

· 论 著 ·

丁苯酞联合丹红注射液对血管性痴呆患者 认知功能及血清相关因子的影响

杨德民¹, 常文利², 唐鹏³

1. 陕西省杨凌示范区医院神经内二科, 陕西 咸阳 712100;

2. 榆林星元医院神经内一科, 陕西 榆林 719000; 3. 陕西省人民医院神经内三科, 陕西 西安 718868

摘要: **目的** 探讨丁苯酞软胶囊联合丹红注射液对血管性痴呆 (VaD) 患者认知功能及血清相关因子 [基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、脂质过氧化物 (LPO)] 水平变化的影响。**方法** 采用回顾性研究方法, 选取 2015 年 12 月至 2018 年 4 月收治的 144 例 VaD 患者, 按照治疗方案分为观察组与对照 I 组、对照 II 组, 各 48 例。三组入院后均进行常规治疗, 在此基础上, 对照 I 组给予丁苯酞软胶囊治疗, 对照 II 组给予丹红注射液治疗, 观察组给予丁苯酞软胶囊 + 丹红注射液治疗, 三组均治疗 12 周。对比三组临床疗效、治疗前后简易精神状态检查量表 (MMSE) 评分、血清 MMP-9 及 LPO 水平。**结果** 观察组总有效率 (93.75%) 高于对照 I 组 (72.92%) 及对照 II 组 (75.00%), 差异有统计学意义 ($P < 0.017$)。治疗后, 三组 MMSE 评分均高于治疗前 ($P < 0.01$), 且观察组 MMSE 评分高于对照 I 组与对照 II 组 ($P < 0.05$)。治疗后, 三组血清 MMP-9、LPO 水平低于治疗前 ($P < 0.01$), 且观察组血清 MMP-9、LPO 水平低于对照 I 组与对照 II 组 ($P < 0.05$)。对照 I 组与对照 II 组 MMSE 评分和血清 MMP-9、LPO 水平比较均无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论** 丁苯酞软胶囊联合丹红注射液治疗 VaD 疗效显著, 可有效改善患者认知功能及血清 MMP-9、LPO 水平。

关键词: 血管性痴呆; 丁苯酞软胶囊; 丹红注射液; 认知功能; 基质金属蛋白酶-9; 脂质过氧化物

中图分类号: R 543 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1041-04

Effects of Butylphthalide and Danhong injection on cognitive function and serum related factors in patients with vascular dementia

YANG De-min*, CHANG Wen-li, TANG Peng

* Department of Neurology, Yangling Demonstration Zone Hospital, Xianyang, Shaanxi 712100, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Butylphthalide soft capsules combined with Danhong injection on the cognitive function and serum levels of related factors [matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), lipid peroxide (LPO)] in patients with vascular dementia (VaD). **Methods** By using the method of retrospective study, 144 patients with VaD admitted from December 2015 to April 2018 were divided into observation group, control group I and control group II ($n = 48$, each). Based on the routine treatment after admission in three groups, Butylphthalide soft capsules was given in control group I, Danhong injection was given in control group II, and Butylphthalide soft capsules combined with Danhong injection was given in observation group. After treatment for 12 weeks, the clinical efficacy, cognitive function score [mini-mental-status examination (MMSE)] before and after treatment and serum MMP-9 and LPO levels were compared among three groups. **Results** The total effective rate in observation group (93.75%) was higher than that in control group I (72.92%) and control group II (75.00%) ($P < 0.017$). After treatment, MMSE scores were significantly higher than that before treatment in three groups ($P < 0.01$) and were higher in observation group than that in two control groups ($P < 0.05$); the serum levels of MMP-9 and LPO were lower than those before treatment in three groups ($P < 0.01$) and were lower in observation group than those in two control groups ($P < 0.05$). There were no significantly differences in MMSE score and serum MMP-9 and LPO levels between control group I and control group II ($P > 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide soft capsule combined with Danhong injection is effective in the treatment of VaD and can effectively improve cognitive function and serum levels of MMP-9 and LPO.

