

· 临床研究 ·

# 丁苯酞对血管性痴呆患者认知功能的改善作用

吴娟,付朝晖,杨晋,熊焰

(重庆市第三人民医院老年科 400014)

**摘要:**目的 观察丁苯酞软胶囊治疗轻、中度血管性痴呆(VaD)的临床疗效和安全性。方法 62例轻、中度VaD患者随机分为2组:治疗组31例,给予丁苯酞软胶囊0.2克/次,口服,3次/天;对照组31例,给予维生素E软胶囊0.1克/次,口服,3次/天;两组总疗程为12周。分别于治疗前和治疗后4、8、12周进行认知功能测定,采用简易精神状态检查表(MMSE)、临床痴呆程度量表(CDR)和日常生活能力量表(ADL)作为评价指标。并监测治疗前、后的不良反应以及肌酐、尿素氮、AST、ALT含量的变化。结果 对照组治疗前后MMSE、CDR、ADL分数无明显变化( $P>0.05$ ),丁苯酞治疗12周后MMSE、CDR、ADL分数分别较治疗前及对照组明显改善( $P<0.01$ )。两组均未发现明显的不良反应。结论 丁苯酞可显著改善VaD患者的认知功能,且安全性良好。

**关键词:**痴呆,血管性;丁苯酞;认知功能

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.06.021

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)06-0571-02

## Improving effect of butylphthalide on cognition in patients with vascular dementia

Wu Juan, Fu Zhaohui, Yang Jin, Xiong Yan

(Department of Geriatrics, Chongqing Municipal Third People's Hospital, Chongqing 400014)

**Abstract: Objective** To observe the efficacy and safety of butylphthalide in the treatment of mild to moderate vascular dementia(VaD). **Methods** Sixty-two patients with mild to moderate VaD were randomly divided into 2 groups: the butylphthalide treatment group( $n=31$ ) and the control group( $n=31$ ). The participants received either vitamin E capsule (0.1 g, t. i. d.) as control or butylphthalide capsule(0.2 g, t. i. d.) for 12 consecutive weeks. The Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating (CDR), and Activities of Daily Living (ADL) scores were used for the assessment of cognition. The assessments were done prior to treatment, and in 4, 8, and 12 weeks after treatment. The adverse effects of butylphthalide were also recorded. Detections were made to observe the changes of creatine(Cr), blood urea nitrogen(BUN), glutamic-oxalacetic transaminase(GOT) and glutamic-pyruvic transaminase(GPT). **Results** After 12 weeks of treatment, the MMSE, CDR, and ADL scores were significantly improved in the butylphthalide group ( $P<0.01$  for all comparisons), whereas the control group did not show any improvement ( $P>0.05$  for all comparisons). No serious adverse events were recorded during treatment. **Conclusion** Butylphthalide can prominently improve the cognitive function of the patients with mild to moderate vascular dementia. Moreover, its security and tolerability are good.

**Key words:** dementia, vascular; butylphthalide; cognition

血管性痴呆(vascular dementia, VaD),是由多种脑血管疾病引起的痴呆综合征,是一种慢性进行性疾病<sup>[1]</sup>,被认为是导致老年期痴呆的第2位原因。随着社会老龄化, VaD发病率和病死率逐年上升,严重地影响着老年人的生活质量,早期合理防治 VaD可以减轻社会和家庭的沉重负担。目前临床上治疗 VaD的药物很多,但疗效不确切。丁苯酞是国家级一类新药,具有出色的安全性单一结构,是一种多靶点抗脑缺血药物,可以保护神经细胞免受缺血和神经毒素的损害<sup>[2-3]</sup>。作者采用丁苯酞治疗轻中度认知功能障碍的 VaD患者,取得较好的疗效,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2008年1月至2011年6月在本科门诊就诊和病房住院的轻、中度 VaD患者,共入选62例患者,其中男30例,女32例,年龄62~84岁。所有入选患者均签署知情同意书,按入院顺序随机分为2组:治疗组31例,男14例,女17例,年龄(65.9±6.8)岁;对照组31例,男16例,女15例,年龄(66.5±6.7)岁。两组性别、年龄、文化程度、吸烟史、简易精神状态检查表(minimetal state examination, MMSE)评分、临床

