

- [5] KUTZLER HL, YE X, ROCHON C, et al. Administration of anti-thymocyte globulin (rabbit) to treat a severe, mixed rejection episode in a pregnant renal transplant recipient[J/OL]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(4):e18-e22. DOI: 10.1002/phar.1725.
- [6] OLIVER MJ, AL-JAISHI AA, DIXON SN, et al. Hospitalization rates for patients on assisted peritoneal dialysis compared with in-center hemodialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(9): 1606-1614.
- [7] 李红波, 李耶, 丁艳琼, 等. 单中心腹膜透析导管相关感染病原菌及耐药性分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(2): 139-141.
- [8] 高慧, 吕利明, 张晓华, 等. 透析感染患者血浆降钙素原和C-反应蛋白的比较研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(19): 4404-4406.
- [9] 隋佳, 于梦, 朱淑珍, 等. 外周血细胞因子在慢性乙型肝炎的治疗效果判断的价值研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(5): 408-413.
- [10] 赵若愚, 鲍逸民, 杨永青. 血清PCT、IL-6、NT-proBNP、CTnI和D-D测定水平在急诊脓毒症患者早期诊断中的临床研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(6): 613-616.
- [11] KURT AH, BOZKUS F, UREMIS N, et al. The protective role of G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER-1) on methotrexate-induced nephrotoxicity in human renal epithelium cells [J]. *Ren Fail*, 2016, 38(5): 686-92.
- [12] 覃保瑜, 刘红, 黄鸿, 等. 非标记定量蛋白质组技术筛选早期糖尿病肾病大鼠的尿蛋白标志物[J]. *广西医学*, 2019, 41(16): 2094-2098, 2104.
- [13] 张彩香, 渠风琴, 韩重阳. 大鼠糖尿病造影剂肾病中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的表达水平及普罗布考的保护作用[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(1): 36-41.
- [14] VOULGARIS A, ARCHONTOGEOGRIS K, NENA E, et al. Serum levels of NGAL and cystatin C as markers of early kidney dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(1): 161-169.
- [15] 安东, 徐磊. 急性胰腺炎患者外周血NGAL和胃饥饿素水平变化及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(9): 1331-1335.
- [16] 皮婧静, 韩天墨, 崔路可, 等. 应用不同血管通路血液透析的中老年患者血清NGAL水平影响因素与临床价值探讨[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(6): 1029-1033.
- [17] 王娟, 姚运娇, 吴永贵. NGAL在腹膜透析相关性腹膜炎诊断中的应用[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(12): 1927-1931.
- [18] PECOITS-FILHO R, YABUMOTO FM, CAMPOS LG, et al. Peritonitis as a risk factor for long-term cardiovascular mortality in peritoneal dialysis patients: the case of a friendly fire [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(3): 253-258.
- [19] 邱英, 任伟, 兰雷. 单中心腹膜透析相关性腹膜炎病原菌及耐药性分析[J]. *安徽医药*, 2019, 23(12): 2454-2458.

(收稿日期: 2020-02-15, 修回日期: 2020-03-09)

引用本文: 裴耀华, 苏荣英, 王晓宇, 等. 丁苯酞对轻度缺血性血管性认知障碍合并睡眠障碍病人的疗效[J]. *安徽医药*, 2022, 26(12): 2516-2519. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.12.040.

◇ 药物与临床 ◇



丁苯酞对轻度缺血性血管性认知障碍合并睡眠障碍病人的疗效

裴耀华, 苏荣英, 王晓宇, 唐蕊, 赵明哲, 程凯力

作者单位: 石家庄市人民医院神经内科, 河北 石家庄 050000

基金项目: 2021年度河北省医学科学研究课题计划(20211125)

