

盐酸美金刚对血管性痴呆患者认知功能、脑血流动力学及氧化应激水平的影响

贺丹^{1,2*}, 谭军³, 张杰文^{2#} (1.首都医科大学三博脑科医院神经内科, 北京 100093; 2.郑州大学人民医院神经内科, 郑州 450052; 3.新乡医学院第三附属医院神经内科, 河南新乡 453000)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0534-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.25

摘要 目的:探讨盐酸美金刚对血管性痴呆(VD)患者认知功能、脑血流动力学及氧化应激水平的影响。方法:选取2013年2月—2015年2月新乡医学院第三附属医院收治的VD患者70例,采用随机数字表法分为对照组(36例)和观察组(34例)。观察组患者给予盐酸美金刚片口服,起始剂量为5 mg/d, qd, 随后以5 mg/周递增,第4周至维持剂量20 mg/d, qd;对照组患者给予吡拉西坦片0.8 g, 口服, tid。两组患者均以4周为1个疗程,共治疗6个疗程。观察两组患者临床疗效,治疗前后蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、日常生活活动量表(ADL)评分,大脑中动脉收缩期峰值速度(V_{max})、舒张期峰值速度(V_{min})、搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、屏气指数(BHI),血浆丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)及血清同型半胱氨酸(Hcy)水平,并记录不良反应发生情况。结果:对照组脱落4例,观察组脱落2例,两组各有32例患者完成本研究。观察组患者的总有效率为87.50%,显著高于对照组的65.63%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组MoCA、ADL评分及SOD水平均显著升高,MDA、Hcy水平均显著降低,观察组患者 V_{max} 、BHI显著升高,且观察组上述指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者治疗前后 V_{min} 、PI、RI比较,对照组患者治疗前后 V_{max} 、BHI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应均较轻微,其发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:盐酸美金刚治疗VD可改善患者脑血流动力学,减轻氧化应激反应,提高其认知功能,且安全性高。

关键词 血管性痴呆;盐酸美金刚;疗效;脑血流动力学;认知功能;氧化应激

Effects of Memantine Hydrochloride on Cognitive Function, Cerebral Hemodynamics and Oxidative Stress Level in Patients with Vascular Dementia

HE Dan^{1,2}, TAN Jun³, ZHANG Jiewen² (1. Dept. of Neurology, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China; 2. Dept. of Neurology, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 3. Dept. of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Henan Xinxiang 453000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of memantine hydrochloride on cognitive function, cerebral hemodynamics and oxidative stress level in patients with vascular dementia (VD). **METHODS:** A total of 70 VD patients in the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from Feb. 2013 to Feb. 2015 were divided into control group (36 cases) and observation group (34 cases) according to random number table. Observation group was given Memantine hydrochloride tablets orally with initial dose of 5 mg/d, qd, increasing by 5 mg/week gradually, maintaining at 20 mg/d, qd, at 4th week. Control group was given Piracetam tablets 0.8 g orally, tid. A treatment course of 2 groups lasted for 4 weeks, and both were treated for 6 courses. Clinical efficacies as well as MoCA scores, ADL scores, systolic peak velocity (V_{max}), diastolic peak velocity (V_{min}), pulsatility index (PI), resistance index (RI) and breath holding index (BHI) of middle cerebral artery, the levels of MDA, SOD and Hcy were observed in 2 groups. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** Four, two patients withdrew from the study in control and observation group, respectively, and 32 patients in each group completed the study. The total response rate of observation group was 87.50%, which was significantly higher than 65.63% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, MoCA, ADL scores and SOD levels of 2 groups were increased significantly, while MDA and Hcy levels were decreased significantly; V_{max} and BHI of observation group were increased significantly, and above indexes of observation group was significantly better than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in V_{min} , PI or RI between 2 groups

* 副主任医师, 博士。研究方向:痴呆与认知下降的诊断和治疗。电话:010-62356709。E-mail:623547207@qq.com

通信作者:主任医师, 教授, 博士生导师。研究方向:痴呆与认知下降的诊断和治疗。E-mail:623547207@qq.com

before and after treatment, and V_{max} or BHI of control group before and after treatment ($P>0.05$). ADRs of 2 groups were mild, and there was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:**

Memantine hydrochloride in the treatment of VD patients can improve the cerebral hemodynamics, reduce oxidative stress and improve cognitive function with good safety.