Key words: Vascular dementia; Butylphthalide soft capsules; Danhong injection; Cognitive function; Matrix

metalloproteinase-9; Lipid peroxide

Fund program: Key Science and Technology Research Program in Shaanxi Province (2016YFJH2-07)

目前,积极治疗原发性脑血管病及促进脑功能恢复是临床治疗血管性痴呆(VaD)的主要原则^[1-3]。细胞凋亡及血管损伤是 VaD 的重要病理生理机制,患者认知功能障碍程度与上述因素密切相关^[4-5]。相关研究发现,基质金属蛋白酶(MMP)可降解细胞外基质,进而对脑血管完整性造成破坏,加重血脑屏障损伤,其中 MMP-9 作为 MMP 家族中的一员,在 VaD 发生及进展中的参与作用引起临床重视^[6]。此外,氧代谢功能障碍及脑组织缺血亦参与了 VaD 的发生过程,脂质过氧化物(LPO)作为氧自由基主要反应产物,对生物膜具有破坏作用,产生交链、突变 DNA,进而影响信息复制、转录及传递,造成蛋白质功能紊乱,引起脑功能障碍。丁苯酞软胶囊是临床治疗轻、中度急性缺血性脑卒中的常用药物,可有效改善急性缺血性脑卒中患者中枢神经功能损伤,促进神经功能恢复。丹红注射液适用于淤血闭阻所致中风及胸痹,具有通脉舒络、活血化瘀之功效,有利于改善缺血区血液循环,保护脑组织及神经功能免受进一步损害,在缺血性疾病治疗中取得了显著疗效。但目前临床关于丁苯酞软胶囊及丹红注射液联合治疗对 VaD 患者血清 MMP-9、LPO 水平影响的研究较少,为此,本研究选取我院 144 例 VaD 患者进行分析研究。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法选取 2015 年 12 月至 2018 年 4 月我院 144 例 VaD 患者,按照治疗方案分为观察组与对照 I 组、对照 II 组,各 48 例。观察组男 27 例,女 21 例,年龄 43~79(61.24±12.65)岁,病程 3~11(7.18±3.41)个月;对照 I 组男 25 例,女 23 例,年龄 45~77(60.48±12.71)岁,病程 4~12(7.62±3.05)个月;对照 II 组男 26 例,女 22 例,年龄 44~79(61.39±13.02)岁,病程 4~13(7.59±3.11)个月。三组基线资料(性格、年龄、病程)差异无统计学意义($P>0.05$)。研究经医院伦理协会审核同意。

1.2 纳入及排除标准 (1)纳入标准:均符合《神经病学》中 VaD 相关诊断标准^[7];存在明确缺血性脑卒中病史;患者及家属知情同意并签署同意书。(2)排除标准:除脑血管病其他因素所致痴呆;合并心、肺、肝、肾等重要脏器功能严重器质性病变;存在精神疾病史。

1.3 方法 所有患者均于入院后给予改善微循环、脑代谢剂、抗血小板聚集等常规治疗。在此基础上,(1)对照 I 组:给予丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业,国药准字 H20050299,生产批号 118151106)治疗:口服 200 mg/次,3 次/d,连服 12 周。(2)对照 II 组:给予丹红注射液(山东丹红制药,国药准字 Z20026866,生产批号 15121001)治疗:取本品 30 ml 与 250 ml 葡萄糖注射液(浓度为 5%)混合稀释后静脉滴注,1 次/d,连续使用 12 周。(3)观察组:联合丁苯酞软胶囊与丹红注射液治疗,丁苯酞软胶囊用法用量同对照 I 组,丹红注射液用法用量同对照 II 组,连续治疗 12 周。

1.4 观察指标 (1)临床疗效:根据治疗前后简易精神状态检查量表(MMSE)^[8-9]评分拟定疗效为显效、有效、无效、恶化,总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。疗效指数(EI)≥20%为显效;EI≥12%为有效;EI<12%为无效;EI<-12%为恶化;疗效指数=(治疗后得分-治疗前得分)/治疗前得分×100%。(2)认知功能:以 MMSE 评估三组治疗前后认知功能,分值越高越好。(3)血清 MMP-9、LPO 水平:分别于治疗前后抽取患者空腹肘静脉血,离心后取上层血清送检,以酶联免疫吸附法检测血清 MMP-9 水平,以硫代巴比妥酸化学法检测血清 LPO 水平。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,以行×列表 χ^2 检验,采用分割 χ^2 检验进行两两比较时,检验水准校正为 0.017;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组临床疗效比较 三组总有效率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组总有效率(93.75%)高于对照 I 组(72.92%)及对照 II 组(75.00%),差异有统计学意义($P<0.017$)。见表 1。

