

银杏叶胶囊联合尼莫同片治疗脑小血管病性 认知功能障碍 48 例临床观察

何昕

濮阳市安阳地区医院神经内科, 河南 安阳 455000

[摘要] 目的: 观察银杏叶胶囊联合尼莫同片治疗脑小血管病 (CSVD) 性认知功能障碍瘀血阻络证的疗效及对血清中同型半胱氨酸 (Hcy) 水平的影响。方法: 选取 CSVD 致认知功能障碍患者 96 例, 按随机数字表法分为治疗组和对照组, 各 48 例。对照组口服尼莫同片, 治疗组在对照组基础上口服银杏叶胶囊, 2 组连续治疗 3 个月。比较 2 组简明精神状态量表 (MMSE) 评分、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分、瘀血阻络证症状评分及临床疗效。检测 2 组血清中 Hcy 水平。结果: 治疗组的总有效率为 93.75%, 显著高于对照组 75.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 MMSE 和 MoCA 评分显著升高, 瘀血阻络证症状评分显著降低, 血清中 Hcy 水平明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 治疗组 MMSE 和 MoCA 评分显著高于对照组, 瘀血阻络证症状评分显著低于对照组; 治疗后 6 周和 12 周, 治疗组血清中 Hcy 水平显著低于同期对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 银杏叶胶囊联合尼莫同片治疗 CSVD 认知功能障碍瘀血阻络证疗效确切, 下调患者血清中 Hcy 水平可能是其作用机制之一。

[关键词] 脑小血管病 (CSVD); 认知功能障碍; 银杏叶胶囊; 瘀血阻络证; 简明精神状态量表 (MMSE); 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA); 同型半胱氨酸 (Hcy)

[中图分类号] R749.1+3

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2018) 10-0062-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.10.017

Clinical Observation of Gingko Leaf Capsules Combined with Nimodipine Tablets for 48 Cases of Cognitive Impairment Induced by Cerebral Small Vessel Disease

HE Xin

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Gingko Leaf capsules combined with nimodipine tablets for cognitive impairment with syndrome of collateral retardation due to blood stasis induced by cerebral small vessel disease (CSVD), and its effect on the level of homocysteine(Hcy) in serum. **Methods:** Selected 96 cases of patients with cognitive impairment induced by CSVD, and divided them into the treatment group and the control group randomly, 48 cases in each group. The control group received the oral administration of nimodipine tablets, while the treatment additionally received the oral administration of Gingko Leaf capsules. The treatment for both groups lasted for 3 months. Compared the scores of the mini-mental state examination(MMSE), scores of Montreal cognitive assessment(MoCA), symptom scores of syndrome of collateral retardation due to blood stasis, and the clinical effect in both groups. Detected the levels of Hcy in serum of both groups. **Results:** The total effective rate was 93.75% in the treatment group and 75.00% in the control group, difference being significant($P < 0.05$). After treatment, the scores of MMSE and MoCA were significantly increased in both groups, symptom scores of syndrome of collateral retardation due to blood stasis were significantly decreased, and the levels of Hcy were significantly decreased, differences being significant($P < 0.01$). After treatment, the scores of MMSE and MoCA in the treatment group were evidently higher than those in the control group, and symptom scores of syndrome of collateral retardation due to blood stasis were evidently lower than those in the control group; after treatment for 6 weeks and 12 weeks, the level of Hcy in the treatment group was evidently lower than that in the control group in the same periods respectively, differences being significant($P < 0.01$). **Conclusion:** The application of Gingko Leaf capsules combined with

[收稿日期] 2017-10-05

[作者简介] 何昕 (1982-), 女, 主治医师, 研究方向: 脑血管病。

nimodipine tablets has definite effect in treating cognitive impairment with syndrome of collateral retardation due to blood stasis induced by CSVD. One of its functional mechanism may be down-regulating the level of Hcy in serum of patients.

Keywords: Cerebral small vessel disease(CSVD); Cognitive impairment; Gingko Leaf capsules; Syndrome of collateral retardation due to blood stasis; Mini-mental state examination (MMSE); Montreal cognitive assessment (MoCA); Homocysteine(Hcy)

脑小血管病(Cerebral small vessel diseases, CSVD)是指颅内微小动脉病变所致脑缺血或出血性损害,小动脉位于脑血液循环的末梢,其损失诱发的病变在早期临床症状表现不明显,随着病情延长会逐渐造成认知功能减退^[1]。由于脑小血管病所致认知障碍发病较为隐匿,但一旦发展为血管性痴呆将不可逆转,故及早发现 CSVD 患者的认知功能障碍并尽早干预显得极为重要^[2]。目前临床对脑小血管病所致认知障碍尚缺乏特效治疗方法和药物,其治疗难度及病程后期的不可逆性对患者的生活质量构成了严重影响^[3]。