KEYWORDS Vascular dementia; Memantine hydrochloride; Therapeutic efficacy; Cerebral hemodynamics; Cognitive function; Oxidative stress

血管性痴呆(VD)指由脑血管疾病引起的脑功能障碍,占老年期痴呆的49%,发病率仅次于阿尔茨海默病。VD是迄今为止唯一可防治的痴呆,早期发现、早期干预治疗能够延缓疾病进展,避免发展到不可逆VD晚期^[1]。目前,VD的发病机制尚不明确,临床缺乏特效疗法。盐酸美金刚是临床治疗神经退行性痴呆的常用药物,在治疗VD中也取得了一定成效,该药主要通过非竞争性拮抗N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体减少氧自由基损害,从而发挥治疗作用^[2]。目前,临床关于盐酸美金刚治疗VD疗效的报道较多^[3],但关于该药物对患者脑血流动力学、氧化应激反应水平影响的报道较少。为此,本研究采用盐酸美金刚治疗VD,观察了其临床疗效以及对患者脑血流动力学、氧化应激指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:①符合《精神疾病与统计手册》(第4版)^[4]中VD的诊断标准;②经CT或磁共振成像(MRI)诊断存在脑血管疾病;③简易智能状态检查量表(MMSE)评分<27分;④入组后未服用其他改善智能药物。

排除标准:①由全身性疾病、遗传性疾病等因素引起的痴呆或阿尔茨海默病患者;②脑卒中前患有认知障碍、精神疾病等患者;③合并严重肝肾功能障碍、哮喘、消化性溃疡活动期等疾病者;④药物、酒精依赖者;⑤过敏体质者。

脱落标准:①治疗期间出现不良反应,且不能耐受者;②治疗依从性较差,或更换治疗方案者;③自觉治疗方案无效而退出本研究者;④病情恶化者。

1.2 一般资料

选取2013年2月—2015年2月新乡医学院第三附属医院收治的VD患者70例,按随机数字表法分为对照组(36例)和观察组(34例)。对照组患者男性26例,女性10例;年龄52~79岁,平均(74.95±4.82)岁;病程6个月~4年,平均(1.58±0.61)年;MMSE评分12~26分,平均(18.64±2.58)分。观察组患者男性25例,女性9例;年龄51~78岁,平均(72.97±4.11)岁;病程8个月~5年,平均(1.69±0.74)年;MMSE评分11~24分,平均(17.01±2.13)分。两组患者的性别、年龄、病程、MMSE评分等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

观察组患者给予盐酸美金刚片(丹麦H Lundbeck A/

S,注册证号:H20120268,规格:10 mg)口服,起始剂量为5 mg/d,随后每周递增5 mg,第4周至维持剂量20 mg/d, qd;对照组患者给予吡拉西坦片(广东美好制药有限公司,批准文号:国药准字H44023066,规格:0.4 g)0.8 g,口服, tid。两组患者均以4周为1个疗程,共治疗6个疗程。

1.4 疗效评价标准

以蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和日常生活活动量表(ADL)评分改善情况为依据评估疗效^[5]。显效:临床症状明显改善,ADL评分>60分,MoCA疗效指数≥20%;有效:临床症状改善,ADL评分为41~60分,MoCA疗效指数为12%~19%;无效:未达到上述指标。MoCA疗效指数=(治疗后分值-治疗前分值)/治疗前分值×100%;总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数×100%。

1.5 观察指标

1.5.1 认知与生活能力 采用MoCA评分评价患者的认知能力^[6],包括注意和集中、语言、抽象思维、定向力等,共14项,评分范围为0~30分,分值越高提示患者的认知能力越高;采用ADL评分(以Barthel指数表示)评价患者的生活能力^[7],评分范围为0~100分,>60分提示患者生活可自理。