摘要: **目的** 探讨丁苯酞对轻度缺血性血管性认知障碍(VCI)合并睡眠障碍病人的临床疗效。**方法** 选取2019年1月至2021年1月在石家庄市人民医院神经内科门诊及住院轻度缺血性VCI合并睡眠障碍病人120例作为研究对象。按随机数字表法将其分为对照组及治疗组各60例。对照组采用抗血小板聚集、降脂稳定斑块等基础治疗90 d。治疗组在对照组基础上应用丁苯酞, 丁苯酞的用法为临床标准剂量, 每次0.2 g, 3次/日, 口服90 d。观察并比较病人治疗前后90 d症状、体征、简易智能精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MOCA)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表、疗效及不良反应。**结果** 两组研究对象的性别、年龄及治疗前各组评分数据差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。治疗组治疗后MMSE评分(22.83 ± 1.84)分、MOCA评分(22.83 ± 1.84)分均高于治疗前(20.27 ± 1.85)分、(21.17 ± 3.18)分(均 $P<0.05$), PSQI量表评分(8.52 ± 3.05)分低于治疗前(16.80 ± 1.81)分($P<0.05$)。治疗后, 治疗组MMSE评分、MOCA评分较对照组提高($P<0.05$), 治疗组PSQI睡眠指数较对照组降低($P<0.05$)。治疗组显效31例, 有效13例, 无效16例, 对照组显效14例, 有效12例, 无效34例, 两组疗效比较差异有统计学意义($Z=-3.58, P<0.001$)。两组用药后均未出现任何不良反应。**结论** 丁苯酞可改善轻度缺血性VCI合并睡眠障碍病人认知功能, 改善了生活质量, 提高了睡眠质量。

关键词: 丁苯酞; 脑缺血; 认知障碍; 血管性认知障碍; 睡眠障碍

Effect of butylphthalide on patients with mild ischemic vascular cognitive impairment and sleep disturbance

PEI Yaohua, SU Rongying, WANG Xiaoyu, TANG Rui, ZHAO Mingzhe, CHENG Kaili

Author Affiliation: Department of Neurology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of butylphthalide on patients with mild ischemic vascular cognitive impairment (VCI) complicated with sleep disorders. **Methods** From January 2019 to January 2021, 120 patients with mild ischemic VCI complicated with sleep disorders in the outpatient and inpatient Department of Neurology of Shijiazhuang People's Hospital were selected as the research objects. According to the random number table method, they were divided into the control group and the treatment group, with 60 cases in each group. The control group was treated with anti-platelet aggregation and lipid-lowering to stabilize plaque for 90 days. On the basis of the control group, the treatment group was treated with butylphthalide 0.2 g once, 3 times a day, orally for 90 days. The symptoms, signs, mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MOCA), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), efficacy and adverse reactions were observed and compared before and after 90 days of treatment. **Results** There were no significant differences in gender, age and scores before treatment between the two groups ($P > 0.05$), which were comparable. The MMSE score (22.83 ± 1.84) and MOCA score (22.83 ± 1.84) in the treatment group after treatment were significantly higher than those before treatment (20.27 ± 1.85) and (21.17 ± 3.18) (all $P < 0.05$). The PSQI score was (8.52 ± 3.05) lower than that before treatment (16.80 ± 1.81) ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE score and MOCA score of the treatment group were higher than those of the control group ($P < 0.05$), and the PSQI sleep index of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). In the treatment group, 31 cases were effective, 13 cases were effective and 16 cases were ineffective, while in the control group, 14 cases were effective, 12 cases were effective and 34 cases were ineffective. The difference in efficacy between the two groups was statistically significant ($Z = -3.58$, $P < 0.001$). There were no adverse reactions in both groups. **Conclusion** Butylphthalide can improve cognitive function, quality of life and sleep quality in patients with mild ischemic VCI complicated with sleep disorder.

Key words: Butylphthalide; Brain ischemia; Cognition disorders; Vascular cognitive impairment (VCI); Sleep disorder

血管性认知障碍(VCI)是脑血管病及其相关危险因素导致的认知功能损害,因脑血管病相关危险因素大多数可防可控,所以目前认为VCI是唯一一个可以临床治愈的认知障碍类型^[1]。中国老龄协会报告显示目前我国60岁以上老年人中老年痴呆病人约有1 507万,预计2030年将达2 220万、2050年将达2 898万。有研究提示,随着年龄的增长,VCI的风险成倍增加^[2],在临床就诊的大部分血管性认知障碍病人中,除了有认知水平下降以外,还有许多病人合并了睡眠障碍,包括失眠、白天瞌睡、幻觉、妄想等^[3]。因此,进一步研究认识VCI及其危险因素,早发现、早治疗,改善其睡眠质量,提高老龄人口的生活品质,对于我国社会具有巨大的现实意义及经济价值^[4]。本研究探讨丁苯酞对轻度缺血性VCI合并睡眠障碍病人的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2021年1月在