中医药在治疗脑小血管病及其引起的认知功能障碍上疗效确切,然而对中医药治疗 CSVD 致认知功能障碍的临床研究尚处于探讨阶段^[4]。周桂娟等^[5]采取口服银杏叶胶囊干预 CSVD 认知功能障碍患者,运用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行评分,且观察了其安全性,结果发现银杏叶胶囊对 CSVD 所致认知功能障碍疗效确切,安全性好。本研究在常规西医基础上给予银杏叶胶囊,采取简明精神状态量表(MMSE)^[6]和 MoCA^[6]评价其对患者认知功能障碍的改善作用,对治疗效果进行统计分析,且对其可能作用途径进行初步探讨。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月因 CSVD 致认知功能障碍患者 96 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 48 例。治疗组:男 27 例,女 21 例;年龄 59~70 岁,平均(65.79±7.91)岁;病程 5~9 月,平均(7.26±1.05)月;伴高血压 15 例,糖尿病 10 例;文化程度:小学 5 例,中学 23 例,高中及以上 20 例。对照组:男 29 例,女 19 例;年龄 56~70 岁,平均(65.27±7.67)岁;病程 4~11 月,平均(7.68±1.17)月;伴高血压 17 例,糖尿病 9 例;文化程度:小学 7 例,中学 22 例,高中及以上 19 例。2 组基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 CSVD 诊断标准 根据《脑小血管病的诊治专家共识》^[7]拟定。①磁共振成像(MRI)证实存在 CSVD,腔隙性脑梗死数量 ≥ 1 个,直径 2~15 mm。②MRI 血管成像显示:不包括皮质下和分水岭梗死,无 >15 mm 病灶,无颅内大动脉闭塞。③颈部血管超声未显示颈动脉狭窄。④存在脑血管病危险因素,如高血压、糖尿病、冠心病等。⑤视、听能力能配合检查。

1.3 认知障碍诊断标准 参照 MMSE 和 MoCA 评分判定,MMSE 评分内容有定向力、注意力和计算力、记忆力、回忆能力和语言能力,分值 0~30 分, <25 分为认知障碍;MoCA 评

分内容有视空间与执行能力、注意力、语言表达、命名、延迟回忆、抽象思维、定向力,分值 0~30 分, <26 分为认知障碍。

1.4 瘀血阻络证辨证标准 根据《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》^[8]拟定。记忆差或易遗忘,神情烦躁,面部微红或潮红,头晕或有目眩,耳鸣,目干涩,口苦咽干,筋惕肉跳,舌质红、苔黄,脉弦滑或细数。

1.5 纳入标准 ①符合 CSVD 认知功能障碍诊断。②符合瘀血阻络证诊断。③年龄 50~70 岁。④小学及以上文化程度。⑤意识清楚,能配合治疗。⑥患者或患者家属签署知情协议。

1.6 排除标准 ①伴心、肝、肾等严重功能不全。②头部外伤或其他所致认知障碍疾病者。③合并老年痴呆者。④既往滥用精神类药物者。⑤体质过敏者。

2 治疗方法

2.1 基础治疗 依据《脑小血管病的诊治专家共识》^[7]予常规对症治疗,伴高血压、糖尿病患者予调压、降糖药物。2 组均进行基础治疗。

2.2 对照组 口服尼膜同片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 2000H0031),每次 30 mg,每天 3 次。

2.3 治疗组 在对照组基础上口服银杏叶胶囊(杭州康恩贝制药有限公司,国药准字 Z20063069),每天 3 次,每次 2 粒。

2 组连续治疗 3 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①MMSE 和 MoCA 评分:MMSE 评分内容有定向力、注意力和计算力、记忆力、回忆能力和语言能力,分值 0~30 分, <25 分为认知障碍;MoCA 评分内容有执行与视空间功能、注意力、语言表达、命名、延迟回忆、抽象思维、定向力,分值 0~30 分, <26 分为认知障碍。②瘀血阻络证症状评分:依据《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》^[8]中血管性痴呆中医辨证量表拟定。评定记忆(近事遗忘 2 分、远事遗忘 3 分)、疼痛(痛处不移 4 分、痛如针刺 6 分)、爪甲(色暗 3 分、青紫 5 分)、面色(脸下青黑 2 分、口唇紫暗 4 分、口唇紫暗且面色晦暗 6 分)、舌质(舌下络脉瘀张青紫 3 分、舌紫暗 4 分、有瘀点 5 分、有瘀斑 6 分、青紫 7 分),分别在治疗前后评分,分值越高说明症状越重。③检测血清中同型半胱氨酸(Hcy)水平。样本收集:空腹下抽取患者外周血约 3 mL 左右,室温常规离心 15 min,存储在 -20°C 冰箱,采取酶联免疫吸附法(Elisa)在治疗前及治疗后 6 周、12 周测定。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计软件分析处理数据, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 数据均符合正态分布采取 t 检验; 计数资料以百分率(%)表示, 进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 依据《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》^[8]拟定。临床基本控制: 疗效指数 $\geq 85\%$ 。显著进步: 疗效指数 $\geq 50\%$ 但 $< 85\%$ 。进步: 疗效指数 $\geq 20\%$ 但 $< 50\%$ 。无变化: 疗效指数 $< 20\%$ 。认知功能(MMSE 评分)改善疗效: 疗效指数 = (治疗后积分 - 治疗前积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$ 。总有效率 = (临床基本控制 + 显著进步 + 进步)例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组的总有效率为93.75%, 显著高于对照组 75.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	临床基本控制	显著进步	进步	无变化	总有效
对照组	48	9(18.75)	4(8.33)	23(47.92)	12(25.00)	36(75.00)
治疗组	48	17(35.42)	10(20.83)	18(37.50)	3(6.25)	45(93.75) ^①

