

引用本文: 崔君, 李海. 多奈哌齐片联合丁苯酞软胶囊治疗血管性痴呆 49 例[J]. 安徽医药, 2021, 25(2): 408-412.

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.02.048.

◇ 药物与临床 ◇



多奈哌齐片联合丁苯酞软胶囊治疗血管性痴呆 49 例

崔君, 李海

作者单位: 中国人民解放军海军第九〇五医院康复科, 上海 200235

摘要: **目的** 观察多奈哌齐片联合丁苯酞软胶囊治疗血管性痴呆(VD)的疗效。**方法** 纳入中国人民解放军海军第九〇五医院 2015 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 VD 病人 98 例, 依照随机数字表法分为观察组($n=49$)、对照组($n=49$), 在对症治疗基础上, 对照组给予多奈哌齐片治疗, 观察组给予多奈哌齐片、丁苯酞软胶囊治疗。观察两组治疗前后日常生活能力量表(ADL)、简易精神状态量表(MMSE)、临床痴呆评定量表(CDR)评分, 事件相关电位(ERP)P300, 血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平, 血浆胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、细胞间黏附分子-1(IGAM-1)、转化生长因子- β (TGF- β)水平, 不良反应。**结果** 治疗后, 观察组 ADL[(85.19 $\pm$ 8.73)分比(74.28 $\pm$ 7.62)分]、MMSE 评分[(21.74 $\pm$ 2.23)分比(19.26 $\pm$ 2.04)分]均大于对照组, CDR 评分小于对照组[(0.82 $\pm$ 0.09)分比(1.17 $\pm$ 0.11)分, $P<0.05$]。观察组 P300 波幅[(8.85 $\pm$ 0.89) μ V 比(8.02 $\pm$ 0.82) μ V]大于对照组, P300 潜伏期[(322.77 $\pm$ 34.57)ms 比(362.96 $\pm$ 37.82)ms]小于对照组($P<0.05$)。观察组 SOD[(118.76 $\pm$ 12.38)nU/mL 比(97.96 $\pm$ 11.82)nU/mL]、IGF-1[(15.38 $\pm$ 1.64)ng/mL 比(14.87 $\pm$ 1.59)ng/mL]、ITGF- β [(30.22 $\pm$ 3.21)ng/mL 比(27.95 $\pm$ 3.03)ng/mL]水平均高于对照组, MDA[(3.23 $\pm$ 0.34)nmol/mL 比(3.61 $\pm$ 0.39)nmol/mL]、GAM-1[(221.65 $\pm$ 24.39)ng/mL 比(243.87 $\pm$ 25.16)ng/mL]水平低于对照组($P<0.05$)。观察组总有效率(73.47%)高于对照组(51.02%)($P<0.05$)。两组均未见明显不良反应。**结论** 多奈哌齐片联合丁苯酞可有效抑制脑区自由基及炎症因子等有害物质生成, 保护脑区神经细胞, 促进脑区受损神经细胞修复, 改善 VD 病人认知功能, 疗效显著, 且较为安全, 有助于 VD 病人康复。

关键词: 痴呆, 血管性; 多奈哌齐; 丁苯酞软胶囊; 疗效

Clinical observation of donepezil tablet and butylphthalide capsule in the treatment of vascular dementia: an analysis of 49 cases

CUI Jun, LI Hai

Author Affiliation: Department of Rehabilitation, The No. 905 Navy Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Shanghai 200235, China

