

- sponses[J]. Nature, 2011, 475(7354): 91 - 95.
- [3] DIAZGRANADOS N, IBRAHIM L, BRUTSCHE N E, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(8): 793 - 802.
- [4] ZARATE C A Jr, SINGH J B, CARLSON P J, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(8): 856 - 864.
- [5] LOO C, SIMPSON B, MACPHERSON R. Augmentation strategies in electroconvulsive therapy[J]. J ECT, 2010, 26(3): 202 - 207.
- [6] BURNOUF S, MARTIRE A, DERISBOURG M, et al. NMDA receptor dysfunction contributes to impaired brain-derived neurotrophic factor-induced facilitation of hippocampal synaptic transmission in a Tau transgenic model[J]. Aging Cell, 2013, 12(1): 11 - 23.
- [7] GYEKIS J P, YU W, DONG S, et al. No association of genetic variants in BDNF with major depression: a meta- and gene-based analysis[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet, 2013, 162(1): 61 - 70.
- [8] LEE Y, LIM S W, KIM S Y, et al. Association between the BDNF Val66Met Polymorphism and Chronicity of Depression[J]. Psychiatry Investig, 2013, 10(1): 56 - 61.
- [9] O'DONOVAN S, KENNEDY M, GUINAN B, et al. A comparison of brief pulse and ultrabrief pulse electroconvulsive stimulation on rodent brain and behaviour[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012, 37(1): 147 - 152.
- [10] HASSELBALCH B J, KNORR U, BENNIKE B, et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in the remitted state of unipolar depressive disorder[J]. Acta Psychiatr Scand, 2012, 126(3): 157 - 164.
- [11] GEDGE L, BEAUDOIN A, LAZOWSKI L, et al. Effects of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression[J]. Front Psychiatry, 2012, 3: 12.
- [12] NTAKEBAYASHI N, MAESHIMA H, BABA H, et al. Duration of last depressive episode may influence serum BDNF levels in remitted patients with major depression[J]. Depress Anxiety, 2012, 29(9): 775 - 779.
- [13] ELFVING B, BUTTENSCHØN H N, FOLDAGER L, et al. Depression, the Val66Met polymorphism, age, and gender influence the serum BDNF level[J]. J Psychiatr Res, 2012, 46(9): 1118 - 1125.
- [14] DUNCAN W C, SARASSO S, FERRARELLI F, et al. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(2): 301 - 311.
- [15] CZIRA M E, WERSCHING H, BAUNE B T, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms, neurotransmitter levels, and depressive symptoms in an elderly population[J]. Age (Dordr), 2012, 34(6): 1529 - 1541.

(收稿日期: 2013 - 12 - 16 编辑 朱绍煜)

灯盏生脉胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗轻至中度血管性痴呆的效果

陈伟河, 朱婷娜, 林贵喜

广东省惠东县人民医院神经内科(516300)

【摘要】 目的 观察灯盏生脉胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗轻、中度血管性痴呆(VD) 的疗效及安全性。方法 采用简易精神状态检查表(MMSE) 为主要评价指标, 临床痴呆程度量表(CDR)、日常生活能力量表(ADL) 及颈动脉内膜厚度为次要评价指标。将 120 例轻、中度 VD 患者(MMSE 评分 11 ~ 24 分) 随机分为两组。观察组服用灯盏生脉胶囊联合盐酸多奈哌齐片, 对照组单独服用盐酸多奈哌齐片。结果 观察组较对照组 MMSE 评分明显改善($P < 0.01$), CDR 评分改善较为明显($P < 0.05$), ADL 评分改善不明显($P > 0.05$)。结论 灯盏生脉胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗可显著改善轻、中度 VD 患者的认知功能、痴呆程度及防止病灶粥样硬化斑块发生发展, 且安全性良好, 是联合治疗 VD 的有效药物之一。