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.3 2组 MMSE、MoCA 及瘀血阻络证症状评分比较 见表2。治疗后, 2组 MMSE 和 MoCA 评分显著升高, 瘀血阻络证症状评分显著减少, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后, 治疗组 MMSE 和 MoCA 评分显著高于对照组, 瘀血阻络证症状评分显著低于对照组($P < 0.01$)。

表2 2组 MMSE、MoCA 及瘀血阻络证症状评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	MMSE	MoCA	瘀血阻络证症状评分
对照组 (n=48)	治疗前	19.28 \pm 2.53	19.91 \pm 2.40	16.09 \pm 1.92
	治疗后	24.69 \pm 3.31 ^①	25.77 \pm 3.25 ^①	7.23 \pm 0.98 ^①
治疗组 (n=48)	治疗前	19.15 \pm 2.43	20.01 \pm 2.67	16.19 \pm 1.96
	治疗后	27.80 \pm 3.49 ^②	28.95 \pm 3.35 ^②	5.41 \pm 0.62 ^②

与本组治疗前比较, ① $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较,

② $P < 0.01$

4.4 2组血清中 Hey 水平比较 见表3。治疗后, 2组血清中 Hey 水平明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后 6 周和 12 周, 治疗组血清中 Hey 水平显著低于同期对照组($P < 0.01$)。

表3 2组血清中 Hey 水平比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{mol/L}$

组别	n	治疗前	治疗后	
			6周	12周
对照组	48	25.75 \pm 3.21	22.53 \pm 2.89 ^①	18.67 \pm 2.21 ^①
治疗组	48	25.93 \pm 2.14	19.36 \pm 2.26 ^②	15.58 \pm 1.96 ^②

与本组治疗前比较, ① $P < 0.01$; 治疗后, 与同期对照组比较, ② $P < 0.01$

5 讨论

根据 CSVD 的症状特点可将其归为中医学的痴呆病范畴, 中医学认为其病位在脑, 与心等脏腑关系密切。脑由精髓汇聚而成, 其性纯正无邪, 在气血滋养、精髓充实下脑可起到元神之府的功能。《医林改错·脑髓说》记载:“灵机记性在脑者, 因饮食生气血, 长肌肉, 精汁之清者化而为髓, 由脊骨上行入脑, 名曰脑髓。盛脑髓者, 名曰髓海。”人至老年脏腑虚衰, 阴阳气血亏损, 气血虚弱则运行不利, 因虚可致瘀, 血液瘀滞, 以致瘀阻心脑。《血证论·瘀血》曰:“又凡心有瘀血, 亦令健忘, ……血在上则浊蔽而不明矣。”瘀血停滞, 阻于脉络, 神明失养, 导致痴呆。脑小血管多类似于中医的络脉, 络病具有“易滞易瘀”“易积成形”的病机特点, 与 CSVD 所致的认知功能障碍的起病隐匿、病程绵延等临床特征相似较多。现代医学认为, CSVD 导致认知功能障碍的主要机制有^[9]: 第一, 单一小动脉阻塞引起散在的腔隙性梗死, 皮层下白质受损; 第二, 小动脉狭窄和低灌注同时累及多支血管, 引起两个或多个动脉的边缘带缺血, 侧脑室旁和深部白质受损。因此, 从 CSVD 的发生发展到恶化, 瘀血阻滞脉络贯穿其始终^[9]。

