

盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床观察

武胜涛^{1*}, 张羽², 李富慧¹, 张保朝¹(1. 南阳市中心医院神经内科, 河南南阳 473000; 2. 南阳市中心医院感染办, 河南南阳 473000)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4109-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.21

摘要 目的: 探讨盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床疗效及安全性。方法: 选取2014年6月—2016年6月我院收治的血管性痴呆患者94例作为研究对象, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 各47例。除基础药物治疗外, 对照组患者给予天智颗粒5 g, po, tid; 观察组患者在对照组基础上给予盐酸美金刚片起始剂量5 mg, 每周增加5 mg, 至治疗第4周时达维持剂量20 mg/d, po, qd。两组患者均连续治疗4周。观察两组患者的临床疗效以及治疗前后的简易智能状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、日常生活能力量表(ADL)评分, 检测血清脑源性神经营养因子(BDNF)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平, 并记录不良反应发生情况。结果: 观察组患者的临床总有效率(80.85%)显著高于对照组(61.70%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者MMSE、MoCA、ADL评分和BDNF、MDA、SOD水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者MMSE、MoCA、ADL评分以及BDNF、SOD水平均显著增加, MDA水平显著降低, 且观察组显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论: 盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床疗效显著, 可提高患者的认知功能和日常活动能力, 改善其BDNF、MDA和SOD水平, 且安全性较高。

关键词 盐酸美金刚片; 天智颗粒; 血管性痴呆; 疗效; 量表评分; 脑源性神经营养因子; 丙二醛; 超氧化物歧化酶

Clinical Observation of Memantine Hydrochloride Tablets Combined with Tianzhi Granules in the Treatment of Vascular Dementia

WU Shengtao¹, ZHANG Yu², LI Fuhui¹, ZHANG Baochao¹ (1. Dept. of Neurology, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China; 2. Infection Division, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical efficacy and safety of Memantine hydrochloride tablets combined with Tianzhi granules in the treatment of vascular dementia. **METHODS:** A total of 94 patients with vascular dementia selected from our hospital during Jun. 2014-Jun. 2016 were divided into observation group and control group according to random number table, with 47 cases each. Besides basic therapy, control group was given Tianzhi granules 5 g, po, tid. Observation group was additionally given Memantine hydrochloride tablets with initial dose of 5 mg, increasing by 5 mg every week, maintaining dose of 20 mg/d at 4th week, po, qd, on the basis of control group. Both groups received treatment for consecutive 4 weeks. Clinical efficacies as well as MMSE, MoCA, ADL scores, the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) before and after treatment were observed in 2 groups. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** Total response rate of observation group (80.85%) was significantly higher than control group (61.70%), with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in MMSE, MoCA, ADL scores, the levels of BDNF, MDA or SOD between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, MMSE, MoCA, ADL scores, the levels of BDNF and SOD in 2 groups were increased significantly, while MDA level was decreased significantly; observation group was significantly better than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. **CONCLUSIONS:** Memantine hydrochloride tablets combined with Tianzhi granules in the treatment of vascular dementia show significant therapeutic efficacy, and can improve cognitive function, daily living activity and BDNF, MDA and SOD levels of patients with good safety.

KEYWORDS Memantine hydrochloride tablets; Tianzhi granules; Vascular dementia; Therapeutic efficacy; Scale scoring; Brain-derived neurotrophic factor; Malondialdehyde; Superoxide dismutase

血管性痴呆是由出血性卒中、缺血性卒中和造成行为、认知及记忆等脑区低灌注的脑血管疾病所致的一种严重认知功能障碍综合征, 其高危因素包括心脏病、糖尿病和高血压等^[1]。近年来, 我国血管性痴呆的发病率呈不断上升趋势, 其中男性发病率高于2%, 女性发病率

