

丁苯酞联合尼莫地平治疗血管性认知功能障碍的临床观察

姜霖纹*, 刘水平, 李晓晴, 李丛佳(首都医科大学附属北京安贞医院神经内科, 北京 100029)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2909-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.11

摘要 目的:观察丁苯酞联合尼莫地平治疗血管性认知功能障碍(VCI)的疗效和安全性。方法:将156例VCI患者随机均分为对照组与观察组。所有患者均给予抗血小板、控制血压、降血糖、他汀类药物降脂、稳定斑块等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予尼莫地平片30 mg,口服,每日3次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予丁苯酞软胶囊0.2 g,口服,每日3次。两组患者疗程均为3个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、狭窄大血管远端血流速度及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者MoCA评分、ADL评分、狭窄大血管远端血流速度均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:在常规治疗的基础上,丁苯酞联合尼莫地平治疗VCI及血管重构较单用尼莫地平疗效更显著,可更好地改善狭窄大血管远端的血流速度,安全性相当。

关键词 血管性认知功能障碍;丁苯酞;尼莫地平;血流速度

Clinical Observation of Butylphthalide Combined with Nimodipine in the Treatment of Vascular Cognitive Impairment

JIANG Ji-wen, LIU Shui-ping, LI Xiao-qing, LI Cong-jia (Dept. of Neurology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy and safety of butylphthalide combined with nimodipine in the treatment of vascular cognitive impairment. METHODS: Totally 156 patients with vascular cognitive impairment were randomly divided into control group and observation group. All patients were given anti-platelet, control of blood pressure, lowering blood glucose, lowering statin therapy for stable plaque and symptomatic treatment. On this basis, control group was orally treated with nimodipine 30 mg, tid; observation group was orally treated with Butylphthalide capsule 0.2 g based on the treatment of control group, tid. The course lasted for 3 months. The clinic data was observed, including clinical efficacy, and Montreal cognitive assessment (MoCA) score, activities of daily living scale (ADL) score, stenosis great vessels distal blood flow velocity and incidence of adverse reactions before and after treatment. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, with significant difference ($P<0.05$). After treatment, the MoCA score, ADL score and stenosis great vessels distal blood flow velocity in 2 groups were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, with significant differences ($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions during treatment. CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, butylphthalide combined with nimodipine has better efficacy than nimodipine alone in the treatment of vascular cognitive impairment, and can improve the stenosis great vessels distal blood flow velocity better, with similar safety.

KEYWORDS Vascular cognitive impairment; Butylphthalide; Nimodipine; Blood flow velocity

血管性认知功能障碍(VCI)是指由脑血管病危险因素(如高血压病、糖尿病和高脂血症等)、显性(如脑梗死和脑出血等)或非显性脑血管病(如脑白质疏松和慢性脑缺血)引起的从轻度认知损害到痴呆的一大类综合征^[1]。脑卒中常伴有记忆、学习、行为等认知功能障碍,严重影响患者的预后。美国卒中中研究小组的研究结果表明,脑卒中患者认知功能低于正常者的比例达80.9%,且有明显认知缺陷者占52.8%^[2]。随着社会老龄化的加快、脑血管疾病的高发,VCI发病率和病死率呈逐年上升趋势。但至今仍缺乏有效的治疗手段。VCI诊治指南中首推多奈派齐等为一类药物,但疗效并不理想^[1]。尼莫地

平为钙通道阻滞药,既往研究表明尼莫地平具有调节血管张力等作用,可改善认知功能^[3]。近年有研究表明丁苯酞可通过增加缺血区脑血流量而改善患者的神经功能损害^[4]。为此,在本研究中笔者观察了丁苯酞联合尼莫地平治疗VCI的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2013年6月—2014年11月我院收治的VCI患者156例,均伴有不同程度的脑血管病。排除标准:(1)脑血管病以外原因所致的认知功能损害;(2)严重躯体疾病及意识障碍;(3)活动性癫痫;(4)干扰药物评价的精神分裂抑郁症和精神类药物使用者。将所有患者按随机数字表法均分为观察组与

