

中图分类号: R969.4; R971 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)09-0087-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.020



艾地苯醌联合奥拉西坦治疗血管性痴呆临床观察*

刘亚林, 孟文娟, 郭医杰, 孔咏梅[△], 张文涛

(河北省邢台市第三医院, 河北 邢台 054000)

摘要:目的 探讨艾地苯醌联合奥拉西坦治疗血管性痴呆(VD)的临床疗效,以及对患者炎症因子及凋亡因子水平的影响。方法 选取医院2018年1月至2020年5月收治的VD患者106例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各53例。两组患者均予奥拉西坦治疗,研究组加用艾地苯醌,均连续治疗3个月。结果 研究组治疗总有效率为94.34%,显著高于对照组的77.36%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的简易精神状态检查(MMSE)量表评分均显著升高($P < 0.05$),日常生活能力评定(ADL)量表和临床痴呆评定(CDR)量表评分均显著降低($P < 0.05$),且研究组变化均更显著($P < 0.05$);两组患者的血清炎症因子(肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素6、C反应蛋白)水平均显著降低($P < 0.05$),且研究组显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者的血清同型半胱氨酸(Hcy)、D-二聚体水平均显著降低,且研究组显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者的血清凋亡因子血红素加氧酶1水平均显著升高($P < 0.05$),可溶性凋亡相关因子和可溶性凋亡相关因子配体水平均显著降低($P < 0.05$),且研究组变化均更显著($P < 0.05$)。研究组和对照组患者治疗期间不良反应发生率相当(5.66%比13.21%, $P > 0.05$)。结论 艾地苯醌联合奥拉西坦治疗VD的临床疗效良好,可改善患者的精神状态,提高认知功能及日常生活能力,降低痴呆程度,调节炎症因子和凋亡因子水平,且安全性良好。

关键词:艾地苯醌;奥拉西坦;血管性痴呆;炎症因子;凋亡因子;临床疗效

Clinical Observation of Idebenone Combined with Oxiracetam in the Treatment of Patients with Vascular Dementia

LIU Yalin, MENG Wenjuan, GUO Yijie, KONG Yongmei, ZHANG Wentao

(Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei, China 054000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of idebenone combined with oxiracetam in the treatment of patients with

*基金项目:河北省邢台市重点研发计划自筹项目[2021ZC 098]。

第一作者:刘亚林,男,大学本科,主治医师,研究方向为神经内科学,(电子信箱)liuyllx24941@163.com。

[△]通信作者:孔咏梅,女,硕士,副主任医师,研究方向为脑血管病的诊治,(电子信箱)kkk15632932670@163.com。

滴眼液中所用抑菌剂种类及添加量进行筛选和评估。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:7-8.
- [2] 尚悦,韩鹏,许华玉. 关于眼用制剂中添加抑菌剂的思考[J]. 中国药品标准,2014,15(1):12-15.
- [3] 张艳,杨颖. 高效液相色谱法测定诺氟沙星滴眼液中羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯含量[J]. 中国药业,2017,26(21):20-22.
- [4] 高敏,杨明芳,黄婷. 色甘酸钠滴眼液中对羟基苯甲酸乙酯最低有效抑菌浓度考察[J]. 药物分析杂志,2014,34(8):1402-1406.
- [5] 陈春晓,吴宏伟,李玲玲. 依诺沙星滴眼液抑菌剂考察[J]. 中国现代应用药学,2018,35(9):1280-1283.
- [6] 张新妹,胡昌勤,姜彩辉,等. 滴眼剂中防腐剂的合理应用[J]. 广东药学院学报,2003,19(3):268-269.
- [7] 戴丽娜,毛睿,陈泳君. 高效液相色谱法测定消旋山莨菪碱滴眼液中抑菌剂含量[J]. 中国药业,2018,27(23):31-34.
- [8] 陈再洁,陈艳芝,吴小梅,等. 高效液相色谱法同时测定复方硫酸新霉素滴眼液中7种抑菌剂[J]. 中国药业,2022,31(7):82-85.
- [9] 牟建平,滕宝霞,贺晓文,等. 色甘酸钠滴眼液中抑菌剂抑菌效力的评价[J]. 中国医药工业杂志,2021,52(10):1361-1365.
- [10] 杨晓莉,贺晓莹,绳金房,等. 中国药典2015年版抑菌效力检查法解读[J]. 中国药师,2016,19(9):1740-1742.
- [11] 冯文,刘峰,谢华. 高效液相色谱法测定利巴韦林滴眼液中有关物质的含量[J]. 中南药学,2021,19(9):1919-1924.
- [12] 李立理,徐可,张菁,等. HPLC法测定利巴韦林滴眼液中抑菌剂的含量[J]. 中国药品标准,2020,21(5):424-428.
- [13] 潘雯,陈伟盛. 硫酸软骨素滴眼液抑菌效力的研究[J]. 药物分析杂志,2020,40(9):1709-1714.
- [14] 钱凌,王银环,李小玲,等. 盐酸卡替洛尔滴眼液中抑菌剂最适浓度考察及抑菌效力评价[J]. 中国现代应用药学,2020,37(16):1977-1981.
- [15] 高翔,余凡,马鹏飞,等. 小儿止咳糖浆苯甲酸钠处方添加量及抑菌效力评估[J]. 中国药业,2021,30(16):71-74.
- [16] U. S. Food and Drug Administration. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products[A/OL]. (2023-01-01)[2023-01-05]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>.