【关键词】 灯盏生脉胶囊; 盐酸多奈哌齐片; 血管性痴呆

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2014.16.051

血管性痴呆(VD) 是指由缺血性或出血性卒中及造成认知、记忆和行为等脑区低灌注的脑血管病所导致的严重的认知功能障碍综合征。多发性脑梗死及皮质动脉硬化性脑病是造成痴呆的重要原因^[1]。随着脑血管病发病率提高, VD 呈逐年上升趋势。何育生等^[2]研究也发现脑梗死后痴呆的发生率高达 35.80%。VD 是目前唯一可预防的痴呆类型, 早期的积极预防治疗具有可逆性^[3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2012 年 2 月至 2014 年 2 月我院收治的 VD 患者 120 例随机分为两组。观察组 60 例, 其中男 39 例, 女 21 例; 年龄 55 ~ 79 岁, 平均(63 ± 6) 岁; 其中经头颅 CT 或 MRI 证实有多发性腔隙性梗死 37 例, 额叶梗死 10 例, 顶叶梗死 5 例, 颞顶叶梗死 5 例, 小脑梗死 2 例, 丘脑梗死 1 例。对照组 60 例, 其中男 35 例, 女 25 例; 年龄 55 ~ 74 岁, 平均(61 ± 7) 岁; 其中

经头颅 CT 或 MRI 证实有多发性腔隙性梗死 35 例,额叶梗死 12 例,顶叶梗死 5 例,颞顶叶梗死 6 例,小脑梗死 1 例,丘脑梗死 1 例。两组均经彩色多普勒超声证实有颈动脉粥样斑块形成。两组患者性别、年龄、梗死部位比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 (1)符合美国精神病学学会《精神障碍诊断和统计分类手册》第 4 版(DSM-IV)关于 VD 的诊断标准^[4]; (2)Hachinski 缺血量表 ≥ 7 分^[5]; (3)患者的痴呆程度为轻至中度,简易精神状态检查表(MMSE)评分 11~24 分^[6]; (4)临床痴呆程度量表(CDR)评分 1~2 分; (5)日常生活能力量表(ADL)评分 21~75 分; (6)临床检查有局灶性神经功能缺损症状和体征,如偏瘫、言语障碍、感觉障碍等,符合 CT 或 MRI 影像学病灶表现。(7)以 1.0 mm < 颈动脉内膜厚度(IMT) ≤ 1.2 mm 判定为内膜增厚,IMT > 1.2 mm 视为斑块形成。

1.3 排除标准 (1)意识障碍患者; (2)其他疾病引起的痴呆,如:感染、代谢中毒等原因; (3)严重心、肾功能不全,帕金森综合征,消化性溃疡活动期及活动性癫痫; (4)已对胆碱能药物和盐酸多奈哌齐片药物过敏史; (5)15 d 内未服用其他抗痴呆药。

1.4 治疗方法 两组均常规应用降血脂、抗血小板聚集等基础治疗。观察组服用灯盏生脉胶囊 2 粒/次,3 次/d,盐酸多奈哌齐片 5 mg/次,1 次/d;对照组服用盐酸多奈哌齐片 5 mg/次,1 次/d,分别治疗 12 周。研究过程中禁止使用抗胆碱能药物、抗抑郁药及抗精神病药物。

1.5 疗效评价 采用 MMSE 评价患者的认知功能,CDR 评价患者的痴呆程度,ADL 评价患者的日常生活自理能力,以分值评定。采用彩色多普勒超声测定 IMT。用药前后分别采用彩色多普勒超声(探头频率 = 7.5 MHz)在患者仰卧位下纵向扫描分别测定两侧颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)、颈外动脉(ECA)各斑块的厚度。斑块厚度为内膜-动脉腔界面至中外膜界面的距离,以后壁为标准。测 CCA、ICA、ECA 粥样硬化斑块最厚处及最薄处,冻结颈动脉窦下 1.0 cm 的图像,分别于同一位置测量 3 次,取其平均值为 IMT。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 10.0 统计软件,采用配对 t 检验及两独立样本 t 检验分别比较治疗前后及不同组别间的差异。

2 结果

2.1 两组治疗前后 MMSE 评分比较 治疗前两组 MMSE 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗 12 周后认知功能均较治疗前明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$); MMSE 评分观察组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