Abstract: **Objective** To study the efficacy of donepezil tablet and butylphthalide capsule on vascular dementia (VD). **Methods** A total of 98 VD patients admitted to The No. 905 Navy Hospital of the Chinese People's Liberation Army from January 2015 to December 2018 were included and assigned into experimental group ($n=49$) and control group ($n=49$) according to the random number table method. Based on symptomatic treatment, the control group was treated with donepezil tablets, while the experimental group was treated with donepezil tablets and butylphthalide soft capsules. Observation was made of two groups before and after treatment in scores of activity of daily living scale (ADL), mini-mental state examination (MMSE), and clinical dementia rating scale (CDR), event related potential (ERP) P300, levels of serum malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and intercellular adhesion molecule-1 (IGAM-1), transforming growth factor- β (TGF- β), and adverse reactions. **Results** After treatment, ADL[(85.19 $\pm$ 8.73) vs. (74.28 $\pm$ 7.62)] and MMSE[(21.74 $\pm$ 2.23) vs. (19.26 $\pm$ 2.04)] scores in the experimental group were higher than those in the control group, and CDR scores were lower than those in the control group [(0.82 $\pm$ 0.09) vs. (1.17 $\pm$ 0.11)] $P<0.05$. The amplitude of P300 in the experimental group was larger than that in the control group [(8.85 $\pm$ 0.89) μ V vs. (8.02 $\pm$ 0.82) μ V], and the incubation period of P300 was smaller than that in the control group [(322.77 $\pm$ 34.57)ms vs. (362.96 $\pm$ 37.82)ms, $P<0.05$]. SOD[(118.76 $\pm$ 12.38)nU/mL vs. (97.96 $\pm$ 11.82)nU/mL], IGF-1[(15.38 $\pm$ 1.64)ng/mL vs. (14.87 $\pm$ 1.59)ng/mL] and TGF- β [(30.22 $\pm$ 3.21)ng/mL vs. (27.95 $\pm$ 3.03)ng/mL] levels in the experimental group were all higher than those in the control group, while MDA[(3.23 $\pm$ 0.34)nmol/mL vs. (3.61 $\pm$ 0.39)nmol/mL] and GAM-1 levels [(221.65 $\pm$ 24.39)ng/mL vs. (243.87 $\pm$ 25.16)ng/mL] were lower than those in the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the experimental group was higher than that of the control group (73.47% vs. 51.02%; $P<0.05$). No significant adverse reactions were found in the two groups. **Conclusions** Donepezil tablets combined with butylphthalide capsules can effectively inhibit the formation of free radicals, inflammatory factors and other harmful substances, protect the nerve cells, and promote the repair of damaged nerve cells in the brain region, and improve the cognitive function of VD patients. The efficacy is significant and safe, which is conducive to the recovery of patients.

Key words: Dementia, vascular; Donepezil; Butylphthalide soft capsule; Curative effect

血管性痴呆(VD)为脑血管疾病引发的重症认知功能障碍性疾病,是导致老年痴呆的重要因素^[1]。因VD发病机制较为复杂,且其病情多呈进行性发展,临床治疗较为困难^[2]。多奈哌齐片可有效改善VD病人临床症状,但难以延缓或逆转其病理进程^[3]。研究证明,丁苯酞可有效改善VD病人认知障碍,抑制疾病进展,已成为临床治疗VD的重要药物^[4]。本研究将多奈哌齐片、丁苯酞软胶囊联合应用于VD病人,其结果满意,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入中国人民解放军海军第九〇五医院2015年1月至2018年12月收治的VD病人98例,男64例(65.31%),女34例(34.69%);年龄(67.68±6.84)岁,年龄范围为57~81岁;体质指数(BMI)(23.85±2.43)kg/m²,BMI范围为21.95~25.33 kg/m²;病程(1.63±0.18)年,病程范围为6个月至4年;简易精神状态量表(MMSE)得分(15.63±1.62)分,范围为10~20分;原发病:缺血性卒中51例(52.04%),出血性卒中47例(47.96%);病变部位:丘脑70例(71.43%),颞叶23例(23.47%),额叶5例(5.10%)。将上述VD病人依照随机数字表法分为观察组($n=49$)、对照组($n=49$),两组基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

VD诊断标准:①符合《血管性认知障碍诊治指南》VD诊断标准^[5]符合DSM-VI中VD诊断标准;②痴呆程度:临床痴呆评定量表(CDR)评分为1~2分。MMSE评分介于11~24分;③缺血情况:Hachinski量表评分 ≥ 7 分;④生活能力:日常生活能力量表(ADL)评分为21~75分;⑤神经功能:依据CT、MRI诊断存在局灶性神经功能缺损。