高于1%, 严重影响人们的身心健康和生活质量^[1-2]。血管性痴呆的治疗方法包括促进脑功能恢复和治疗原发性脑血管疾病, 临床尚缺乏特效的治疗药物, 常用钙通道阻滞药、抗血小板药和脑代谢激活剂等以预防脑血管疾病, 改善脑供血和供氧, 调节脑神经递质平衡, 抑制炎症及氧化, 保护脑功能^[3-4]。近年来, 临床采用中西医结合的方法治疗血管性痴呆取得了一定的疗效^[3]。盐酸美

* 主治医师, 硕士。研究方向: 脑血管疾病与肌萎缩侧索硬化的诊治。电话: 0377-61660840。E-mail: doctorwu515@163.com

金刚片是一种新型的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,在轻中度血管性痴呆治疗中显示出一定的临床疗效^[3]。天智颗粒主要由天麻、石决明、益母草、钩藤、杜仲、栀子、首乌藤和槐花等组成,是我国第一个应用于血管性痴呆治疗的中药制剂^[3]。目前,盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的研究主要集中在临床有效性方面,但其对更多观察指标的影响研究则较为少见。鉴于此,本研究探讨了盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《血管性痴呆诊断标准草案》中的诊断标准^[4];(2)血管性痴呆发病于卒中后3个月内,且持续6个月或以上;(3)经头颅CT或磁共振成像确诊;(4)神志清楚,可配合完成各项量表评分;(5)年龄40~75岁;(6)患者均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)其他原发疾病所致的痴呆患者;(2)合并肺、肾、肝等脏器功能异常者;(3)存在意识障碍或精神疾病的患者;(4)过敏体质者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2014年6月—2016年6月我院收治的血管性痴呆患者94例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各47例。其中,对照组患者男性28例,女性19例;年龄41~73岁,平均年龄(60.39±6.17)岁;平均病程(2.21±0.48)年。观察组患者男性29例,女性18例;年龄42~75岁,平均年龄(59.83±5.62)岁;平均病程(2.18±0.45)年。两组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者除了均给予基础的药物治疗外,对照组患者给予天智颗粒(仲景宛西制药股份有限公司,批准文号:国药准字Z20040041,规格:5 g/袋)5 g, po, tid;观察组患者在对照组基础上给予盐酸美金刚片(德国H.Lundbeck A/S,注册证号:国药准字J20130003,规格:10 mg)起始剂量5 mg,每周增加5 mg,至治疗第4周时达维持剂量20 mg/d, po, qd。两组患者均连续治疗4周。

1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)观察两组患者治疗前后的简易智能状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和日常生活能力量表(ADL)评分。MMSE评分包括定向力(10分)、记忆力(3分)、注意力和计算力(5分)、回忆力(3分)和语言能力(9分)等5项,总分30分;MoCA评分包括视空间和执行功能(5分)、命名(3分)、注意力(7分)、语言(3分)、抽象能力(2分)、延迟回忆(4分)和定向力(6分)等7项,总分30分。上述2项评分均为分值越高则患者认知功能越好。ADL评分共10项内容,95~100分为独立,75~94分为轻度依赖,50~74分为中度依赖,25~49分为重度依赖,0~24分为完全依赖^[5]。(2)观察

两组患者的临床疗效。根据MMSE评分增高率判定患者疗效,MMSE评分增高率=(治疗后的MMSE评分-治疗前的MMSE评分)/治疗前的MMSE评分×100%^[6]。显效:MMSE评分增高率>19%;有效:MMSE评分增高率为12%~19%;无效:MMSE评分增高率<12%。总有效=显效+有效。(3)观察两组患者治疗前后血清脑源性神经生长因子(BDNF)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平。分别于治疗前后采集两组患者外周静脉血3 mL,以3 000 r/min(离心半径为15 cm)离心10 min,分离血清,置于-20℃下保存,待测。严格按照试剂盒说明书操作,试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。分别采用酶联免疫吸附测定法检测BDNF水平,硫酸巴比妥比色法测定MDA水平,黄嘌呤氧化酶法测定SOD水平。(4)记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后MMSE、MoCA和ADL评分比较