1.5.2 脑血流动力学指标检测 采用3D2型三维经颅多普勒(TCD)仪(深圳德力凯公司),检查大脑中动脉(MCA)收缩期峰值速度(V_{max})、舒张期峰值速度(V_{min})、搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、屏气指数(BHI)。脉冲探头频率为2 MHz,患者检查前进行屏气训练。

1.5.3 氧化应激指标 空腹静脉采血5 mL,取2 mL注入抗凝试管中,以离心半径10 cm、转速3 000 r/min离心10 min,分离血浆,-80 °C低温保存,采用硫代巴比妥酸法检测两组患者血浆中丙二醛(MDA)水平,试剂盒购自上海哈灵生物科技有限公司;另3 mL置于普通试管中,分离血清,-20 °C低温保存,采用分光光度法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用化学发光免疫法检测同型半胱氨酸(Hcy)水平,试剂盒购均自南京建成生物工程研究院。

1.5.4 安全性评价 治疗期间常规检测两组患者血常规及肝肾功能,并观察不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0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 脱落情况

观察组患者脱落2例,其中1例自行更换治疗方案,1例自愿退出研究;对照组患者脱落4例,其中3例自愿退出研究,1例因糖尿病继发脑梗死退出研究。最终纳入统计的有效病例数为64例,两组各32例。

2.2 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率为87.50%,显著高于对照组的65.63%,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

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	n	有效,例	无效,例	总有效率,%
对照组	32	6	15	65.63
观察组	32	11	4	87.50*
Z				6.149
P				0.046

2.3 两组患者治疗前后MoCA、ADL评分比较

治疗前,两组患者MoCA、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较治疗前显著提高,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2。

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

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

组别	n	时期	MoCA评分	ADL评分
对照组	32	治疗前	18.36 ± 1.40	32.82 ± 4.31
		治疗后	21.36 ± 1.55	35.67 ± 4.18
t			8.125	2.603
P			<0.001	0.009
观察组	32	治疗前	18.09 ± 1.35	33.16 ± 4.14
		治疗后	24.11 ± 1.69	40.09 ± 5.22*
t			14.175	8.431
P			<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

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

2.4 两组患者治疗前后脑血流动力学指标比较

治疗前,两组患者 V_{\min} 、 V_{\max} 、PI、RI、BHI比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者 V_{\max} 、BHI均较治疗前显著升高,且显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但两组患者治疗前后 V_{\min} 、PI、RI比较,对照组患者治疗前后 V_{\max} 、BHI比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

2.5 两组患者治疗前后氧化应激水平比较

治疗前,两组患者MDA、SOD、Hcy水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者MDA、Hcy水平均较治疗前显著下降,且观察组显著低于对照组;SOD水平较治疗前显著上升,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4。

2.6 不良反应

表3 两组患者治疗前后脑血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of cerebral hemodynamics indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	V_{\min} ,cm/s	V_{\max} ,cm/s	PI	RI	BHI
对照组	32	治疗前	52.61 ± 8.33	58.26 ± 12.04	0.51 ± 0.07	0.55 ± 0.09	0.55 ± 0.20
		治疗后	51.41 ± 8.39	59.06 ± 11.87	0.53 ± 0.05	0.54 ± 0.07	0.58 ± 0.27
t			0.574	0.268	1.315	0.496	0.505
P			0.568	0.790	0.193	0.622	0.615
观察组	32	治疗前	52.29 ± 9.58	58.64 ± 9.96	0.52 ± 0.06	0.56 ± 0.08	0.57 ± 0.21
		治疗后	51.20 ± 9.27	64.97 ± 10.58*	0.54 ± 0.05	0.53 ± 0.07	0.78 ± 0.35*
t			0.423	2.454	1.449	1.596	2.910
P			0.645	0.017	0.153	0.116	0.005