石家庄市人民医院神经内科门诊及住院轻度缺血性VCI合并睡眠障碍病人120例,按随机数字表法将其分为对照组及治疗组,每组60例,其中男性63例,女性57例,年龄(70.8 ± 6.1)岁,病程范围1~6年,见表1。

病人或其近亲属知情同意,本研究通过石家庄市人民医院伦理委员会批准(院字[2021]028号)。

1.2 纳入及排除标准 根据2019年中国血管性认知障碍诊疗指南制订的轻度缺血性VCI诊断标准:

①主诉或知情者报告或有经验临床医师判断存在认知障碍,而且神经心理学检测也有认知障碍的证据,和(或)客观检查证实认知功能较以往减退,并至少存在1个认知域的损害,日常生活的能力可轻度受损,但通过代偿性措施可保持独立性;②存在血管性脑损伤的证据:包括血管危险因素、卒中病史、脑血管病的神经损伤症状、影像学显示的脑血管病变证据;③明确血管性脑损伤在认知损害中占

表1 两组轻度缺血性血管性认知障碍(VCI)合并睡眠障碍病人基本情况比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	高血压/例	糖尿病/例	高脂血症/例	冠心病/例	吸烟/例	饮酒/例
对照组	60	70.1±6.7	3.1±1.3	37	23	39	20	31	29
治疗组	60	70.9±6.6	3.0±1.3	39	30	36	19	25	24
$\chi^2(t)$ 值		(0.49)	(-0.49)	0.14	1.65	0.32	0.03	0.03	0.84
P值		0.628	0.622	0.705	0.198	0.572	0.705	0.862	0.358

主导地位;④Hachinski 缺血量表(HIS)≥7分;⑤汉密尔顿抑郁量表(HAMD)<7分;⑥睡眠自测阿森斯失眠量表(AIS)>3分;⑦病人及近亲属同意并签署《受试者知情同意书》。排除标准:①早期出现并进行性恶化的记忆缺陷、早期突出的帕金森病特征、原发性神经系统疾病(如多发性硬化、脑炎等)特征;②神经影像学检查中缺乏血管性损伤病变;③其他可解释认知损害的疾病如脑肿瘤、多发性硬化、脑炎、抑郁症、中毒,以及明显影响认知功能的系统性疾病及代谢异常等;④首次诊断认知障碍前3个月内的药物或酒精的滥用/依赖;⑤有脑出血病史。

1.3 方法

1.3.1 给药方法 对照组给予抗血小板聚集、调脂、稳定斑块、降压、降糖等控制脑血管病危险因素的治疗,治疗组在对照组基础上给予丁苯酞,每次0.2 g,3次/日,口服。

1.3.2 观察指标 治疗前及治疗后90 d,分别给予两组病人简易智能精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MOCA)及匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评分。根据治疗前后临床症状变化分为无效、有效、显效:无效,临床症状加重或无变化;有效,临床症状有改善,生活能力有提高;显效,主要症状基本消失,生活基本可以自理。总有效率=(治愈例数+显效例数)/总例数×100%。另外观察两组治疗后不良反应情况。

1.4 统计学方法 应用SPSS 26.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较,两组定性数据比较用 χ^2 检验,两组等级数据比较采用秩和检验的方法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人 MMSE、MOCA、PSQI 评分比较 两组病人在治疗前三项评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。而治疗后,治疗组 MMSE 评分、MOCA 评分较对照组提高($P < 0.05$),治疗组 PSQI 睡眠指数较对照组降低($P < 0.05$),说明丁苯酞治疗对于轻度缺血性 VCI 合并睡眠障碍病人可提高 MMSE 评分、MOCA 评分,可降低 PSQI 睡眠指数评分,见表2。

2.2 两组疗效比较 治疗组显效31例,有效13例,无效16例,总有效率为73.3%,对照组显效14例,有效12例,无效34例,总有效率为43.3%,两组疗效比较差异有统计学意义($Z = -3.58, P < 0.001$)。

