

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.14.011

丁苯酞对脑梗死认知障碍患者记忆运动及事件相关电位的影响*

靳 玫¹,马世江¹,沈长波¹,王文晟^{2△}

(1. 新乡医学院第三附属医院神经内科,河南新乡 453003;2. 新乡医学院第一附属医院
结核病研究所,河南卫辉 453100)

[摘要] **目的** 探讨丁苯酞对脑梗死认知障碍患者记忆、运动及事件相关电位(ERP)的影响。**方法** 选取 134 例脑梗死认知障碍患者为受试对象,随机数字表法分为研究组和对照组,各 67 例。对照组予以常规脑梗死治疗及认知改善干预措施,研究组在上述基础上予以丁苯酞口服方案,持续治疗 30 d 后观察疗效。对比两组患者治疗前后认知功能评分、记忆力评分、运动功能评分、ERP 检查结果和不良反应。**结果** 治疗 30 d 后,两组蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分[(27.2±4.9)分 vs. (25.1±4.1)分]、记忆力与回忆力评分总和[(5.5±0.5)分 vs. (4.9±0.5)分]、运动功能评定量表评分[(85.6±6.2)分 vs. (74.2±6.1)分]、P3 波幅[(9.5±0.9)μV vs. (8.1±0.9)μV]均较治疗前明显提升,在上述评估结果中,研究组均大于对照组($P<0.05$);N1、N2、P2、P3 潜伏期检测结果则均较治疗前明显降低($P<0.05$),研究组 P2、P3 潜伏期检测结果均小于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者均无严重不良反应发生。**结论** 在常规脑梗死治疗干预基础上予以丁苯酞口服用药方案能有效提高治疗效果。

[关键词] 苯丙酮类;丁苯酞;脑梗死;认知障碍;事件相关电位

[中图分类号] R973.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)14-1907-03

The influence of butylphthalide on the memory,movement and ERP in patients with cerebral infarction cognitive impairment*

Jin Mei¹,Ma Shijiang¹,Shen Changbo¹,Wang Wensheng^{2△}

(1. Department of Neurology,the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University,
Xinxiang,Henan 453003,China;2. Research Institute of Tuberculosis,the First Affiliated Hospital of Xinxiang
Medical University,Weihui,Henan,453100,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of butylphthalide on the memory,movement and ERP (event-related potentials) in patients with cerebral infarction cognitive impairment. **Methods** A total of 134 patients with cerebral infarction cognitive impairment were randomly divided into treatment group (67 patients) and control group (67 patients). All patients were given conventional cerebral infarction treatment as well as cognitive improvement intervention. Oral administration of butylphthalide was added onto the patients in the treatment group. Curative effects were observed after 30 days' continued treatment. The cognitive function scores,memory scores,movement scores,ERP test and adverse reaction were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After 30 days' treatment,two groups of the montreal cognitive assessment scale (MoCA) scores were 27.2±4.9 and 25.1±4.1 respectively;the total scores of memory were 5.5±0.5 and 4.9±0.5 respectively;the scores of motor assessment scale (Fugl-meyer) were 85.6±6.2 and 74.2±6.1 respectively and P3 amplitudes were (9.5±0.9)μV and (8.1±0.9)μV respectively. All the indexes mentioned above in treatment group were significantly increased compared with those of before treatment($P<0.05$). The results of N1,N2,P2 and P3 in the latency detection were significantly decreased compared with those of before treatment($P<0.05$). And the results of P2 and P3 in the latency detection of the treatment group were shorter than those of the control group($P<0.05$). After treatment,no adverse reaction was observed in both groups. **Conclusion** Based on conventional cerebral infarction treatment,oral administration of butylphthalide effectively improve the therapeutic effect.

[Key words] propiophenones;butylphthalide;cerebral infarction;cognitive impairment;ERP

脑梗死又称为缺血性脑卒中,是一种临床发病率较高的脑血管疾病,由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍所致脑组织缺血缺氧性病损坏死引起的,多发生于 50 岁以上的中老年人^[1-2]。积极有效的早期治疗干预是减轻脑神经损伤严重程度,降低相关后遗症发生风险,改善患者预后水平的关键。相关研究表明,多数脑梗死患者发病后出现不同程度的认知功能障碍情况,对其预后质量影响较大^[3]。丁苯酞作为一种常见的心脑疾病用药,具有调节脂代谢水平,改善血液微循环的效果^[4],但其对脑梗死患者认知障碍的影响效果仍存在一定争议。本研究对丁苯酞对脑梗死认知障碍患者记忆、运动及事件

