

利舒康胶囊治疗非痴呆性血管性认知功能障碍的效果

李志军, 邹为, 唐娜, 杨渊

(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科, 武汉 430030)

【摘要】 目的 观察利舒康胶囊治疗非痴呆性血管性认知功能障碍(VCIND)的临床疗效。**方法** 通过简易智能精神状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)选取 126 例 VCIND 患者为观察对象,随机数字表法平均分为利舒康组和对照组。比较治疗前后 MMSE、MoCA 评分总分和认知功能亚项以及血清超氧化物歧化酶(SOD)水平等变化。**结果** 治疗前,两组 VCIND 患者血清 SOD 值较正常值明显减低($P < 0.01$),但两组间血清 SOD 值、MMSE 和 MoCA 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组血清 SOD 值、MMSE 及 MoCA 评分较治疗前均显著升高($P < 0.05$);与对照组相比,利舒康组改善更为显著($P < 0.05$)。对 MoCA 各认知功能亚项评分分析显示:与对照组相比,利舒康胶囊治疗组在提高 VCIND 患者视空间与执行力、注意力、延迟回忆以及抽象能力方面评分更明显($P < 0.01$)。**结论** 利舒康胶囊具有抗氧化作用,能够改善 VCIND 患者认知功能。

【关键词】 脑血管障碍;认知障碍;超氧化物歧化酶;中成药

中图分类号:R743 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.02.013

Effects of capsule LI SHU KANG on the patients with not dementia vascular cognitive impairment Li Zhijun, Zou Wei, Tang Na, Yang Yuan (Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430010, China)

Corresponding author: Yang Yuan, Email: yuanyang70@Hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of capsule LI SHU KANG on the patients with not dementia vascular cognitive impairment (VCIND). **Methods** One hundred and twenty-six patients of VCIND were randomly divided into control group and capsule LI SHU KANG group. The recognition of each group was assessed by the mini-mental state examination scale (MMSE) and Montreal cognitive assessment scale (MoCA) on the first day and 3 months later, as well as the super oxide dismutase (SOD) were measured in each group. **Results** The SOD were obviously decreased in both groups compared to normal control ($P < 0.01$). However, there were no significant differences between two groups before treatment in SOD, MMSE and MoCA scale ($P > 0.05$). Serum SOD, MMSE and MoCA scale after treatment in both groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, the improvement of SOD, MMSE and MoCA scale of patients in capsule LI SHU KANG group were more obvious ($P < 0.05$). The sub-domains of MoCA scale in the aspects of visuospatial abilities, executive functions, attention, short-term memory recall task and abstract were more obvious ($P < 0.01$). **Conclusions** The capsule LI SHU KANG is effective to improve the recognition impairment of VCIND by antioxidant.

【Key words】 Cerebrovascular disorders; Cognition disorders; Superoxide dismutase; Chinese patent drugs

非痴呆性血管性认知功能障碍(VCIND)是与脑血管病危险因素相关的一种轻度认知功能障碍,患者基本日常生活能力没有影响,复杂的工具性日常生活能力可轻微受损,但未达到痴呆诊断标

准^[1]。研究发现^[2],65 岁以上老年人群中 VCIND 患病率约 5%,5 年随访发现约 46% 患者在 5 年内进展为痴呆。因此,对 VCIND 的早期干预对延缓血管性痴呆的发生发展非常重要。

1 资料与方法

1.1 入选标准 收集 2014 年 1 月至 2016 年 3 月就诊于华中科技大学附属同济医院神经内科的具有脑血管病危险因素的认知功能障碍患者。按照“中国血管性认知障碍诊疗指导规范”^[1]和“2014 年中国老年人认知障碍诊治流程专家建议”^[3]标准进行

基金项目:教育部留学回国人员科研启动基金(教外司留[2014]1685 号);华中科技大学院系自主创新研究基金资助(2016YXMS109)

作者简介:李志军,副主任医师,Email:silled@126.com

通信作者:杨渊,主任医师,Email:yuanyang70@Hotmail.com

诊断,并通过简易智力状态量表(MMSE)筛查出符合 VCIND 诊断的患者 126 例。收集所有研究对象年龄、性别、病程、文化程度,合并脑血管病危险因素数目(如吸烟史、饮酒史、肥胖、高血压病、糖尿病、高脂血症、短暂性脑缺血发作(TIA)、颈动脉粥样硬化、高同型半胱氨酸血症、抗心磷脂抗体综合征等)。所有患者行颅脑 CT 或 MRI 检查,并且影像学符合以下要求^[1]:(1)关键部位无明显血管病灶;(2)非关键部位>1 cm 的血管病灶<3 个。排除标准:抑郁、构音障碍、影响情感表达;严重心、肝、肾等脏器器质性损害者;显性脑血管病合并认知功能障碍;排除其他原因所致的认知功能障碍。126 例 VCIND 患者随机数字表法平均分为利舒康胶囊治疗组和对照组,两组年龄、性别等一般资料具有可比性。