2.3 不良反应 对照组及治疗组用药后均未出现任何不适症状。

3 讨论

血管性痴呆(VaD)是目前已知的痴呆的第二大病因,而轻度VCI是临床未达到痴呆程度的痴呆前

表2 两组轻度缺血性血管性认知障碍(VCI)合并睡眠障碍病人MMSE、MOCA、PSQI评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE	MOCA	PSQI
对照组	60			
治疗前		20.17±1.83	21.73±2.70	16.67±1.78
治疗后		20.95±1.71	21.18±2.64	15.82±2.01
t, P 值		3.29, 0.002	-1.51, 0.138	-3.23, 0.002
治疗组	60			
治疗前		20.27±1.85	21.17±3.18	16.80±1.81
治疗后		22.83±1.84	22.83±1.84	8.52±3.05
t, P 值		12.05, <0.001	7.05, <0.001	-16.04, <0.001
两组比较 t, P 值				
治疗前		-0.34, 0.737	1.03, 0.307	-0.41, 0.683
治疗后		-5.51, <0.001	-4.21, <0.001	18.59, <0.001

注:MMSE为简易智能精神状态检查量表,MOCA为蒙特利尔认知评估量表,PSQI为匹兹堡睡眠质量指数。

阶段^[5-6]。由于目前对于VaD的治疗尚无明确有效的办法,那么对于尚处在轻度的VCI进行早期诊断和早期治疗就显得尤为重要^[7]。临床上目前对于重度VCI或者痴呆阶段病人的治疗多使用胆碱酯酶抑制剂和NMDA受体拮抗剂^[8]。对于此阶段的病人有一定疗效,但总体上看效果不令人满意。因此尽快寻找其他更好的方式、方法来治疗VCI病人就显得尤为重要。但是我们都知新药的研发周期长,失败率高。所以从临床上已经在使用的药物进行新用途研发,就是个事半功倍的方法。丁苯酞就是众多临床治疗VCI的备选药物之一,此前已经有多个研究证实丁苯酞可以改善VCI病人的临床症状,提高认知能力和日常生活能力^[9]。

目前关于VCI的发病机制尚无统一论。涉及多种假说,包括炎症反应学说,氧化应激学说,钙超载学说及胆碱能损伤等^[10]。但公认的是脑血管病及其危险因素的防治,可以在很大程度上预防VCI的发生、发展。健康生活方式的干预及脑血管病危险因素的控制也可以很大程度上延缓病程的进展。

近年来,睡眠障碍越来越得到人们的重视。多个研究证实,睡眠障碍是脑血管病的重要危险因素^[11]。卒中病人伴随睡眠障碍会加重神经功能缺损,增加卒中复发率^[12]。故改善睡眠是阻止脑卒中进展及复发的重要手段,进而可预防血管性认知障碍的发生、发展。睡眠障碍最常见的类型为失眠,AIS是一种适用于临床的操作简便、高效的自评量表,要求病人进行自我评估。>3分表示可疑失眠,该量表在失眠和健康对照人群中已被证明是有效的,以此筛选存在睡眠障碍病人简单、实用。PSQI可用于睡眠障碍病人总体睡眠质量的评估,得分越

高说明睡眠质量越差,该量表目前被广泛应用于国内外睡眠障碍病人睡眠质量的评价。

睡眠障碍的发生涉及多个机制,包括环境因素,神经、内分泌因素,社会因素,慢性躯体疾病因素等^[13-14]。无论何种因素导致睡眠障碍发生,均可增加认知障碍发生的风险^[15]。睡眠障碍病人有效睡眠时间缩短,清除大脑在清醒期代谢产物能力下降,易导致代谢产物堆积,增加神经炎症因子,导致认知水平下降。睡眠障碍可发生在认知障碍之前或之后,二者互为因果,互相影响。因此,改善睡眠障碍可以作为改善认知障碍的治疗靶点。

