

尼莫地平联合尼麦角林治疗阿尔茨海默病患者的效果及对血清 E2、HIF-1 α 水平的影响

毛礼阳 邵春阳

【摘要】 目的 观察尼莫地平联合尼麦角林对于阿尔茨海默病患者的临床效果及其对患者血清中雌激素(E2)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平的影响。**方法** 选取 2015 年 6 月 - 2018 年 3 月于本院住院治疗的 AD 患者 138 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组;对照组患者给予尼莫地平片,观察组在对照组的基础上给予尼麦角林片,经过 3 个月的治疗后比较 2 组患者的临床疗效及不良反应,观察 2 组患者治疗前后的 Barthel 指数、MMSE 评分、E2、HIF-1 α 水平。**结果** 治疗前 2 组患者 Barthel 指数、MMSE 评分、E2、HIF-1 α 水平无明显差异($P>0.05$);治疗 3 个月后 2 组患者的 E2 水平、Barthel 指数、MMSE 评分均显著升高($P<0.05$),但观察组显著高于对照组($P<0.05$);HIF-1 α 水平显著下降($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。观察组与对照组的总有效率分别为 94.20% 及 82.61%,2 组比较差异显著($\chi^2 = 4.520, P = 0.033$);两组不良反应发生率分别为 7.250% 和 5.80%,2 组比较无明显差异($\chi^2 = 0.120, P = 0.730$)。**结论** 尼莫地平联合尼麦角林治疗阿尔茨海默病具有良好的临床疗效,能改善患者的认知功能障碍,有效的缓解脑细胞的缺血缺氧症状,且安全性较高。

【关键词】 尼莫地平 尼麦角林 老年性痴呆 雌激素 低氧诱导因子-1 α

【中图分类号】 R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)03-0313-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.013

The clinical effect of nimodipine combined with niergoline on patients with Alzheimer's disease and its effect on serum E2 and HIF-1 α alpha levels Mao Liyang*, Shao Chunyang. * Second Department of Medicine, Yangzhou Friendship Hospital, Yangzhou 225261

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of nimodipine combined with niergoline on patients with Alzheimer's disease and its effect on the serum level of E2, HIF-1 α . **Methods** 138 AD patients who were hospitalized in our hospital from June 2015 to March 2018 were selected. According to the method of random digital table, it was divided into control group and observation group. The patients in the control group were treated with nimodipine tablets, and the patients in the observation group were given niergoline tablets on the basis of the control group. After 3 months of treatment, the clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. Barthel index and MMSE score were measured before and after treatment. **Results** Before treatment there was no significant difference in Barthel index and MMSE score between the two groups ($P>0.05$). After 3 months of treatment the level of E2 and the scores of Barthel index and MMSE were significantly increased in both groups ($P<0.05$), and the level of E2 and the scores of Barthel index and MMSE were significantly higher in the observation group than those in the control group ($P<0.05$). After 3 months of treatment The HIF-1 α level decreased significantly ($P<0.05$), and The HIF-1 α level of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The total effective rates of the observation group and the control group were 94.20% and 82.61% respectively, and there was a significant difference between the two groups ($\chi^2 = 4.520, P = 0.033$). The incidence of adverse reactions in the two groups was 7.250% and 5.80% respectively, and there was no significant difference between the two groups ($\chi^2 = 0.120, P = 0.730$). **Conclusion** Nimodipine combined with niergoline had a good clinical effect on Alzheimer's disease. It could improve the cognitive function of the patients and relieve the ischemic and hypoxic symptoms of brain cells.