痴呆程度量表(clinical dementia rating, CDR)、日常生活能力量表(activities of daily living, ADL)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 入组标准** (1) VaD纳入标准:①符合DSM-IVR标准和NINDS-AIREN临床诊断可能 VaD诊断标准<sup>[4]</sup>;②50岁以上,脑部影像学检查(CT或MRI)有相关脑血管疾病的证据;③初中及其以上文化程度,MMSE评分为12~24分的轻、中度 VaD患者<sup>[5]</sup>;④Hachinski缺血指数量表评分大于或等于7分。(2)排除标准<sup>[6]</sup>:有意识障碍、谵妄、精神病、重度失语、明显感觉损害、运动损害、消化性溃疡活动期及活动性癫痫等,严重心血管疾病或严重哮喘,且排除其他能引起记忆、认知功能障碍的系统性疾病和其他脑部疾病。存在干扰药物评价的其他疾病或其他药物使用者亦排除。所有纳入病例均签署知情同意书。

**1.2.2 治疗方法** 治疗组给予口服丁苯酞软胶囊(石家庄制药集团欧意药业股份有限公司生产,商品名恩必普,批准文号:国药准字 H20020009),0.2 g口服,每天3次。对照组给予口

服维生素 E 胶囊 0.1 g,口服,每天 3 次;两组总疗程均为 12 周,治疗期间禁止服用其他促智药,可以继续服用肠溶阿司匹林。

**1.2.3 评估指标** 分别于用药前和用药后 4、8、12 周检测患者的认知功能。用 MMSE 检测患者的认知功能,CDR 检测患者的痴呆程度,ADL 检测患者的日常生活自理能力。同时记录用药期间的不良反应,并于用药前及用药 12 周后检测肌酐、尿素氮、AST、ALT 含量的变化。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验和方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前、后 MMSE 评分变化情况** 治疗后 8 周及 12 周,治疗组 MMSE 评分分别较对照组以及治疗前明显提高( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 两组治疗前后 MMSE 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
对照组	31	16.88±2.14	16.67±2.58	17.2±2.23	16.58±2.28
治疗组	31	16.75±2.16	17.74±2.31	19.32±2.02 <sup>ab</sup>	22.23±1.94 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P < 0.01$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.01$ ,与治疗前比较。

**2.2 两组治疗前、后 CDR 变化情况** 治疗后 8 周及 12 周,治疗组 CDR 评分分别较对照组及治疗前明显降低( $P < 0.01$ )。治疗后 4、8、12 周,对照组 CDR 评分分别与治疗前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组治疗前后 CDR 变化情况( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
对照组	31	1.93±0.28	1.87±0.25	1.98±0.27	2.02±0.21
治疗组	31	1.87±0.24	1.81±0.22	1.68±0.25 <sup>ab</sup>	1.37±0.24 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P < 0.01$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.01$ ,与治疗前比较。

**2.3 两组治疗前、后 ADL 变化情况** 治疗后 8 周及 12 周,治疗组 ADL 评分分别较对照组及治疗前明显降低( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 两组治疗前后 ADL 变化情况( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
对照组	31	47.33±5.87	48.17±6.20	47.87±6.22	48.35±5.29
治疗组	31	47.49±6.74	46.48±5.91	43.27±6.89 <sup>ab</sup>	41.18±7.24 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P < 0.01$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.01$ ,与治疗前比较。

**2.4 不良反应** 所有患者治疗期间生命体征平稳,无不良反应。用药 12 周后血肌酐、尿素氮、AST、ALT 含量与用药前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 4 治疗前后实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

检测项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	87.3±22.9	86.8±21.7	87.2±22.9	86.9±22.1
尿素氮( $\text{mmol/L}$ )	4.1±1.8	4.3±1.6	4.2±1.4	4.2±1.5
AST(IU/L)	24.8±13.2	23.9±12.8	25.7±12.6	25.6±11.1
ALT(IU/L)	26.9±13.1	28.2±14.1	26.4±12.3	27.4±11.9

## 3 讨论

VaD 是指因脑血管病所致的获得性智能及认知功能障碍的临床综合征。目前普遍认为脑组织灌流量降低、脑代谢率降低、脑组织结构受损、兴奋性氨基酸毒性氧化应激是 VaD 发生的病理生理学基础<sup>[7]</sup>,患者表现为记忆、学习等认知功能减退的痴呆症状。VaD 是老年人最常见的痴呆类型之一,发病率仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD),在某些人群中甚至超过 AD。VaD 严重影响患者的认知、社会活动和日常生活能力,给家庭和社会带来很大经济和心理负担,成为严重的社会问题。寻找安全有效的抗痴呆药物,是医学工作者和社会普遍关注的问题。

