

· 临床论著 ·

银杏达莫注射液辅助治疗脑小血管病性
认知功能障碍患者的临床研究

侯进义 孙菊光 史江峰 齐光辉 衡雪丽 郭春晖

摘要 **目的** 观察银杏达莫注射液联合多奈哌齐对脑小血管病性认知功能障碍患者的疗效及作用。**方法** 120 例脑小血管病性认知功能障碍患者随机分为西医组 60 例和联合组 60 例。西医组给予多奈哌齐、认知疗法及对症支持治疗;联合组给予常规西医联合银杏达莫注射液干预。观察两组治疗前后蒙特利尔认知功能(MoCA)评分和血清前列环素 2(PGI₂)、内皮素(ET)、血栓烷 A₂(TXA₂)、同型半胱氨酸(Hcy)变化及两组临床疗效。**结果** 治疗后两组视空间/执行功能、命名、注意力、语言、抽象能力、定向力及 MoCA 总分均升高($P < 0.01$),且联合组上述评分、升高率均高于西医组($P < 0.01$);两组血清 PGI₂ 水平均升高($P < 0.01$),且联合组水平高于西医组($P < 0.01$),两组血清 ET、TXA₂、Hcy 水平均降低($P < 0.01$),且联合组水平均低于西医组($P < 0.01$);联合组总有效率(94.64%, 53/56)高于西医组(81.48%, 44/54, $P < 0.05$)。**结论** 采用银杏达莫注射液联合多奈哌齐治疗脑小血管病性认知功能障碍患者能够显著改善认知功能,降低 ET、TXA₂ 和 Hcy 水平,提高 PGI₂ 水平。

关键词 银杏达莫注射液;多奈哌齐;脑小血管病性认知功能障碍

Clinical Study on the Adjuvant Treatment of Yinxing Damo Injection in Cognitive Impairment of Cerebral Small Vessel Disease HOU Jin-yi, SUN Ju-guang, SHI Jiang-feng, QI Guang-hui, HENG Xue-li, and GUO Chun-hui Department of Acupuncture Encephalopathy, Xuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu (221000)

ABSTRACT **Objective** To analyze the efficacy and role of Yinxing Damo Injection (YXDMI) combined with donepezil for patients with cognitive impairment of cerebral small vessel disease. **Methods** Totally 120 patients with cognitive impairment of cerebral small vessel disease were randomly assigned to the Western medicine (WM) group and the combined group, 60 in each group. Patients in the WM group were treated with donepezil, cognitive therapy, and symptomatic support treatment, while those in the combined group were intervened by conventional Western medicine combined YXDMI. Montreal Cognitive Function (MoCA) scores, serum levels of prostacyclin 2 (PGI₂), endothelin (ET), thromboxane A₂ (TXA₂), homocysteine (Hcy) were observed before and after treatment, and clinical effects compared. **Results** After treatment the scores of visuospatial/executive function, naming, attention, language, abstract ability, directional power, MoCA total scores significantly increased in the two groups after treatment ($P < 0.01$). Besides, the scores and increasing rate were higher in the combined group than in the WM group ($P < 0.01$). After treatment serum PGI₂ level increased in the two groups ($P < 0.01$), and it was higher in the combined group than in the WM group ($P < 0.01$). After treatment serum levels of ET, TXA₂ and Hcy all decreased in the two groups ($P < 0.01$), and they were lower in the combined group than in the WM group ($P < 0.01$). The total effective rate of the combined group was higher than that of the WM group [(94.64%, 53/56) vs. (81.48%, 44/54), $P < 0.05$]. **Conclusion** Cognitive function in cognitive impairment of cerebral small vessel disease can be significantly improved, levels of ET, TXA₂ and

作者单位:江苏省徐州市中医院针灸脑病科(江苏 221000)

通讯作者:侯进义, Tel: 0516-67663522, E-mail: ycof68@163.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20190929. 327

Hcy were reduced, and the level of PGI_2 was elevated by YXDMI combined donepezil.