【Key words】 Nimodipine Niergoline Alzheimer's disease E2 HIF-1 α

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)为一种逐渐加重的、起病隐匿的、退行性的神经系统病变。AD发病的主要病理生理为脑组织低代谢及低灌注,脑结构损伤,脑部神经细胞长期处于缺氧缺血而导致乳酸及氧自由基的生成,增加神经毒素的积聚^[1]。临床上针对AD的治疗只是停留在延缓疾病的进展及对症支持治疗,尚缺乏有效的治疗方法。尼莫地平^[2]属于钙离子通道阻滞剂,可透过血脑屏障,选择性作用于脑血管的平滑肌,特异性地结合中枢神经的受体,增加脑血管的血流量,改善脑细胞的缺血缺氧症状。尼麦角林属于半合成的麦角碱衍生物,可扩张血管及阻断 α 受体,增加脑细胞的新陈代谢及促进脑细胞对能量的利用,改善脑部的功能^[3]。低氧诱导因子-1 α (HIF1- α)为低氧诱导因子家族中的蛋白因子,在脑组织缺氧时会有HIF1- α 表达的增加^[4]。雌二醇(E2)为雌激素类。有研究表明^[5],E2对于慢性的脑缺血及局灶性的脑缺血具有保护作用。本研究通过应用尼莫地平联合尼麦角林治疗AD患者,观察其临床疗效及其对患者血清中E2及HIF1 α 水平的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月-2018年3月于本院住院治疗的AD患者138例,按照随机数字表法分为对照组($n=69$ 例)和观察组($n=69$ 例)。其中,对照组男48例,女21例,年龄70~88岁,平均年龄(72.03 ± 2.09)岁,病程10~26个月,平均病程(22.05 ± 2.18)个月,基础疾病:高血压病者15例,糖尿病者24例,冠心病者14例,慢性阻塞性肺病8例。观察组男45例,女24例,年龄71~87岁,平均年龄(71.96 ± 1.97)岁,病程12~28个月,平均病程(22.17 ± 2.37)个月,基础疾病:高血压病者16例,糖尿病者22例,冠心病者16例,慢性阻塞性肺病10例。2组患者在年龄、病程、性别及基础疾病等一般临床资料无显著差异($P>0.05$)。入选标准:所有患者均符合AD的诊断标准^[7];经头颅MRI及CT检查确诊;在发病之前并没有认知功能的障碍;所有患者及患者家属签署知情同意书。排除标准:语言表达障碍的患者;合并有自身免疫性疾病、甲状腺疾病、恶性肿瘤及癫痫的患者;有严重心肝肾等脏

器功能不全的患者;有酗酒及滥用药物的病史;对研究药物过敏的患者;由其他器质性疾病引起的认知及记忆的障碍。本研究取得伦理委员会许可。

1.2 治疗

对照组患者给予尼莫地平片(亚宝,亚宝药业集团股份有限公司, S1200005165, 20 mg \times 50片), 3次/d, 40 mg/次;观察组在对照组的基础上给予尼麦角林片(乐喜林, 昆山龙灯瑞迪制药有限公司, 国药准字H20031073, 10 mg \times 18片), 3次/d, 20 mg/d。2组患者疗程均为3个月。同时对2组患者中合并有基础疾病的患者进行治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 Barthel指数及MMSE评分 比较2组患者治疗前及治疗3个月后日常生活能力(Barthel指数)及简易智能量表评分(MMSE评分)。Barthel指数^[8]用于检测老年人的独立生活能力,是以患者日常生活中的实际表现为依据,满分为100分,得分越低代表患者独立生活能力越差,分为5个等级:完全自理(100分),轻度(75~95分),中度(50~70分),严重(20~45分),极严重(0~20分)。MMSE评分^[9]为筛选痴呆的首选量表,包含7个方面:地点定向力、时间定向力、即刻记忆、延迟记忆、语言、注意力及计算力、视空间,包含30道题,每题1分,总分为30分;得分越低,认知功能障碍越严重,分为4个程度:正常(27~30分);轻度认知功能障碍(21~26分);中度认知功能障碍(10~20分);重度认知功能障碍(0~9分)。

1.3.2 临床疗效^[8-9] 治疗3个月对2组患者进行临床疗效的评价。显效:患者MMSE评分提高20%以上;有效:患者MMSE评分提高在20%以下,12%以上;无效:患者MMSE评分提高在12%以下。总有效率=(有效+显效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 E2及HIF-1 α 水平 分别于治疗前及治疗后3个月抽取患者凌晨空腹外周血5 mL置于抗凝管中,采用3000 r/min的离心机进行离心15 min,后取上清液保存于-70℃的恒温箱内待测。使用双抗体夹心酶联免疫法测定血清中HIF-1 α 水平(试剂盒购自深圳雷杜生命科技有限公司);使用放射免疫分析法测定血清中E2水平(试剂盒购自上海纪宁生物科研有限公司)。所有操作均严格按照说明书进行。

1.3.4 不良反应 观察记录 2 组患者治疗期间出现的不良反应如头痛、皮疹、消化道不适等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0,其中计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Barthel 指数及 MMSE 评分

治疗前 2 组患者 Barthel 指数及 MMSE 评分无明显差异($P > 0.05$);治疗 3 个月后 2 组患者 Barthel 指数及 MMSE 评分均显著改善($P < 0.05$),但观察组明显高于对照组($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 2 组患者 Barthel 指数及 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 69$, 分)

组别	Barthel 指数		MMSE 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	17.14 \pm 2.31	22.37 \pm 2.85 * Δ	35.69 \pm 4.87	57.85 \pm 7.26 * Δ
对照组	16.98 \pm 2.26	19.04 \pm 3.02 *	36.02 \pm 5.11	47.93 \pm 5.77 *