丁苯酞是我国自主研发的一类新药,包含多种异构体丁基苯酞。他已于动物实验中被证实具有改善脑血管炎症及脑水肿的疗效,能够改善卒中后的神经功能缺失^[16]。在随后的临床研究也被证实对于人体的卒中后神经功能缺损具有良好的疗效和安全性^[17]。目前有多个研究在使用丁苯酞治疗血管性痴呆,也有研究提示丁苯酞用于睡眠障碍^[18]。有临床研究资料表明丁苯酞可以保护并改善细胞线粒体功能,抑制炎症反应,抑制细胞的凋亡,抑制细胞内钙超载,增强受损组织抗氧化的活性,起到改善预后的作用^[19]。本研究使用丁苯酞治疗轻度缺血性VCI合并睡眠障碍的病人,结果显示治疗组治疗后MMSE、MOCA评分较对照组显著增高($P<0.05$),说明病人认知功能改善,PSQI评分较对照组显著降低($P<0.05$),说明病人总体睡眠质量提高。我们分析导致上述主要原因可能为:丁苯酞具有保护线粒体,改善侧支循环功能,促进侧支循环再生能力,对于颅内睡眠-觉醒系统有修复作用,可改善相关脑组织缺血缺氧状态,促进功能恢复,进而提高睡眠质量;随着病人认知功能的改善,病人的负面情绪及心情逐渐好转,增强了对生活的信心,一定程度上促进了睡眠质量的提高。

综上所述,丁苯酞对于轻度缺血性VCI合并睡眠障碍病人,能够改善病人认知功能,减轻血管性认知障碍程度,预防疾病进展。能够改善病人总体睡眠质量,减少卒中复发风险,且副作用少,安全有效,值得临床推广。

参考文献

- [1] 韩征宇,李光来. 丁苯酞对血管性认知障碍患者认知功能的改善作用[J]. 临床医药实践, 2016, 25(2): 91-92.
- [2] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J/OL]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [3] 陈泳均. 轻度认知障碍患者睡眠特征及其与认知的相关性分析[D]. 广州:南方医科大学, 2020.
- [4] MAHALAKSHMI AM, RAY B, TULADHAR S, et al. Sleep, brain vascular health and ageing[J]. *GeroScience*, 2020, 42(5): 1257-1283.
- [5] NGUYEN DH, CUNNINGHAM JT, SUMIEN N. Estrogen receptor involvement in vascular cognitive impairment and vascular dementia pathogenesis and treatment [J]. *GeroScience*, 2021, 43(1): 159-166.
- [6] SHEINA E, MELISSA L, CATHERINE CP, et al. Alzheimer's/vascular spectrum dementia: classification in addition to diagnosis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(1): 63-71.
- [7] SMITH EE, BARBER P, FIELD TS, et al. Canadian consensus conference on diagnosis and treatment of dementia (CCCDTD)5: guidelines for management of vascular cognitive impairment [J/OL]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2020, 6(1): e12056. DOI: 10.1002/alz.12105.
- [8] 姚辉,钱园园,刘金颖,等. 血管性认知障碍的治疗进展[J]. 医学综述, 2019, 25(13): 2617-2621.
- [9] JIA J, WEI C, LIANG J, 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]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(2): 89-99.
- [10] ZHANG J, SUN P, ZHOU C, et al. Regulatory microRNAs and vascular cognitive impairment and dementia [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2020, 26(12): 1207-1218.
- [11] FERRI R, COSENTINO FII, MOUSSOUTTAS M, et al. Silent cerebral small vessel disease in restless legs syndrome [J]. *Sleep*, 2016, 39(7): 1371-1377.
- [12] JEHAN S, FARAG M, ZIZI F, et al. Obstructive sleep apnea and stroke [J]. *Sleep Med Disord*, 2018, 2(5): 120-125.
- [13] CHEN JH, WAITE LJ, LAUDERDALE DS. Marriage, relationship quality, and sleep among U.S. older adults [J]. *J Health Soc Behav*, 2015, 56(3): 356-377.
- [14] MONTI JM, JANTOS H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking [J]. *Prog Brain Res*, 2008, 172: 625-646.
- [15] YAFFE K, NETTIKSIMMONS J, YESAVAGE J, et al. Sleep quality and risk of dementia among older male veterans [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23(6): 651-654.
- [16] 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.
- [17] WO XW, HAN JY, WANG JJ, et al. Sequential butylphthalide therapy combined with dual antiplatelet therapy in the treatment of acute cerebral infarction [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(4): 615-620.
- [18] 卜宪聪. 丁苯酞治疗驻高原睡眠障碍的效果和神经递质变化的分析[D]. 昆明:昆明医科大学, 2013.
- [19] 邱海元,胡晨玲. 丁苯酞联合多奈哌齐对血管性痴呆患者临床疗效及安全性探讨[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(8): 956-960.

(收稿日期:2021-10-06,修回日期:2022-10-07)