相关电位(ERP)检查结果的影响进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 8 月至 2015 年 1 月于新乡医学院第三附属医院住院治疗的 134 例脑梗死认知障碍患者为受试对象。用随机数字表法分为研究组和对照组,各 67 例。研究组中男 44 例,女 23 例;年龄 45~74 岁,平均(57.5±4.5)岁;病程(22.6±4.6)d;入院时蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分(18.2±4.1)分;神经功能缺损程度评分(NFDS)(13.3±3.6)分。对照组中男 43 例,女 24 例;年龄 43~74 岁,平均(57.6±4.4)岁;病程(22.5±4.7)d;入院时 MoCA 评分

* 基金项目:河南省自然科学基金资助项目(162300410217);国家自然科学基金面上项目(31170733)。 作者简介:靳玫(1970—),副主任医师,硕士,主要从事神经内科方面研究。 △ 通信作者,E-mail:2590212765@qq.com。

(18.1±4.2)分;NFDS 评分(13.2±3.6)分。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1)符合《中国脑血管病防治指南》^[5]中拟定的脑梗死诊断标准者;(2)符合《中国卒中后认知障碍管理专家共识》^[6]中卒中后认知障碍相关诊断标准者;(3)入院时 MoCA 评分小于 26 分者^[7];(4)脑卒中神经功能缺损程度评分(NFDS)为轻型(0~15 分)、中型(16~30 分)者;(5)符合相关治疗适应证者;(6)经该院伦理委员会同意且自愿签署知情同意书者。

1.1.2 排除标准 (1)合并肝肾功能障碍、凝血功能障碍、心肺功能障碍者;(2)合并自身免疫性疾病、其他严重器质性疾病、恶性肿瘤者;(3)合并精神疾病、意识不清者;(4)中途转院、死亡、更改治疗方案,随访期失联及临床资料不全者;(5)未成年,年龄超过 80 岁患者或妊娠期、哺乳期妇女;(6)病程超过 30 d 者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者入院后均接受营养神经、抗血小板凝集、降糖、降脂、降压、改善血液循环等常规治疗方案,并加以注意力、记忆力、定向力、判断推理能力、执行能力、视知觉、空间知觉等常规认知训练内容。训练每天 1 次,每次 30 min,每周训练 5 d,持续治疗 30 d 后观察疗效。研究组患者在上述基础上予以丁苯酞软胶囊(恩必普,石药集团恩必普药业有限公司,批准文号:国药准字 H20050299),口服方案:每次 0.2 g,口服,3 次/天,以 30 d 为 1 个疗程,持续治疗 1 个疗程后观察疗效。

1.2.2 ERP 检查方法 检查在该院肌电图室完成。使用日本光电 MEB-9200K 肌电图诱发电位仪,参照国际标准 10-20 系统放置电极,记录电极置于 Fz、Cz 处,参考电极置于 A1 处,地线置于 Fpz 处。使用 2 套触发刺激系统行 P300 检测,刺激频率为每秒 1 次,刺激持续时间为 20 ms,非靶刺激强度 85 dB,频率 1 000 Hz;靶刺激强度 95 dB,频率 2 000 Hz;指导患者对靶刺激作出按键反应。

1.2.3 观察指标 以 MoCA 为评估依据^[7],对两组患者治疗前后认知功能评分,包括视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向等 8 项内容,总分记 30 分,≥26 分为正常。以简易精神状态评价量表(MMSE)中记忆力和回忆力项目为评估标准^[8],进行记忆力评分,各记 3 分,总共 6 分,得分越高则记忆力越理想。以运动功能评定量表(Fugl-meyer)为评估依据^[8],进行运动功能评分,包括上肢功能评分和下肢功能评分两项,分别记 66 分和 34 分,总分 100 分,轻度障碍:≥95~100 分;中度障碍:≥84~95 分;明显障碍:50~84 分;严重障碍:≤50 分;ERP 检查结果(包括 P300 成分中 N1、P2、N2、P3 波潜伏期及 P3 波波幅),记录不良反应发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$

s 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后认知功能评分结果比较 治疗前,两组评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 MoCA 评分均较治疗前明显提升,其中研究组评分结果高于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后记忆力评分结果比较 治疗前,两组评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组记忆力与回忆力评分总和均较治疗前明显提升,其中研究组评分结果高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组治疗前后 MoCA 评分结果比较($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	67	18.2±4.1	27.2±4.9	11.530	0.000
对照组	67	18.1±4.2	25.1±4.1	9.762	0.000
<i>t</i>		0.139	2.690		
<i>P</i>		0.889	0.008		