2.2 三组 MMSE 评分比较 治疗前,三组 MMSE 评分比较无统计学差异($P>0.05$)。治疗后,三组 MMSE 评分均高于治疗前($P<0.01$),且观察组 MMSE 评分高于对照 I 组与对照 II 组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 三组血清 MMP-9、LPO 水平比较 治疗前,三组血清 MMP-9、LPO 水平比较无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,三组血清 MMP-9、LPO 水平低于治疗前($P < 0.01$),且观察组血清 MMP-9、LPO 水平低于对照 I 组与对照 II 组($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 三组临床疗效比较 [$n=48$,例(%)]

组别	显效	有效	无效	恶化	总有效
观察组	29(60.42)	16(33.33)	3(6.25)	0	45(93.75)
对照 I 组	19(39.58)	16(33.33)	10(20.83)	3(6.25)	35(72.92) ^a
对照 II 组	21(43.75)	15(32.25)	9(18.75)	3(6.25)	36(75.00) ^a
χ^2 值					8.069
P 值					0.018

注:与观察组比较,^a $P < 0.017$ 。

表 2 三组治疗前后 MMSE 评分比较 ($n=48$,分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
观察组	12.36 ± 3.19	22.69 ± 3.47 ^b
对照 I 组	13.13 ± 3.26	18.19 ± 3.01 ^{ab}
对照 II 组	12.67 ± 3.22	17.94 ± 3.27 ^{ab}
F 值	2.002	32.365
P 值	0.139	0.000

注:与观察组比较,^a $P < 0.05$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.01$ 。

表 3 三组治疗前后血清 MMP-9、LPO 水平比较 ($n=48$, $\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-9(pg/ml)		LPO($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37.56 ± 4.47	26.36 ± 3.67 ^b	7.89 ± 1.31	4.32 ± 0.87 ^b
对照 I 组	36.87 ± 4.63	31.58 ± 3.45 ^{ab}	7.93 ± 1.27	6.18 ± 0.93 ^{ab}
对照 II 组	37.09 ± 4.51	30.69 ± 4.01 ^{ab}	7.85 ± 1.34	6.25 ± 0.89 ^{ab}
F 值	0.290	27.091	0.004	71.480
P 值	0.749	0.000	0.997	0.000

注:与观察组比较,^a $P < 0.05$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前,国内外研究均已证实,缺血所致认知功能障碍是 VaD 发生的重要机制,主要与缺血严重程度及新血管生成、侧支循环建立障碍有关^[10-11]。丁苯酞软胶囊为人工合成的消旋体,与芹菜籽中所提取的左旋芹菜甲素结构相同,本品抗脑缺血作用较强,对缺血性脑卒中所引起的脑损伤多个病理环节具有阻断作用,通过抗血小板聚集及抗脑血栓形成,缩小缺血梗死面积、减轻脑水肿、改善脑缺血区血流量及微循环,并抑制神经细胞凋亡、进而促使中枢神经功能损伤修复,有利于纠正认知及智能障碍。但本研究发现,仅采取丁苯酞软胶囊治疗的患者治疗有效率仅为 72.92%,与临床预期存在一定差距。近年随中成药制备技术发展完善,中成药逐渐得到临床广泛使用,并取得显著效果。本研究中,在丁苯酞软胶囊基础上加用丹红注射液的观察组患者治疗有效率达 93.75%,提示联合采取丁苯酞软胶囊及丹红注射液