KEYWORDS Yinxing Damo Injection; Donepezil; cognitive impairment of cerebral small vessel disease

脑小血管病是指病变累及颅内小血管的疾病,一旦发生闭塞容易出现深部小梗死或慢性低灌注,可损伤神经元,导致认知功能障碍。近年来脑小血管病性认知功能障碍的发生人数随着脑小血管病的发病率逐年增高而不断增多,目前常用治疗药物有多奈哌齐、尼膜同、甲钴胺等^[1],以多奈哌齐最为常见,且常与认知疗法联用,但疗效仍不甚理想。银杏达莫注射液被证实能够改善痴呆患者的认知功能^[2],但对脑小血管病性认知功能障碍患者的疗效及作用仍有待深入研究。鉴于此,本研究特选取 120 例脑小血管病性认知功能障碍患者开展前瞻性临床对照试验,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 按照“中国痴呆与认知障碍诊治指南:轻度认知障碍的诊断和治疗”^[3]中诊断标准。

2 纳入标准 (1)符合脑小血管病性认知功能障碍的诊断标准;(2)意识清醒且自愿签署同意书。

3 排除标准 (1)伴有其他疾病所致认知功能障碍者,如颅脑创伤等;(2)存在所用药物禁忌症者;(3)合并脏器功能不全者,如肝硬化、肾功能衰竭等;(4)伴有其他急慢性疾病者。

4 脱落标准 (1)中转至其他医院者;(2)依从性差中断治疗;(3)失访者。

5 一般资料 选取徐州市中医院 2016 年 1 月—2018 年 4 月收治的脑小血管病性认知功能障碍患者实施前瞻性临床对照试验,参照文献中优效性试验估算样本量^[4],计算结果约为 68,故总样本量为 136。将所有患者按照自然数从 1—136 进行编号,并分别在 136 个信封中分装随机化结果,以计算机程序生成随机数字表,将患者编号和随机数字表中的数据对应分两组,即西医组、联合组,信封上或信封内均不能有明确的分组信息,若出现紧急事件必须严格遵循紧急破盲原则。西医组 68 例,男 36 例,女 32 例,年龄 41~74 岁,平均 (57.6 ± 5.2) 岁,影像学表现:腔隙性脑梗死 44 例、脑白质疏松 14 例、脑微出血 10 例,认知功能障碍程度:轻度 20 例、中度 37 例、重度 11 例,合并症:原发性高血压病 25 例、2 型糖尿病 26 例、高脂血症 24 例,文化程度:小学及以下 18 例、中学 37 例、大专及以上 13 例;联合组 68 例,男 38 例,女 30 例,年龄 40~73 岁,平均 (58.2 ± 5.4) 岁,影像学表

现:腔隙性脑梗死 38 例、脑白质疏松 16 例、脑微出血 14 例,认知功能障碍程度:轻度 20 例、中度 36 例、重度 12 例,合并症:原发性高血压病 26 例、2 型糖尿病 24 例、高脂血症 25 例,文化程度:小学及以下 18 例、中学 35 例、大专及以上 15 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

6 治疗方法

6.1 西医组 实施常规西医治疗。(1)多奈哌齐[卫材(中国)药业有限公司,生产批号:100650-201510,规格:5 mg/片]口服,剂量为 5 mg/次,每天 1 次,均于每晚睡前口服;(2)认知疗法:常规进行认知训练治疗,包括空间定向功能训练、知觉功能训练、注意力训练、思维功能训练和定向力训练等,参照参考文献[5]操作;(3)对症支持治疗:对伴有原发性高血压病、2 型糖尿病及高脂血症者分别给予降压、降糖、降脂等支持治疗。治疗 1 个月。

6.2 联合组 患者在西医组方案的基础上采用银杏达莫注射液治疗:银杏达莫注射液(山西普德药业股份有限公司,生产批号:151008A,规格:10 mL/支)30 mL,溶于 250 mL 生理盐水中静脉滴注,每天 1 次。治疗 1 个月。

