

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.12.026

丁苯酞联合依达拉奉对血管性痴呆患者血清氧化应激因子的影响

张凡¹,唐彦²,窦艳霞¹,马萍¹,纪光³

(1. 河北省廊坊长征医院,河北 廊坊 065000; 2. 河北省保定市第二中心医院,河北 保定 072750;
3. 河北工业大学附属医院,天津 300401)

摘要:目的 探讨丁苯酞联合依达拉奉对血管性痴呆患者血清超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)水平的影响。方法 回顾性分析2015年2月至2016年9月收治的血管性痴呆患者86例,按给药方式的不同分为联合组和单一组,各43例。单一组患者给予常规临床治疗和依达拉奉治疗,联合组患者在单一组患者治疗基础上加用丁苯酞。两组患者均治疗12周。结果 联合组总有效率为88.37%,明显高于单一组的58.13% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者认知能力和生活质量、SOD及MDA水平、血液流变学指标均改善,联合组患者简易智力状态检查量表(MMSE)和日常生活活动力量表(ADL)评分,SOD水平及全血低切、中切、高切黏度改善程度均明显大于单一组患者 ($P < 0.05$),而痴呆程度量表(CDR)评分及MDA水平均明显低于单一组患者 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率无明显差异(9.30%比4.65%, $P > 0.05$)。结论 丁苯酞联合依达拉奉治疗血管性痴呆能提高治疗效果,能更好地改善患者的认知能力和生活质量,降低MDA水平和激活SOD,改善血液流变学,且安全性高,值得临床推广。

关键词:丁苯酞;依达拉奉;血管性痴呆;超氧化物歧化酶;丙二醛;血液流变学

中图分类号:R969.4;R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)12-0083-03

Effect of Butylphthalide Combined with Edaravone on Serum Oxidative Stress Factors in Patients with Vascular Dementia

Zhang Fan¹, Tang Yan², Dou Yanxia¹, Ma Ping¹, Ji Guang³

(1. Langfang Changzheng Hospital, Langfang, Hebei, China 065000; 2. Baoding No. 2 Central Hospital, Baoding, Hebei, China 072750;
3. School Hospital of Hebei University of Technology, Tianjin, China 300401)

Abstract: Objective To investigate the effect of butylphthalide combined with edaravone on the levels of serum superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde(MDA) in patients with vascular dementia(VD). **Methods** Totally 86 patients with VD admitted to our hospital from February 2015 to September 2016 were selected and divided into the combined group and the single group according to the different ways of drug administration,43 cases in each group. The single group was given routine clinical treatment and edaravone, on this basis, the combined group was given butylphthalide. The two groups were treated for 12 weeks. **Results** The total effective rate of the combined group was 88.37%, which was significantly higher than 58.13% of the single group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of mini-mental state examination(MMSE) and activity of daily living(ADL), the levels of SOD and MDA, and the hemorheological indexes were significantly improved, and the scores of MMSE and ADL, level of SOD, and improvement of the low, medium and high shear viscosities of whole blood in the combined group were significantly greater than those in the single group, while the score of clinical dementia rating(CDR) of dementia severity and level of MDA in the combined group were significantly lower than those in the single group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups(9.30% vs. 4.65%, $P > 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with edaravone in the treatment of patients with VD can improve the therapeutic effect, improve the patients' cognitive ability and quality of life, reduce the level of MDA and activate the SOD, improve the hemorheology, and it has high safety, which is worthy of clinical promotion.

Key words: butylphthalide; edaravone; vascular dementia; SOD; MDA; hemorheology

血管性痴呆(vascular dementia, VD)为老年痴呆第二大常见病因。VD患者血清中超氧化物歧化酶(SOD)水平会比正常人低,SOD是机体内天然存在的自由基清除因子,若含量减少而不能有效清除生成的自由基时,则会破坏组织细胞化学结构而形成不可逆的损伤。丙二醛(MDA)水平会比正常人高,是脂质过氧化反应过程中的代谢产物,含量与机体缺血低氧时产生自由基含量呈正相关,因此,体内自由基的水平可通过MDA含量间接反映出来,抑制自由基的生成和尽快清除自由基可

在一定程度上保护VD患者脑部进一步损伤^[1-2]。小血管疾病、白质损伤、神经递质改变、炎症反应等是其主要发病机制,临床较多使用丁苯酞和依达拉奉治疗VD^[3]。丁苯酞具有保护线粒体和抗氧化损伤作用,而依达拉奉保护神经细胞因脂质过氧化反应而受损伤和使缺血神经元的生存能力提高,为强效的羟自由基清除剂^[4]。本研究中观察了丁苯酞联合依达拉奉治疗VD的疗效及对血清中SOD及MDA水平的影响。现报道如下。

第一作者:张凡(1982-),男,大学本科,主治医师,研究方向为神经内科学,(电子信箱)55913631@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:均在美国国家神经病与卒中研究所国际神经科学研究会诊断标准和国内学者对VD诊断的共识下诊断;学历为小学至高中;有明确血管病史,发病3个月后逐渐出现痴呆症状;患者家属均签署知情同意书。

