

· 临床研究 ·

谷红注射液联合奥拉西坦治疗血管性认知障碍的疗效观察*

陈 敏¹, 罗 欣², 张玉方², 王 霆³, 李苕清^{2△}
(重庆市红十字会医院神经:1. 内科;2. 药剂科临床药学室 400020;
3. 湘北威尔曼制药股份有限公司, 湖南 长沙 410329)

摘 要:目的 观察谷红注射液联合奥拉西坦治疗血管性认知功能障碍(VCI)的临床疗效及其不良反应。方法 筛选住院的血管性认知功能障碍患者 226 例,按神经心理学评分标准分为血管性非痴呆的认知功能损害(VCIND)层 115 例、血管性痴呆(VaD)层 111 例,每层再随机分为观察组和对照组。观察组给予谷红注射液联合奥拉西坦治疗,对照组给予生理盐水加奥拉西坦治疗。治疗前、后采用 MoCA 和 ADL 评分对患者进行神经心理学评分。结果 治疗 8 周后,观察组和对照组的神经心理学评分均提高,差异有统计学意义($P<0.05$);VCIND 层观察组评分改善优于对照组($P<0.05$);观察组中,VCIND 层评分改善明显优于 VaD 层($P<0.05$)。两组不良反应发生率分别为 6.25%、4.50%,均未见严重不良反应。结论 谷红注射液联合奥拉西坦治疗 VCI 的临床疗效较好,不良反应少,值得在临床中推广。

关键词:谷红注射液;奥拉西坦;血管性认知障碍;疗效
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.22.014 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2012)22-2265-03

Efficacy of combination therapy with Kingtag and Oxiracetam for the patients with vascular cognitive impairment*
Chen Min¹, Luo Xin², Zhang Yufang², Wang Ting³, Li Changqing^{2△}
(1. Department of Neurology; 2. Department of Pharmacy, Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing 400020, China;
3. Xiangbei Welman Pharmaceutical CO. Ltd. Changsha 410329, China)

Abstract:Objective To observe the efficacy and safety of the combination therapy with Kingtag and Oxiracetam for the patients with vascular cognitive impairment(VCI). **Methods** According to the score of neuropsychological test, a total of 226 patients with vascular cognitive impairment were divided in two groups: vascular cognitive impairment no dementia(VCIND, $n=115$) and vascular dementia(VaD, $n=111$), who were randomized to receive Kingtag and Oxiracetam(intervention group), physiological saline and Oxiracetam(control group) respectively. Before and after treatment, the Montreal Cognitive Assessment(MoCA) and activities of daily living(ADL) were assessed. **Results** The scores of neuropsychological test of two groups were significantly improved after treatment for 8 weeks. There was significant difference between the two groups($P<0.05$). In the VCIND group, the scores in intervention group were significantly better than those in the control group($P<0.05$). The same results were presented by intervention group among VCIND group and VaD group($P<0.05$). The incidence of adverse reaction in two groups were 6.25% and 4.50% respectively. No serious adverse events occurred during the experiment. **Conclusion** The combination therapy with Kingtag and Oxiracetam has positive effect and cause less adverse reaction for patients with vascular cognitive impairment, it's worth popularizing in clinic.

Key words: Kingtag; Oxiracetam; vascular cognitive impairment; efficacy

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是由脑血管病危险因素(如高血压病、心脏病、糖尿病和高脂血症等)、明显(如脑梗死和脑出血等)或不明显的脑血管病(如白质疏松和慢性脑缺血等)引起的从轻度认知障碍到痴呆的一类综合征,可单独发生或与 Alzheimer 病(AD)伴发。主要包括血管性非痴呆的认知功能损害(vascular cognitive impairment, no dementia, VCIND)、血管性痴呆(vascular dementia, VaD)^[1]和混合性痴呆(mixed AD/VD)。随着脑血管病发病率的上升, VCI 的发病率也逐年上升。在中国超过 30% 的脑卒中患者会出现认知功能损害或逐渐发展成痴呆^[2]。因此,痴呆前期的早期诊断及相关的血管性危险因素已成为治疗的关键。然而, VCI 发病机制复杂,就其药物治疗方面,目前缺乏理想疗效的单一治疗药物。多种作用机制的联合治疗已成为不二的选择。近年来,谷红注射液对轻度血管性痴呆、脑梗死后认知