7 观察指标及方法

7.1 认知功能 观察两组治疗前后蒙特利尔认知功能(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分^[6],包括视空间/执行功能(0~5 分)、命名(0~3 分)、注意力(0~6 分)、语言(0~3 分)、抽象能力(0~7 分)、定向力(0~6 分),共 30 分,评分越高认知功能越佳。升高率(%) = (治疗后 MoCA 总分 - 治疗前 MoCA 总分) / 治疗前 MoCA 总分 $\times 100\%$ 。

7.2 血清学指标 观察两组治疗前后血清前列环素 2($\text{prostacycline 2, PGI}_2$)、内皮素(endothelin, ET)、血栓烷 A_2 ($\text{thromboxane A}_2, \text{TXA}_2$)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)变化,分别于治疗前后抽取外周静脉血,采用离心机按照 3 000 r/min 离心 15~20 min,取上清液采用放射免疫法测定 PGI_2 、ET、 TXA_2 水平,采用酶联免疫法测定 Hcy 水平。

7.3 临床疗效评定 参照《神经内科学》^[7]相关标准拟定。临床症状明显减轻,MoCA 总分升高 $\geq 70\%$,且血清 PGI_2 、ET、 TXA_2 、Hcy 水平均基本恢复正常者为显效;临床症状有所减轻,30% $\leq$ MoCA 总分 <

70%,且血清 PGI_2 、ET、 TXA_2 、Hcy 水平均有所改善者为有效;临床症状无减轻甚至加重,MoCA 总分升高 $< 30\%$,且血清 PGI_2 、ET、 TXA_2 、Hcy 水平均基本无变化或者恶化者为无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。

8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均实施正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布/方差齐性后,组间数据采用独立样本 t 检验,本组内数据采用配对 t 检验;计数数据以“ $n\%$ ”描述,采用 χ^2 检验;若理论频数 T 为 $0 \sim 5$,则需要校正检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组病例完成情况 联合组有 5 例中转至其他医院、有 4 例依从性差中断治疗、有 3 例失访,最终纳入 56 例;西医组有 6 例中转至其他医院、有 6 例依从性差中断治疗、有 2 例失访,最终纳入 54 例。

2 两组治疗前后 MoCA 评分比较(表 1) 治疗后两组视空间/执行功能、命名、注意力、语言、抽象能力、定向力评分及 MoCA 总分均升高($P < 0.01$),治疗后联合组上述评分、总分、升高率均高于西医组($P < 0.01$)。

3 两组治疗前后血清 PGI_2 、ET、 TXA_2 和 Hcy 水平比较(表 2) 治疗后两组血清 PGI_2 水平均升高($P < 0.01$),联合组水平高于西医组($P < 0.01$),治疗后两组血清 ET、 TXA_2 、Hcy 水平均降低($P < 0.01$),联合组水平均低于西医组($P < 0.01$)。

4 两组临床疗效比较(表 3) 联合组总有效率高于西医组($\chi^2 = 4.569, P < 0.05$)。

表 3 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
联合	56	38(67.86)	15(26.79)	3(5.36)	53(94.64)*
西医	54	20(37.04)	24(44.44)	10(18.52)	44(81.48)

注:与西医组比较,* $P < 0.05$

讨 论

脑小血管病性认知功能障碍的病因主要包括遗传因素、中风、认知及情感障碍、年龄增长、器官功能老化等,可损伤视空间/执行功能、命名、注意力、语言、抽象能力、定向力等^[8]。有研究显示,血清 PGI_2 在脑小血管病性认知功能障碍患者中偏低,而 ET、 TXA_2 、Hcy 水平则偏高^[9]。故在此类患者治疗中应积极改善其认知功能,并调节血清因子水平。

本研究中,治疗后两组各维度 MoCA 评分、总分及升高率均升高,且联合组均高于西医组,提示两种治疗方案均能够改善脑小血管病性认知功能障碍患者的认知功能,联合应用银杏达莫注射液治疗的作用更佳。多奈哌齐属于一种胆碱酯酶抑制剂,具有相对特异性,能有效抑制乙酰胆碱的降解,增加中枢神经系统细胞突出间隙的乙酰胆碱浓度,进而改善认知功能,减轻中枢神经系统损伤^[10]。银杏达莫注射液主要成分为银杏总黄酮和双嘧达莫,其中银杏总黄酮是从银杏叶中提炼而成,双嘧达莫是一种抗缺血、保护血管和神经功能的化学制剂。现代药理研究发现,银杏达莫注射液具有良好的血管内皮功能保护作用,且能够清除氧自由基、扩张脑血管、抑制脑水肿、改善微循环,因此该药

