

银杏叶提取物注射液联合多奈哌齐治疗 血管性痴呆的疗效及作用机制

于广娜*

(齐齐哈尔医学院附属第三医院,黑龙江齐齐哈尔 161006)

[摘要] **目的:**探讨银杏叶提取物注射液联合盐酸多奈哌齐片治疗血管性痴呆(VD)的疗效及其抗氧化、改善血管内皮功能、改善脑血流动力的作用。**方法:**将70例VD患者随机按数字表法分为对照组和观察组各35例。对照组采用盐酸多奈哌齐片,10 mg·d⁻¹,口服,连续服用3个月。观察组在对照组治疗的基础上采用银杏叶提取物注射液,20 mL/次,静脉滴注,2次/d,连续使用10 d,休息5 d后进行下一个疗程,共6个疗程。进行治疗前后日常生活功能量表(ADL)、血管性痴呆辨证量表(DSVD)和简易精神状态量表(MMSE)评分;检测治疗前后血清内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平;采用经颅多普勒仪检测治疗前后大脑前动脉(ACA)和大脑中动脉(MCA)平均血流速度和搏动指数。**结果:**观察组认知能力疗效总有效率为77.14%,对照组为51.43%,观察组优于对照组($P < 0.05$);观察组日常生活能力疗效总有效率为80%,对照组为57.14%,观察组优于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组ADL和MMSE评分高于对照组,DSVD评分低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组NO、ET和MDA水平低于对照组,SOD水平高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组ACA和MCA平均血流速度高于对照组($P < 0.01$);两组ACA和MCA搏动指数有减缓趋势,但变化无统计学意义。**结论:**银杏叶提取物注射液联合多奈哌齐能改善VD患者生活能力、认识能力,其作用机制可能与改善血管内皮功能,抗氧化及自由基损伤,促进脑血流动力有关。

[关键词] 血管性痴呆;银杏叶提取物注射液;盐酸多奈哌齐片;内皮素;一氧化氮;超氧化物歧化酶;丙二醛

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0210-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200210

Curative Effect on Vascular Dementia Disease and Mechanism of Action of Extract of Ginkgo Biloba Injection Combined with Donepezil

YU Guang-na*

(The Third Affiliated Hospital of Qiqihaer Medical University, Qiqihaer 161006, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative effect of extract of ginkgo biloba injection combined with donepezil in treating vascular dementia (VD) and to explore its effect on anti-oxidation activity, vascular endothelial function and cerebral hemodynamics. **Method:** Seventy patients with VD were randomly divided into control group and observation group of 35 patients each by random number table. Patients in control group took 10 mg donepezil hydrochloride tablets orally daily for 3 months. Based on the treatment of control group, patients in observation group added extract of ginkgo biloba injection intravenous drip, 20 mL/time, twice daily for six 10 days courses of treatment separated by 5 days without treatment. Scores of activities of daily living (ADL), digital simultaneous voice and data (DSVD) and mini-mental state examination were graded before and after treatment. Levels of serous endothelin (ET), nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD) and malonaldehyde (MDA) were detected. Average blood velocities of arteria cerebri anterior (ACA) and middle cerebral artery (MCA) pulsatility index were detected by transcranial doppler. **Result:** The total effective rate of cognitive ability in observation group was 77.14%, which is superior to that in control group 51.43% ($P < 0.05$). The total effective

[收稿日期] 20140623(180)

[通讯作者] *于广娜,主治医师,从事神经内科临床及科研工作, Tel:18045223166, E-mail:125667017@qq.com

rate of activity of daily living in observation group was 80%, which is superior to that in control group 57.14% ($P < 0.05$). Grades of ADL and MMSE in observation group were higher, and grade of DSVD was lower than those in control group after treatment ($P < 0.01$). Levels of NO, ET and MDA in observation group were lower than those in control group, level of SOD was higher than that in control group ($P < 0.01$). Average blood velocities of ACA and MCA in observation group were higher than those in control group ($P < 0.01$). ACA and MCA pulsatility index in both groups had a decreasing trend, but there was no statistically significant difference. **Conclusion:** Extract of ginkgo biloba injection combined with donepezil can improve the ability of living and understanding of patients with VD. Its mechanism of action may be relevant to ameliorating endothelial function, anti-oxidation and preventing free radical damage, promoting cerebral hemodynamics.