治疗 VaD 可更有效改善患者临床疗效。丹红注射液主要成分提取于中草药丹参及红花,其中丹参具有活血祛瘀、通经止痛、凉血消痈之功效。现代药理学试验表明,丹参还具有抗血小板聚集、降低血液黏度、调节内外凝血系统的功能,有利于改善血液循环,并可促进组织修复与再生^[12];红花活血通经、祛瘀止痛,其可通过纠正组织中单胺类神经介质代谢紊乱减轻缺血性脑水肿,此外,红花还具有抗凝血的作用,动物实验发现,红花能够延长凝血酶原时间及凝血时间,进而可有效抑制血栓形成^[13]。易少凌等^[14] 研究中指出,丹红注射液治疗 VaD,可显著改善患者脑血液循环,保护脑组织及神经,有利于促进神经功能早期康复。本研究中,治疗后观察组 MMSE 评分均高于对照 I 组与对照 II 组,提示给予 VaD 丁苯酞软胶囊联合丹红注射液治疗,疗效显著,可有效改善患者认知功能,有望成为治疗 VaD 的新方案。

近年随现代分子生物学发展及临床对 VaD 的认识不断深入,血清相关因子表达在疾病诊断、病情评估、预后判断及疗效评价中的作用日益凸显^[15-16]。本研究中,治疗后观察组血清 MMP-9、LPO 水平均低于对照组。MMP-9 是分解细胞外基质的一种重要蛋白酶,在血管再生、炎症反应及肿瘤侵袭转移中具有重要参与作用,相关研究发现, VaD 患者血清中 MMP-9 呈高表达水平,提示该因子可能是 VaD 发生、进展的重要促进因素^[17]。也有研究证实,MMP-9 抑制剂可有效预防动脉粥样硬化,对缺血性脑损伤具有保护作用^[18]。VaD 动物模型中发现, VaD 大鼠脑部神经元细胞中有大量氧自由基存在,而氧化过程中产生的不饱和脂肪酸会对细胞膜完整性造成直接破坏,进而改变细胞膜通透性,致使神经元细胞坏死,引起神经功能损伤^[19]。LPO 是多聚不饱和脂肪酸与氧自由基反应物,正常情况下其在血清中含量极低,但在病理情况下,脂质过氧化反应增强可导致其血清水平显著升高,并对细胞及细胞膜结构、功能造成损害,加强血小板聚集性,加重 VaD 患者神经损伤程度。因此上述结果可证实丁苯酞软胶囊联合丹红注射液有利于改善患者血清危险因子水平,对促进疾病良好转归具有重要意义。

综上所述,丁苯酞软胶囊联合丹红注射液治疗 VaD 疗效显著,可有效改善患者认知功能及血清 MMP-9、LPO 水平。但本研究选取样本量相对较小、且未进行中远期随访观察,故临床仍需扩大样本量、延长随访时间作进一步分析探讨。