项目	例数	治疗前	治疗 12 周末	P 值
观察组	60	15.98 \pm 3.27	23.54 \pm 4.10	<0.01
对照组	60	15.69 \pm 3.31	17.19 \pm 2.01	<0.05
P 值		>0.05	<0.01	

2.2 两组治疗前后 CDR 评分比较 治疗前两组 CDR 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗 12 周后痴呆程度均较治疗前有明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗 12 周后 CDR 评分观察组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 CDR 评分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

项目	例数	治疗前	治疗 12 周末	P 值
观察组	60	1.9 \pm 0.3	1.1 \pm 0.3	<0.01
对照组	60	1.9 \pm 0.2	1.5 \pm 0.5	<0.05
P 值		>0.05	<0.01	

2.3 两组治疗前后 ADL 评分比较 治疗前两组 ADL 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗 12 周后日常生活自理能力均较治疗前提高($P < 0.05$)。治疗 12 周后 ADL 评分观察组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

项目	例数	治疗前	治疗 12 周末	P 值
观察组	60	49.28 \pm 4.27	40.04 \pm 6.10	<0.05
对照组	60	49.69 \pm 6.31	41.29 \pm 5.58	<0.05
P 值		>0.05	>0.05	

2.4 两组治疗前后 IMT 测定 治疗前两组 IMT 值差异无统计学意义($P > 0.05$),两组经治疗 12 周后 IMT 值均较治疗前明显减少($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗 12 周后 MMSE 评分观察组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 IMT 比较 ($\bar{x} \pm s$) mm

项目	例数	治疗前	治疗 12 周末	P 值
观察组	60	1.8 \pm 0.4	0.6 \pm 0.1	<0.01
对照组	60	1.7 \pm 0.2	1.0 \pm 0.3	<0.05
P 值		>0.05	<0.01	

2.5 不良反应 (1)观察组:1 例轻度腹泻,2 例恶心,2 例轻度头晕。(2)对照组:2 例食欲下降,2 例恶心。两组患者继续用药后症状均逐渐缓解。

3 讨论

VD 是老年期痴呆的常见类型,主要由于多次脑卒中后导致脑组织累积性损害,表现为慢性持续性的记忆、学习、认知等功能障碍。海马神经元是执行学习及记忆的神经结构,脑卒中后脑组织缺血缺氧,可选择性损伤缺血易感区海马神经元,导致认知功能障碍,继发

VD。海马执行认知功能与海马内胆碱能系统有关。而乙酰胆碱是参与学习、记忆最重要的一种神经递质^[7]。研究证明脑缺血缺氧后乙酰胆碱含量的降低将引起明显的智能障碍^[8]。盐酸多奈哌齐片是可逆性的胆碱酯酶抑制剂,可特异性地抑制乙酰胆碱酯酶引起的乙酰胆碱水解而增加大脑皮层胆碱水平,从而改善大脑学习、记忆功能的作用。ROMAN 等^[9]证实盐酸多奈哌齐片对 VD 有一定的疗效。

VD 是脑血管因素引起的大脑功能障碍,因此临床上多采用改善脑循环、营养脑细胞等治疗方法改善症状。灯盏生脉胶囊以灯盏细辛为主药,辅以人参、麦冬、五味子,具有活血化瘀、通经活络、散寒解表等功效。灯盏细辛主要成分为含灯盏花乙素等黄酮类化合物^[10]。药物的作用机制包括:(1)改善微循环,降低血管阻力,提高脑组织灌注。(2)抑制血小板聚集,调节血脂水平及降低血液黏稠度^[11]。(3)对抗脂质过氧化,清除氧自由基^[12]。(4)抑制组织胺等炎性介质的形成或释放,及抑制脑组织缺血-再灌注损伤导致的蛋白激酶 C 异位激活,从而防止神经元缺血性损伤^[13]。丁钰熊等^[14]研究表明,大鼠服用灯盏生脉 3 个月学习能力和记忆能力都有明显提高。灯盏生脉通过改善脑血流,促进认知功能改善。另外,颈动脉粥样硬化是引起缺血性脑卒中的重要危险因素之一,国内外报道缺血性脑卒中患者 30% 由颈动脉病变引起^[15],采取积极有效的措施防治颈动脉粥样硬化,对降低缺血性脑血管病发病率及积极预防 VD 有重要意义。顾燕岳等^[16]研究表明灯盏生脉能改善颈动脉粥样硬化及其引起的血流动力学变化,防止病灶粥样硬化斑块发生发展,提高脑灌注水平,缓解脑供血不足的作用。