(收稿日期:2022-07-05;修回日期:2023-01-20)

vascular dementia (VD), and its effect on the inflammation factors and apoptosis factors of patients. **Methods** A total of 106 patients admitted to the hospital from January 2018 to May 2020 were selected and divided into the control group and the study group by the random number table method, with 53 cases in each group. The patients in the two groups were treated with oxiracetam, on this basis, the patients in the study group were treated with idebenone. Both groups were treated for three months. **Results** The total effective rate in the study group was 94.34%, which was significantly higher than 77.36% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Minimum Mental State Examination (MMSE) scores in the two groups were significantly higher ($P < 0.05$), while the scores of Activity of Daily Living (ADL) and Clinical Dementia Rating Scale (CDR) in the two groups were significantly lower ($P < 0.05$), and the change in the study group was more significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum inflammatory factors [tumor necrosis factor - α (TNF - α), interleukin - 6 (IL - 6), and C - reactive protein (CRP)] in the two groups were significantly lower ($P < 0.05$), and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of serum homocysteine (Hcy) and D - dimer (D - D) in the two group were significantly lower, and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the level of serum apoptosis factor heme oxygenase - 1 (HO - 1) in the two groups was significantly higher ($P < 0.05$), while the levels of soluble apoptosis - related factor (sFAS) and soluble - apoptosis - related factor ligand (sFASL) in the two groups were significantly lower ($P < 0.05$), and the change in the study group was more significant ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse drug reactions in the study group was comparable to that in the control group (5.66% vs. 13.21%, $P > 0.05$). **Conclusion** Idebenone combined with oxiracetam is effective and safe in the treatment of patients with VD, which can improve the patients' mental state, cognitive function and ADL, reduce the degree of dementia, and regulate the levels of inflammatory factors and apoptosis factors.

Key words: idebenone; oxiracetam; vascular dementia; inflammatory factors; apoptosis factors; clinical efficacy

血管性痴呆(VD)是一种多发于老年群体的记忆、认知功能障碍综合征,因脑部缺血、缺氧、脑血管病变所致^[1-2]。我国发病率为1.1%~3.0%,且在不断升高,严重危害患者的身心健康^[3]。临床研究表明,VD是唯一可预防与治疗的痴呆性疾病,早期、及时、有效治疗可较好地控制病情进展^[4]。奥拉西坦为新型脑代谢改善药物,可促进神经功能恢复,提高记忆与学习能力^[5],对VD有一定疗效,但单用疗效欠佳^[6]。艾地苯醌为新型脑保护剂,可改善脑缺血、中枢神经系统损伤及痴呆症状^[7-8]。基于此,本研究中探讨了艾地苯醌联合奥拉西坦治疗VD的临床疗效,以及对患者认知功能、日常生活能力、血清炎性因子和凋亡因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合VD诊断标准^[9];临床资料完整;入组前1个月内未接受治疗;营养状况良好,电解质处于稳定状态。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为2017-5),患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:既往有抑郁症、精神分裂症;先天认知功能障碍;伴严重肢体障碍、感觉障碍及意识障碍;因脑外伤、帕金森病、阿尔茨海默病等致痴呆或认知障碍;既往有酒精、药物依赖史;对本研究中所用药物存在禁忌证或过敏;合并免疫系统疾病、肿瘤、感染性疾病;发生感染。