表 2 两组治疗前后记忆力评分结果比较($\bar{x}\pm s$,分)				
时间	组别	<i>n</i>	记忆力	回忆力
治疗前	研究组	67	1.3±0.5	1.2±0.6
	对照组	67	1.3±0.5	1.3±0.6
治疗后	研究组	67	2.5±0.6 ^{ab}	2.6±0.5 ^{ab}
	对照组	67	2.0±0.5 ^a	2.1±0.5 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较。

2.3 两组治疗前后运动功能评分结果比较 治疗前,两组评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 Fugl-meyer 评分均较治疗前明显提升,其中研究组评分结果高于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后 Fugl-meyer 评分结果比较($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	67	63.2±5.1	85.6±6.2	22.839	0.000
对照组	67	63.3±5.0	74.2±6.1	11.312	0.000
<i>t</i>		0.115	10.729		
<i>P</i>		0.909	0.000		

2.4 两组治疗前后 ERP 检查结果比较 治疗后,两组 N1、N2、P2、P3 潜伏期检测结果均较治疗前明显降低,P3 波幅则较治疗前明显提升,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 ERP 结果显示,两组除 N1、N2 潜伏期对比差异无统计学意义($P>0.05$)外,研究组 P2、P3 潜伏期检测结果明显小于对照组,P3 波幅则明显大于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗前后 ERP 检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	<i>n</i>	N1 潜伏期(ms)	N2 潜伏期(ms)	P2 潜伏期(ms)	P3 潜伏期(ms)	P3 波幅(μV)
治疗前	研究组	67	105.9±13.2	263.5±25.2	174.9±15.2	400.5±39.5	7.3±1.6
	对照组	67	105.8±13.3	262.9±25.1	174.8±15.1	401.0±39.4	7.2±1.5
治疗后	研究组	67	98.2±4.2 ^a	235.5±5.9 ^a	151.2±3.6 ^{ab}	355.9±15.9 ^{ab}	9.5±0.9 ^{ab}
	对照组	67	102.5±4.4 ^a	237.5±5.0 ^a	168.0±3.8 ^a	381.5±15.5 ^a	8.1±0.9 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较。

2.5 不良反应发生率比较 治疗后,两组患者均无严重不良反应发生;研究组中出现轻微腹部不适症状、皮疹者各 1 例,发生率为 3.0%,同对照组比较差异无统计学意义($\chi^2=2.030$, $P=0.154$)。

3 讨 论

脑梗死作为一种脑血管常见病,致残率及病死率较高,多数患者因治疗不及时出现多种后遗症^[9]。认知障碍作为脑梗死的常见后遗症之一,主要表现为感知障碍(如感觉过敏、迟钝、内感不适、病理性错觉、幻觉等)、记忆障碍(如记忆缺损、错误、记忆过强等)、思维障碍(如妄想、抽象概括过程障碍、思维逻辑障碍等)等症状,是脑疾病诊断与治疗中最困难的问题之一,受到广泛关注。

丁苯酞广泛应用于脑血管疾病的治疗中,具有良好的脑血管保护作用及抗氧化功能。本研究探究了该药物对脑梗死认知障碍患者认知功能、运动功能的影响,发现在常规对症治疗及认知训练基础上,予以丁苯酞口服方案的研究组患者的 Mo-CA 评分、记忆力评分、Fugl-meyer 评分均较治疗前明显提升,认知功能恢复效果比仅予以常规治疗的对照组突出,同周艳等^[10]报道基本一致。说明对脑梗死认知功能障碍者予以联合疗法,对减轻缺血缺氧引起的神经损伤程度,促进患者认知功能恢复,改善预后水平有利。此前的许多研究认为该药物能阻断脑梗死致脑损伤的多个病理环节,在缩小梗死面积、改善缺氧缺血症状、减轻水肿严重程度、抑制血小板凝集等方面发挥积极作用^[11]。朱海生等^[12]则认为,脑血流量降低是造成认知功能障碍严重程度的重要因素。丁苯酞具有调节脂代谢水平、改善病灶处血液微循环、增加梗死部位血流灌注量的功效,能通过降低花生四烯酸水平、促进血清一氧化氮(NO)、前列腺素 2 水平提升等方式抑制氧自由基活性,达到抗氧化的目的^[13]。对认知障碍患者予以口服或静脉滴注丁苯酞方案,能发挥该药物的上述功效,尽快缓解脑卒中缺血、缺氧症状,增加病灶处脑血流量,以此缓解认知障碍症状,促进病情转归^[14]。