1.2 量表评估 患者在就诊后均行 MMSE 测定排除痴呆。MMSE 总分 30 分,其中文盲<17 分,小学<20 分,中学以上<24 分为痴呆。蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分进行认知功能亚型评估,总分 30 分。日常生活能力量表(ADL)评估患者日常和社会功能。所有患者均行汉密尔顿抑郁量表(HAMD)排除抑郁。

1.3 治疗方法 两组均给予降压、降血糖以及抗凝药物、调脂等卒中二级预防治疗。对照组在此基础上口服尼莫地平(德国拜尔公司生产)每次 30 mg,每天 3 次;利舒康胶囊治疗组在对照组治疗上加用利舒康胶囊(青海益欣药业生产)每次 2 粒,每天 3 次,共治疗 3 个月。

1.4 血清超氧化物歧化酶(SOD)检测 两组患者在入组第 2 天和治疗 3 月后清晨采集空腹静脉血 3 mL,离心分离血清后采用黄嘌呤氧化酶法进行 SOD

含量测定,具体操作过程严格按照检测试剂盒说明书进行。正常值对照为同期我院体检中心年龄、性别匹配体检人群 50 例检测的平均值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行统计学处理,服从正态分布的计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 对照组和利舒康组各 63 例。两组 VCIND 患者平均发病年龄>65 岁,约 87.3% 患者合并有 2 个以上脑血管病危险因素。两组在年龄、性别、平均病程方面均差异无统计学意义($P>0.05$);平均受教育年限分别为利舒康组(7.93 ± 1.90)年,对照组(7.57 ± 2.42)年($P=0.355$),资料具有可比性(表 1)。脑血管病危险因素包括吸烟史、饮酒史、肥胖、高血压病、糖尿病、高脂血症、颈动脉粥样硬化、TIA、高同型半胱氨酸血症、抗心磷脂抗体综合征等。结果显示,利舒康组和对照组平均危险因素个数分别为(3.19 ± 0.69)个和(2.97 ± 1.04)个($P=0.164$)。比较利舒康组和对照组 ADL 评分、HAMD 评分,均差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

2.2 治疗前后 MMSE 和 MoCA 评分变化 见表 2。进一步比较 MoCA 量表各认知功能亚项评分显示:与对照组比较,利舒康组在改善 VCIND 患者视空间与执行力、注意力、延迟回忆以及抽象能力方面更显著($P<0.01$)。见表 3。

2.3 治疗前后血清 SOD 浓度变化 治疗前,两组 VCIND 患者血清 SOD 值较正常值明显减低($P<0.01$),但两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组血清 SOD 值显著升高($P<0.05$);与对

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数	男性(例)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	病程($\bar{x} \pm s$,年)	ADL 评分($\bar{x} \pm s$,分)	HAMD 评分($\bar{x} \pm s$,分)
对照组	63	33	66.62 $\pm$ 18.23	0.62 $\pm$ 1.63	81.55 $\pm$ 21.36	5.54 $\pm$ 1.21
利舒康组	63	37	69.40 $\pm$ 15.35	0.58 $\pm$ 1.75	87.19 $\pm$ 17.82	5.95 $\pm$ 1.73

注:两组一般情况比较,均 $P>0.05$

表 2 两组治疗前后 MMSE 和 MoCA 评分变化($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	MMSE 评分		MoCA 总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	23.27 $\pm$ 4.81	26.73 $\pm$ 5.75 ^a	24.42 $\pm$ 4.09	26.97 $\pm$ 6.07 ^a
利舒康组	63	23.78 $\pm$ 6.53	28.98 $\pm$ 4.34 ^{ab}	24.05 $\pm$ 1.74	28.85 $\pm$ 4.25 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表 3 两组治疗前后 MoCA 量表各认知功能亚项评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	视空间与执行力		命名		注意力	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	3.37 ± 1.07	4.06 ± 0.81 ^a	2.82 ± 0.48	2.93 ± 0.25	4.65 ± 1.38	5.37 ± 0.43 ^a
利舒康组	63	3.51 ± 0.54	4.57 ± 1.25 ^{ab}	2.89 ± 0.15	2.91 ± 0.78	4.57 ± 0.24	5.80 ± 0.89 ^{ab}

