

盐酸多奈哌齐联合美金刚对血管性认知障碍患者血清相关蛋白酶水平的影响*

卢丽敏

(河北省邯郸市第一医院神经内科,河北 邯郸 056000)

摘要:目的 探讨盐酸多奈哌齐联合美金刚治疗血管性认知障碍的临床疗效,及其对患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平的影响。方法 将120例血管性认知障碍患者随机分为研究组和对照组,各60例。研究组患者给予盐酸多奈哌齐联合美金刚治疗,对照组患者单用盐酸多奈哌齐治疗。结果 治疗后,研究组患者简易智能精神状态评估量表(MMSE)、长谷川痴呆量表(HDS)、痴呆严重程度临床评定量表(CDR)评分及大脑中动脉收缩期血流速率(V_s)明显高于对照组患者($P < 0.05$),日常生活功能量表(ADL)评分、平均血流速率(V_m)、脉动指数(PI)、MMP-9及TIMP-1水平明显低于对照组患者($P < 0.05$);两组患者血、尿常规,肝、肾功能检查均无明显变化,均未出现明显不良反应。结论 盐酸多奈哌齐联合美金刚治疗血管性认知障碍,可明显改善临床症状,降低血清MMP-9及TIMP-1水平,疗效优于单用盐酸多奈哌齐,且不良反应少,值得临床推广。

关键词:盐酸多奈哌齐;美金刚;血管性认知障碍;基质金属蛋白酶-9;组织金属蛋白酶抑制剂-1;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)12-0038-03

Effect of Donepezil Hydrochloride Tablets Combined with Memantine Hydrochloride Tablets on Levels of Serum - Associated Protease in Patients with Vascular Cognitive Impairment

Lu Limin

(Department of Neurology, Handan First Hospital, Handan, Hebei, China 056000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Donepezil Hydrochloride Tablets combined with Memantine Hydrochloride Tablets for treating patients with vascular cognitive impairment and its effect on the levels of serum matrix metalloproteinase 9(MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase 1(TIMP-1). **Methods** Totally 120 patients with vascular cognitive impairment were randomly divided into the study group and the control group, 60 cases in each group. The study group was given Donepezil Hydrochloride Tablets combined with Memantine Hydrochloride Tablets, while the control group was given Donepezil Hydrochloride Tablets. **Results** After treatment, the scores of mini-mental state examination scale(MMSE), Hasegawa's dementia scale(HDS) and clinical dementia rating(CDR) of dementia severity, and the mean velocity(V_s) of cerebral blood flow of middle cerebral artery in the study group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), while the activity of daily living(ADL) score, the mean velocity(V_m) of blood flow, pulsatility index(PI), the levels of MMP-9 and TIMP-1 in the study group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). There was no obvious change in blood, urine routine test, liver and kidney function examination before and after treatment in the two groups, and no obvious adverse reaction was found. **Conclusion** Donepezil Hydrochloride Tablets combined with Memantine Hydrochloride Tablets for treating patients with vascular cognitive impairment can significantly improve the clinical symptoms and reduce the levels of serum MMP-9 and TIMP-1, which has better curative effect alone and fewer adverse reactions than Donepezil Hydrochloride Tablets, it is worthy of clinical promotion.

Key words: Donepezil Hydrochloride Tablets; Memantine Hydrochloride Tablets; vascular cognitive impairment; matrix metalloproteinases 9; tissue inhibitors of metalloproteinases 1; clinical effect

血管性认知障碍是老年人神经系统的常见疾病,是指因脑血管疾病(包括缺血性、出血性、急性和慢性缺血性脑血管疾病)所致智能及认知功能障碍的临床综合征,是发病率仅次于阿尔茨海默病的痴呆类型^[1]。目前尚无特效药物,联合用药是当前治疗的主要趋势。多奈哌齐及美金刚均为治疗血管性认知障碍的临床药物^[2],但两者联用治疗该病的研究报道尚少。基质金属蛋白