[Key words] vascular dementia; ginkgo biloba extract injection; Donepezil hydrochloride tablets; endothelin; nitric oxide; superoxide dismutase; malonaldehyde

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是指由各种脑血管疾病引起的脑功能障碍而产生的一种获得性智能损害综合征, 是一种慢性的进行性疾病, 以认知功能障碍及相关的脑血管病的局灶性神经功能障碍为临床表现。随着老年化的进程, 我国老年人中痴呆患病率在 3.9% 左右, VD 患病率缓慢上升, 约占痴呆总人数的 68%^[1]。尽管进行了大量的研究, 但目前对 VD 的具体病因及发病机制仍不完全清楚, 国内外尚无治疗血管性痴呆的特效药物及肯定疗法, 是目前医学界研究的难题之一。

多奈哌齐是乙酰胆碱酯酶抑制剂, 多项研究表明对 VD 痴呆评定量表和日常生活力量表均有改善作用, 是目前临床治疗 VD 的最常用药物。银杏叶提取物注射液 (活性成分为银杏黄酮与银杏内

酯) 也广泛用于 VD 的临床治疗, 显示其可能优于常规内科基础疗法, γ -氨基丁酸类药物及丹参制剂^[2]。本研究笔者探讨了银杏叶提取物注射液联合多奈哌齐治疗 VD 疗效, 并从抗氧化、改善血管内皮功能、改善脑血流动力方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自齐齐哈尔医学院附属第三医院神经内科 2011 年 7 月—2013 年 11 月诊治的 70 例 VD 患者。随机按数字表法分为对照组和观察组各 35 例。对照组受教育程度: 大学 7 例, 中学 25 例, 小学 3 例。观察组受教育程度: 大学 9 例, 中学 22 例, 小学 4 例。见表 1。两组一般资料比较无显著性差异, 具有可比性。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别 /男/女	年龄/岁	病程/年	合并疾病 /例	合并用药 /例	日常生活 功能/分	血管性痴呆 辨证/分	简易精神 状态/分
对照	15/20	62.5 ± 7.3	2.3 ± 0.7	24	22	41.5 ± 4.93	18.3 ± 3.49	14.7 ± 2.81
观察	17/18	63.1 ± 7.7	2.2 ± 0.8	26	25	40.4 ± 5.16	19.7 ± 3.37	15.2 ± 2.75

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照美国《精神疾病诊断和统计手册》中血管性痴呆的诊断标准制定^[3]。

1.2.2 中医诊断标准 采用 DSVD 量表瘀血阻络证^[4]的诊断标准。

1.3 纳入标准 ①符合血管性痴呆诊断标准; ②符合瘀血阻络证者, 即 DSVD ≥ 7 分; ③年龄 ≥ 55 岁; ④轻、中度痴呆患者; ⑤取得知情同意。

1.4 排除标准 ①合并严重心、肝、肾、造血系统等原发性疾病及恶性肿瘤者; ②老年精神病、精神分裂症; ③有明显兼夹证或合并证者; ④患有其他疾病干扰认知功能评价者; ⑤合并癫痫或帕金森病者; ⑥重

症痴呆或痴呆终末期患者。

1.5 治疗方法 对照组口服盐酸多奈哌齐片 [卫材 (中国) 药业有限公司, 国药准字 J20040020], 10 mg · d⁻¹, 连续服用 3 个月。观察组在对照组治疗的基础上采用银杏叶提取物注射液 (悦康药业集团有限公司, 国药准字 H20070226), 20 mL/次, 生理盐水 500 mL 稀释后静脉滴注, 2 次/d, 连续使用 10 d, 休息 5 d 后进行下 1 个疗程, 共 6 个疗程。

1.6 观察指标 ①日常生活功能 (ADL) 量表、血管性痴呆辨证 (DSVD) 量表和简易精神状态 (MMSE) 量表^[4], 治疗前后各评价 1 次; ②血管内皮功能采用改良硝酸盐还原法测定血清一氧化氮

(NO),采用放射免疫法测定内皮素(ET),武汉博士生物工程公司,批号 20136405,治疗前后各检测 1 次;③采用黄嘌呤氧化酶法测定血清超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA),试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,批号 20135241。④血流动力学检测采用经颅多普勒仪检测大脑前动脉(ACA)和大脑中动脉(MCA)平均血流速度和搏动指数,治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准^[4] 认知能力疗效采用 MMSE 减分率评分和日常生活能力疗效评价。采用 ADL 疗效指数来判定。显效 > 20%;有效 > 12%,无效 < 12%;恶化 < -12%。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗后得分} - \text{治疗前得分}) / \text{治疗前得分} \times 100\%$$