丁苯酞是我国成功研制出的具有自主知识产权的一类化学新药,其活性成分为人工合成的消旋体 d1-3-正丁基苯酞,为脂溶性药物,可以直接通过血-脑屏障发挥作用<sup>[8]</sup>。动物实验和药理学研究证实丁苯酞具有独特的、多靶点抗脑缺血以及脑保护作用。丁苯酞可以增加缺血区脑血流量和改善缺血脑区微循环,促进缺血缺氧神经细胞功能的恢复,对缺血性脑卒中具有较强的治疗作用<sup>[9-10]</sup>。此外,丁苯酞抑制谷氨酸释放,选择性抑制花生四烯酸及其代谢产物介导的多项病理生理过程,从而解除微血管痉挛,抑制血小板聚集<sup>[11]</sup>。丁苯酞可明显减少线粒体电子传递链细胞色素 C 的释放,减少 caspase-3 的激活,防止神经细胞凋亡;同时提高脑缺血缺氧后线粒体  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP 酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP 酶}$  及过氧化物歧化酶的活性,阻止氧化酶的激活,防止脂质过氧化。自由基是缺血性脑组织损伤的主要因子<sup>[12]</sup>,丁苯酞还可通过抑制黄嘌呤氧化酶反应系统中超氧阴离子自由基的形成,发挥对缺血性神经元损伤的保护作用<sup>[13]</sup>。候德仁等<sup>[14]</sup>通过对 30 例 VaD 患者的治疗,发现丁苯酞组在治疗后血清中血清超氧化物歧化酶活性明显提高,丙二醛含量明显降低,与治疗前比较有明显差异,说明丁苯酞具有抗氧化损伤。丁苯酞通过抑制  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 、 $\text{COX-2}$  的表达,抑制脑缺血后继发的炎症反应和组织损伤,保护海马 CA1 区神经元,从而改善 VaD 的学习记忆功能<sup>[15]</sup>。由此可见,丁苯酞具有改善脑微循环、提高脑细胞能量代谢水平、抗氧化应激、抑制脑缺血后继发的炎症反应等多重作用,从而发挥对缺血性神经元损伤的保护作用,改善血管性痴呆患者的学习与记忆功能。

本实验进一步证实丁苯酞能改善轻、中度 VaD 患者的认知功能障碍,在治疗 8 周时 VaD 患者的认知功能即出现明显改善,表现为患者记忆力、计算力、语言运用及视空间能力均有明显提高,继续用药上述症状改善更为显著。本研究结果提示,轻、中度认知功能障碍的 VaD 患者早期应用丁苯酞治疗可显著改善患者的痴呆程度以及生活自理能力。此外,丁苯酞选择性强,不良反应小,几乎没有肝肾毒性,具有服用方便、经济的特点。因此,丁苯酞用于治疗轻、中度 VaD 有效且安全,值得临床推广应用。

## 参考文献:

- [1] 谢建平,吴承龙,孙新芳.安理申联合克林澳治疗早期血管性痴呆的临床研究[J].重庆医学,2008,37(5):498-501.
- [2] 薛丽霞,张进.丁苯酞添加治疗急性缺血性脑卒中 60 例临床疗效观察[J].中国临床神经科学,(下转第 616 页)