酶-9(MMP-9)被激活后能破坏血脑屏障,致使其通透性大大增加甚至开放。组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)是MMP-9的内源性抑制剂,二者与急性脑梗死神经损伤及认知功能障碍的关系已得到确认^[3],若二者的关系失衡将对脑梗死及认知功能障碍患者的病情及预后产生不利影响。本研究中探讨了盐酸多奈哌齐联合美金刚治疗血管性认知障碍的临床疗效,并分析其

*基金项目:河北省邯郸市科学技术研究与发展计划项目[1623208064-9]。

第一作者:卢丽敏(1981-),大学本科,主治医师,研究方向为神经内科学,(电话)0310-8635243(电子信箱)714854805@qq.com。

对患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平的影响,以期为临床治疗血管性认知障碍提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:性别不限;年龄 ≥ 50 岁;病程 > 4 个月;符合美国精神病学学会《精神障碍诊断和统计分类手册·第4版》(DSM-IV)关于血管性认知障碍的诊断标准^[4];Hachinski 缺血量表评分 ≥ 7 分;痴呆程度为轻型至中型,简易智能精神状态评估量表(MMSE)评分为12~24分;有局灶性神经系统症状和体征,如偏瘫、偏盲、感觉障碍、语言障碍等,符合CT或MRI影像学病灶表现。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:存在可能干扰评分过程的其他疾病;感染、中毒、代谢等原因引起的痴呆;严重心、肾功能不全,哮喘,帕金森综合征,消化性溃疡活动期及活动性癫痫;胆碱能药物过敏史;存在意识障碍及精神障碍。

病例选择与分组:选择我院2015年1月至2016年12月收治的血管性认知障碍患者120例,其中男70例,女50例;年龄50~77岁;平均(63.2 \pm 2.6)岁。按照随机数字表法分为研究组与对照组,各60例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=60$)

组别	性别(男/女)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,月)
研究组	36/24	63.1 \pm 2.5	7.5 \pm 0.8
对照组	34/26	63.4 \pm 2.7	7.7 \pm 0.9
χ^2/t 值	0.968	0.733	1.024
P 值	0.347	0.406	0.152

1.2 方法

研究组患者每晚临睡前口服盐酸多奈哌齐片(商品名安理申,卫材<中国>药业有限公司,国药准字H20050978,规格为每片5mg)5mg,治疗4周。另口服盐酸美金刚片(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,国药准字H20130086,规格为每片10mg),其中治疗第1周每日晨服5mg;第2周每次口服5mg,每日2次;第3周每日晨服10mg,下午服5mg;第4周起服推荐的维持剂量(每次10mg,每日2次)。对照组患者

仅每晚临睡前口服上述盐酸多奈哌齐片5mg,治疗4周。两组患者治疗期间均停用其他改善脑功能的药物,禁止使用抗胆碱能药物、抗惊厥药物、抗抑郁药物及抗精神药物。

1.3 观察指标

治疗前后采用简易智能精神状态评估量表(MMSE)、日常生活功能量表(ADL)、长谷川痴呆量表(HDS)、痴呆严重程度临床评定量表(CDR)^[5]评价患者智力及日常生活能力;应用TDS9900Tius TCD仪检测大脑中动脉收缩期血流速率(V_s)、平均血流速率(V_m)及脉动指数(PI)的变化;抽取患者清晨空腹静脉血3mL,离心处理后,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)双抗体夹心法测定血清MMP-9和TIMP-1水平。记录并比较两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

应用SPSS 13.0统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。两组患者治疗前后血、尿常规,肝、肾功能检查均无明显变化,且未出现明显不良反应。

3 讨论

近年来,随着脑血管发病率的升高,血管性认知障

表2 两组患者量表评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=60$)