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

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

表4 两组患者治疗前后氧化应激水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of oxidative stress levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	MDA, $\mu\text{mol/L}$	SOD, $\mu\text{U/L}$	Hcy, $\mu\text{mol/L}$
对照组	32	治疗前	8.37 ± 1.24	80.11 ± 11.59	50.51 ± 13.94
		治疗后	7.21 ± 1.10	92.67 ± 12.87	42.16 ± 11.45
t			3.950	4.102	2.618
P			<0.001	<0.001	0.011
观察组	32	治疗前	8.59 ± 1.15	79.36 ± 10.84	48.96 ± 12.87
		治疗后	6.48 ± 1.07*	112.30 ± 15.46*	31.25 ± 9.64
t			7.599	9.860	6.230
P			<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

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

两组患者治疗期间均未出现血常规或肝肾功能异常。观察组有2例患者出现轻微头痛,不良反应发生率为6.25%;对照组有1例恶心、2例腹胀,不良反应发生率为9.38%,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者不良反应症状均较轻微,且未给予针对性处理,均自行缓解。

3 讨论

VD是在脑血管疾病致脑组织缺血、缺氧基础上引起的认知功能障碍综合征,其病情呈阶梯状进展,临床表现为执行功能及定向力下降、视觉障碍、失语、情感障碍等,严重影响患者的生活质量。据统计,国内VD的发生率为1.1%~3.0%^[8]。

VD病理生理基础为脑组织缺氧、缺血,若持续处于脑血流低灌注状态,可能诱发不可逆性损害。有研究指出,VD病情严重程度与脑血流量具有显著相关性,大多VD患者存在动脉粥样硬化,血管壁有不同程度的损伤,血管阻力增加,血流速度减缓,脑血管储备能力下降^[9]。有研究表明,改善患者脑血流动力学、增加脑血管储备,对减轻认知功能障碍具有积极作用^[10]。

近年来,多数学者认识到氧化应激在VD病理损伤中的作用,氧自由基能改变神经元细胞膜表面 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -三磷酸腺苷(ATP)酶活性,激活NMDA受体,由其介导的神经毒性作用会损伤神经元,导致患者认知功能障

碍^[11]。MDA属于脂质代谢产物,可间接反映组织受自由基损伤的程度。有报道指出,VD患者MDA上升明显^[12]。SOD是人体内氧自由基清除酶,可阻断氧自由基损伤,抑制一氧化氮(NO)合成,而NO具有扩张血管、抑制血小板凝聚和黏附、降低细胞毒性等作用,对脑血流动力学也有一定影响^[13]。有报道指出,Hcy水平升高是动脉粥样硬化、脑缺血性疾病的独立危险因素,会增加氧化应激反应,降低对氧磷酶1的活性,可能直接参与VD的发展^[14]。

目前,临床尚无治疗VD的特效药物,以预防性治疗和对症性治疗为主,其中NMDA受体拮抗剂属于对症治疗的常用药物之一,在临床应用较为广泛。盐酸美金刚是NMDA受体拮抗剂的代表药物,其不仅能预防谷氨酸过度传递,保护神经元,还可调节NMDA受体功能,提高患者学习记忆能力。临床研究发现,盐酸美金刚对缺血、缺氧组织具有一定的保护作用,可减轻脑组织损伤。张绍刚等^[15]将46例患者分为美金刚组和多奈哌齐组,发现2种药物均可改善VD患者认知功能障碍;姚明荣等^[16]研究指出,盐酸美金刚可改善VD患者认知功能和行为功能;王伟良等^[17]研究表明,盐酸美金刚治疗VD安全、有效。

认知功能障碍和日常生活自理能力是评估VD的主要疗效指标,MoCA是Nasreddine ZS等^[6]在MMSE基础上改良而来,更加强调患者的执行功能、注意力等功能评分,在评估认知功能改善方面优于MMSE。ADL(Barthel指数)是反映患者生活自理能力的重要量表,评分越高,提示患者生活自理能力越强。本研究中,观察组患者临床疗效明显优于对照组,MoCA、ADL评分亦优于对照组,与欧阳晓春等^[18]的研究结果一致。