病例选择与分组:选取我院2018年1月至2020年5月收治的VD患者106例,按随机数字表法分为对照组和

研究组,各53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($n = 53$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 53$)

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(%)]			
				高血压	冠心病	糖尿病	高脂血症
研究组	20/33	65 ± 8	6 ± 1	16(30.19)	13(24.53)	14(26.42)	10(18.87)
对照组	22/31	66 ± 7	6 ± 2	14(26.42)	15(28.30)	12(22.64)	12(22.64)
χ^2/t 值	0.158	0.685	0.000	0.612			
P 值	0.691	0.495	1.000	0.894			

1.2 方法

所有患者均接受常规基础治疗,包括血压、血糖控制,抗血小板聚集,调脂,稳定斑块,改善循环等。对照组患者在此基础上给予奥拉西坦胶囊(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20031033,规格为每粒0.4g)口服治疗,每次0.8g,每天3次。研究组患者在对照组基础上加用艾地苯醌片(深圳海王药业有限公司,国药准字H10970363,规格为每片30mg)口服治疗,每次30mg,每天3次。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

认知能力、日常生活能力、痴呆程度:采用简易精神状态检查(MMSE)量表^[10]、日常生活能力评定(ADL)量表^[11]和临床痴呆评定(CDR)量表^[12]评估两组患者治疗前1d、治疗3个月后的认知功能、日常生活能力和痴呆程度。其中,MMSE量表包括视空间能力、计算力、注意力、记忆力、定向力及语言能力6个维度,总分30分,评

分越高,精神状态越好;ADL量表包括2个维度、14个计分条目,采用1~4分计分法,分值范围14~56分,评分越高,认知能力和日常生活能力越差;CDR量表包括记忆、定向力、判断与解决问题、家庭生活与个人爱好、社会事务5个维度,总分0~5分,评分越高,痴呆越严重。

血清学指标:分别于治疗前、治疗后采集患者的空腹静脉血各3 mL,置离心管中,离心(转速为3 000 r/min)10 min,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测血清中炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)],D-二聚体(D-D),同型半胱氨酸(Hcy)及凋亡因子[血红素加氧酶1(HO-1)、可溶性凋亡相关因子(sFAS)、可溶性凋亡相关因子配体(sFASL)]的水平。试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供,所有操作均严格按说明书进行。

疗效判定:显效,MMSE量表评分升高40%及以上;有效,MMSE量表评分升高21%~39%;无效,MMSE量表评分升高不超过20%。总有效=显效+有效。

安全性:记录两组患者治疗期间失眠、食欲不振、头晕恶心等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.00统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)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7。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 53$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 53$]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组	27(50.94)	23(43.40)	3(5.66)	50(94.34)
对照组	15(28.30)	26(49.06)	12(22.64)	41(77.36)
χ^2 值				6.290
P 值				0.012

表3 两组患者认知能力、日常生活能力、痴呆程度比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 53$)

Tab. 3 Comparison of cognitive ability, ADL, and dementia degree between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 53$)

组别	MMSE量表评分		ADL量表评分		CDR量表评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	16.34 \pm 1.81	21.43 \pm 2.33*	36.23 \pm 4.02	24.15 \pm 2.45*	2.35 \pm 0.30	1.06 \pm 0.15*
对照组	16.72 \pm 1.86	19.71 \pm 2.17*	35.98 \pm 3.88	26.18 \pm 2.82*	2.28 \pm 0.32	1.32 \pm 0.16*
t 值	1.066	3.933	0.326	3.956	1.162	8.631
P 值	0.289	0.000	0.745	0.000	0.248	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4至表6同。

Note: Compared with those before the treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 6).