P300 是 ERP 的重要组成部分,能较准确地反应机体认知过程中大脑的神经电生理变化情况。多数学者认为 P300 同学习能力、记忆能力关系密切^[15],记忆力衰退时 P300 常显示为潜伏期长、波幅小的特征,提示医师可将其作为评估患者认知能力的有效依据。本研究发现,予以联合治疗方案的研究组患者治疗后 P3 潜伏期较治疗前明显缩短、波幅则明显增高,符合记忆力改善的特点,证实了常规治疗基础上联合丁苯酞,能促使患者认知功能改善,于其预后恢复有利。

综上所述,本研究结果显示在常规脑梗死治疗干预基础上予以丁苯酞口服用药方案,能有效提高治疗效果,促进患者记忆力、认知水平、运动功能恢复,几乎无严重不良反应发生,治疗安全性突出,对患者预后提升有利。

参考文献

[1] 吴滢,钟萍. 无症状脑梗死研究进展[J]. 国际脑血管病杂志,2013,21(5):363-368.

[2] 李雄文,梁兵,于晓钧,等. 6 014 例急诊脑梗死患者的流行病学分析[J]. 中国美容医学,2012,21(2):428-429.

[3] 黄小波,王宁群,陈文强,等. 老年脑梗死患者急性期认知障碍及情绪障碍特征研究[J]. 中国康复医学杂志,2011,26(7):627-629,658.

[4] 吴娟,陈永. 丁苯酞对急性脑梗死患者临床疗效及血液流变学的影响[J]. 重庆医学,2012,41(33):3488-3489.

[5] 中国卫生部疾病控制司,中华医学会神经科学会. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:31-32.

[6] 董强.《中国卒中后认知障碍管理专家共识》解读[J]. 中华医学信息导报,2016,31(12):21.

[7] 唐细容,伍媚春. 脑梗死患者病前智力水平的估计与认知障碍的识别[J]. 中南医学科学杂志,2015,43(2):206-209.

[8] 赵继宗,周定标. 神经外科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2014:166-169.

[9] 周晓明,贺涓涓,尚文锦,等. 不同年龄段脑梗死患者危险因素、病因分型及远期预后的对比分析[J]. 广东医学,2014,35(13):2108-2111.

[10] 周艳,孙宏侠,张明明,等. 丁苯酞辅治老年急性脑梗死的疗效[J]. 中国老年学杂志,2013,33(12):2895-2897.

[11] 尹春丽,李永秋,王耀伍,等. 丁苯酞软胶囊对急性脑梗死缺血半暗带的影响[J]. 临床神经病学杂志,2013,26(3):219-221.

[12] 朱海生,栾玉杰,白水平,等. 丁苯酞对血管源性轻度认知障碍患者 hs-CRP、HCY 及脑血流量影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(22):1804-1806.

[13] 尹春丽,王耀伍,王丽英,等. 丁苯酞软胶囊对急性脑梗死血流动力学的影响[J]. 重庆医学,2013,42(26):3091-3093.

[14] 刘昌云,陈技挺,黄华品,等. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清 NO 和 NOS 表达及临床疗效的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(14):3448-3449.

[15] 刘南平,陈景云,夏宪军,等. 事件相关电位 P300、TCD 检测对多发性脑梗死认知功能的评价[J]. 宁夏医科大学学报,2012,34(1):30-32,41.

(收稿日期:2016-11-30 修回日期:2017-01-20)

2017 年本刊投稿须知

尊敬的广大读者,本刊一律接受网上投稿,不再接受纸质和电子邮箱投稿!请您直接登陆网站 <http://www.cqyxzz.com> 进行注册投稿以及稿件查询。咨询电话:023-61965157。

来稿须将审稿费 100 元通过邮局或支付宝汇至本刊编辑部,编辑部若未收到审稿费,稿件将不予处理。

感谢您对本刊工作的支持!