用较单用阿司匹林能够有效改善脑梗死患者的血供并促进神经功能恢复^[12]。推测双嘧达莫可能对SIVD有一定的疗效。本研究应用奥拉西坦联合双嘧达莫治疗SIVD患者12周后,患者的MMSE评分、NIHSS评分和BI评分的改善程度均高于单用奥拉西坦的患者。这提示双嘧达莫的改善循环功能可增加奥拉西坦疗效,更大程度地改善患者的认知功能及生活能力。同时,用药安全性高,未见不良反应。

SIVD是一种血管性痴呆,其发病机制包括炎症反应、血管损伤及细胞凋亡等^[13]。HIF-1 α 是在缺氧条件下高表达的脱氧核

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

组别	例数	时间	MMSE	NIHSS	BI
对照组	34	治疗前	16.43 $\pm$ 2.69	4.27 $\pm$ 1.06	62.13 $\pm$ 6.58
		治疗后	20.06 $\pm$ 4.13 ^①	2.84 $\pm$ 1.13 ^①	72.41 $\pm$ 7.16 ^①
联合组	35	治疗前	15.82 $\pm$ 2.03	4.42 $\pm$ 1.17	60.02 $\pm$ 6.17
		治疗后	22.65 $\pm$ 3.69 ^{①②}	2.03 $\pm$ 0.65 ^{①②}	76.97 $\pm$ 9.42 ^{①②}

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

表2 2组治疗前后血清HO-1、HIF-1 α 、VEGF水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	HO-1	HIF-1 α	VEGF
对照组	34	治疗前	486.92 $\pm$ 91.73	268.36 $\pm$ 61.85	676.28 $\pm$ 254.19
		治疗后	544.29 $\pm$ 108.69 ^①	392.26 $\pm$ 69.43 ^①	862.14 $\pm$ 261.18 ^①
联合组	35	治疗前	481.46 $\pm$ 90.14	264.13 $\pm$ 60.17	683.21 $\pm$ 269.74
		治疗后	602.14 $\pm$ 116.33 ^{①②}	451.43 $\pm$ 80.74 ^{①②}	981.04 $\pm$ 292.04 ^{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组治疗前后血清可溶性凋亡因子及炎症因子水平比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	sFas	sFasL	IL-18
对照组	34	治疗前	254.69±28.96	166.97±23.82	61.69±6.25
		治疗后	202.14±12.55 ^①	150.13±18.36 ^①	40.32±5.16 ^①
联合组	35	治疗前	261.05±30.32	170.39±25.64	62.85±6.41
		治疗后	182.34±15.67 ^{①②}	132.31±15.73 ^{①②}	33.44±4.42 ^{①②}

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

糖核酸结合蛋白活性亚基^[14]。其主要下游靶标包括 VEGF、一氧化氮合成酶、HO-1 等^[15]。VEGF 能够诱导内皮细胞分裂,促进血管生长和建立侧支循环,是一种血管修复因子^[16]。HO-1 是抗氧化酶,其在一定范围内表达量的升高有利于降低氧化应激损伤及炎症损伤^[17]。本研究中,2 组治疗后血清 HIF-1 α 、HO-1 和 VEGF 均较治疗前有明显升高,而联合组显著高于对照组。提示 2 药联用可能通过调节 HIF-1 α 、HO-1 和 VEGF 表达降低血管氧化损伤,改善认知功能。

Fas 途径是人体细胞凋亡调控信号途径之一^[18]。本研究中,2 组治疗后血清 sFas 及 sFasL 水平明显降低,且联合组显著低于对照组,说明 2 药联用可能减少 SIVD 患者的神经细胞凋亡。IL-18 是促炎细胞因子,参与了 VD 的发生及发展^[19,20]。本研究中,2 组治疗后血清 IL-18 水平均显著降低,而联合组明显低于对照组。提示 2 药联用可能更有利于缓解组织持续缺氧缺血所致炎症反应,减缓认知功能损伤。