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 临床疗效

经过 3 个月的治疗观察组的总有效率明显高于对照组的总有效率($P < 0.05$)(表 2)。

表 2 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	69	45(65.22)	20(28.98)	4(5.80)	65(94.20) Δ
对照组	69	35(50.72)	23(33.33)	12(17.39)	57(82.61)

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 E2 及 HIF-1 α 水平

治疗前 2 组患者 E2 及 HIF-1 α 水平无明显差异($P > 0.05$);治疗 3 个月后 2 组患者 E2 及 HIF-1 α 水平均显著改善($P < 0.05$),但观察组的改善程度明显高于对照组($P < 0.05$)(表 3)。

表 3 2 组患者 E2 及 HIF-1 α 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 69$)

组别	E2(pmol/L)		HIF-1 α (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	79.35 \pm 2.97	88.91 \pm 2.87 * Δ	501.25 \pm 79.93	451.92 \pm 75.34 * Δ
对照组	80.18 \pm 3.04	82.35 \pm 2.18 *	499.95 \pm 79.18	477.18 \pm 80.83 *

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 不良反应

治疗过程中观察组有 5 例(7.25%)出现不良反应,分别是 1 例皮疹、2 例消化道症状、2 例头痛;对

照组有 4 例(5.80%)出现不良反应,分别是 1 例头痛、2 例消化道症状、1 例皮疹。2 组不良反应的发生率比较无明显差异($\chi^2 = 0.120, P = 0.730$)。

3 讨 论

AD 是临床上常见的慢性中枢神经系统疾病,该病起病隐匿,进展缓慢,主要表现为记忆力和认知功能的障碍^[11]。当 AD 患者出现认知功能障碍时会大大地降低患者的生活能力,较大地影响其生活质量,给家庭及社会带来巨大的负担。目前 AD 的发病机制尚未完全明确,主要有神经毒性损伤、自由基损伤、免疫功能缺陷、炎症反应、氧化应激及雌激素水平低下等^[12]。除此之外,脑神经细胞的缺血缺氧等状态也会导致患者认知功能的障碍。胆碱能神经系统与认知功能及记忆力也有关。胆碱能神经递质可通过基底前脑系统、中隔及海马结构投射到脑皮质,导致反复出现传导冲动,使之学习新的东西^[13]。麦角烟酸酯为尼麦角林的主要成分,具有较强的扩血管及阻断 α 受体,增加神经递质及脑细胞的新陈代谢。尼麦角林治疗 AD 的主要机制为增加葡萄糖、能量及氧气的利用及摄取;阻断 α 受体的作用,扩张血管及增加脑血流量;能够抑制胆碱酯酶的活性,提高脑组织的乙酰胆碱的浓度^[3]。尼莫地平为脂溶性较强的钙离子通道阻滞剂,可通过血脑屏障,阻断位于脑血管平滑肌上的钙离子通道,进而降低细胞内的钙离子水平和患者血管的痉挛,增加排出细胞内的钙离子,起到扩张脑血管的作用^[14]。Barthel 指数是由美国康复机构定制一种简单的、应用广泛、灵敏度及可信度的一种指标,适用于患有肌肉、骨骼及神经疾病的长期住院的老人。MMSE 量表能较为迅速、准确及全面的反应被测试者认知功能障碍程度及智力状态,能够为神经心理学及临床心理学的诊断及治疗提供科学依据,在国内外被广泛的应用。马玲梅等^[15]研究发现,尼莫地平治疗 AD 具有良好的临床疗效,可改善患者的认知功能,提高患者的生活能力。杨廷海等^[16]的研究发现,尼麦角林治疗 AD 具有较好的临床疗效,可有效地改善患者临床症状。本研究观察组的临床总有效率(94.20%)要明显高于对照组(82.61%)($P < 0.05$),且观察组的 MMSE 评分及 Barthel 指数要明显高于对照组($P < 0.05$)。这表明相比较单独应用尼莫地平,尼麦角林联合尼莫地平治疗 AD 具有较好的临床疗效,可显著改善患者的认知能力,提高