排除标准:过敏体质或对多种药物过敏;伴有其他精神方面疾病或其他严重性疾病。

病例选择与分组:回顾性分析神经内科2015年2月至2016年9月收治的血管性痴呆患者86例,按给药方式的不同,分为联合组和单一组,各43例。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较,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($n=43$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	合并症(例)		
				糖尿病	冠心病	高血压
联合组	29/14	63.45 ± 6.74	11.56 ± 5.85	16	13	14
单一组	31/12	64.33 ± 6.75	12.04 ± 4.99	19	14	10
χ^2/t 值	0.221	0.605	0.409	0.307		
P 值	0.639	0.547	0.684	0.580		

1.2 方法

单一组:给予降压、营养脑细胞、降糖、脱水、调脂、活血化瘀等基础治疗,并根据病情积极给予对症治疗;0.9%氯化钠注射液100 mL + 依达拉奉注射液(吉林省博大制药股份有限公司,国药准字H20051992,规格为每支20 mL:30 mg)30 mg 静脉滴注,30 min内滴完,2次/日。

联合组:在单一组患者治疗基础上加服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20050299,规格为每粒100 mg),200 mg/次,3次/日。

表4 两组患者MMSE,CDR,ADL评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=43$)

组别	MMSE		CDR		ADL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	18.32 ± 3.65	23.14 ± 4.12	1.81 ± 0.32	0.79 ± 0.41	48.52 ± 8.21	69.36 ± 5.32
单一组	18.29 ± 3.48	20.11 ± 3.52	1.89 ± 0.39	1.52 ± 0.49	47.86 ± 8.33	56.33 ± 6.41
t 值	0.039	3.667	1.040	7.492	0.370	10.257
P 值	0.969	0.001	0.301	0.000	0.712	0.000

表5 两组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$,mPa·s, $n=43$)

组别	全血低切黏度		全血中切黏度		全血高切黏度	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	12.52 ± 0.85	9.24 ± 0.81	8.45 ± 0.63	6.25 ± 0.53	6.58 ± 0.38	4.49 ± 0.32
单一组	12.20 ± 0.82	11.05 ± 0.78	8.33 ± 0.58	7.88 ± 0.54	6.67 ± 0.35	5.77 ± 0.30
t 值	1.777	10.555	0.919	14.126	1.142	19.136
P 值	0.079	0.000	0.361	0.000	0.257	0.000

两组患者均治疗12周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

采用简易智力状态检查量表(MMSE)、日常生活活动能力量表(ADL)及痴呆程度量表(CDR)评价患者认知能力和生活能力,分数越高,代表情况越好;治疗前1d和治疗结束后1d分别抽取静脉血2 mL,采用酶联免疫吸附双抗夹心法测定SOD及MDA水平^[5],严格按试剂盒说明书操作;采用锥/板式测量方法测定血液流变学指标。参照文献[6]判定疗效。显效为ADL升高>12分,MMSE和CDR增加>5分;有效为ADL升高>8分,MMSE和CDR增加<5分;无效为ADL升高<8分,MMSE和CDR未增加。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以均数 ± 标准差表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,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5。联合组出现丙氨酸氨基转移酶

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=43$]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组	14(32.56)	24(55.81)	5(11.63)	38(88.37)*
单一组	10(23.26)	15(34.88)	18(41.86)	25(58.13)

注:与单一组比较, $\chi^2 = 10.030$,* $P = 0.002 < 0.05$ 。

表3 两组患者血清SOD及MDA水平变化比较($\bar{X} \pm s$, $n=43$)

组别	SOD(U/L)		MDA(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	87.95 ± 14.52	107.21 ± 2.64*	8.33 ± 2.41	5.32 ± 1.65*
单一组	88.21 ± 13.96	91.20 ± 2.27	8.62 ± 2.87	7.25 ± 1.75
t 值	0.085	30.153	0.507	5.262
P 值	0.932	0.000	0.613	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)轻度升高3例,轻度皮肤瘙痒1例;单一组出现ALT,AST轻度升高2例。联合组与单一组不良反应发生率无明显差异(9.30%比4.65%, $P > 0.05$)。

3 讨论

认知功能缺损、记忆力减退、执行能力降低及注意力下降等是VD的主要临床表现,严重影响患者的日常及社会生活^[7]。本研究结果显示,两组患者治疗后认知能力和生活质量较治疗前均有改善,联合组患者MMSE和ADL评分均高于单一组,而CDR评分低于单一组,显示依达拉奉和丁苯酞均能使缺血区脑血流量增加,改善微循环,促进神经元细胞恢复,从而改善患者认知能力和生活质量,两者联用效果更佳。

