

丁苯酞对轻度血管性认知障碍患者执行功能的影响

■ 柏燕燕, 孔玉, 周国庆, 陆强斌, 朱祖福

【摘要】

目的 评估口服丁苯酞对血管性轻度认知障碍患者执行能力的影响。

方法 选择轻度血管性认知功能障碍患者48例, 分为观察组24例, 对照组24例。观察组服用丁苯酞200 mg, 每日3次, 对照组服用维生素E 100 mg, 每日3次, 共90 d。比较两组治疗前及治疗后连线A和连线B测试、数字广度顺背倒背、言语流畅性测验 (verbal fluency test, VFT)、画钟测验量表评分, 评价丁苯酞对患者执行功能的影响。

结果 治疗前, 两组认知和执行功能差异无统计学意义。治疗后, 观察组连线A[(53.65±0.88) vs (56.22±0.87)]和连线B[(174.95±1.99) vs (177.41±1.44)]测试评分低于对照组, 差异有统计学意义; 数字广度顺背倒背测试[(5.05±1.22) vs (4.59±0.33)]和VFT[(13.29±0.88) vs (12.43±1.02)]评分高于对照组, 差异有统计学意义; 两组画钟测试差异无统计学意义。

结论 丁苯酞可以改善轻度血管性认知障碍患者执行功能。

【关键词】 轻度血管性认知障碍; 丁苯酞; 执行功能

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.04.008

作者单位

214400 江阴
东南大学附属江阴人民
医院神经内科
通信作者
柏燕燕
68430534@qq.com

Effect of Butylphthalide on Executive Function of Patients with Mild Vascular Cognitive Impairment

BAI Yan-Yan, KONG Yu, ZHOU Guo-Qing, LU Qiang-Bin, ZHU Zu-Fu. Department of Neurology, Jiangyin People's Hospital Affiliated to Southeast University, Jiangyin 214400, China
Corresponding Author: BAI Yan-Yan, E-mail: 68430534@qq.com

【Abstract】

Objective To evaluate the effect of butylphthalide on executive function in patients with mild vascular cognitive impairment (MVC I).

Methods A total of 48 MVC I patients were included in this study, all of whom were divided into observation group ($n=24$) and control group ($n=24$). On the base of conventional therapy, Butylphthalide (200 mg, tid) was added to the observation group, and Vitamin E (100 mg, tid) was added to control group, with a treatment course of 90 days in each group. Executive function of patients were evaluated by the following tests: trail making test A and B (TMT-A and B), digit span test (including forward and backward), verbal fluency test (VFT) and clock drawing task. Executive function changes of two groups before and after treatment between the two groups were compared to evaluate the effect of butylphthalide on executive function in MVC I patients.

Results The baseline cognition and executive function of two groups had no statistical difference. After treatment, the TMT-A [(53.65±0.88) vs (56.22±0.87)] and TMT-B [(174.95±1.99) vs (177.41±1.44)] scores in observation group were significantly lower than that in control group, the digit span forward and backward score [(5.05±1.22) vs (4.59±0.33)] and the VFT score [(13.29±0.88) vs (12.43±1.02)] in observation group were significantly higher than that in control group. There was no statistical difference in CDT between the two groups.

Conclusions Butylphthalide can improve the executive function of patients with MVC I.

【Key Words】 Mild vascular cognitive impairment; Butylphthalide; Executive function

轻度血管性认知障碍 (mild vascular cognitive impairment, MCVI) 是尚未达到痴呆并且随着年龄增长趋向发展为痴呆的认知功能下降状态, 其病因多为皮层下小血管病变。MCVI涉及所有认知领域, 但以执行功能受损最为明显^[1-2]。目前研究认为, 丁苯酞可以通过多靶点作用阻断脑缺血后的脑损伤环节^[3]。本研究利用神经心理学量表, 评估口服丁苯酞对MCVI患者执行功能的影响。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 选择2017年9月—2018年3月在江阴市人民医院门诊和住院患者中诊断为MCVI者。入组标准: ①55~70岁, 汉族; ②主诉存在记忆或其他认知领域障碍至少3个月; ③临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR) 总分 ≤ 0.5 ; ④MMSE评分 ≥ 20 分 (小学水平), 或 ≥ 24 分 (初中水平及以上); ⑤哈金斯缺血量表 (Hachinski inchemic score, HIS) ≥ 7 分; ⑥进行了头颅MRI检测且满足以下条件: a: 至少存在幕上3处以上直径3~20 mm的小梗塞灶, 无论有无脑白质病变; 或者有或无小梗塞病灶, 但需有中度到重度的脑白质病变 (根据Fazekas分级评分 ≥ 2 分); 或者存在一个或多个关键部位如内囊、苍白球、丘脑部位小梗塞灶。b: 没有皮层或分水岭脑梗死、ICH、脑水肿或者由于其他疾病如多发性硬化等引起的脑白质病变。c: 没有海马或嗅觉皮质萎缩^[4]。