综上所述,双嘧达莫联合奥拉西坦较单用奥拉西坦能更好地改善 SIVD 患者的认知功能,其机制可能与调节 HIF-1 α 、HO-1、VEGF 和表达而促进血管修复、改善缺氧状态、减少细胞凋亡和控制炎症反应等有关。但本研究为单中心小样本研究,观察指标缺乏多点连续检测记录,该方案的远期效果及具体机制仍需进一步深入研究。

参考文献

[1] Vinters HV, Zarow C, Borys E, et al. Vascular dementia: clinicopathologic and genetic considerations[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2018, 44: 247-266.

[2] 张伊湄, 李琳琳, 张伟, 等. 皮质下血管性认知障碍患者脑灰质体积变化及其与认知损害的相关性[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53: 328-334.

[3] Liu YY, Wu XQ, Yu ZW. Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection as adjuvant treatment for acute cerebral infarction: Protocol for systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2019, 98: e14643.

[4] 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.

[5] Armstrong MJ, Duff-Canning S, Psych C. Independent application of montreal cognitive assessment/mini-mental state examination conversion [J]. Mov Disord, 2015, 30: 1710-1711.

[6] Ramirez-Gomez L, Zheng L, Reed B, et al. Neuropsychological

Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2017; 44: 1-11.

[7] Liao Z, Dang C, Li M, et al. Microstructural damage of normal-appearing white matter in subcortical ischemic vascular dementia is associated with Montreal Cognitive Assessment scores[J]. J Int Med Res, 2019, 47: 5723-5731.

[8] Li W, Liu H, Jiang H, et al. (S)-Oxiracetam is the active ingredient in oxiracetam that alleviates the cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. Sci Rep, 2017, 7: 10052.

[9] 于小琪, 王敏健, 秦琴保, 等. 奥拉西坦对血管性痴呆大鼠认知功能及脑组织 N-myc 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17: 850-853.

[10] Wang MT, Tsai CK, Kuo SH, et al. The Dipyridamole Added to Dual Antiplatelet Therapy in Cerebral Infarction After First Acute Myocardial Infarction: A Nationwide, Case-Control Study[J]. Front Neurol, 2018, 9: 1003-1007.

[11] 李凤, 谭守文. 脑苷肌肽联合奥拉西坦对卒中后血管性痴呆患者认知功能及血清 NSE、BDNF 的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25: 685-689.

[12] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial[J]. Lancet, 2018, 391: 850-859.

[13] 张琳, 王超, 王红, 等. 皮质下缺血性血管病患者血清炎症因子水平及其与认知功能损害的关系[J]. 广西医学, 2019, 41: 2013-2016.

[14] Yang Y, Ju J, Deng M, et al. Hypoxia Inducible Factor 1 α Promotes Endogenous Adaptive Response in Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18: 3-8.

[15] Cao Y, Li Z, Li H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is involved in isoflurane-induced blood-brain barrier disruption in aged rats model of POCD[J]. Behav Brain Res, 2018, 339: 39-46.

[16] Chakraborty A, Madhurima C, Harry T. Vascular Endothelial Growth Factor remains unchanged in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2018, 10: 58-63.

[17] Li QQ, Li LJ, Wang XY, et al. Research progress in understanding the relationship between heme oxygenase-1 and intracerebral hemorrhage[J]. Front Neurol, 2018, 20: 682-691.

[18] 张晓红, 杜双霞, 闫欣, 等. 可溶性凋亡因子及抗氧化分子在血管性痴呆患者血清中的表达及价值[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26: 441-443.

[19] 李国樑, 张聪, 陈凌云, 等. 双嘧达莫对血管性痴呆大鼠模型学习记忆功能的影响[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53: 695-700.

[20] 熊涛, 唐智敏, 李强, 等. 血管性痴呆合并糖耐量减低患者炎症因子表达及外周血 T 淋巴细胞亚群测定的意义[J]. 疑难病杂志, 2018, 17: 125-128.