表4 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

Tab. 4 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	TNF- α (ng/L)		CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	171.34 \pm 18.81	112.65 \pm 13.19*	7.83 \pm 0.82	3.47 \pm 0.40*	37.15 \pm 4.03	16.76 \pm 1.85*
对照组	172.02 \pm 19.06	121.79 \pm 13.06*	7.78 \pm 0.84	4.08 \pm 0.46*	36.98 \pm 3.92	18.01 \pm 2.04*
t 值	0.185	3.585	0.310	7.285	0.220	3.304
P 值	0.854	0.001	0.757	0.000	0.826	0.001

表5 两组患者血清Hcy和D-D水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

Tab. 5 Comparison of serum Hcy and D-D levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	Hcy(μ mol/L)		D-D(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	23.95 \pm 2.62	18.69 \pm 2.08*	1.85 \pm 0.23	1.36 \pm 0.15*
对照组	24.03 \pm 2.56	20.13 \pm 2.15*	1.90 \pm 0.21	1.61 \pm 0.19*
t 值	0.159	3.504	1.169	7.518
P 值	0.874	0.001	0.245	0.000

表6 两组患者血清凋亡因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

Tab. 6 Comparison of serum apoptosis factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	HO-1(ng/L)		sFAS(pg/mL)		sFASL(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	486.34 \pm 50.16	604.65 \pm 62.39*	221.83 \pm 24.12	156.47 \pm 16.40*	146.85 \pm 15.23	108.25 \pm 11.65*
对照组	492.02 \pm 50.26	545.79 \pm 55.49*	222.08 \pm 23.97	164.08 \pm 17.76*	147.10 \pm 15.19	114.67 \pm 12.18*
t 值	0.582	5.132	0.054	2.292	0.085	2.773
P 值	0.562	0.000	0.957	0.024	0.933	0.007

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 53$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n = 53$]

组别	失眠	头晕恶心	食欲不振	合计
研究组	1(1.89)	1(1.89)	1(1.89)	3(5.66)
对照组	2(3.77)	3(5.66)	2(3.77)	7(13.21)
χ^2 值				1.767
P 值				0.184

3 讨论

VD是由急性、慢性脑血管发生病变而造成的脑局部灌注不足,主要表现为记忆力、认知能力衰退等,及早进行有效治疗可控制VD进展及改善预后^[13]。奥拉西坦为临床常用痴呆治疗药物,但单用疗效欠佳。艾地苯醌为抗氧化剂和脑保护剂,可阻止自由基产生,激活线粒体电子传递系统,促进三磷酸腺苷生成,从而激活中枢神经系统功能。本研究结果显示,研究组患者总有效率显著高于对照组,表明艾地苯醌可提高VD的临床疗效。

本研究结果显示,治疗3个月后,研究组患者的MMSE量表评分均显著高于对照组,ADL量表和CDR量表评分均显著低于对照组,表明艾地苯醌联合奥拉西坦治疗VD效果更好,可促进患者精神状态的恢复,提升日常生活能力,减轻痴呆症状,这与胡晓颖等^[14]的研究结果一致。这可能是由于艾地苯醌可升高胆碱水平,减轻氧化应激反应,具有较强的抗氧化、脂质过氧化抑制作用,还可改善脑代谢,激活脑线粒体呼吸活性。

当机体发生VD时,脑组织释放大量的炎性物质,加速神经细胞凋亡,导致智力减退,最终影响患者的精神状态。当机体出现炎症且不断加重时,炎性因子大量释放入血,在血清中异常表达^[15]。Hcy可直接损害脑血管内皮细胞功能,是心脑血管疾病的独立危险因素。D-D水平高表达表示纤溶活性增加,可显著升高VD发病率^[16]。本研究结果显示,治疗3个月后,两组患者的TNF- α ,CRP,IL-6,Hcy,D-D水平均显著降低,且研究组均显著低于对照组,表明艾地苯醌联合奥拉西坦治疗VD,可能通过修复受损的神经细胞而减轻炎症反应。这可能是由于艾地苯醌可有效抑制Hcy氧化损伤脑组织过程,促进局部血液循环;口服可迅速被机体吸收,清除脑组织自由基,且其抗氧化活性较强,可改善VD患者脑能量代谢,促进恢复,从而减轻炎症反应。