患者的生活质量。

HIF-1 α 为蛋白 HIF-1 的亚基,可精细地调节细胞内的氧分压,故细胞内的氧分压可通过 HIF-1 α 精确的反映。在低氧的情况下 HIF-1 α 可启动下游元素基因的转录,调节机体参与脑保护作用,进而加速机体对低氧的反应。正常情况下人体并不表达 HIF-1 α ,但当脑组织缺氧时机体便会调节 HIF-1 α 的表达,保护脑组织。李运刚等^[17]的研究发现,HIF-1 α 与 AD 具有密切的关系。有研究表明,性激素水平的失衡与 AD 的发病有一定的关系^[18]。E2 水平对 AD 具有预防作用,其主要的分子机制为通过信号转导的途径可减少机体内沉积 β 淀粉样蛋白;可参与抗氧化、抗炎及拮抗 β 淀粉样蛋白产生的毒性反应;促进神经细胞及生长因子的生长及表达^[19]。王莹莹等^[20]的研究发现,雌激素的水平与 AD 患者的发病及认知功能障碍有关。本研究治疗后 2 组患者的 HIF-1 α 及 E2 水平均显著改善,但观察组的改善程度显著高于对照组 ($P < 0.05$)。这表明尼麦角林联合尼莫地平治疗 AD 可缓解脑组织的缺血缺氧程度,促进脑细胞的代谢,缓解患者的认知功能障碍。本研究 2 组患者的不良反应发生率无明显差异,这表明尼麦角林联合尼莫地平治疗 AD 具有较高的安全性 ($P > 0.05$)。

综上所述,尼莫地平联合尼麦角林治疗 AD 具有良好的临床疗效,改善患者认知功能障碍,有效地缓解脑细胞的缺血缺氧症状,且安全性较高。

参 考 文 献

- [1] 公维军. 慢性脑低灌注与认知功能障碍的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(12): 1333-1335.
- [2] 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.
- [3] 张春荣, 于怀成. 盐酸多奈哌齐联合尼麦角林治疗老年性痴呆 43 例[J]. 医药导报, 2013, 32(1): 48-49.
- [4] 王建伟, 金香兰, 刘雪梅, 等. 益肾化浊法对慢性脑缺血血管性痴呆大鼠脑组织海马 HIF-1 α 和 VEGF 表达的影响[J]. 环球中医药, 2015, 8(4): 403-406.
- [5] 代晓杰, 董素娟, 贾颐. 美金刚对老年血管性痴呆的疗效及对血清 VEGF 和 E2 的影响[J]. 西南国防医药, 2016, 26(1): 20-22.
- [6] 孙其伟, 李跃华. 老年性痴呆的诊断及鉴别诊断[J]. 中国临床医生杂志, 2010, 38(8): 13-15.
- [7] 龙森. 早期康复操对脑卒中偏瘫患者 Barthel 指数和 Fugl-Meyer 运动功能及生存质量影响[J]. 中国全科医学, 2017, 20(S2): 322-323.
- [8] 孙亮, 张新卿, 汤哲, 等. 血管性痴呆患者发病前后精神状态检查量表评分变化及其预测因子的分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2012, 09(3): 132-135.
- [9] Jia J, Wei C, Liang J, et al. The effects of DL-3-n-butylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 12(2): 89-99.
- [10] Huai YP, Dong YH, Xu J, et al. L-3-n-butylphthalide protects against vascular dementia via activation of the Akt kinase pathway[J]. *Neural Regeneration Research*, 2013, 8(19): 1733-1742.
- [11] 颜永刚, 王红艳, 尹立敏, 等. 太白洋参不同溶剂提取物对老年性痴呆模型大鼠 TNF- α , CRP, 5-HT, AChE 的影响[J]. 中成药, 2016, 38(4): 908-911.
- [12] 叶民. 阿尔茨海默病病因及发病机制研究进展[J]. 实用老年医学, 2017, 31(5): 402-406.
- [13] 戴伦. 高血压与老年性痴呆的关系[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(10): 915-922.
- [14] 赵小亚, 朱庆, 朱军, 等. 艾司西酞普兰联合尼莫地平, 多奈哌齐治疗血管性痴呆伴发抑郁的临床效果[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(21): 21-23.
- [15] 马玲梅. 尼莫地平联合多奈哌齐治疗老年痴呆的效果观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(11): 1298-1300.
- [16] 杨廷海, 张丽萍, 殷建保, 等. 脉络宁口服液联合尼麦角林治疗血管性痴呆临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(16): 2053-2055.
- [17] 李运刚, 李建军, 周雪梅. 老年血管性痴呆患者血清 HIF-1 α , VEGF 的变化及相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(11): 698-700.
- [18] 陈妍. 性激素水平与老年期痴呆的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2010, 10(1): 97-99.
- [19] 周建军, 张馨, 徐运. 雌激素对老年性痴呆的防治作用及其分子机制的新进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2005, 32(1): 99-102.
- [20] 王莹莹, 李玉凤. 石杉碱甲对老年男性血管性痴呆患者雌激素水平和认知功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(21): 6-8.

(2018-07-15 收稿)