功能障碍等方面取得较好的治疗效果^[3-4]。而奥拉西坦作为促智药物,能提高学习速度,促进和增强记忆,对脑功能障碍有一定的治疗作用^[5]。如果利用二者不同作用机制联合治疗 VCI,可能会比单一药物治疗效果更明显。因此,2008 年 2 月至 2011 年 12 月间筛选本院 226 例 VCI 患者,采用分层、随机、对照的方法对其进行了临床疗效观察和安全性研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 226 例入选病例均来自本院内一科住院部或门诊 VCI 患者,其中男 120 例,女 106 例,年龄 51~82 岁,平均(61.35±4.85)岁。其中 149 例伴高血压病,86 例伴糖尿病,122 例伴高脂血症。文化程度:文盲 43 例,小学 66 例,初中 53 例,高中 34 例,大学 30 例。均行头部 CT 扫描证实有脑血管病,102 例为脑梗死,53 例为脑白质病变,71 例为脑出血。病灶部位:基底节区 73 例,内囊区 31 例,额顶区 29 例,颞顶区 32

* 基金项目:国家十二五“重大新药创制”科技重大专项基金资助项目(2011ZX09201-101-3;2011zx09401-301-4)。 △ 通讯作者, Tel: (023)88519201; E-mail: licq117@126.com。

例,多发性 61 例。

1.2 病例选择标准 本研究入选病例采用加拿大健康和衰老研究组拟定的 VCI 诊断标准^[5]:(1)患者有认知功能减退,并得到认知检查的证实。早期以注意力和执行功能受损为主,而记忆力和语言受损较轻。(2)临床表现及症状提示为血管源性病因。(3)影像学检查提示为血管源性。(4)痴呆与脑血管疾病密切相关,痴呆发生于卒中后 3 个月内,并持续 6 个月以上;或认知功能障碍突然加重、或波动、或呈阶梯样逐渐发展。(5)VCI 可以单独出现,也可以与其他痴呆形式并存。(6)VCI 可以符合或不符合痴呆的诊断标准。(7)认知障碍的严重程度可由极轻度至重度。(8)如果患者符合以上条件,但未达到痴呆,则诊断为 VCIND,若符合以上标准,且符合痴呆的诊断标准,则诊断为 VaD;若患者既有 AD 的表现,又有局灶性神经症状和体征,或神经影像学检查提示脑缺血,则诊断为 mixed AD/VD。

排除有明显的肝肾或心功能衰竭、严重全身感染、代谢免疫性疾病或接受免疫抑制剂治疗的患者;排除有严重抑郁、焦虑等精神疾病,Hachinski 缺血量表评分小于 2 分或有明显的失语和(或)构音障碍影响认知功能评估的病例,对本药过敏的。

符合以上入选标准的患者或患者家属已充分了解本研究的有关情况,自愿参加并签署了知情同意书(伦理委员会批件号:渝红院伦委会 0805 号)。

1.3 分组和治疗 对入选患者按 VCI 的专家共识组对 VCI 的分型^[1]进行分层抽样,分为 VCIND 层 115 例和 VaD 层 111 例。每层采用随机数字表分配法分为观察组(谷红注射液+奥拉西坦)和对照组(生理盐水+奥拉西坦)。入组前两组患者均未使用任何改善智力药物。入组后所有患者均给予常规基础治疗,如给予抗栓、降脂药物及治疗高血压病、糖尿病等药物,避免使用其他改善智力药物。观察组给予谷红注射液 20 mL(金特佳,阿尔贝拉医药中国有限公司生产)、注射用奥拉西坦 4 g(欧来宁,石家庄欧意药业有限公司)分别加入 0.9%氯化钠溶液 250 mL,静滴,每日 1 次。对照组给予注射用奥拉西坦 4 g 加入 0.9%氯化钠溶液 250 mL 和 0.9%氯化钠溶液 250 mL 分别静滴,每日 1 次。治疗 8 周,停药后进行疗效评价。

1.4 疗效判定标准 采用蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive asseswsmnt,MoCA 北京版)及日常生活能力量表(activities of daily living,ADL)对患者进行神经心理学评分。判定标准:MoCA 总分 30 分,文盲<17 分,小学<19 分,中学以上<21 分为异常,得分越低说明认知功能越差。ADL 能力得分用 Barthel 指数,独立为 100 分,轻度依赖为 75~95 分,中度依赖为 50~70 分,重度依赖为 25~45 分,完全依赖为 0~20 分。

1.5 安全性评价 所有病例于用药前、后第 1、3 周及用药结束后进行血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图检查。用药过程中,密切观察患者的各种不适症状,对观察的不良反应实时描述记录和评价。

1.6 统计学处理 应用 SPSS11.0 统计学软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,组间比较采用 t 检验,层间比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后患者神经心理学评分比较 所有患者治疗后与治疗前比较,MoCA 评分和 ADL 评分均提高,经 t 检验两者差