HO-1是一种重要的抗氧化酶,有助于减轻氧化应激损伤及炎性损伤^[17]。FAS系统与机体细胞凋亡调控密切相关,sFAS和sFASL水平可反映神经细胞凋亡状态及VD患者神经功能缺损状况^[18]。本研究结果显示,治疗3个月后,两组患者的HO-1水平均显著升高,sFAS和sFASL水平均显著降低,且研究组变化均更显著,表明艾地苯醌联合奥拉西坦可有效改善VD患者的凋亡因子水平。这可能是由于艾地苯醌联合奥拉西坦可通过促进HO-1表达而影响血管损伤及氧化损伤进程,保护神经,恢复患者的认知功能。两组患者不良反应发生率相当,表明艾地苯醌安全性良好。

综上所述,艾地苯醌联合奥拉西坦治疗VD的临床疗效良好,可改善患者的精神状态,提高认知能力及日常生活能力,降低痴呆程度,调节炎性因子和凋亡因子水平,且安全性良好。但本研究存在局限性,纳入样本量较小,对患者炎症状态、凋亡因子表达水平的影响机制尚需进一步验证。

参考文献

[1] ZHANG JR, WU YE, HUANG YF, et al. Effect of the Mendelsohn maneuver and swallowing training in patients with se-

nile vascular dementia complicated with dysphagia[J]. Journal of International Medical Research, 2021, 49(5): 1-11.

- [2] TIAN DF, GAO QF, LIN J, et al. Uncovering the mechanism of the Shenzhi Jiannao formula against vascular dementia using a combined network pharmacology approach and molecular biology[J]. Phytomedicine, 2021, 90(5): 153637.
- [3] 陈昭, 吴林, 蓝雪琳, 等. 血管性痴呆发病机制中西医结合研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 40-44.
- [4] 张会芹, 李浩, 韦云. 血管性痴呆神经功能缺损预测因子的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(16): 2612-2614.
- [5] 徐雪怡, 黎顺成, 杨进, 等. 九味益脑颗粒联合奥拉西坦治疗血管性痴呆临床观察及对血清脑红蛋白的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(5): 65-67.
- [6] 谢颂扬. 奥拉西坦胶囊和脑肽胶囊治疗老年血管性痴呆的疗效比较[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1693-1696.
- [7] 许玉红. 养血清脑颗粒联合艾地苯醌治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(10): 2019-2022.
- [8] 张云云, 李欣欣, 王滨. 艾地苯醌联合多奈哌齐治疗高龄轻中度血管性痴呆的疗效及机制研究[J]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(4): 205-208.
- [9] 吴江, 贾建平. 神经病学(第3版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 213-215.
- [10] FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. Journal of Psychiatric Research, 1975, 12(3): 189-198.
- [11] LAWTON MP, BRODY EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living[J]. Gerontologist, 1969, 9(3 Part 1): 179-186.
- [12] 中国老年医学学会认知障碍分会. 临床痴呆评定量表简体中文版[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(4): 367-371.
- [13] 郭爱武, 刘景旭. 银杏二萜制剂联合丁苯酞治疗血管性痴呆疗效观察[J]. 中国药业, 2021, 30(Z1): 60-61.
- [14] 胡晓颖, 王瑞萍. 艾地苯醌对老年血管性痴呆病人胆碱能系统和记忆功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3253-3255.
- [15] 陈本伟, 李艳. 血管性痴呆患者血浆凝血及炎性因子变化的临床意义[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 974-975.
- [16] 张洪柱, 陈宁, 舒松, 等. 血管性痴呆患者血清中同型半胱氨酸, 超敏C-反应蛋白, D-二聚体水平与病情程度的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(13): 1570-1572.
- [17] 房婷博, 阙敏宸, 郭立静, 等. 灯盏花素对血管性痴呆大鼠海马CA1区病理改变及Nrf2/HO-1通路的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(16): 2751-2756.
- [18] 张晓红, 祖明立, 杜双霞, 等. 血管性痴呆患者血清sFas, sFasL水平与病情程度相关性及对预后的预测价值[J]. 山东医药, 2022, 62(2): 56-59.

(收稿日期: 2022-08-18; 修回日期: 2022-12-20)