纳入标准:符合诊断标准病人;脑血管病稳定病人;首次卒中病人;知情同意病人;发病前神智正常病人。排除标准:其他因素导致痴呆病人;MMSE评分 <10 分或阿尔茨海默病病人;本研究药物不耐受病人;重度失语或语言表达障碍病人;合并其他精神、神经类疾病病人;合并其他重症内科疾病病人;依从性差病人;肝肾等重要脏器功能失常病人。

本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 两组均行控制血脂、血糖、血压等对症治疗。在对症治疗基础上,对照组给予盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司,批准文号H20050978,批次140355A],晚间口服,每天1次,每次5 mg,30 d为1疗程。观察组在对照组基础上给予丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,批准文号H20050299,批次1182002118),每天3次口服,每次200 mg,30 d为1疗程。两组均治疗3疗程。

1.3 观察指标 观察两组治疗前后ADL、MMSE、CDR评分;事件相关电位(ERP)P300;血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平;血浆胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、细胞间黏附分子-1(IGAM-1)、转化生长因子- β (TGF- β)水平;不良反应。P300以多媒体肌电/诱发电位系统检测;MDA以硫代巴比妥酸法检测;SOD以黄嘌呤氧化酶法检测;IGF-1、IGAM-1、TGF- β 以ELISA法检测。检测严格遵循仪器及试剂盒操作规范进行。

1.4 疗效评价标准 在《血管性认知障碍诊治指南》^[5]及MMSE基础上制定本标准,其信度为0.94,效度为0.82。显效:病人生活能力恢复正常,MMSE评分增加 $>20\%$;有效:病人生活能力恢复正常,MMSE评分增加 $15\% \sim 20\%$;好转:病人生活能力基本正常,MMSE评分增加 $10\% \sim 15\%$;无效:病人生活能力未见改善或加重,MMSE评分增加 $<10\%$ 。总有效=显效+有效。

1.5 统计学方法 数据以SPSS 19.0统计软件分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组内比较行配对 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验。定性资料以例数百分率表示,组间比较行 χ^2 检验。检验水准 α 为0.05。

2 结果

2.1 两组ADL、MMSE、CDR评分比较 治疗前,两组ADL、MMSE、CDR评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组ADL、MMSE评分均较治疗前增加,CDR评分均较治疗前减小($P<0.05$);治疗后,

表1 血管性痴呆98例基线资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	MMSE量表得分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	原发病/例		病变部位/例		
		男	女					缺血性卒中	出血性卒中	丘脑	颞叶	额叶
对照组	49	34	15	67.92±6.93	23.80±2.40	1.65±0.19	15.60±1.59	27	22	37	10	2
观察组	49	30	19	67.57±6.79	23.91±2.46	1.60±0.17	15.67±1.66	24	25	33	13	3
$t(\chi^2)$ 值		(0.713)		0.253	0.224	1.373	0.213	(0.364)		(0.820)		
P 值		0.398		0.801	0.823	0.173	0.832	0.546		0.664		

注: BMI为体质指数, MMSE为简易精神状态量表。

表2 血管性痴呆98例日常生活能力量表(ADL)、简易精神状态量表(MMSE)、临床痴呆评定量表(CDR)评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ADL评分		MMSE评分		CDR评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	48.05±4.97	74.28±7.62 ^①	15.60±1.59	19.26±2.04 ^①	1.84±0.19	1.17±0.11 ^①
观察组	49	47.96±4.93	85.19±8.73 ^①	15.67±1.66	21.74±2.23 ^①	1.87±0.20	0.82±0.09 ^①
<i>t</i> 值		0.090 0	6.590 5	0.213 2	5.743 9	0.761 2	17.238 1
<i>P</i> 值		0.928 5	0.000 0	0.831 6	0.000 0	0.448 4	0.000 0