异有统计学意义。同层组间比较,VCIND 层观察组评分改善优于对照组($P<0.05$);VaD 层两组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组中,VCIND 层评分改善明显优于 VaD 层($P<0.05$),结果见表 1、表 2。

表 1 治疗前、后患者 MoCA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

分层	组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
VCIND	观察组	57	12.52±4.53	19.34±2.78*▲▽△
	对照组	58	12.60±5.09	15.31±3.02*
VaD	观察组	56	11.12±7.84	14.63±5.54*▼
	对照组	55	10.77±7.12	13.25±5.97*

*: $P<0.05$,▲: $P<0.01$,与治疗前比较;▽: $P<0.05$,▼: $P>0.05$,同层组间比较;△: $P<0.05$,各层观察组间比较。

表 2 治疗前、后患者 ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$)

分层	组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
VCIND	观察组	57	50.52±4.53	78.34±2.78*▲▽△
	对照组	58	51.60±5.09	66.31±3.02*
VaD	观察组	56	49.12±7.84	65.63±5.54*▼
	对照组	55	48.77±7.12	60.25±5.97*

*: $P<0.05$,▲: $P<0.01$,与治疗前比较;▽: $P<0.05$,▼: $P>0.05$,同层组间比较;△: $P<0.05$,各层观察组间比较。

2.2 安全性比较 本研究中患者耐受性较好,均未发生严重的不良反应。观察组共 113 例,不良反应 7 例,发生率为 6.25%。其中有 4 例在输注谷红注射液后突发面部及躯体多处红斑,并觉瘙痒。予静注地塞米松 10 mg 后症状逐渐缓解并消失。另外,在输注奥拉西坦后恶心 2 例;轻度肝功能异常 1 例。对照组共 113 例,不良反应 5 例(头痛 3 例,恶心 2 例),均在输注奥拉西坦后发生,发生率为 4.50%。此不良反应在用药结束后症状消失,不影响继续用药。各组间均无肾功能、血常规、尿常规、心电图改变。观察组和对照组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

VCI 主要针对痴呆前期的患者,其中的 VCIND 患者病情较为隐匿,认知缺损程度没有达到痴呆诊断的要求,以皮质下和额叶功能受损较为常见,随时间推移和病情发展,大多数 VCIND 将发展为 VD。加拿大进行的 CSHA(canadian study of health and aging),对 VCIND 进行了流行病学调查^[6-7]结果显示,65 岁或以上人群患 VCI 的比例为 5%,其中患 VCIND 的比例为 2.6%。5 年后,这些 VCIND 患者有 46%进展为痴呆,52%死亡。有研究显示,VCIND 患者 5 年后的住院率和死亡率与 mixed AD/VD 和 VD 人群无显著性差异^[8]。高发病率、相对可干预性等特点决定了 VCI 早期发现和治疗的重要性。因此,应重点研究痴呆前期相关可控制的血管性危险因素,并积极干预,以减少认知功能障碍的进展。

奥拉西坦为脑代谢改善药,能促进脑内 ATP,可促进乙酰胆碱合成并增强神经兴奋的传导,具有促进脑内代谢作用。可对抗由物理因素、化学因素所致的脑功能损伤;对缺氧所致的逆行性健忘有改进作用,可增强记忆,提高学习能力^[9]。而本研究选用的谷红注射液为乙酰谷胺和红花提取物。其中红花具有抗凝、抗血栓形成、扩张血管、改善微循环、抗氧自由基作用;乙酰谷酰胺通过血脑屏障后在星型胶质细胞内分解为 γ -氨基丁酸、谷氨酸。 γ -氨基丁酸可促进乙酰胆碱的合成,改善

神经细胞代谢;谷氨酸转化为谷胱甘肽,是重要的抗氧化剂。谷红注射液通过扩血管、改善血液循环作用而起到增加脑组织血供,减少脑组织损害,提高脑组织功能的兴奋性,增加脑代谢率和脑血流量,抗氧自由基作用,从而保护脑细胞。

本研究将二者联合应用治疗 VCI。治疗 3 周后发现:(1)观察组和对照组患者 MoCA 和 ADL 评分均有不同程度的提高,表明奥拉西坦或者谷红注射液联合奥拉西坦对 VCI 的治疗均有较好的疗效;(2)谷红注射液联合奥拉西坦治疗 VCIND 患者的疗效均优于奥拉西坦,而治疗 VaD 患者的疗效相似;(3)同样是通过谷红注射液联合奥拉西坦治疗,VCIND 患者取得的疗效要优于 VaD 患者。后面两点提示,谷红注射液对未达痴呆的 VCI 患者有效,与奥拉西坦产生协同作用;而对达到痴呆的 VCI 患者可能无效,或者说观察疗程太短,疗效还未显现。因此,VCI 早期干预可以极大的改善认知功能障碍,减少痴呆的发生率。