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

组别	例数	时间	视空间/执行功能	命名	注意力	语言
联合	56	治疗前	2.1 ± 0.5	1.1 ± 0.3	2.5 ± 0.4	1.0 ± 0.3
		治疗后	$3.2 \pm 0.6^{* \Delta}$	$1.8 \pm 0.4^{* \Delta}$	$3.5 \pm 0.5^{* \Delta}$	$1.9 \pm 0.4^{* \Delta}$
西医	54	治疗前	2.0 ± 0.4	1.2 ± 0.4	2.6 ± 0.5	1.1 ± 0.3
		治疗后	$2.6 \pm 0.5^{*}$	$1.5 \pm 0.3^{*}$	$3.0 \pm 0.7^{*}$	$1.4 \pm 0.3^{*}$
组别	例数	时间	抽象能力	定向力	MoCA 总分	升高率(%)
联合	56	治疗前	3.2 ± 0.6	2.8 ± 0.5	12.7 ± 1.9	$59.84 \pm 4.63^{\Delta}$
		治疗后	$5.5 \pm 0.6^{* \Delta}$	$4.4 \pm 0.5^{* \Delta}$	$20.3 \pm 2.2^{* \Delta}$	
西医	54	治疗前	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.4	12.9 ± 2.0	27.91 ± 3.67
		治疗后	$4.2 \pm 0.7^{*}$	$3.8 \pm 0.6^{*}$	$18.1 \pm 2.1^{*}$	

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与西医组比较, $\Delta P < 0.01$

表 2 两组治疗前后血清 PGI_2 、ET、 TXA_2 和 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PGI_2 (ng/L)	ET (ng/L)	TXA_2 (ng/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)
联合	56	治疗前	120.5 ± 20.9	73.5 ± 11.1	359.9 ± 39.7	25.6 ± 3.0
		治疗后	$264.6 \pm 33.8^{* \Delta}$	$48.6 \pm 8.3^{* \Delta}$	$224.1 \pm 30.2^{* \Delta}$	$15.0 \pm 2.7^{* \Delta}$
西医	54	治疗前	120.9 ± 21.3	74.0 ± 11.0	360.5 ± 37.6	25.2 ± 2.9
		治疗后	$198.7 \pm 32.1^{*}$	$66.4 \pm 8.6^{*}$	$269.8 \pm 34.3^{*}$	$19.1 \pm 2.2^{*}$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与西医组比较, $\Delta P < 0.01$

物可改善脑小血管病性认知功能障碍患者各方面的认知功能^[11]。

本研究结果显示,治疗后两组血清 PGI_2 、ET、 TXA_2 、Hcy 水平均改善,且联合组优于西医组,提示银杏达莫注射液联合多奈哌齐能够显著改善脑小血管病性认知功能障碍患者的血清 PGI_2 、ET、 TXA_2 、Hcy 水平。有研究显示,在脑小血管病性认知功能障碍患者中血清 PGI_2 均显著降低,而 ET、 TXA_2 、Hcy 水平均异常升高,且与认知功能损伤程度有密切关联^[12]。血清 PGI_2 和 TXA_2 系统失衡可降低降低脑血流量,导致脑代谢紊乱,导致认知功能障碍;ET 是一种血管活性肽,能刺激产生大量的自由基并对生物膜产生破坏作用,损伤神经细胞的正常结构和功能,诱发认知功能障碍;Hcy 属于胱硫醚 β 合成酶合成胱硫醚的底物,其水平越高可兴奋海马神经元,损伤智力及记忆功能,危及认知功能^[13,14]。多奈哌齐能对多肽的代谢过程和神经递质受体均产生直接作用,调节血清因子水平。银杏达莫注射液能抑制认知功能障碍患者的血管活性肽和海马神经元的兴奋性,控制 ET 和 Hcy 的合成和分泌,减轻智力及记忆功能损伤,还可通过拮抗 TXA_2 的水平,改善 PGI_2 和 TXA_2 系统平衡^[15]。因而多奈哌齐联合银杏达莫注射液能改善脑小血管病性认知功能障碍患者的血清因子水平。