注:①与治疗前比较, $P < 0.05$ 。**表4** 血管性痴呆98例血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、血浆胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、细胞间黏附分子-1(IGAM-1)、转化生长因子-β(TGF-β)水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	MDA/(nmol/mL)		SOD/(nU/mL)		IGF-1/(ng/mL)		IGAM-1/(ng/mL)		TGF-β/(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	6.29±0.61	3.61±0.39 ^①	79.37±8.07	97.96±11.82 ^①	6.96±0.74	14.87±1.59 ^①	299.86±31.69	243.87±25.16 ^①	23.94±2.53	27.95±3.03 ^①
观察组	49	6.32±0.64	3.23±0.34 ^①	78.59±8.04	118.76±12.38 ^①	6.92±0.71	15.38±1.64 ^①	303.82±31.77	221.65±24.39 ^①	23.86±2.51	30.22±3.21 ^①
<i>t</i> 值		0.237 5	5.141 1	0.479 3	8.506 4	0.273 0	1.562 9	0.6177	4.438 8	0.157 1	3.5998
<i>P</i> 值		0.812 8	0.000 0	0.632 8	0.000 0	0.785 4	0.121 4	0.5382	0.000 0	0.875 5	0.0005

注:①与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

观察组 ADL、MMSE 评分均大于对照组, CDR 评分小于对照组 ($P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组 P300 比较 治疗前, 两组 P300 潜伏期、P300 波幅差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 P300 波幅均较治疗前增加, P300 潜伏期均较治疗前减小 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组 P300 波幅大于对照组, P300 潜伏期小于对照组 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 血管性痴呆98例事件相关电位(ERP)P300潜伏期及波幅比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	P300潜伏期/ms		P300波幅/ μ V	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	432.95±45.65	362.96±37.82 ^①	5.86±0.63	8.02±0.82 ^①
观察组	49	438.98±45.72	322.77±34.57 ^①	5.83±0.61	8.85±0.89 ^①
<i>t</i> 值		0.653 3	5.490 5	0.239 5	4.801 0
<i>P</i> 值		0.515 1	0.000 0	0.811 2	0.000 0

注:①与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组 MDA、SOD、IGF-1、IGAM-1、TGF-β 水平比较 治疗前, 两组 MDA、SOD、IGF-1、IGAM-1、TGF-β 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 SOD、IGF-1、ITGF-β 水平均较治疗前升高, MDA、GAM-1 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组 SOD、IGF-1、ITGF-β 水平均高于对照组, MDA、GAM-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组临床疗效及不良反应比较 观察组总有效率(73.47%)高于对照组(51.02%) ($\chi^2 = 5.200 3$, $P = 0.022 6$)。见表5。治疗期内, 两组均未见显著不良反应。

3 讨论

脑组织灌流水平低下是VD的病理基础^[6]。研

表5 血管性痴呆98例临床疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	好转	无效	总有效
对照组	49	3(6.12)	22(44.90)	8(16.33)	16(32.65)	25(51.02)
观察组	49	9(18.37)	27(55.10)	6(12.24)	7(14.29)	36(73.47)

究证明, 乙酰胆碱(Ach)为兴奋性神经递质, 可与突触后膜表面受体相结合, 引发神经生理效应, 促进各功能区神经传导, 维持各脑区正常功能^[7]。Ach与认知功能关系密切, 其水平降低可导致智能障碍^[8]。此外, 缺血缺氧可导致脑组织内自由基及炎性因子大量生成, 自由基及炎性因子产生的神经毒性可严重伤害神经细胞, 激活脑内胆碱酯酶(ChE), 促进Ach水解, 降低认知能力, 甚至导致VD^[9]。

多奈哌齐为ChE抑制剂, 能够可逆性抑制ChE水解, 提高脑神经突出间隙Ach水平, 促进脑内各功能区信息传递, 提高VD病人认知能力^[10]。丁苯酞可促进开放脑血管侧支循环, 重构脑区微循环, 促进缺血区再灌注, 增强脑代谢, 避免神经细胞凋亡^[11]。丁苯酞可抑制生成花生四烯酸, 提高过氧化物歧化酶, 抑制过氧化物酶活性, 减少活性氧生成, 避免脂质过氧化, 维持神经细胞Ca²⁺水平, 抑制激活caspase-3, 避免自由基生成及神经元凋亡^[12]。丁苯酞可提高线粒体Na⁺, K⁺-ATP酶活性, 确保线粒体膜电位正常, 维持线粒体功能^[13]。丁苯酞可抑制血小板聚集及炎性介质表达, 避免脑血栓形成, 缓解脑区炎性损伤^[14]。多奈哌齐与丁苯酞联用具有明显的叠加效应。本研究治疗后, 观察组总有效率及ADL、MMSE评分均大于对照组, CDR评分小于对照组, 提示多奈哌齐片与丁苯酞联合治疗VD较多奈哌齐片更具积极意义。