组别	例数	语言		抽象		延迟回忆		定向力	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	2.97 ± 1.25	2.80 ± 0.41	1.85 ± 0.53	1.77 ± 0.48	3.86 ± 0.59	4.67 ± 0.68 ^a	5.72 ± 0.62	5.87 ± 0.35
利舒康组	63	2.83 ± 1.01	2.87 ± 0.79	1.67 ± 0.74	1.93 ± 0.51 ^a	3.77 ± 1.17	5.03 ± 0.96 ^{ab}	5.74 ± 1.80	5.93 ± 1.74

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

照组相比,利舒康组血清 SOD 值升高更为明显($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 治疗前后血清 SOD 变化($\bar{x} \pm s$, U/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	63	84.39 ± 10.81	95.03 ± 11.25 ^a
利舒康组	63	81.73 ± 13.94	98.87 ± 8.35 ^{ab}

注:同期检测的 SOD 正常取值(119.9 ± 26.57) U/mL;与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

VCIND 是 65 岁以上老年中最常见的血管性认知功能障碍(VCI)^[4],是血管性痴呆的前驱期表现,是痴呆防治的关键靶点^[5]。各种脑血管病是 VCIND 最主要的病因和危险因素。Rockwood 等^[4]发现,VCI 患者比 AD 和正常人群有更多的血管危险因素,而且合并危险因素越多,VCI 发病率越高,认知功能损害程度越严重。本研究入组 VCIND 患者平均年龄 >65 岁,约 87.3% 患者有 2 个以上脑血管病危险因素,提示合并有极高的风险进展为血管性痴呆,如能在 VCIND 早期进行干预,对于改善患者的预后非常关键。

根据本组患者入组条件,影像学以脑小血管病变为主,无显性脑血管病存在,病理类型为白质损害或腔隙性梗死可能^[5]。病理机制推测为慢性缺血缺氧导致脑白质损伤,轴突运输受损,进而演变为认知功能障碍。SOD 是生物体内源性自由基消除系统,其活力高低可间接反应机体清除氧自由基的能力以及抗氧化能力^[6]。VCIND 患者治疗前血清 SOD 含量明显减低,证实氧化应激反应参与了 VCIND 病理生理过程。本研究 2 组患者治疗前均存在非痴呆性轻度认知功能损害,利舒康胶囊治疗 3 个月后认知功能显著改善,表现为治疗后 MMSE 和 MoCA 总分均明显升高($P < 0.05$),比

对照组改善更为显著($P < 0.05$)。VCIND 患者认知功能损害主要表现为执行功能障碍^[1],记忆和语言功能障碍相对较轻。基于 MoCA 量表更强调对执行功能和注意力方面的认知功能的评估^[7],对 MoCA 评分各认知功能亚项进一步分析显示:VCIND 患者在视空间与执行能力、注意力、延迟回忆等认知功能领域均不同程度受损,利舒康胶囊治疗后可获得显著改善,与尼莫地平对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。尼莫地平是钙离子拮抗剂,在以往研究中被证实通过抑制钙离子内流,影响神经传导和脑血流状态,对皮层下血管性痴呆与认知功能障碍有效^[8-9]。而利舒康胶囊由红景天、手掌参、甘青青兰等组成的中成药制剂。研究表明,红景天可保护人类红细胞免于氧化应激反应^[10],减少活性氧产生,减轻氧自由基反应;减少巨噬细胞 DNA 断裂^[11],抑制钙超载,抑制凋亡^[12]。在 AD 大鼠模型中,红景天还可以通过减轻海马神经元脂质过氧化等氧化应激反应,改善 AD 大鼠的认知功能^[13]。本组结果显示利舒康胶囊治疗 3 个月后,VCIND 患者血清内 SOD 含量明显升高,提示利舒康胶囊较强的抗氧化能力。利舒康胶囊除通过抑制脂质过氧化,清除自由基减轻氧化应激反应外,还可能通过调节神经递质来改善认知功能。国内学者研究^[14]发现,应用红景天后大鼠海马中的胆碱酯酶活性下降,改善了血管性痴呆大鼠的认知功能。而利舒康胶囊另一主要原料手掌参中各种主要成分除具有抗氧化抗过敏作用外^[15],另含有丁二酸苄酯苷类成分^[16-17]。文献报道^[18-19]丁二酸苄酯苷类化合物在化学物质诱导各种记忆障碍药理模型上,具有改善能量代谢障碍和抑制单胺类递质失调的作用,能够增强胆碱乙酰基转移酶的活性,较好的改善小鼠的学