各组治疗过程和治疗结束时均未出现严重的不良反应。头痛、恶心为使用奥拉西坦后出现的不良反应,与文献报道一致^[10];面部及躯体红斑为使用谷红注射液后出现的不良反应,可能与中成药注射液有关;轻度肝功能异常 1 例,为一过性,未作特殊处理。结果提示谷红注射液联合奥拉西坦治疗 VCI 没有增加药物不良反应,临床使用安全。当然,要清楚认识二者联合后的安全性问题,尚需大样本的观察研究。

(志谢:感谢重庆市红十字会医院神经内科、检验科、放射科同事对本研究的大力协助,感谢湖北威尔曼制药股份有限公司对本研究经费的大力支持!)

参考文献:

[1] 血管性认知功能损害的专家共识组. 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-

(上接第 2264 页)

[3] Li JT. Allergy testing[J]. Am Fam Phy, 2002, 66(4): 621-624.

[4] Li JT, Andrist D, Bamlet WR, et al. Accuracy of patient prediction of allergy skin test results[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000, 85(5): 382-384.

[5] 刘晓艳, 乔海灵. IgG 抗体在过敏反应中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2007, 23(11): 1096-1097.

[6] 潘黎明, 蒋学范, 潘立勇, 等. 杭州地区变应性鼻炎及变应性哮喘患者的血清变应原测定[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(2): 77-79.

[7] 陈荣光, 李敬风, 孙慧, 等. 324 例儿童血清特异性过敏原检测的临床意义[J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 17(5): 579-581.

[8] 舒艳, 姚红兵, 王冰, 等. 重庆地区儿童变应性鼻炎患者吸入变应原调查分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(21): 2946-2950.

[9] 王成硕, 张罗, 韩德民. 北京地区变应性鼻炎患者吸入变应原谱分析[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2006, 20(5): 204-

1055.

[2] Zhou DH, Wang JY, Li J, et al. Frequency and risk factors of vascular cognitive impairment three months after ischemic stroke in china; the Chongqing stroke study[J]. Neuroepidemiology, 2005, 24: 87-95.

[3] 陈蓉, 陈志斌, 王琰, 等. 谷红注射液对血管性痴呆患者智能的影响[J]. 临床保健杂志, 2006, 9(5): 470-471.

[4] 赵淑杰. 谷红注射液治疗脑梗死后认知障碍 186 例疗效分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2006, 14(11): 893-896.

[5] 李梅, 尹帅领, 卜淑芳. 奥拉西坦胶囊治疗血管性痴呆疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(7): 87-88.

[6] Rockwood K, Howard K, Macknight C, et al. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment[J]. Neuroepidemiology, 1999, 18(5): 248-254.

[7] Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, et al. Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia[J]. Stroke, 2002, 22(8): 1999-2002.

[8] Tuokko H, Frerichs R, Graham J, et al. Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia[J]. Arch Neural, 2003, 60(4): 577-582.

[9] 张益. 奥拉西坦治疗血管性痴呆 34 例[J]. 中国药业, 2009, 18(11): 64-65.

[10] 曲世为, 曲连悦, 陈希, 等. 奥拉西坦治疗血管性痴呆的 Meta 分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(12): 1028-1035.

(收稿日期: 2012-02-06 修回日期: 2011-04-25)

207.

[10] 陈红兵, 张广毓, 刘海平. 南京地区湿疹和荨麻疹儿童过敏原体外检测简析[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(1): 41-42.

[11] Osman M, Hansell AL, Simpson CR, et al. Gender specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care[J]. Prim Care Respir J, 2007, 16(1): 28-35.

[12] 吴英, 艾涛, 罗荣华, 等. 成都地区 827 例哮喘儿童过敏原皮肤点刺试验检测结果分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(17): 2362-2363.

[13] 陈建军, 孔维佳, 项济生, 等. 湖北地区变应性鼻炎变应原年龄特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(15): 683-694.

[14] 姜翠红, 李亮明, 谭国林, 等. 长沙地区 387 例变应性鼻炎患者的吸入变应原谱分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(17): 794-797.

(收稿日期: 2011-10-27 修回日期: 2012-02-16)