神经电生理是神经细胞活动或静息状态下产

生的电现象,检测神经电生理变化可准确评价VD病人脑细胞的活跃程度,掌握VD的严重程度及治疗效果。ERP可准确反映神经细胞执行功能时的神经电生理改变,具有较高的灵敏度^[15]。P300波幅表示神经细胞执行认知功能时资源利用情况,资源利用越少,其波幅越小。P300潜伏期表示神经细胞执行认知功能的速度,其值越小速度越快^[16]。本研究治疗后,观察组P300波幅大于对照组,P300潜伏期小于对照组,说明多奈哌齐片与丁苯酞联合可促进脑部神经细胞充分利用资源,加快其执行认知功能速度。

氧化应激反应的导致VD并推动其进展的重要因素。氧自由基损伤神经细胞膜,抑制其 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 活性,干预表达NMDA受体,导致神经元损伤,引发并加重VD。MDA为膜脂过氧化产物,可促进膜损伤,其水平可准确反映膜脂过氧化水平,从而间接反映细胞膜受损程度^[17]。SOD为抗氧化酶,可有效清除自由基,抑制脂质过氧化,阻断、对抗氧自由基导致的细胞损伤,快速修复受损细胞,维持细胞正常功能^[18]。IGF-1为细胞增殖调控因子,可促进神经细胞分化、增殖。IGF-1可有效改善微循环,抑制氧自由基,维持神经细胞营养,促进受损神经细胞修复,提高其活性,避免其凋亡^[19]。作为细胞间黏附因子,IGAM-1可诱导炎性细胞黏附,释放血栓素、前列腺素,引发继发性炎症,增强血脑屏障通透性,加重脑缺血,促进VD进展^[20]。TGF- β 为抗炎介质,可拮抗局部炎症反应及氧自由基,稳定神经细胞内 Ca^{2+} 水平等路径保护脑细胞,避免其发生缺血性损伤^[21]。本研究治疗后,观察组SOD、IGF-1、ITGF- β 水平均高于对照组,MDA、GAM-1水平低于对照组,说明多奈哌齐片与丁苯酞联合可有效清除脑组织内MDA、GAM-1等有害物质,促进生成SOD、IGF-1、ITGF- β 等有益介质,缓解氧化应激,保护脑组织,改善认知功能。

总之,多奈哌齐片联合丁苯酞可有效抑制脑区自由基及炎性因子等有害物质生成,保护脑区神经细胞,促进脑区受损神经细胞修复,改善VD病人认知功能,疗效显著,且较为安全,有助于VD病人康复。