参考文献

[1] 陈浪,王学峰.血管性痴呆病理机制研究进展[J].重庆医学,

- 2015,44(26):3709-3711.
- [2] Price CC, Tanner JJ, Schmalfluss IM, et al. Dissociating statistically-determined alzheimer's disease/vascular dementia neuropsychological syndromes using white and gray neuroradiological parameters [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(3):833-847.
- [3] 王菲. 血管性痴呆的分子机制及治疗学研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(5):317-320.
- [4] 杨申, 梁迎春, 颜秀梅, 等. 丁苯酞对血管性痴呆大鼠认知功能及海马细胞凋亡、磷酸化 p38MAPK 表达的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(4):300-302.
- [5] 张春阳, 张琪, 范亚霞, 等. 盐酸多奈哌齐对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 caspase-3 的表达及神经细胞凋亡的影响[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2014, 17(8):1327-1330.
- [6] 沈忱, 李运曼, 夏念, 等. Treg 细胞抑制基质金属蛋白酶-9 对类风湿性关节炎急性脑缺血损伤的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(7):831-840.
- [7] 贾建平, 陈生弟. *神经病学* [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:227-229.
- [8] 郑莉莎, 赵婧. MMSE 与 MoCA 差值作为鉴别老年性痴呆的辅助诊断方法的可行性[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(8):1859-1861.
- [9] 王建民, 周冬亮, 覃宏伟, 等. 丁苯酞对血管性痴呆患者血清中细胞因子、可溶性凋亡因子、抗氧化分子的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(3):422-424, 428.
- [10] 王银妹, 张贺敏, 刘莉菲. 盐酸美金刚与喹硫平联合治疗血管性痴呆患者行为心理症状的效果观察[J]. *中国医药*, 2016, 11(3):371-373.
- [11] Ye BS, Seo SW, Kim JH, et al. Effects of amyloid and vascular markers on cognitive decline in subcortical vascular dementia [J]. *Neurology*, 2015, 85(19):1687-1693.
- [12] 冯晋兴, 李占魁. 丹参抗缺氧缺血性脑损伤的实验药理学研究进展[J]. *陕西医学杂志*, 2003, 32(1):45-47.
- [13] 翟小虎, 李玉文, 王明明, 等. 红花黄色素 A 联用 β 乳香酸对血瘀证大鼠全血粘度和凝血功能的影响[J]. *实验动物科学*, 2016, 33(2):46-49.
- [14] 易少凌, 陈伶俐. 丹红注射液治疗血管性痴呆的系统性评价[J]. *中成药*, 2014, 36(6):1164-1168.
- [15] 丁彬彬, 郭建民, 介勇, 等. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血清炎症因子和生化指标的检测及临床意义[J]. *检验医学*, 2016, 31(5):363-367.
- [16] Miwa KR, Tanaka M, Okazaki S, et al. Increased total homocysteine levels predict the risk of incident dementia independent of cerebral small-vessel diseases and vascular risk factors [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 49(2):503-513.
- [17] 熊涛, 王斌, 李强. 血清 S100 β 与基质金属蛋白酶-9 在糖耐量减低并血管性痴呆患者血清中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2014, 35(21):3344-3345.
- [18] 覃兴航. 基质金属蛋白酶-9 及其抑制剂与老年高血压颈动脉粥样硬化的关系[J]. *广西医学*, 2014, 36(9):1249-1252.
- [19] 孙玉华, 耿利娇, 赵静雅, 等. 神经干细胞与血管性痴呆大鼠海马胆碱能神经元变化的相关性[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(50):8126-8131.

收稿日期:2018-11-28 修回日期:2018-12-25 编辑:王娜娜

(上接第 1040 页)

- [5] Li M, Chen PZ, Li JQ, et al. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7):2327-2336.
- [6] Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(1):76-89.
- [7] 朱翠敏, 林萍萍, 梁云微, 等. 丙戊酸钠联合 TP 方案对晚期肺癌患者疗效及对血清 VEGF 水平的影响[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(5):613-616.
- [8] 高翠红, 赵玉萍. Hcy、FA、VitB12 及 CA15-3 联合检测在乳腺癌患者中的应用价值[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, (10):1408-1409, 1412.
- [9] Miller JW, Beresford SA, Neuhauser ML, et al. Homocysteine, cysteine, and risk of incident colorectal cancer in the Women's Health Initiative observational cohort [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(4):827-834.
- [10] Yamashita EK, Teixeira BM, Yoshihara RN, et al. Systemic chemotherapy interferes in homocysteine metabolism in breast cancer patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(2):157-162.
- [11] 周宁, 王虎明, 张萱, 等. 血清同型半胱氨酸在乳腺癌靶向治疗中的临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(12):1336-1339.
- [12] 邢桂芝, 沈春瑾, 刘鑫颖, 等. 初发类风湿关节炎患者血清 25-羟维生素 D 水平及临床意义[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2017, 20(5):521-524.
- [13] Verone-Boyle AR, Shoemaker S, Attwood K, et al. Diet-derived 25-hydroxyvitamin D3 activates vitamin D receptor target gene expression and suppresses EGFR mutant non-small cell lung cancer growth in vitro and in vivo [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1):995-1013.
- [14] Wang X, Cui JW, Gu JK, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with the risk of non-small cell lung cancer in a Chinese population [J]. *Cancer Biomark*, 2015, 15(5):663-668.
- [15] Chen GC, Zhang ZL, Wan ZX, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis [J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(12):1719-1728.
- [16] Magura L, Blanchard R, Hope B, et al. Hypercholesterolemia and prostate cancer: a hospital-based case-control study [J]. *Cancer Causes Control*, 2008, 19(10):1259-1266.
- [17] 赵佳, 左林, 姚创利, 等. 冠心病患者血清同型半胱氨酸水平与氧化应激的关系研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(5):27-29.
- [18] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3):266-281.

收稿日期:2018-11-20 修回日期:2019-01-07 编辑:王娜娜