

奥拉西坦联合天智颗粒治疗血管性痴呆的疗效观察

韩永强 付军

【摘要】 目的 探讨奥拉西坦联合天智颗粒治疗血管性痴呆(VD)的临床疗效。**方法** 将2012年2月~2016年8月本院收治的240例血管性痴呆患者随机分为3组,每组各80例,分别给予奥拉西坦治疗、天智颗粒治疗、奥拉西坦联合天智颗粒治疗,疗程均为16周;治疗前和治疗后所有患者均采用简易智能精神状态量表(MMSE)和日常生活活动能力量表(ADL)测评,并以MMSE评分为依据判断治疗总有效率。**结果** 和治疗前比较,3组患者治疗后MMSE评分均有显著提高,ADL评分均有明显减低($P<0.05$),且治疗后联合治疗组评分较其他2组治疗后变化更明显($P<0.05$)。奥拉西坦治疗组、天智颗粒治疗组、奥拉西坦联合天智颗粒治疗组的总有效率分别为83.75%、80.0%、92.5%,联合治疗组均高于单独治疗组($P<0.05$)。**结论** 天智颗粒联合奥拉西坦能有效治疗血管性痴呆,明显提高患者认知功能、日常生活能力。

【关键词】 血管性痴呆 天智颗粒 奥拉西坦 联合治疗

【中图分类号】 R742.8+9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)05-0464-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.05.022

有资料显示,随着人口老龄化,65岁以上老人老年痴呆的患病率约为7%,其中约三分之一为血管性痴呆(vascular dementia, VD), VD是被认为仅次于阿尔茨海默病的第二大痴呆^[1]。VD是由于许多脑血管因素例如包括脑组织缺氧、脑出血、脑梗死等相关疾病所导致的痴呆。VD的发病率随着年龄的增长而呈相关性上升。另外,高血压病、糖尿病、心脏病也是导致血管性痴呆的高危因素^[2]。虽然目前仍没有根治血管性痴呆的治疗方法,但针对该病的临床特征,选择合适的药物,特别是通过联合用药方案可以明显地提高VD的治疗效果。本研究将本院神经内科2012年2月~2016年8月联合应用天智颗粒和奥拉西坦治疗VD并取得满意疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 所有病例均为2012年2月~2016年8月在本院就诊患者,共入选240例,将入院患者随机分成3组,A组(奥拉西坦治疗组)80例,其中男48例、女32例,年龄58~87岁,平均年龄(65.2 ± 4.5)岁;B组(天智颗粒治疗组)80例,其中男47例、女33例,年龄60~86岁,平均年龄(66.0 ± 4.2)岁;C组(奥拉西坦联合天智颗粒治疗组)80例,其

中男45例,女35例,年龄57~89岁,平均年龄(67.2 ± 3.8)岁。3组患者治疗前在性别、年龄及病情严重程度、合并症等方面比较均无明显差异($P>0.05$)。

纳入标准:(1)所有患者诊断均符合第四届全国脑血管病会议制定的诊断标准,表现出认知异常、记忆减退相关症状,并经头颅CT或MRI证实;(2)根据临床MMSE^[3]评分,分界值根据不同文化程度而设定,文盲 ≤ 17 分,小学 ≤ 20 分,中学 ≤ 22 分,大学 ≤ 23 分;(3)患者服药期间不得服用其他促智药物,若服用其它促智药,必需停药至少2周再参加本试验;(4)经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

排除标准:(1)阿尔茨海默病(Alzheimer);(2)严重肝、肾疾病;(3)严重抑郁症;(4)相关药物过敏、患者临床资料不完整;(5)凝血障碍、脑积水等。

1.2 治疗 3组患者均给予包括抑制血小板聚集及改善脑循环等基础治疗,对于合并其它疾病如高血压病、冠心病也给予相关治疗;在此基础上A组给予口服奥拉西坦胶囊0.8g,3次/d;B组给予天智颗粒5g,3次/d;C组给予奥拉西坦胶囊联合使用天智颗粒,其中天智颗粒5g、奥拉西坦0.8g,均为3次/d;3组患者的疗程均为16周。

1.3 观察指标

疗效判定标准:以MMSE^[3]评分制定疗效评定

标准。显效:和治疗前比较,治疗 16 周后 MMSE 评分增加 ≥ 4 分;好转:和治疗前比较,治疗 16 周后 MMSE 评分增加 1~3 分;无效:和治疗前比较,治疗 16 周后 MMSE 评分增加 ≤ 1 分,甚至有所减少。