治疗前,两组患者MMSE、MoCA和ADL评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述评分均显著升高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后MMSE、MoCA和ADL评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 1 Comparison of MMSE, MoCA and ADL scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	MMSE		MoCA		ADL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	11.34±1.61	16.58±2.10*	10.98±1.74	17.13±2.35*	52.01±5.72	62.31±6.87*
观察组	47	11.08±1.56	20.38±2.79*	10.54±1.72	21.02±2.84*	51.32±5.46	75.48±7.69*
t		0.795	7.460	1.233	7.235	0.598	8.756
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

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

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组患者的临床总有效率(80.85%)显著高于对照组(61.70%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

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

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	47	11(23.40)	18(38.30)	18(38.30)	29(61.70)
观察组	47	18(38.30)	20(42.55)	9(19.15)	38(80.85)
U					4.209
P					<0.05

2.3 两组患者治疗前后BDNF、MDA和SOD水平比较

治疗前,两组患者BDNF、MDA和SOD水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者BDNF、SOD水平显著增加,MDA水平显著降低,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组治疗前后BDNF、MDA和SOD水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of BDNF, MDA and SOD levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BDNF, ng/mL		MDA, mol/mL		SOD, U/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	17.92±2.03	22.03±1.78*	8.76±1.18	6.83±0.98*	69.13±5.89	76.31±6.47*
观察组	47	18.45±2.10	27.32±1.45*	8.94±1.24	5.22±0.87*	68.52±5.67	89.83±7.43*
t		1.244	15.797	0.721	8.423	0.512	9.408
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

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

2.4 不良反应

治疗过程中两组患者血常规、尿常规、心电图和肝肾功能等均未见明显异常,且均未见明显不良反应发生。

3 讨论

血管性痴呆是由脑血管疾病造成的一种认知功能障碍,属于慢性进行性痴呆^[6]。现代医学认为,血管性痴呆的发生与发展主要与脑内兴奋性氨基酸毒性、胆碱酯酶活性、自由基损伤、炎症反应和脑细胞凋亡等机制相关^[7-8]。目前,临床对血管性痴呆的治疗原则主要包括改善认知功能,控制精神、行为症状和防治脑卒中。盐酸美金刚片是一种新型的低中度亲和力、非竞争性、电压依赖型NMDA受体拮抗剂,能非竞争性地与NMDA受体结合,减少谷氨酸所致的NMDA受体过度兴奋,防止细胞凋亡,从而达到保护脑功能和改善意识能力等作用^[9]。研究显示,盐酸美金刚片能够改善血管性痴呆患者的认知功能障碍,提高运动能力、语言能力、计算能力和记忆能力,并能改善生活自理能力,降低痴呆严重程度^[10-11]。天智颗粒主要由天麻、石决明、益母草、钩藤、杜仲、栀子、首乌藤和槐花等组成,具有补益肝肾、清热活血安神和平肝熄风潜阳之功效。药理研究表明,天智颗粒对血管性痴呆的作用机制可能为提高胆碱能神经功能,抑制脑内兴奋性氨基酸神经毒性作用,并提高抗过氧化酶活性^[12-13]。

本研究结果表明,观察组患者临床总有效率显著高于对照组,两组患者治疗后MMSE、MoCA和ADL评分均显著升高,且观察组上述评分均显著优于对照组,提示在天智颗粒的基础上加用盐酸美金刚片治疗血管性痴呆,可提高临床疗效,改善患者认知功能和日常活动能力。

现代医学研究认为,广泛分布于中枢神经系统的BDNF对神经元的发育、存在和再生以及功能维持具有重要作用,同时还能调节海马突触的可塑性和突触传递,使受损的学习和记忆能力得以改善^[14]。MDA是脂质