排除标准: 严重失语; 任何原因导致不能完成检测的患者; 老年抑郁量表 (the geriatric depression scale, GDS) > 11 分; 精神分裂症患者; 最近3个月内有急性脑血管事件患者; 遗传或免疫性疾病; 有明显的消化系统、泌尿道系统、内分泌系统、心血管系统的患者; 肿瘤患者; 酒精成瘾或戒断患者; 使用抗焦虑、安眠药及镇静药、促智药等患者。

1.2 方法 将受试者随机分为观察组及对照组。两组均给予常规基础治疗, 如抗血小板聚

集、调整血压、血糖、血脂等。观察组在常规治疗基础上给予丁苯酞 (石药集团恩必普药业有限公司, 批准文号H20050299) 200 mg, 每日3次, 于餐前服用, 持续3个月。对照组在常规治疗基础上, 给以维生素E (浙江医药股份有限公司, 批准文号H33020187) 100 mg, 每日3次, 持续3个月。

入组时, 所有受试者均进行神经心理量表测定, 包括MMSE、GDS、日常生活能力 (activity of daily living, ADL)、HIS、连线A测试、连线B测试、言语流畅性测验 (verbal fluency test, VFT)、数字广度顺背倒背测试和画钟检测。3个月后, 再次进行连线A和连线B测试、VFT、数字广度顺背倒背测试和画钟检测。

比较两组治疗前年龄、性别、血管危险因素 (高血压、糖尿病、脂代谢紊乱) 等基线数据, 比较两组基线MMSE、CDR、ADL、连线A和连线B测试、数字广度顺背倒背、VFT、画钟测验量表评分差异; 比较两组治疗3个月后的连线A和连线B测试、VFT、数字广度顺背倒背测试和画钟检测评分差异。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理及统计分析。计量资料符合正态分布, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料和基线认知功能情况 研究期间共纳入MCVI患者48例, 其中男23例, 女25例, 平均年龄 (67.4 ± 8.94) 岁。所有患者均接受了阿司匹林抗血小板治疗。观察组和对照组各24例, 两组患者年龄、性别分布、既往高血压病史、糖尿病史及脂代谢紊乱病史的差异无统计学意义。观察组和对照组患者治疗前MMSE、CDR、ADL量表评分差异无统计学意义, 连线A和连线B测试、VFT、数字广度顺背倒背测试、画钟测验评分差异无统计学意义 (表1)。

2.2 治疗后两组执行功能比较 治疗3个月后,观察组和对照组连线A测试和连线B测试得分均低于本组治疗前,差异有统计学意义;VFT和数字广度顺背倒背测试得分高于本组治疗前,差异均有统计学意义。治疗后,观察组连线A和连线B测试评分低于对照组,差异有统计学意义;VFT和数字广度顺背倒背测试评分高于对照组,差异有统计学意义;两组治疗前后画钟测试组内和组间比较,差异均无统计学意义(表2)。

3 讨论

研究表明,中国65岁以上老年人MVCI的患病率为8.7%,显著多于痴呆型VCI患者^[5]。皮层下血管缺血性疾病主要表现为执行功能和注意力受损,且执行功能障碍先于活动能力减退,因此执行功能障碍是VCI最显著的特点^[6-7]。

目前研究认为,执行功能主要与额叶背外侧、额叶前部、前扣带回、额叶-皮层下环路等相关^[8]。神经功能影像研究显示,连线测试能力主要与双侧前额叶内侧和前扣带回相关^[9]。言语流畅性尤其语音流畅性则更多地依赖额叶结构,产词的明显减少更精准地反映了执行功能的障碍^[10]。倒背数字主要测验被试者对语言材料的保持功能,同时也体现执行控制功能。双侧额叶背外侧的激活可能与语言材料的执行控制有关^[11]。画钟测验的结果与额叶-皮质下环路的破坏程度有关。

本试验选取MVCI的患者,利用与执行功能有关的量表,观察口服丁苯酞与维生素E对照组之间的执行功能的差异,结果显示,治疗后两组连线A测试、连线B测试、VFT、数字广度倒背测试均有改善,丁苯酞治疗组上述量表评测的改善较观察组更明显;治疗后,两组画钟测试无明显差异。曾有报道表明画钟测试对MVCI测定的敏感性低,这可能是本研究中画钟测试呈阴性的原因之一^[12-13]。