习记忆障碍。上述研究提示利舒康胶囊中的主要成分红景天与手掌参在改善神经递质,继而改善认知功能障碍方面可能具有协同作用,尚需进一步的观察证实。

综上所述,利舒康胶囊各种有效成分具有协同抗氧化作用,能有效改善 VCIND 患者认知损害。

参考文献

- [1] 国家卫计委脑卒中防治工程委员会. 中国血管性认知障碍诊疗指导规范[R]. 2016.
- [2] INGLES JL, WENTZEL C, FISK JD, et al. Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia [J]. Stroke, 2002, 33(8): 1999-2002.
- [3] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 老年人认知障碍诊治专家共识撰写组. 中国老年人认知障碍诊治流程专家建议[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(8): 817-825.
- [4] ROCKWOOD K, WENTZEL C, HACHISKI V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. vascular cognitive impairment investigators of the canadian study of health and aging [J]. Neurology, 2000, 54(2): 447-451.
- [5] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 中国血管性轻度认知损害诊断指南[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(3): 249-256.
- [6] CASADO A, ENCARNACI6N L6PEZ-FERN6NDEZ M, CONCEPCI6N CASADO M, et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in vascular and Alzheimer dementias[J]. Neurochem Res, 2008, 33(3): 450-458.
- [7] FREITAS S, PRIETO G, SIM6ES MR, et al. Scaling cognitive domains of the montreal cognitive assessment: an analysis using the partial credit model. arch clin neuropsychol [J]. Arch Clin Neuropsych, 2015, 30(5): 435-447.
- [8] 血管性认识功能损害专家共识组. 2007 血管性认知功能损害的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(12): 1052-1055.
- [9] 张翠云, 卢祖能, 章军建, 等. 盐酸多奈哌齐联合尼莫地平在改善血管性痴呆患者认知功能和自理能力中的作用[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(3): 236-239.
- [10] DE SANCTIS R, DE BELLIS R, SCESA C, et al. In vitro protective effect of rhodiola rosea extract against hypochlorous acid-induced oxidative damage in human erythrocytes [J]. Biofactors, 2004, 20(3): 147-159.
- [11] KANUPRIYA PRASAD D, SAIRAM M, KUMAR R, et al. Cytoprotective and antioxidant activity of rhodiola imbricata against tert-butyl hydroperoxide induced oxidative injury in u-937 human macrophages [J]. Mol Cell Biochem, 2005, 275(1/2): 1-6.
- [12] ZHANG L, YU H, SUN Y, et al. Protective Effects of salidroside on hydrogen peroxide-induced apoptosis in sh-sy5y human neuroblastoma cells [J]. EJP, 2007, 564(1/2/3): 18-25.
- [13] QU ZQ, ZHOU Y, ZENG YS, et al. Pretreatment with rhodiola rosea extract reduces cognitive impairment induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats: implication of anti-oxidative and neuroprotective effects [J]. Biomed Environ Sci, 2009, 22(4): 318-326.
- [14] 陈燕清, 李莉. 红景天对血管性痴呆大鼠海马组织 AchE 及神经元凋亡影响的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(1): 20-22.
- [15] 李敏, 王春兰, 郭顺星, 等. 手参属植物化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37(8): 109-112.
- [16] ZI J, LI S, LIU M, et al. Glycosidic constituents of the tubers of gymnadenia conopsea [J]. J Nat Prod, 2008, 71(5): 799-805.
- [17] TOSHIO M, HAIHUI X, HISASHI M, et al. Glucosyloxybenzyl 2-isobutylmalates from the tubers of gymnadenia conopsea [J]. J Nat Prod, 2006, 69(6): 881-886.
- [18] ZHANG D, LIU GT, SHI JG, et al. Coeloglossum viride var. bracteatum extract attenuates D-galactose and NaNO₂ induced memory impairment in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2006, 104(1/2): 250-256.
- [19] ZHANG D, LIU GT, SHI JG, et al. Effects of coeloglossum. viride var. bracteatum extract on memory deficits and pathological changes in senescent mice [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2006, 98(1): 55-60.

(收稿日期: 2016-08-26)