认知功能评价:根军 MMSE 评分评价患者智能状况,得分和智能状况呈正相关,越低提示患者痴呆程度越重,越高则表示痴呆有所改善;使用 ADL 评价日常生活能力,得分和智能状况呈负相关,得分越高表示日常生活能力越差,得分越低表示日常生活能力有所提高。所有患者均在治疗前和治疗 16 周后分别应用 MMSE 和 ADL 量表各测查 1 次^[4]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件,计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 3 组患者 MMSE 评分比较 3 组患者治疗 16 周后 MMSE 评分较治疗前均有显著提高 ($P < 0.05$);且治疗 16 周后 C 组(联合治疗组)患者 MMSE 评分显著高于 A(奥拉西坦治疗组)、B(天智颗粒治疗组)组($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 3 组 MMSE 评分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数 (n)	MMSE 评分	
		治疗前	治疗后
A(奥拉西坦治疗)组	80	16.78 \pm 3.12	20.87 \pm 3.12* Δ
B(天智颗粒治疗)组	80	16.82 \pm 3.20	19.89 \pm 3.24* Δ
C(联合治疗治疗)组	80	16.68 \pm 3.09	23.12 \pm 3.18*

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗后联合治疗组比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 3 组患者治疗前后 ADL 评分比较 3 组患者治疗 16 周后 ADL 评分较治疗前均有显著降低 ($P < 0.05$);且治疗后 C 组(联合治疗组)患者 ADL 评分明显低于 A(奥拉西坦组)、B(天智颗粒组)组($P < 0.05$)(表 2)。

表 2 3 组 ADL 评分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数 (n)	ADL 评分	
		治疗前	治疗后
A(奥拉西坦治疗)组	80	43.58 \pm 5.85	36.56 \pm 5.12* Δ
B(天智颗粒治疗)组	80	43.32 \pm 6.08	37.89 \pm 5.24* Δ
C(联合治疗治疗)组	80	43.38 \pm 6.02	33.20 \pm 4.98*

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗后联合治疗组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 3 组患者临床疗效比较 3 组患者治疗 16 周

后,A(奥拉西坦治疗)组显效 46 例,好转 21 例,总有效率为83.75%;B(天智颗粒治疗)组显效 44 例,好转 20 例,总有效率为80.0%,C(奥拉西坦联合天智颗粒治疗)组显效 48 例,好转 26 例,总有效率 92.5%。A 组与 B 组治疗效果相当($P > 0.05$);与 A、B 组比较,C 组的治疗有效率显著提高($P < 0.05$)(表 3)。

表 3 3 组临床疗效比较

组别	例数 (n)	显效 (例)	好转 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
A(奥拉西坦治疗)组	80	46	21	8	83.75
B(天智颗粒治疗)组	80	44	20	16	80.0
C(联合治疗)组	80	48	26	6	92.5*

注:与 A、B 组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

血管性痴呆是由于缺血、出血性脑卒中和导致脑区低灌注的脑血管疾病所致的严重认知功能障碍综合征。有研究报道我国 VD 的患病率为 2%左右^[5]。目前 VD 的主要治疗手段是药物治疗,主要药物有胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、石杉碱等。另外,酰胺类中枢兴奋药奥拉西坦也逐渐被应用于 AD 的治疗,但目前仍没有可以根治 VD 的治疗方法,根据该病的特点和机制,选择合适的使用药物,特别是联合用药可以有效地提高 VD 的治疗效果^[6]。

奥拉西坦于 1987 年在意大利首次上市,结构特点为一种 γ -氨基丁酸的环状衍生物,主要用于治疗神经功能缺失、记忆与智能障碍等。该药激动乙酰胆碱系统,促进磷酸胆碱及磷酸乙醇胺的合成,并且激活腺苷激酶,提高脑中 ATP 与 ADP 比值以增加对氧、葡萄糖的摄取,改善大脑的学习记忆功能,并提高痴呆患者的认知能力。有研究表明,奥拉西坦治疗 VD 的作用机制为(1)选择性提高海马和大脑皮层胆碱水平激动乙酰胆碱;(2)改变蛋白激酶 C 的活化反应进程,增加其活性来提高学习和记忆能力;(3)能够与 NMDA 受体和 AMPA 受体作用而提高记忆和认知能力。另外,对抗谷氨酸释放过量导致的神经兴奋性毒性而保护神经细胞;(4)增加磷脂、RNA、蛋白质合成,使大脑物质和能量代谢得到改善。另外,国内多项临床研究对 VD 患者使用奥拉西坦治疗,通过比较治疗前后 MMSE 和长谷川痴呆量表(HDS)评分,均得出奥拉西坦能够显著改善 VD 患者的学习、记忆及思维能力的结论^[7-9]。