过氧化物反应的一种降解产物,同时也是体内自由基水平及其影响的反映指标^[14]。SOD能够促使超氧阴离子氧化为氧离子和过氧化氢,与体内过氧化物水平存在相关性,可反映出组织清除氧自由基的能力^[15]。朱丹等^[15]的研究还认为,血管性痴呆与自由基水平密切相关,由于脑缺血和缺氧,造成细胞核和细胞膜发生脂质过氧化,从而释放大量的自由基,进一步致使SOD水平降低,产生大量的MDA。本研究结果显示,两组患者治疗后BDNF和SOD水平均显著增加,MDA水平显著降低,且观察组患者上述指标的改善程度显著优于对照组,提示该联合给药方案可促使血管性痴呆患者BDNF、MDA和SOD水平趋于正常化。两组患者治疗过程中均未见明显的不良反应发生,可见在天智颗粒的基础上加用盐酸美金刚片,并未加大患者发生不良反应的风险。

综上所述,盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床疗效显著,可提高患者的认知功能和日常活动能力,改善其BDNF、MDA和SOD水平,且安全性较高。但本研究样本量较小、观察时间较短,尚待多中心、大样本、前瞻性的长期对照研究对本研究结论加以论证。

参考文献

- [1] Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Alzheimers Dementia*, 2014, 10(3): 296-302.
- [2] Barker R, Ashby EL, Wellington D, et al. Pathophysiology of white matter perfusion in Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 5):1524-1532.
- [3] 刘丰熙, 牛凯, 薛贵平. 血管性痴呆的中西医治疗进展[J]. *神经药理学报*, 2012, 2(6):29-33.
- [4] 王志强. 盐酸多奈哌齐联合尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效和安全性评价[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(15):96-97.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 血管性痴呆诊断标准草案[J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35(4):246.
- [6] Zhang N, Xing M, Wang Y, et al. Hydroxysafflor yellow A improves learning and memory in a rat model of vascular dementia by increasing VEGF and NR1 in the hippocampus[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(3):417-424.
- [7] 高风超, 陈翔, 田新英. 血管性痴呆危险因素及发病机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(6):1068-1071.
- [8] 卢昌均, 周哲屹, 刘国成, 等. 血管性痴呆发病机制的研究进展[J/CD]. *中华脑科疾病与康复杂志:电子版*, 2014, 4(3):41-44.
- [9] 徐迎春. 脑脉泰联合盐酸美金刚治疗血管性痴呆的临床疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(13): 41-43.
- [10] 施梦丽, 张晓锋, 陈浙冷. 盐酸美金刚对血管性痴呆的临床疗效观察[J]. *医药论坛杂志*, 2014, 35(1):127-129.
- [11] 姚明荣, 费玉娥, 濮正平, 等. 盐酸美金刚治疗血管性痴呆患者临床观察[J]. *临床精神医学杂志*, 2015, 25(4): 271-272.

碳酸镧对高钙、高磷维持性血液透析患者钙磷代谢的影响

覃 学*, 陈 文#(海南医学院第二附属医院肾内科, 海口 570311)

中图分类号 R589.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4112-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.22

摘要 目的:探讨碳酸镧对高钙、高磷维持性血液透析(MHD)患者钙磷代谢的影响。方法:选择2014年5月—2015年5月我院收治的高钙、高磷MHD患者40例,根据治疗方案分为对照组(22例)和观察组(18例)。两组患者均接受饮食指导、MHD治疗。对照组患者给予铝碳酸镁咀嚼片1g,餐中嚼服,tid;观察组患者在对照组基础上给予碳酸镧咀嚼片500mg(血磷 \geq 2.26mmol/L者)或250mg(血磷 $<$ 2.26mmol/L),餐中嚼服,tid(4周后调整剂量)。两组患者均治疗3个月。观察两组患者治疗前后的钙磷代谢指标[血钙、血磷、钙磷乘积、免疫反应性甲状旁腺激素(iPTH)和碱性磷酸酶]和降磷疗效,并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者的各钙磷代谢指标比较,差异均无统计学意义($P>$ 0.05)。治疗后,对照组患者的钙磷代谢指标和观察组患者iPTH、碱性磷酸酶水平与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>$ 0.05);观察组患者血钙、血磷、钙磷乘积均显著低于治疗前,且显著低于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P<$ 0.05);观察组患者降磷总有效率(88.89%)显著高于对照组(40.91%),差异有统计学意义($P<$ 0.05)。观察组患者的不良反应发生率(11.11%)与对照组(4.55%)比较,差异无统计学意义($P>$ 0.05)。结论:碳酸镧可显著降低高钙、高磷MHD患者的血钙、血磷水平,且安全性较高。