* 主治医师,硕士。研究方向:脑血管病。电话:010-64456469。E-mail:1738038383@qq.com

对照组。观察组男性44例,女性34例,平均年龄(71.3±7.8)岁,其中36例合并一侧颈内动脉或大脑中动脉狭窄;对照组男性46例,女性32例,平均年龄(72.5±8.1)岁,其中38例合并一侧颈内动脉或大脑中动脉狭窄。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均给予抗血小板、控制血压、降血糖、他汀类药降脂、稳定斑块等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予尼莫地平片(拜耳医药保健有限公司,规格:30 mg/片)30 mg,口服,每日3次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,规格:0.1 g/粒)0.2 g,口服,每日3次。两组患者疗程均为3个月。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、狭窄大血管远端血流速度及不良反应发生情况。MoCA评分范围0~30分,ADL评分范围0~100分,分数越高表明损害越轻。

1.4 疗效判定标准

显效:MoCA评分提高率 $>20\%$;有效:MoCA评分提高率 $10\% \sim 19\%$;无效:MoCA评分提高率 $<10\%$ 。MoCA评分提高率=(治疗前MoCA评分-治疗后MoCA评分)/治疗前MoCA评分 $\times 100\%$ 。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	78	35(44.87)	26(33.33)	17(21.79)	78.21
观察组	78	46(58.74)	27(34.62)	5(6.41)	93.59

2.2 两组患者治疗前后MoCA评分、ADL评分比较

治疗前,两组患者MoCA评分、ADL评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者MoCA评分、ADL评分均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后MoCA评分、ADL评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of MoCA score and ADL score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	MoCA评分		ADL评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78	19.13±8.41	21.52±9.46*	43.16±10.31	54.22±10.36*
观察组	78	19.46±9.33	24.85±9.52**	45.92±10.13	58.45±11.26**

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

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后狭窄大血管远端血流速度比较

治疗前,两组患者狭窄大血管远端血流速度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者狭窄大血管远端血流速度均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后狭窄大血管远端血流速度比较($\bar{x} \pm s$, cm/s)

Tab 3 Comparison of stenosis distal blood flow velocity between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, cm/s)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	38	26.86±4.51	27.22±4.36*
观察组	36	27.33±4.27	35.55±3.46**

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

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

丁苯酞的活性成分为消旋-3-正丁基苯酞,是人工合成的消旋体,其左旋体存在于芹菜籽中。既往丁苯酞的临床研究大多是观察其对急性脑缺血性卒中的疗效,结果均证实丁苯酞对急性脑梗死治疗效果明显,能显著提高患者的预后,改善生活能力^[5]。有研究报道,丁苯酞对缺氧条件下血管内皮细胞具有明确的保护作用,能改善脑部缺血区的微循环,促进大脑能量代谢,缩小脑梗死面积,抑制脑神经元凋亡和脂质过氧化等^[6]。其作用机制可能为:侧支开放与血管新生,改善微循环,降低脑细胞内钙离子浓度,抑制谷氨酸释放,抗氧自由基和提高抗氧化酶活性等,从而达到保护脑细胞的目的。研究发现,丁苯酞可增加脑部微血管数量和逆转脑血管结构^[7]。亦有学者研究证实,丁苯酞可显著降低脑卒中后精神症状如抑郁、焦虑等的发生率,增强患者对治疗及康复的信心,加快卒中后缺失神经功能的恢复^[8]。此外,丁苯酞还可解除微血管痉挛、抑制血小板聚集,通过提高脑内三磷酸腺苷和磷酸肌酸水平,进而保护线粒体的结构与功能^[9]。其改善远端血流速度的机制为:改善微循环,增加远端的血管床的开放,从而使远端血流速度加快;改善血管狭窄处的内皮细胞功能。

尼莫地平可在脑组织高度特异性地与钙通道有关的受体可逆地结合,通过受体作用于脑血管,减少钙离子流向血管平滑肌细胞内,调节血管张力^[3]。尼莫地平通过与钙通道有关神经元受体和脑血管受体的作用,保护神经元,稳定神经元的功能,增加脑血流量,减轻脑损伤,提高对缺血的耐受力;此外,该药还可迅速通过血脑屏障,作用于细胞膜上钙通道,抑制钙离子内流,调节脑血流,具有神经保护效应。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义;治疗后,两组患者MoCA评分、ADL评分、狭窄大血管远端血流速度均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述,在常规治疗的基础上,丁苯酞联合尼莫地平治疗VCI及血管重构较单用尼莫地平疗效更显著,可改善狭窄大血管远端的血流速度,安全性相当。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组工作组。