- [3] Khakh BS, North RA. P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease[J]. *Nature*, 2006, 442(7102): 527-532.
- [4] Guerrero-Alba R, Valdez-Morales E, Juárez EH, et al. Two suramin binding sites are present in guinea pig but only one in murine native P2X myenteric receptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 626(2/3): 179-185.
- [5] Deli T, Csernoch L. *Pathol Oncol Res. Extracellular ATP and Cancer- An Overview with Special Reference to P2 Purinergic Receptors*[J]. *Pathol Oncol Res*, 2008, 14(3): 219-231.
- [6] Jursik C, Sluyter R, Georgiou JG, et al. A quantitative method for routine measurement of cell surface P2X7 receptor function in leucocyte subsets by two-colour time-resolved flow cytometry[J]. *J Immunol Methods*, 2007, 325(1/2): 67-77.
- [7] Mei L, Du W, Gao W, et al. Purinergic signaling: a novel mechanism in immune surveillance[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(9): 1149-1153.
- [8] Zhang X, Meng L, He B, et al. The role of P2X7 receptor in ATP-mediated human leukemia cell death; calcium influx-independent[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2009, 41(5): 362-369.
- [9] Donnelly-Roberts DL, Namovic MT, Han P, et al. Mammalian P2X7 receptor pharmacology: comparison of recombinant mouse, rat and human P2X7 receptors[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(7): 1203-1214.
- [10] Khakh BS, Burnstock G, Kennedy C. International union of pharmacology. XXIV. current status of the nomenclature and properties of P2X receptors and their subunits[J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(1): 107-108.
- [11] Di Virgilio F, Ceruti S, Bramanti P, et al. Purinergic signaling in inflammation of the central nervous system[J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(2): 79-87.
- [12] Lilic V, Lilic G, Filipovic S, et al. Modern treatment of invasive carcinoma of the uterine cervix[J]. *J BUON*, 2009, 14(4): 587-592.
- [13] Li X, Zhou L, Feng YH, et al. The P2X7 receptor: a novel biomarker of uterine epithelial cancers[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(10): 1906-1913.
- [14] Feng YH, Li X, Wang L, et al. A truncated P2X7 receptor variant (P2X7-j) endogenously expressed in cervical cancer cells antagonizes the full-length P2X7 receptor through hetero-oligomerization[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(25): 17228-172.
- [15] Wang LQ, Feng YH, George GI, et al. Epidermal growth factor facilitates epinephrine inhibition of P2X7-receptor-mediated pore formation and apoptosis: a novel signaling network[J]. *Endocr Soc*, 2005, 146(1): 164-174.
- [16] Wang Q, Wang L, Feng YH, et al. P2X7 receptor-mediated apoptosis of human cervical epithelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(5): C1349-1358.

(收稿日期: 2011-04-09 修回日期: 2011-10-22)

(上接第 572 页)

- 2010, 18(6): 650-653.
- [3] Liu CL, Liao SJ, Zeng JS, et al. DL-3n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 260(1/2): 106-113.
- [4] Roman GC, Tatemichi TK, Erkinunnti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS AIREN International Workshop[J]. *Neurology*, 1993, 43(2): 250-260.
- [5] 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[J]. *北京中医药大学学报*, 2000, 23(5): 1624-1625.
- [6] 李敬诚, 周华东, 张猛, 等. 重庆市 403 例脑梗死并发血管性痴呆危险因素分析[J]. *重庆医学*, 2007, 36(13): 1233-1235.
- [7] 王玉梅, 商亚珍. 血管性痴呆的研究进展[J]. *承德医学院学报*, 2011, 28(3): 320-322.
- [8] 徐蓓, 赵志刚. 脑血管病治疗药物丁苯酞注射液的药理与临床研究评价[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(11): 947-950.
- [9] 王宝亮, 钱百成. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死 30 例临床疗效观察[J]. *中国当代医药*, 2009, 16(24): 65-66.
- [10] 石红梅. 丁苯酞注射液对脑梗死患者血小板聚集性的影响及临床疗效观察[J]. *药物与临床*, 2010, 7(17): 60-61.
- [11] 黄如训, 李常新. 丁苯酞对实验性动物血栓形成性脑梗死的治疗作用[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(8): 985-988.
- [12] 全凤英, 谭家泽, 王咏龙. 依达拉奉对血管性痴呆大鼠认知功能损害的保护作用[J]. *重庆医学*, 2010, 39(21): 2892-2894.
- [13] 崔玉环, 张朝东, 魏玉磊. 丁苯酞对 A $\beta$ 25-35 诱导的 PC12 细胞线粒体损伤的保护作用[J]. *中国医科大学学报*, 2010, 39(6): 452-455.
- [14] 侯德仁, 薛俐, 陈坤, 等. 丁苯酞对阿尔茨海默病模型大鼠海马 GFAP 和 VEGF 的影响[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2010, 35(2): 111-115.
- [15] 翟轶华, 刘伯语, 卢宏. 丁基苯酞对血管性痴呆大鼠的保护作用[J]. *中国现代医药杂志*, 2010, 12(11): 9-11.

(收稿日期: 2011-10-19 修回日期: 2011-11-24)