本研究联合盐酸多奈哌齐片和灯盏生脉治疗 VD,结果表明疗效较单用盐酸多奈哌齐片明显改善。本研究证实灯盏生脉胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗 VD 患者可显著改善轻、中度 VD 患者的认知功能、痴呆程度及显著减小 IMT,稳定和消退动脉粥样硬化斑块,一般均在用药 12 周后显著起效。可能是盐酸多奈哌齐片能抑制脑内乙酰胆碱酯酶,提高突触间隙的乙酰胆碱水平,增强胆碱功能来改善 VD 患者的认知能力^[17]。而灯盏生脉胶囊可改善脑循环、提高脑灌注水平、保护神经细胞,从而改善神经功能缺损,促进认知、记忆及生活能力的康复。两者起到协同作用。另外,灯盏生脉胶囊、盐酸多奈哌齐片不良反应少且轻微,在治疗过程中未发现明显生命体征的变化及实验室检查指标的

改变,表明联合用药治疗 VD 安全性较高。其用药方案值得临床推广。但由于本组病例偏少,有待于临床进一步观察验证。

参考文献

- [1] 贾建平,魏翠柏,方伯言. 痴呆诊断中的几个问题[J]. 中华神经科杂志,2005,38(8): 473-475.
- [2] 何育生,王星,陈辉新,等. 脑梗死后痴呆的临床分析[J]. 中风与神经疾病杂志,2001,18(4): 227-228.
- [3] RASQUIN S, LODDER J, VERHEY F. The association between psychiatric and cognitive symptoms after stroke. A prospective study [J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 19(5): 309-316.
- [4] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder [M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 1.
- [5] HAEHINSKI V C, ILIF L D, ZILHKA E, et al. Cerebral blood flow in dementia [J]. Arch Neurol, 1975, 32(9): 632-637.
- [6] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MEHUGH P R. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state subjects for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
- [7] 汤德生,许示凯. 促进学习记忆药物药理研究进展[J]. 老年医学杂志,1991,11(1): 57-59.
- [8] MELIS F, STANEAMPIANO R, IMPERATO A, et al. Chronic ethanol consumption in rats: correlation between memory performance and hippocampal acetylcholine release in vivo [J]. Neuroscience, 1996, 74(1): 155-159.
- [9] ROMAN G C, WILKINSON D G, DOODY R S, et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2005, 20(6): 338-344.
- [10] 张卫东. 灯盏细辛的化学成分[J]. 中国医药工业杂志,1998,29(11): 49-50.
- [11] 冯志武,胡正操. 灯盏花素注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 广西医科大学学报,2005,22(3): 438-439.
- [12] 陈小夏,何冰. 灯盏花素对红细胞膜脂质过氧化损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2001,17(2): 5-6.
- [13] 王立祥,曾季平,黄紫房,等. 灯盏乙素对过氧化氢致 PC12 细胞损伤的抗氧化作用[J]. 中国生化药物杂志,2005,26(6): 347-349.
- [14] 丁钰熊,王宇峰,龙楚瑜,等. 灯盏花素片对老年大鼠脑功能影响实验研究[J]. 中成药,1996,18(7): 46.
- [15] JANDER S, SITZER M, ENDT A, et al. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis: association with plaque destabilization [J]. Stroke, 2001, 32(4): 850-885.
- [16] 顾燕岳,马速. 灯盏生脉胶囊治疗颈动脉粥样硬化 40 例[J]. 光明中医,2008,23(12): 1950-1951.
- [17] 于宝成,王玉敏,魏士贤. 脑血管危险因素与 Alzheimer 病 [J]. 国外医学脑血管疾病分册,2003,11(5): 374-376.

(收稿日期:2014-04-03 编辑:庄晓文)