本研究还显示,联合组的疗效优于西医组,证实银杏达莫注射液与多奈哌齐联合治疗的效果更佳。多奈哌齐能改善脑小血管病性认知功能障碍患者的认知功能和血清因子水平。银杏达莫注射液有活血化瘀、化浊降脂、通络止痛、益心敛肺等功效。脑小血管病性认知功能障碍可归属于“卒中”、“中风”范畴,基本病机为浊气上扬、脉络瘀阻等^[16],因而应用银杏叶可通络止痛、活血化瘀。因此,银杏达莫注射液与多奈哌齐联合应用于脑小血管病性认知功能障碍患者可取得较好疗效。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 韦佳,张毅,张惠琴,等. 可逆性胆碱酯酶抑制剂治疗脑小血管病所致认知功能障碍的电生理研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(1): 34-37.
- [2] 陈波,罗俊超,王朝阳. 银杏达莫注射液对急性脑梗死患者血清 MMP-9 和 hs-CRP 的影响[J]. 中医药信息, 2016, 33(1): 69-71.
- [3] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组, 中国阿尔茨海默病协会. 中国痴呆与认知障碍诊治指

南:轻度认知障碍的诊断和治疗[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(41): 2887-2893.

- [4] 万霞,李赞华,刘建平. 临床研究中的样本量估算:(1) 临床试验[J]. 中医杂志, 2007, 48(6): 504-507.
- [5] 廖亮华,江兴妹,滕新,等. 眼针联合认知训练治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(2): 118-121.
- [6] 陈卫,沈娜娜,王鹏,等. MoCA 在脑小血管病病人认知功能障碍筛查中作用[J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(4): 332-334.
- [7] 刘鸣,谢鹏主编. 神经内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 149-152.
- [8] Kerner NA, Roose SP, Pelton GH, et al. Association of obstructive sleep apnea with episodic memory and cerebral microvascular pathology: A preliminary study[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2017, 25(3): 316-325.
- [9] 刘娜,邱会卿,王文婷,等. 2 型糖尿病脑小血管病患者 VCI 程度与血清 hs-CRP、Hcy 的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(20): 2201-2203.
- [10] 苏爱梅,赵燕,杨立,等. 盐酸多奈哌齐片联合神经酸治疗脑白质疏松症伴认知障碍的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(s1): 84-85.
- [11] 姚依钵. 银杏达莫注射液联合尼莫地平治疗脑小血管病性认知功能障碍临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(4): 4-6.
- [12] Arba F, Quinn T, Hankey GJ, et al. Cerebral small vessel disease, medial temporal lobe atrophy and cognitive status in patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(2): 276-282.
- [13] 邵凤清,籍玉红,曹红格,等. 通脉益胶胶囊配合针灸治疗脑小血管病所致认知障碍的疗效及对 TXA_2 、 PGI_2 、ET 及 Hcy 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(34): 3847-3849.
- [14] Wiseman SJ, Bastin ME, Jardine CL, et al. Cerebral small vessel disease burden is increased in systemic lupus erythematosus[J]. Stroke, 2016, 47(11): 2722-2728.
- [15] 王宇,赵珊珊,刘旭,等. 银杏达莫注射液联合依达拉奉治疗血管性认知障碍的疗效及对血清 MMP-9、NO、ET-1 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 223-226.
- [16] 樊建平,徐因. 张子明对脑小血管病认知障碍病机的认识[J]. 河北中医, 2013, 35(9): 1287-1288.

(收稿:2018-11-15 在线:2019-11-04)

责任编辑:李焕荣

英文责编:张晶晶