坎地沙坦联合苯磺酸氨氯地平治疗老年高血压的临床观察

郭圣敏*(洛阳市第一人民医院,河南 洛阳 471002)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2911-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.12

摘要 目的:观察坎地沙坦联合苯磺酸氨氯地平治疗老年高血压的临床疗效和安全性。方法:156例老年高血压患者随机均分为对照组与观察组。对照组患者给予苯磺酸氨氯地平片5 mg,每日晨起口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予坎地沙坦酯片8 mg,口服,每日1次。两组患者疗程均为8周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、微量白蛋白(mAlb)、血肌酐(SCr)及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,HOMA-IR、mAlb、SCr均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者SBP、DBP均低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);FPG比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:坎地沙坦联合苯磺酸氨氯地平治疗老年高血压疗效优于单用苯磺酸氨氯地平,安全性相当。
关键词 坎地沙坦;苯磺酸氨氯地平;老年高血压;疗效;安全性

Clinical Observation of Candesartan Combined with Amlodipine Besylate in the Treatment of Elderly Hypertension

GUO Sheng-min(The First People's Hospital of Luoyang, Henan Luoyang 471002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of candesartan combined with amlodipine besylate in the treatment of elderly hypertension. METHODS: Totally 156 elderly patients with hypertension were randomly divided into control group and observation group. Patients in control group were orally given Amlodipine besylate tablets 5 mg in the morning, once a day. Patients in observation group were orally given Candesartan tablets 8 mg based on the treatment of control group, once a day. The course of both was 8 weeks. The clinical data was observed, including clinical efficacy, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) before and after treatment, fasting blood glucose (FPG), insulin resistance index (HOMA-IR), 24 h urinary albumin total (mAlb), serum creatinine (SCr) and the incidence of adverse reactions. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group; the HOMA-IR, mAlb and SCr in observation group were significantly lower than control group, with significant difference ($P<0.05$). After treatment, the blood pressure in 2 groups was significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with significant differences ($P<0.05$); there was no significant difference in the FPG ($P>0.05$). There were no obvious adverse reactions during treatment. CONCLUSIONS: Candesartan combined with amlodipine besylate has better efficacy than only amlodipine besylate in the treatment of elderly hypertension, with similar safety.

KEYWORDS Candesartan; Amlodipine besylate; Elderly hypertension; Efficacy; Safety

- 血管性认知功能障碍诊治指南[J].中华神经科杂志,2011,44(2):142.
- [2] Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(11):1 617.
- [3] 张旭君.石杉碱甲与尼莫地平治疗轻中度血管性痴呆的疗效及安全性评价[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(21):76.
- [4] Wang P, Wang Y, Feng T, et al. Rationale and design of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of nimodipine in preventing cognitive impairment in ischemic cerebrovascular events(NICE)[J]. *BMC Neurol*, 2012, 12(5):88.
- [5] 杨全玉,姜晓蕊.丁苯酞软胶囊对急性脑梗死患者认知功能和脑血流量的疗效分析[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(17):41.
- [6] 赵嘉,李玲,裴中,等.丁苯酞对缺血性脑损伤作用的细胞靶点研究[J].中国卒中杂志,2010,5(2):119.
- [7] Liu CL, Liao SJ, Zeng JS, et al. DL-3n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 260(1/2):106.
- [8] 李淑芬,王东,岳振琴,等.恩必普在预防缺血性脑卒中后抑郁中的应用[J].中国老年学杂志,2008,28(13):1 325.
- [9] Mijailovic M, Lukic S, Laudanovic D, et al. Effects of nimodipine on cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular coiling[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2013, 22(1):101.

* 主治医师。研究方向:流行病学。电话:0379-63998980。
E-mail:LYYYGSM@126.com

(收稿日期:2015-04-22 修回日期:2015-05-29)
(编辑:陈宏)