有2种原因导致脑组织血流量下降,其中一种是脑动脉闭塞或狭窄而降低脑组织灌流量,另一种是脑组织功能兴奋性降低而降低脑代谢和脑血流量^[8]。大量毒性氧自由基因脑代谢降低而迅速产生,并快速使脑内自由基清除酶耗竭,从而破坏细胞膜的结构和功能。目前公认,MDA是衡量机体自由基代谢的敏感指标,通过MDA的生成量能判断氧自由基生成与否和脂质过氧化程度。细胞内主要的抗氧化酶是SOD,能尽快清除体内的自由基^[9]。脑部缺血缺氧时,MDA水平升高,SOD活性下降。检测发现,VD患者血清MDA含量明显升高,SOD活性降低,说明VD患者脑组织内大量生成氧自由基和大量消耗抗氧化酶。现临床治疗脑血管病广泛使用自由基清除剂保护神经细胞。丁苯酞能抑制自由基的形成,保护缺血性神经元再受损伤,还能使脑皮质和神经细胞线粒体总SOD的活性提高^[10]。而依达拉奉能以依达拉奉阴离子的形态存在体内与脑缺血-再灌注时缺血灶内产生的羟自由基等发生反应,在清除体内自由基的同时安全性也高,能使AD患者血清中MDA含量降低,提高SOD活性和改善患者神经缺损功能和日常生活能力^[11],另外,其有较强的抗氧化损伤能力,能使脑细胞无氧酵解产生的乳酸水平降低,能显著抑制细胞的脂质过氧化反应,从而对治疗AD起到积极作用。本研究结果显示,两组患者治疗后血清中SOD和MDA含量较治疗前均有所改善,而联合组SOD含量明显高于单一组,MDA含量明显低于单一组,与上述描述相吻合。引发VD的主要病因是缺血性脑血管病,高脂血症和血液流变学异常是VD患者常存在的,故治疗VD时主要措施之一是降低血液黏稠度及调节脂代谢紊乱。本研究结果显示,两组患者治疗后流变学指标较治疗前均有所改善,而联合组全血低切、中切、高切黏度改善程度均明显高于单一组,显示依达拉奉在清除体内自由基而使神经缺损功能和生命能力提高的同时,还能改善患者血液黏稠度,而联合丁苯酞疗效更佳,因为丁苯酞能通过调节脂代

谢,使得血液流变学改善、血管软化、痉挛缓解、血液流速增快、脑血流量增加,从而促进恢复缺血缺氧神经细胞功能^[12-13]。与本研究结果一致。

综上所述,丁苯酞联合依达拉奉治疗血管性痴呆,疗效更显著,既能改善患者的认知功能和生活质量,还可改善患者的血液黏稠度,以及提高血清中自由基清除率和抗氧化酶的活性,值得临床进一步研究。

参考文献:

- [1] 唐红梅,白雪,张德稠,等. 祛风通窍方对血管性痴呆大鼠行为学及海马线粒体SOD、MDA变化的影响[J]. 四川中医, 2014, 32(5): 54-57.
- [2] 张晓雅,张英强. 脑力苏方对血管性痴呆小鼠脑组织SOD和MDA含量的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2011, 34(1): 52-54.
- [3] 陈鑫,姜童子. 丁苯酞治疗血管性痴呆患者的疗效及其血清超氧化物歧化酶活性和丙二醛含量的影响[J]. 中国健康医学, 2016, 28(13): 16-17.
- [4] 赵晴,杜建时,刘松岩,等. 依达拉奉对血管性痴呆大鼠海马组织SOD、MDA的影响[J]. 现代预防医学, 2008, 35(10): 1950-1952.
- [5] 邵小鹏,桂树华,胡玲玲. 丁苯酞治疗老年血管性痴呆的临床疗效及对精神心理量表的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22): 5601-5602.
- [6] 单汉民,徐文丽,吴鹤芬,等. 地佐辛复合麻醉对结肠癌腹腔镜手术术后患者IL-6、MDA及SOD水平影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 102-104.
- [7] 王勤勇,张芷宁,王泽林,等. 丁苯酞对老年血管性痴呆患者认知功能的影响及作用机制[J]. 中国药业, 2014, 23(21): 20-21.
- [8] Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies[J]. J Psychiatry, 2013, 202(5): 329-335.
- [9] Sachdev P, Kalaria R, Brien JO, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2014, 28(3): 206-218.
- [10] Gu YH, Zhao Z. Significance of the changes occurring in the levels of interleukins, SOD and MDA in rat pulmonary tissue following exposure to different altitudes and exposure times[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(3): 915-920.
- [11] 李娇红,程锦楠,李小刚. 依达拉奉预处理对大鼠脑干缺血再灌注损伤后MDA、SOD的影响[J]. 泸州医学院学报, 2016, 39(2): 128-132.
- [12] 石滴坚,余野. 依达拉奉对高血压脑出血患者微创碎吸术后血肿引流物中超氧化物歧化酶和丙二醛的影响[J]. 中国药业, 2015, 24(11): 47-49.
- [13] 陈庆友,张艳蕉,赵宇,等. 复方丹参注射液联合丁苯酞注射液治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(2): 109-111.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-09)