项目	研究组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MMSE	17.95 \pm 3.32	23.72 \pm 3.44 [#]	17.86 \pm 3.57	21.04 \pm 3.62 [*]
ADL	33.13 \pm 6.75	24.51 \pm 7.42 ^{**}	33.08 \pm 6.06	29.35 \pm 9.05 [*]
HDS	14.16 \pm 2.58	24.09 \pm 2.74 ^{**}	14.08 \pm 3.12	20.22 \pm 2.36 [*]
WMS	60.17 \pm 9.57	71.66 \pm 10.14 ^{**}	59.98 \pm 8.69	65.67 \pm 11.05 [*]

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.01$,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$,^{*} $P < 0.01$ 。表3同。

表3 两组患者MMP-9及TIMP-1水平比较($\bar{X} \pm s$,ng/mL, $n=60$)

指标	研究组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MMP-9	216.73 \pm 7.44	137.08 \pm 5.26 [#]	216.04 \pm 6.95	162.61 \pm 6.08 [*]
TIMP-1	99.56 \pm 4.08	64.26 \pm 3.65 ^{**}	99.17 \pm 5.17	73.52 \pm 4.18 [*]

表4 两组患者TCD检查结果比较($\bar{X} \pm s$, $n=60$)

时间	研究组			对照组		
	V_s (cm/s)	V_m (cm/s)	PI	V_s (cm/s)	V_m (cm/s)	PI
治疗前	98.5 \pm 7.5	68.7 \pm 6.2	0.95 \pm 0.17	98.2 \pm 7.2	68.5 \pm 6.1	0.94 \pm 0.13
治疗后	86.4 \pm 8.5 ^{**}	51.5 \pm 3.7 ^{**}	0.77 \pm 0.14 ^{**}	84.3 \pm 7.3	56.5 \pm 3.7	0.85 \pm 0.08

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^{*} $P < 0.05$ 。

碍的发病率也逐年上升。研究表明,脑卒中后血管性认知障碍的发病率接近 20%^[6],已成为严重的社会问题。临床不同部位脑血管损伤,如皮质或皮质下大血管阻塞引起的多发性脑梗死,皮质下小血管病变所致 Binswanger 病、腔隙性梗死,以及脑组织关键部位(如角回、丘脑)等梗死均可导致认知功能损害和痴呆^[7]。目前治疗血管性认知障碍尚无特效药物。

安理申是 6-氢吡啶衍生的可逆的、相对特异性的胆碱酯酶抑制剂(AchEI),是经美国 FDA 批准的第 2 个 AchEI,可有效选择性抑制中枢神经系统中乙酰胆碱(Ach)的降解,增加神经细胞突触间隙 Ach 的浓度,提高记忆脑区的神经传导功能,增强大脑信息的传递,从而改善认知功能^[8-9]。美金刚为具有中度亲和力、非竞争性的 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA 受体)拮抗药,既可适时增加 NMDA 受体的数量和功能,又能阻止过量的谷氨酸传递,从而达到保护神经元的作用,有助于调节和增强学习记忆能力,还可以保护低氧、缺血的脑组织,改善血管性认知障碍效果较好^[10-12]。

近年来,尝试在使用盐酸多奈哌齐基础上加用具有改善脑内灌注、缺氧及脑功能的药物美金刚来改善患者的认知功能,从而提高治疗血管性认知障碍的总有效率。本研究结果显示,研究组患者的 MMSE 评分、HDS 评分、CDR 评分及 V_s 明显高于对照组($P < 0.05$),ADL 评分及 V_m ,PI 明显低于对照组($P < 0.05$);未出现明显不良反应,提示联合用药效果更好。