VD在中医属于“痴呆”、“善忘”范畴,一般发生在脑卒中后。通常认为肝阳上亢、痰瘀互阻和肝肾不足是VD的主要病机。中成药制剂天智颗粒组方源自《杂病证治新义》中的天麻钩藤饮,其主要由天麻、首乌藤、石决明、益母草、槐花、钩藤、杜仲、栀子、黄芩、川牛膝等主要十味中药组成。根据君、臣、佐、使理论,方中天麻、钩藤为君药;天麻平肝熄风、益智安神;钩藤清热平肝、熄风止痉;石决明、杜仲为臣药,石决明镇肝潜阳;杜仲补肝肾、强筋骨;槐花、首乌藤为佐药,槐花清热凉血,首乌藤养血活血、养心安神;益母草为使药,发挥养血活血、化瘀调经。诸药合用,发挥平肝潜阳、益智安神之效。张春源等研究表明天智颗粒可缓解肝阳上亢型血管性痴呆患者认知功能和执行能力,对VD具有显著疗效,且明显改善头痛、急躁、失眠、耳鸣、心悸及舌苔脉象等中医证候^[10]。本研究表明单用天智颗粒治疗血管性痴呆患者疗效也确定,这与临床研究报道的其它结果相一致^[11-12]。

近年来对于VD治疗,为更有效地提高疗效及改善患者认知能力和生活质量,联合治疗方法应用较多。宋艳玲^[2]总结了奥拉西坦联合其它药物治疗VD的临床应用进展,其中与中成药特别是与具有补肾抗衰老作用的中成药联用是联合方法之一;张俊等^[13]通过MMSE评分评价天智颗粒联合奥拉西坦治疗118例VD患者的疗效分析,结果表明联合治疗组MMSE评分及治疗总有效率均高于奥拉西坦单独治疗组。朱宁等^[14]也通过天智颗粒联合奥拉西坦治疗80例轻中度痴呆患者,结果表明联合治疗组患者MMSE评分及ADL评分改善均优于奥拉西坦单独治疗组。和之前研究不同,本研究纳入研究患者较多达240例,治疗时间相对于其它研究较长为16周,同时患者分为3组,更利于比较联合治疗组较单独治疗组的疗效。本研究结果表明和单用奥拉西坦或天智颗粒比较,奥拉西坦联合天智颗粒

可显著改善VD患者的临床症状、日常行为能力。这说明天智颗粒和奥拉西坦联合应用两药能各自发挥自身优势,弥补单一治疗不足,对VD患者的智能和认知功能的提高更加显著,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] Roman CC, Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly[J]. J Neurol Sci, 2002, 203(4): 7-10.
- [2] 宋艳玲, 刘晓娟, 李柏娜. 奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床应用研究进展[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(12): 1441-1445.
- [3] 孙云闯, 秦斌. 中文版 MoCA 和 MMSE 在诊断遗忘型轻度认知功能障碍中的应用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(2): 91-93.
- [4] 王伟, 王鲁宁. 血管性痴呆的常用认知功能评价量表[J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(6): 501-506.
- [5] Smith CD, Johnson ES, Van Eldik LJ, et al. Peripheral (deep) but not periventricular MRI white matter hyperintensities are increased in clinical vascular dementia compared to Alzheimer's disease[J]. Brain Behav, 2016, 6(3): 130-138.
- [6] Gorelick PB. Status of risk factors for dementia associated with stroke[J]. Stroke, 1997, 28(2): 459-463.
- [7] 王爱群. 奥拉西坦治疗血管性痴呆疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(3): 123-124.
- [8] 岳亚敏, 朱艳玲, 张艳华. 奥拉西坦与吡拉西坦治疗血管性痴呆的临床对比分析[J]. 临床医学, 2013, 33(2): 52-53.
- [9] 吴海宽, 王晓青. 奥拉西坦和吡拉西坦治疗老年脑出血后认知功能障碍的疗效比较[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10): 1117-1120.
- [10] 张春源. 天智颗粒治疗血管性痴呆肝阳上亢证的临床研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2014.
- [11] 武继涛. 天智颗粒治疗轻、中度血管性痴呆 27 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17): 272-273.
- [12] 姚洁明, 支惠萍, 刘云, 等. 天智颗粒对肝阳上亢型血管性痴呆认知能力的改善作用[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2006, 3(2): 71-74.
- [13] 张俊, 袁虎. 奥拉西坦联合天智颗粒治疗血管性痴呆的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(11): 129-130.
- [14] 朱宁, 朱洪山, 刘合玉. 天智颗粒联合奥拉西坦治疗轻中度血管性痴呆临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(17): 29-31.

(2016-12-20 收稿)