关键词 碳酸镧;维持性血液透析;钙磷代谢;磷结合剂

Effects of Lanthanum Carbonate on Calcium and Phosphorus Metabolism in Maintenance Hemodialysis Patients with High Calcium and High Phosphorus

QIN Xue, CHEN Wen (Dept. of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570311, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of lanthanum carbonate on calcium and phosphate metabolism in maintenance hemodialysis (MHD) patients with high calcium and high phosphorus. METHODS: A total of 40 MHD patients with high calcium and high phosphorus in our hospital during May 2014-May 2015 were divided into control group (22 cases) and observation group (18 cases) according to therapy plan. Both groups received diet guidance and MHD treatment. Control group was given Hydrotalcite chewable tablets 1 g, during meal, tid. Observation group was additionally given Lanthanum carbonate chewable tablets 500 mg (for patients with blood phosphorus \geq 2.26 mmol/L) or 250 mg (for patients with blood phosphorus $<$ 2.26 mmol/L), during meal, tid (adjusting after 4 weeks). Both groups received treatment for 3 months. The calcium and phosphorus metabolism indexes [blood calcium, blood phosphorus, calcium and phosphorus product, immunoreactive parathyroid hormone (iPTH) and alkaline phosphatase] and phosphorus reducing efficacies were observed in 2 groups before and after treatment, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in calcium and phosphorus metabolism indexes between 2 groups ($P>$ 0.05). After treatment, there was no statistical significance in calcium and phosphorus metabolism indexes of control group, iPTH or alkaline phosphatase of observation group compared to before treatment ($P>$ 0.05); blood calcium, blood phosphorus, calcium and phosphorus product of observation group were significantly lower than before treatment and also lower than control group at corresponding time, with statistical significance ($P<$ 0.05). Total response rate of phosphorus reducing in observation group (88.89%) was significantly higher than control group (40.91%), with statistical significance ($P<$ 0.05). There was no statistical significance in the incidence of ADR between observation group (11.11%) and control group (4.55%) ($P>$ 0.05). CONCLUSIONS: The lanthanum carbonate can effectively decrease blood calcium and blood phosphorus levels in MHD patients with good safety.

KEYWORDS Lanthanum; Maintenance hemodialysis; Calcium and phosphorus metabolism; Phosphate binder

- [12] 芦丹,汪亚群,李唯佳,等.天智颗粒联合奥拉西坦胶囊治疗肝阳上亢型血管性痴呆30例[J].浙江中医杂志,2014,49(2):109-110.
- [13] 李建波,张殿印,侯玉琴.天智颗粒治疗血管性痴呆59例疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(3):

84-85.

- [14] 李韶辉,李茂清,钟俊杰. BDNF、Hcy 和 SS 联合检测在脑卒中后血管性痴呆中的诊断价值[J]. 中国临床新医学,2016,9(3):220-223.
- [15] 朱丹,王文君,孙兴华. 参附注射液对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力及其海马区 SOD 活性、MDA 含量的影响[J]. 中国伤残医学,2016,24(7):33-34.

* 主治医师。研究方向:肾病诊治、血液透析。电话:0898-66809130。E-mail:1842408290@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:肾病诊治、血液透析。电话:0898-66809130。E-mail:13907685889@163.com

(收稿日期:2016-12-19 修回日期:2017-05-27)

(编辑:陶婷婷)