MVCI执行功能下降的原因可能是由于皮

表1 治疗前两组认知功能和执行功能比较

量表(分)	对照组	观察组
<i>n</i>	24	24
MMSE	24.8±1.2	24.6±1.9
CDR	0.3±0.12	0.28±0.20
ADL	16.2±1.52	16.25±1.41
连线A	57.74±0.99	57.61±1.36
连线B	178.12±1.06	177.10±1.45
VFT	12.22±0.93	12.18±1.13
数字广度顺背倒背测试	4.33±0.68	4.35±0.88
画钟测试	2.59±0.32	2.58±0.25

注:CDR:临床痴呆评定量表;ADL:日常生活能力;VFT:言语流畅性测验

表2 治疗后两组执行功能比较

量表(分)	对照组	观察组
<i>n</i>	24	24
连线A	56.22±0.87	53.65±0.88
连线B	177.41±1.44	174.95±1.99
VFT	12.43±1.02	13.29±0.88
数字广度顺背倒背测试	4.59±0.33	5.05±1.22
画钟测试	2.60±0.24	2.60±0.31

注:VFT:言语流畅性测验

质下病变破坏了与执行功能相关的额叶-皮层下环路。由前额叶所协调的执行功能尤其容易受到缺血性疾病的影响,从而造成执行功能下降。丁苯酞已被证实有抗血小板聚集,减轻大脑中动脉闭塞大鼠的氧化损伤和线粒体功能障碍,改善局灶性微循环等作用^[14-15]。除此之外,在脑灌注不足大鼠模型中,研究者发现丁苯酞可以升高与学习和记忆有关的神经递质,如N-甲基-D-天冬氨酸受体亚单位、海马突触粘连蛋白及乙酰胆碱等的水平,提示丁苯酞可以通过对神经递质的影响来改善实验动物的认知功能^[16]。

本研究样本量较小,未进行针对患者认知功能的长期随访及MVCI发展为VCI的数据分析。在下一步的研究中,课题组将进行更大规模,更长期的随访,结合神经功能影像及生化指标的测定,来进一步研究丁苯酞对MVCI患者的长期影响,并对其安全性进行研究。

参考文献

- [1] O' BRIEN T J, ERKINJUNTTI T, REISBERG B, et al. Vascular cognitive impairment[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2 (2) : 89-98.
- [2] 韩璎. 血管性认知障碍[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13 (07) : 696-698.
- [3] 陆国庆, 吴雪钗, 胡婷婷. 恩必普[J]. *中国新药杂志*, 2006, 15 (7) : 572-573.
- [4] JIA J, WEI C, LIANG J G, 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]. *Alzheimer's Dement*, 2016, 12 (2) : 89-99.
- [5] JIA J P, ZHOU A H, WEI C B, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese[J]. *Alzheimer's Dement*, 2014, 10 (4) : 439-447.
- [6] ROCKWOOD K, WENTZEL C, HACHINSKI V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment investigators of the Canadian Study of Health and Aging[J]. *Neurology*, 2000, 54 (2) : 447-451.
- [7] 郭起浩, 金丽琳, 傅建辉, 等. 不同类型的血管性认知损害的执行功能障碍[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42 (5) : 314-318.
- [8] KALARIA R N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (5) : 659-685.
- [9] 王宇, 焦劲松, 刘尊敬, 等. 轻度阿尔茨海默病患者连线试验与SPECT脑灌注成像的相关性研究[J]. *医学临床研究*, 2015, 32 (6) : 1041-1044.
- [10] 王黎萍, 孙新芳, 吴承龙, 等. 帕金森病患者言语流畅性损害[J]. *河北医科大学学报*, 2011, 32 (3) : 259-261.
- [11] 徐一峰, 刘登堂, 江开达, 等. 健康人倒背数字作业的脑功能磁共振成像研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2005, 31 (2) : 133-135.
- [12] 王会, 于海华. 画钟试验在轻度认知障碍与轻度阿尔茨海默病中的鉴别作用[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, (9) : 859-861.
- [13] GUO Q H, ZHOU B, ZHAO Q H, et al. Memory and Executive Screening (MES) : a brief cognitive test for detecting mild cognitive impairment[J/OL]. *BMC Neurol*, 2012, 12: 119. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-119>.
- [14] PENG Y, ZENG X K, FENG Y P, et al. Antiplatelet and antithrombotic activity of L-3-n-butylphthalide in rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 43 (6) : 876-881.
- [15] LIU C L, LIAO S J, ZENG J S, et al. DL-3-n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 260 (1-2) : 106-113.
- [16] PENG Y, SUN J, HON S, et al. L-3-n-butylphthalide improves cognitive impairment and reduces amyloid-beta in a transgenic model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (24) : 8180-8189.

(收稿日期: 2018-10-24)



【点睛】 本研究是一项小样本的病例对照研究, 证明丁苯酞口服90 d可改善轻度血管性认知障碍患者的执行功能。