急性脑缺血后继发性神经损伤的发生与炎性机制密切相关,并已得到公认,诸如白细胞介素、MMP、肿瘤坏死因子等炎性标志物在脑梗死后神经损伤中均发挥了重要作用,其中 MMP-9 和 TIMP-1 与脑梗死的关系已得到证实^[13]。脑梗死的治疗目标为减少梗死的体积,但目前多侧重于急性期的治疗。研究认为,MMP-9 在脑缺血后水平迅速升高,因其蛋白水解作用,会对严重破坏血脑屏障,还会引发梗死后出血、脑水肿等反应^[14]。MMP-9 能在一定程度上反映神经功能缺损的严重程度,其升高水平与梗死体积相关^[15-16]。本研究中发现,研究组患者血清 MMP-9 及 TIMP-1 水平明显低于对照组患者($P < 0.05$)。

综上所述,盐酸多奈哌齐联合美金刚治疗血管性认知障碍可明显改善临床症状,降低血清 MMP-9 及 TIMP-1 水平,疗效优于单用盐酸多奈哌齐,不良反应少,值得临床推广。

参考文献:

[1] 李春双. 奥拉西坦联合丁苯酞治疗血管性认知障碍 69 例[J]. 中国药业,2015,24(11):90-92.

- [2] 殷耀义. 高压氧联合美金刚、安理申治疗老年血管性痴呆患者血清学指标及内皮功能分析[J]. 海南医学院学报,2016,22(10):999-1002.
- [3] 柳丰慧,张可帅. 血清白介素 6、基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶抑制剂 1、超敏 C 反应蛋白及神经生长因子水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2017,25(1):35-38.
- [4] 徐梦怡,周俊山,刘宇恺,等. 中青年脑梗死患者颈动脉粥样硬化及其血清基质金属蛋白酶-9、组织基质金属蛋白酶抑制剂-1、超敏 C 反应蛋白水平的改变[J]. 临床神经病学杂志,2012,25(2):85-88.
- [5] Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2016,1862(5):915-925.
- [6] Ojo O, Brooke J. Evaluating the Association between Diabetes, Cognitive Decline and Dementia[J]. International Journal of Environmental Research & Public Health,2015,12(7):8281-8294.
- [7] Corriveau RA, Bosetti F, Emr M, et al. The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Framework for Advancing Research Priorities in the Cerebrovascular Biology of Cognitive Decline[J]. Cellular & Molecular Neurobiology,2016,36(2):281-288.
- [8] Morey C E, Cilo M, Berry J, et al. The effect of Aricept in persons with persistent memory disorder following traumatic brain injury: a pilot study[J]. Brain Injury,2003,17(9):809-815.
- [9] 林朋兴,马恒章,石智锋. 安理申结合奥拉西坦治疗脑梗死后认知障碍患者的效果观察[J]. 中国当代医药,2016,23(27):107-109.
- [10] 李莹,杨友华,黄丹,等. 不同剂量美金刚对慢性脑缺血老龄大鼠认知障碍的改善作用及机制[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(18):1546-1550.
- [11] 姚明荣,费玉斌,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.
- [12] 曲艳霞,曾学清,王雪峰,等. 盐酸美金刚联合醒脑开窍针刺法治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J]. 中国伤残医学,2017,25(13):17-18.
- [13] 陶定波,姜秀丽,雷阳,等. 脑梗死急性期血清 MMP-9、TIMP-1 与 TOAST 分型关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2010,24(6):555-557.
- [14] 陈新云. 炎症因子在大鼠脑缺血后 MMP 和 TIMP-1 致脑损伤中的作用[J]. 中山大学学报(医学科学版),2013,34(2):230-234.
- [15] 朱卫香,刘彦敏,韩亚军,等. 缺血性脑卒中患者血清 MMP-9、Hs-CRP 与脑梗死体积及神经功能缺损的关系[J]. 中国免疫学杂志,2012,28(4):341-343.
- [16] 黄颖,苏志强,赵宇,等. 急性脑梗死患者血清白细胞介素-18 和基质金属蛋白酶-9 水平及其临床意义[J]. 中风与神经疾病,2012,29(7):642-645.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-09)