参考文献

- [1] BUCCI T, MENICHELLI D, PIGNATELLI P, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to risk of dementia: a systematic review[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 69(2): 561-576.
- [2] LEJMSCHEEPERS, JACOBSSON LTH, KERN S, et al. Urate and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: a population-based study [J]. Alzheimers Dement, 2019, 15 (6) : 754-763.
- [3] Qi YY, Feng XF, Qiu L, et al. 3-n-butylphthalide inhibits the apoptosis of nerve cells in rats with cerebral small vessel disease via the PI3K/Akt pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(10): 4474-4480.
- [4] Chen XQ, Qiu K, Liu H, et al. Application and prospects of butylphthalide for the treatment of neurologic diseases[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(12): 1467-1477.
- [5] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(2): 142-147.
- [6] KRAMAROW EA, TEJADA-VERA B. Dementia Mortality in the United States, 2000-2017 [J]. Natl Vital Stat Rep, 2019, 68 (2): 1-29.
- [7] FIGUEIRA J, ADOLFSSON R, NORDIN ADOLFSSON A, et al. Serum metabolite markers of dementia through quantitative NMR analysis: the importance of threonine-linked metabolic pathways [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 69(3): 763-774.
- [8] LEGDEUR N, VAN DER LEE SJ, DE WILDE M, et al. The association of vascular disorders with incident dementia in different age groups[J]. Alzheimers Res Ther, 2019, 11(1): 47.
- [9] HE JT, LI H, YANG L, et al. Involvement of endothelin-1, H2S and Nrf2 in beneficial effects of remote ischemic preconditioning in global cerebral ischemia-induced vascular dementia in mice [J]. Cell Mol Neurobiol, 2019, 39(5): 671-686.
- [10] ABE Y, SHIMOKADO K, FUSHIMI K. Donepezil is associated with decreased in-hospital mortality as a result of pneumonia among older patients with dementia: a retrospective cohort study [J]. Geriatr Gerontol Int, 2018, 18(2): 269-275.
- [11] CHEN XQ, QIU K, LIU H, et al. Application and prospects of butylphthalide for the treatment of neurologic diseases [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(12): 1467-1477.
- [12] XU ZQ, ZHOU Y, SHAO BZ, et al. A Systematic Review of Neuroprotective Efficacy and Safety of DL-3-N-Butylphthalide in Ischemic Stroke[J]. Am J Chin Med, 2019, 47(3): 507-525.
- [13] YE ZY, XING HY, WANG B, et al. DL-3-n-butylphthalide protects the blood-brain barrier against ischemia/hypoxia injury via upregulation of tight junction proteins [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(11): 1344-1353.
- [14] LI F, MA Q, ZHAO H, et al. L-3-n-Butylphthalide reduces ischemic stroke injury and increases M2 microglial polarization [J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(6): 1995-2003.
- [15] XIE C, LI X, FANG L, et al. Effects of athermal shortwave diathermy treatment on somatosensory evoked potentials and motor evoked potentials in rats with spinal cord injury [J/OL]. Spine (Phila Pa 1976), 2019, 44(13): E749-E758. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002980.
- [16] DUSZYK A, DOVGIALO M, PIETRZAK M, et al. Event-related potentials in the odd-ball paradigm and behavioral scales for the assessment of children and adolescents with disorders of consciousness: a proof of concept study [J]. Clin Neuropsychol, 2019, 33(2): 419-437.
- [17] YANG M, DANG R, XU P, et al. DL-3-n-Butylphthalide improves lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in rats: involvement of Nrf2 and NF- κ B pathways [J]. Psychopharmacology (Berl), 2018, 235(9): 2573-2585.
- [18] ZHANG SY, JI SX, BAI XM, et al. L-3-n-butylphthalide attenuates cognitive deficits in db/db diabetic mice [J]. Metab Brain

- Dis, 2019, 34(1): 309-318.
- [19] MA X, XU W, ZHANG Z, et al. Salvianolic Acid B Ameliorates Cognitive Deficits Through IGF-1/Akt Pathway in Rats with Vascular Dementia[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(4): 1381-1391.
- [20] BOWMAN GL, DAYON L, KIRKLAND R, et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(12): 1640-1650.
- [21] HU Y, CHEN W, WU L, et al. TGF- β 1 Restores hippocampal synaptic plasticity and memory in Alzheimer model via the PI3K/Akt/Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. J Mol Neurosci, 2019, 67(1): 142-149.
- (收稿日期:2019-07-04,修回日期:2019-10-10)

引用本文:赵坤芳,岳志城,费睿成.冻干重组人脑利钠肽联合缬沙坦氢氯噻嗪在急诊急性心力衰竭伴高血压病人中的应用[J].安徽医药,2021,25(2):412-416.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.02.049.