目前,临床已肯定盐酸美金刚治疗VD的效果,但缺乏其对脑血流动力学、氧化应激反应影响的报道^[12,18]。本文选取70例VD患者作为研究对象,观察组给予盐酸美金刚口服,对照组给予吡拉西坦口服。结果显示,观察组患者治疗后 V_{max} 、BHI、SOD水平均显著高于对照组,MDA、Hcy水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义,说明盐酸美金刚能够改善VD患者部分脑血流动力学指标,降低其氧化应激水平。但两组患者治疗前后 V_{min} 、PI、RI无显著性差异,可能与本研究以老年患者为主,其脑组织退化明显,即使给予积极治疗,短期内也无法改善血管阻力有关,但具体原因还有待进一步研究。

综上所述,盐酸美金刚能够改善脑血流的动力学,减轻氧自由基对脑组织的损伤,有利于提高VD患者的认知水平和独立生活能力,且安全性高。然而,本研究还存在如下局限性:(1)研究病例数较少,还需扩大研究范围,为临床分析盐酸美金刚治疗VD的疗效提供客观依据;(2)仅进行了短期观察,未分析远期疗效,故盐酸美金刚对VD的治疗优势还有待进一步探讨。

参考文献

[1] KANEKAR S, POOT JD. Neuroimaging of vascular de-

mentia[J]. *Radiol Clin North Am*, 2014, 52(2): 383-401.

[2] 武胜涛,张羽,李富慧,等. 盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床观察[J]. *中国药房*, 2017, 28(29): 4109-4112.

[3] 肖明生,许宏华. 美金刚联合尼莫地平治疗高龄老年中重度血管性痴呆临床研究[J]. *东南国防医药*, 2011, 13(6): 515-517.

[4] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV* [S]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 143-146.

[5] 田金州,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准:研究用[J]. *中国老年学杂志*, 2002, 22(5): 329-331.

[6] NASREDDINE ZS, PHILLIPS NA, BEDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MOCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatric Soc*, 2005, 53(4): 695-699.

[7] COLLIN C, WADE DT, DAVIES S, et al. The barthel ADL index: a reliability study[J]. *Int Disabil Stud*, 1998, 10(2): 61-63.

[8] 曲艳吉,卓琳,王华丽,等. 1980—2011年中国社区55岁及以上人群中血管性痴呆流行病学的Meta分析[J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8(7): 533-543.

[9] 张岚,程敬亮. 血管性痴呆大鼠脑血流、行为学和形态学对比及磁共振灌注成像的应用价值[J]. *中国医学影像学杂志*, 2013, 21(7): 485-489.

[10] 张馨,李丽,李沁,等. 经颅多普勒彩超对伴大脑中动脉狭窄的血管性痴呆脑血管储备功能的临床评估[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(22): 6472-6473.

[11] 刘春丽,陈虹,姜勇,等. 松果菊苷对血管性痴呆大鼠行为学、氧自由基以及胆碱能神经递质代谢速率的影响[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(7): 1035-1036.

[12] 刘光先. 姜黄醇提取物对血管性痴呆模型大鼠的保护作用研究[J]. *中国药房*, 2014, 25(7): 596-598.

[13] 林正,余智,曾博,等. [Gly14]-Humanin减轻大鼠颅脑外伤后氧化应激及细胞凋亡[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(3): 180-183.

[14] 徐新蕾,蔡德亮. 氧化应激指标与血管性痴呆的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(33): 3887-3889.

[15] 张绍刚,史文举,张美艳,等. 多奈哌齐及美金刚对超高龄血管性痴呆患者认知功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(33): 3707-3708.

[16] 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, 24(4): 271-272.

[17] 王伟良,赵洁慧,曲毅,等. 盐酸美金刚治疗老年痴呆临床疗效观察[J]. *老年医学与保健*, 2013, 19(3): 180-182, 185.

[18] 欧阳晓春,余小骊,景少巍,等. 盐酸美金刚治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(6): 1528-1530.

(收稿日期:2017-07-26 修回日期:2017-12-04)
(编辑:孙冰)