银杏叶胶囊的主要成分是银杏叶提取物, 具有活血化瘀、通脉舒络、化浊降脂之功效。现代药理学研究证实, 银杏叶提取物可选择性抵抗血小板活化因子, 改善血液流变学及降低血液黏稠度, 抑制血栓形成^[10]; 同时银杏叶提取物在抗氧化、清除自由基、抗炎以及调节血脂方面起到重要作用^[11]。研究发现, 银杏叶胶囊能改善老年轻度认知功能障碍, 减少痴呆发生率, 且具有较好的安全性^[12]。文献报道银杏叶提取物注射液辅助西医常规措施可改善血管性痴呆患者的认知能力, 而促进脑血流动力、改善血管内皮功能以及抗氧化和自由基损伤可能是其作用机制之一^[13]。

本研究数据显示: 治疗后, 治疗组 MMSE 和 MoCA 评分显著高于对照组, 瘀血阻络证症状(记忆差或易遗忘, 神情烦躁, 面部微红或潮红, 头晕或有目眩, 耳鸣, 目干涩, 口苦咽干, 筋惕肉跳)评分显著低于对照组($P < 0.01$); 疗效分析发现, 治疗组的总有效率为 93.75%, 显著高于对照组 75%($P < 0.05$)。因此银杏叶胶囊辅助常规西医治疗 CSVD 认知功能障碍瘀血阻络证疗效明显, 且优于单纯西医干预。

Hey 是蛋白质的中间产物, 高含量的 Hey 聚集在体内可使血管内膜粗糙、增厚、斑块形成, 导致管腔狭窄及堵塞管腔^[14]。Hey 作为含硫氨基酸, 在神经亚临床状态下其含量明显增加, 机体 Hey 水平显著增加可通过氧化应激、细胞毒作用等损害微血管内皮细胞及促进血栓形成, 加重神经病变^[15]。因此, Hey 可能通过引发血管性损害和神经毒性作用两大途径, 促进 CSVD 认知功能障碍的发生发展^[16]。本研究显示: 治疗后 6 周和 12 周, 治疗组血清中 Hey 水平显著低于对照组同期水平($P < 0.01$), 说明了在治疗 CSVD 认知功能障碍过程中银杏叶胶囊可能通过降低 Hey 水平, 阻止其血管性损害和神经

毒性途径,改善认知功能障碍。

[参考文献]

- [1] 韩敏,韩鹏熙.多奈哌齐联合尼膜同治疗脑小血管病致认知功能障碍的疗效[J].中国老年学杂志,2017,37(5):1125-1127.
- [2] 黄润超,李建婷,杨楠.化瘀通络汤治疗脑小血管病致认知功能障碍的近远期疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2017,26(3):259-261,276.
- [3] 倪初源,汪飞.脑小血管病的药物治疗研究进展[J].蚌埠医学院学报,2016,41(2):279-281.
- [4] 周桂娟,王彦.尼膜同改善脑小血管病性认知功能障碍的临床疗效观察[J].现代预防医学,2012,39(7):1838-1839.
- [5] Marioni RE, Chatfield M, Brayne C, et al. The reliability of assigning individuals to cognitive states using the mini mental-State examination: a population-based prospective cohort study[J]. BMC Med Rese Methodol, 2011, 11: 127.
- [6] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [7] 脑小血管病诊治专家共识组.脑小血管病的诊治专家共识[J].中华内科杂志,2013,52(10):893-896.
- [8] 田金洲,韩明向,涂晋文,等.血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J].北京中医药大学学报,2000,23(5):16-24.
- [9] 孔明望.基于心脑相关理论从心论治老年痴呆[J].时珍国医国药,2016,27(12):2953-2954.
- [10] 汪晓妹.参芪降糖颗粒联合银杏叶胶囊治疗糖尿病周围神经病变 52 例[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(5):201-205.
- [11] 李明,王小强.银杏叶胶囊联合双嘧达莫对慢性肾功能衰竭维持性血液透析患者血液高凝状态的影响[J].河南中医,2015,35(8):1999-2001.
- [12] 苏祎,刘博,苏玉萍.银杏叶制剂联合盐酸多奈哌齐治疗老年轻度认知障碍的疗效及对 EEG、ERPP300 的影响[J].陕西中医,2015,36(5):542-544.
- [13] 于广娜.银杏叶提取物注射液联合多奈哌齐治疗血管性痴呆的疗效及作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(20):210-213.
- [14] 李振芹.解郁疏肝方治疗糖尿病合并冠心病心绞痛临床研究[J].河南中医,2016,36(8):1347-1349.
- [15] 苏爱芳.中西医结合对糖尿病周围神经病变患者血清 Hcy 和 Cys-C 水平的影响[J].中医学报,2015,30(9):1264-1266.
- [16] 傅朝晖,吴娟,陈登容.叶酸联合甲钴胺对脑小血管病合并高同型半胱氨酸血症患者认知功能的影响[J].重庆医学,2014,43(9):1055-1057.

(责任编辑:冯天保,郑锋玲)