◇ 药物与临床 ◇



冻干重组人脑利钠肽联合缬沙坦氢氯噻嗪在急诊急性心力衰竭伴高血压病人中的应用

赵坤芳^a,岳志城^a,费睿成^b

作者单位:郑州大学附属洛阳中心医院,^a急诊科,^b全科医学科,河南 洛阳 471000

摘要: 目的 探讨冻干重组人脑利钠肽联合缬沙坦氢氯噻嗪在急诊急性心力衰竭(AHF)伴高血压病人中的应用。方法 选取2017年4月至2018年12月郑州大学附属洛阳中心医院收治的AHF伴高血压病人106例,以随机数字表法分为对照组和联合组各53例,对照组给予缬沙坦氢氯噻嗪+螺内酯治疗,联合组给予冻干重组人脑利钠肽+缬沙坦氢氯噻嗪+螺内酯治疗。对比两组治疗前及治疗2周后的血压、心率、心功能指标、心率变异性指标、血清肌钙蛋白T(TNT)、N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)及胱抑素C(Cys-C)水平变化,对比临床疗效及治疗期间的不良反应。结果 治疗2周后,收缩压(SBP)[对照组(165.16±34.83)mmHg比(133.78±23.41)mmHg、联合组(166.23±35.37)mmHg比(124.32±22.57)mmHg]和舒张压(DBP)[对照组(108.76±22.75)mmHg比(87.57±12.89)mmHg、联合组(109.23±23.14)mmHg比(82.16±13.17)mmHg]均降低($P < 0.05$),联合组更低($P < 0.05$);治疗2周后,心脏指数(CI)[对照组(2.13±0.37)L·min⁻¹·m⁻²比(3.32±0.53)L·min⁻¹·m⁻²、联合组(2.15±0.24)L·min⁻¹·m⁻²比(3.65±0.48)L·min⁻¹·m⁻²]、心排血量(CO)[对照组(4.96±0.32)L/min比(5.23±0.85)L/min、联合组(4.95±0.36)L/min比(5.41±0.72)L/min]及左室射血分数(LVEF)[对照组(50.79±7.26)%比(55.37±7.18)%、联合组(51.03±6.83)%比(59.37±7.52)%]均显著高于治疗前($P < 0.05$),且联合组CI、LVEF均更高($P < 0.05$),两组病人心率(HR)[对照组(88.28±9.14)次/分比(77.83±6.51)次/分、联合组(87.94±8.86)次/分比(73.58±7.16)次/分]明显低于治疗前($P < 0.05$),联合组更低($P < 0.05$);治疗2周后,两组RR间期标准差(SDNN)、相邻RR间期差值均方根(RMSSD)及相邻RR之差>50 ms个数所占百分比(PNN50)均明显高于治疗前($P < 0.05$),联合组均更高($P < 0.05$);TNT、NT-proBNP及Cys-C水平均明显低于治疗前($P < 0.05$),联合组更低($P < 0.05$);两组临床疗效分布差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组总有效率明显高于对照组(94.45%比77.36%, $P < 0.05$);治疗期间两组病人不良反应发生率相近($P > 0.05$)。结论 冻干重组人脑利钠肽联合缬沙坦氢氯噻嗪治疗可显著降低急诊AHF伴高血压病人血压、改善心功能及心率变异性,减慢心率,显著降低TNT、NT-proBNP及Cys-C水平,增强疗效且安全可靠。

关键词: 心力衰竭; 高血压; 重组蛋白质类; 冻干重组人脑利钠肽; 缬沙坦氢氯噻嗪

Application of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide combined with valsartan hydrochlorothiazide in emergency patients with acute heart failure accompanied hypertension

ZHAO Kunfang^a, YUE Zhicheng^a, FEI Ruicheng^b

Author Affiliation:^aDepartment of Emergency, ^bDepartment of General Medicine, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang, Henan 471000, China

Abstract: Objective To explore the application of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide combined with valsartan hydrochlorothiazide in emergency patients with acute heart failure (AHF) accompanied hypertension. **Methods** One hundred and six patients with AHF and hypertension in emergency who were admitted to Luoyang Central Hospital of Zhengzhou University from April 2017 to December 2018 were selected and randomized into control group and combined group, 53 cases in each group. The control group was treated with valsartan hydrochlorothiazide + spironolactone, while the combined group was treated with novobin + valsar-