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) \times 100\%$$

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组认知能力疗效比较 观察组认知能力疗效总有效率为 77.14%,对照组为 51.43%,观察组优于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组认知能力疗效比较 ($n = 35$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	7	11	17	51.43
观察	11	16	8	77.14 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

2.2 两组日常生活能力疗效 观察组日常生活能力疗效总有效率为 80%,对照组为 57.14%,观察组优于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后日常生活能力疗效

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	7	13	15	57.14
观察	13	15	7	80.00 ¹⁾

2.3 两组治疗前后 ADL,DSVD 和 MMSE 量表评分比较 治疗后两组 ADL 和 MMSE 评分比治疗前升高,DSVD 评分比治疗前下降 ($P < 0.01$),治疗后观察组 ADL 和 MMSE 评分均高于对照组,DSVD 评分低于对照组 ($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组治疗前后 ADL,DSVD 和 MMSE 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	ADL	DSVD	MMSE
对照	治疗前	41.5 ± 4.93	18.3 ± 3.49	14.7 ± 2.81
	治疗后	53.8 ± 6.55 ¹⁾	14.2 ± 2.57 ¹⁾	19.8 ± 2.74 ¹⁾
观察	治疗前	40.4 ± 5.16	19.7 ± 3.37	15.2 ± 2.75
	治疗后	61.3 ± 6.72 ^{1,2)}	10.9 ± 2.84 ^{1,2)}	23.5 ± 2.66 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 5,6 同)。

2.4 两组治疗前后血清 ET,NO,SOD 和 MDA 均水平比较 治疗后两组血清 NO,ET 和 MDA 水平均比治疗前下降,SOD 水平比治疗前升高 ($P < 0.01$);治疗后观察组 NO,ET 和 MDA 水平均低于对照组,SOD 水平高于对照组 ($P < 0.01$),见表 5。

2.5 两组治疗前后 ACA 和 MCA 平均血流速度和搏动指数比较 治疗后两组 ACA 和 MCA 平均血流速度均比治疗前升高 ($P < 0.01$);治疗后观察组 ACA 和 MCA 平均血流速度高于对照组 ($P < 0.01$);治疗后前后两组 ACA 和 MCA 搏动指数有减缓趋势,但变化无统计学意义,见表 6。

表 5 两组治疗前后血清 ET,NO,SOD 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET/ $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$	SOD/NU $\cdot \text{mL}^{-1}$	MDA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	78.7 ± 5.85	85.3 ± 8.16	72.4 ± 11.8	8.24 ± 1.79
	治疗后	62.3 ± 6.75 ¹⁾	76.9 ± 7.78 ¹⁾	83.5 ± 14.2	6.52 ± 1.43 ¹⁾
观察	治疗前	79.4 ± 6.19	86.2 ± 8.79	71.8 ± 12.6	8.17 ± 1.88
	治疗后	50.5 ± 7.73 ^{1,2)}	65.6 ± 7.05 ^{1,2)}	92.5 ± 13.4 ^{1,2)}	5.15 ± 1.37 ^{1,2)}

3 讨论

现代研究认为 VD 的发病机制可能与遗传、神经生化、细胞和分子免疫、自由基损伤等多方面有关。有学者证实 VD 大鼠的学习记忆功能障碍,可能是由于中枢胆碱能神经元受损致脑内学习记忆的神生化基础海马环路损害^[5];临床研究也显示 VD 患者的认知障碍程度与乙酸胆碱(Ach)合成减

少和胆碱酯酶活性相对增高有关^[6]。

ET 是一种内源性血管收缩神经肽,具有收缩脑血管、调节脑血流和神经毒性作用。研究显示 VD 大鼠脑内 ET 水平明显增高,提示 ET 可能通过对脑血管有缩血管作用和对神经细胞的毒性作用来促进 VD 的发生或发展^[7]。缺血时 NO 浓度升高,NO 水平升高会抑制呼吸链造成能量衰竭,引起神经细胞

表6 两组治疗前后 ACA 和 MCA 平均血流速度和搏动指数比较($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	ACA		MCA	
		血流速度/cm·s ⁻¹	搏动指数	血流速度/cm·s ⁻¹	搏动指数
治疗	治疗前	42.6 ± 7.75	0.75 ± 0.23	43.1 ± 9.05	0.75 ± 0.23
	治疗后	52.1 ± 9.43 ¹⁾	0.66 ± 0.24	53.7 ± 10.62 ¹⁾	0.67 ± 0.25
观察	治疗前	41.9 ± 8.12	0.76 ± 0.25	42.7 ± 9.45	0.73 ± 0.20
	治疗后	60.6 ± 9.75 ^{1,2)}	0.63 ± 0.22	62.4 ± 10.71 ^{1,2)}	0.65 ± 0.23

死亡;并能损伤线粒体膜使促凋亡蛋白从线粒体漏出诱导神经细胞凋亡;还能可作为自由基直接损伤或间接地引起神经元凋亡^[8]。

自由基的毒性作用已被认为是导致 VD 的病机之一。自由基可破坏血脑屏障,加重脑水肿的形成和发展;还可能损害神经元,导致神经元死亡或凋亡。SOD 能清除自由基,发挥抗氧化作用。MDA 是自由基引发的生物膜过氧化反应的产物,可使蛋白质、核酸、脂类等变性、破坏,也可影响信息的传递、转录和复制,导致蛋白质功能障碍,从而引起记忆认知功能下降^[9]。

VD 属于中医学痴呆范畴,中医学认为痴呆的发病与肾精亏损,髓海失养,气血不足,痰瘀阻络相关^[10]。VD 多与脑中血管疾病有关,学者认为血瘀是血管性痴呆病的重要致病因素^[11]。银杏叶具有活血化瘀功用,其提取物及活性成分作用包括:拮抗血小板活化因子(PAF)、清除氧自由基、调节兴奋性氨基酸的释放等机制有关,活性成分总黄酮醇苷及银杏内脂有扩张血管、改善微循环等^[12]。

本组资料显示采用银杏叶提取物注射液联合多奈哌齐治疗 VD,能提高患者 ADL 和 MMSE 评分,采用此二指标疗效指数进行评价的疗效显著,其总有效率分别达 80.0% 和 77.14%,均优于单纯多奈哌齐治疗。治疗后观察组 DSVD 评分低于对照组,提示了银杏叶提取物对血瘀证的改善优于对照组。

进一步的研究显示,治疗后观察组 NO、ET 和 MDA 水平低于对照组,SOD 水平高于对照组,说明了银杏叶提取物能改善血管内皮功能,对自由基清除作用,从而有利于减轻上述物质对脑神经损伤,对 VD 起到良好的治疗作用。

研究还显示,治疗后观察组 ACA 和 MCA 平均血流速度高于对照组,提示了银杏叶提取物能改善大脑的血液流动性,促进了脑的血液循环,这也利于神经组织的新陈代谢,从而有利于 VD 的好转。

[参考文献]

- [1] 蔡敏. 血管性痴呆的危险因素及综合诊治的临床分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(1): 485
- [2] 胡泉, 涂翔, 张嫵, 等. 银杏叶提取物治疗血管性痴呆的系统评价[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(4): 683.
- [3] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) [M]. Washington D C: American Psychiatric Publishing, 1994: 142.
- [4] 田金州, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. 中国老年学杂志, 2002, 22(5): 329.
- [5] 苗建亭, 游国雄, 王者晋. 血管性痴呆大鼠记忆障碍与海马胆碱能神经元关系的研究[J]. 中华老年医学杂志, 1997, 16(6): 8.
- [6] Jia J P, Jia J M, Zhou W D, et al. Differential acetylcholine and choline concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Chin Med J, 2004, 117(8): 1161.
- [7] Palmer J C, Kehoe P G, Love S. Endothelin - converting enzyme-1 in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2010, 36(6): 487.
- [8] 谢宁, 史瑞, 吴颂, 等. 地黄饮子对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及大脑皮层 NO、NOS 含量的影响[J]. 中医学报, 2011, 26(7): 821.
- [9] 唐红梅, 白雪, 张德稠, 等. 祛风通窍方对血管性痴呆大鼠行为学及海马线粒体 SOD、MDA 变化的影响[J]. 四川中医, 2014, 32(5): 54.
- [10] 马云枝, 史继鑫. 血管性痴呆的中医研究概况[J]. 河南中医, 2009, 29(11): 1138.
- [11] 唐学敏, 张运克, 周英武. 补肾益气活血法治疗血管性痴呆病经验[J]. 中医杂志, 2013, 54(11): 968.
- [12] 齐惠珍, 周霞瑾, 王明霞. 银杏叶提取物的药理作用及其临床应用研究进展[J]. 河北中医, 2013, 35(12): 1899.

[责任编辑 何希荣]