

瑞舒伐他汀钙片联合多奈哌齐对脑梗塞合并血管性痴呆患者血管内皮功能及炎症的影响

单连标, 魏巍, 王施, 周颖奇

(海军军医大学长海医院虹口院区神经内科, 上海 200081)

【摘要】目的: 探究瑞舒伐他汀钙片联合多奈哌齐对脑梗塞合并血管性痴呆患者机体炎症的影响。**方法:** 选取脑梗塞合并血管性痴呆患者70例, 随机分成观察组和对照组, 每组各35例。对照组给予常规治疗加多奈哌齐口服; 观察组在对照组基础上加瑞舒伐他汀钙片口服。比较两组患者治疗前后炎症因子、血脂水平、血管内皮功能、简易智力状态检查量表(MMSE)和日常生活活动能力评分(ADL)等。**结果:** 观察组患者治疗后的IL-6、CRP、TNF- α 、TC、LDL-C、TG均较对照组低($P < 0.05$), HDL-C高于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗后的IL-6、CRP、TNF- α 均降低($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的MMSE均较对照组高, ADL低于对照组($P < 0.05$), 治疗后两组患者的MMSE均降低, ADL升高($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的ET-1均较对照组低, NO高于对照组($P < 0.05$), 治疗后两组患者的ET-1均降低, NO升高($P < 0.05$)。**结论:** 瑞舒伐他汀钙片联合多奈哌齐可显著改善脑梗塞合并血管性痴呆患者机体炎症, 提高临床疗效。

【关键词】 瑞舒伐他汀钙片; 多奈哌齐; 脑梗塞; 血管性痴呆患者; 血脂水平

【中图分类号】 R743.33 **【文献标志码】** A

Effect on inflammation, vascular Endothelial function and inflammation in patients with cerebral infarction complicated with vascular dementia by using rosuvastatin calcium tablets combined with donepezil

SHAN Lian-biao, WEI Wei, WANG Shi, ZHOU Ying-qi

(Department of Neurology, Hongkou Hospital, Changhai Hospital of Naval Medical College Hospital, Shanghai 200081, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effect on inflammation of rosuvastatin calcium tablets combined with donepezil in patients with cerebral infarction complicated with vascular dementia. **Methods:** A total of 70 patients with vascular dementia were randomly divided into the observation group and the control group, 35 cases in each group. The control group was given donepezil orally, while the observation group was given rosuvastatin calcium orally on the basis of the control group. Inflammatory factors, blood lipid level, vascular endothelial function, MMSE and ADL were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the levels of IL-6, CRP, TNF- α , TC, LDL-C and TG in the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), and HDL-C was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of IL-6, CRP and TNF- α in both groups were decreased after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the score of MMSE in the observation group was higher than that of the control group, the score of ADL in the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of MMSE in the two groups decreased, however, the scores of ADL increased in the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the level of ET-1 in the observation group was lower than that in the control group, and the level of NO was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1 decreased and NO increased in both groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Rosuvastatin calcium tablets combined with donepezil can significantly improve the inflammation levels in patients with cerebral infarction combined with vascular dementia, and improve the clinical efficacy.

【Key words】 Rosuvastatin calcium tablets; Donepezil; Cerebral infarction; Vascular dementia; Blood lipid level

血管性痴呆是脑血管疾病后脑部组织因缺血缺氧损伤而出现的认知障碍疾病, 患者常伴有脑出血、记忆力衰退等症状^[1]。该病会严重影响患者的身

心健康且给家属带来沉重的经济负担^[2-3]。瑞舒伐他汀钙片作为一种广泛应用于临床治疗痴呆性疾病的新药, 具有很好的减轻炎症因子反应和降低

作者简介: 单连标(1984-), 男, 主治医师。E-mail: shanlianbiao6@sina.com

通讯作者: 周颖奇。E-mail: zhouyingqi81@163.com

血糖、血脂水平的作用,能大大降低脑梗塞的发病率^[4]。大量研究表明,多奈哌齐具有增强神经功能的作用,常用于治疗血管性痴呆等智能障碍型疾病,由于这两种药良好的疗效,因此都被广泛应用于心脑血管治疗中。但目前对这两种药的研究主要集中在对脑梗塞和痴呆患者的临床疗效中,而在这两药连用对血管性痴呆患者机体炎症的影响方面研究较少^[5]。本研究主要探究瑞舒伐他汀钙片联合多奈哌齐对脑梗塞合并血管性痴呆患者机体炎症的影响,为临床研究提供参考价值。

1 材料与方法

1.1 一般材料

选取2015年1月1日至2018年12月30日在海军军医大学长海医院虹口院区收治的70例脑梗塞合并血管性痴呆患者为研究对象,将患者随机分为观察组和对照组,各组各35例。对照组中,男性20例,女性15例;年龄53~76岁,平均(61.01±7.48)岁;合并高血压15例,高血糖16例;病程5~12个月,平均(7.18±2.04)个月。观察组中,男性19例,女性16例;年龄50~78岁,平均(62.35±7.71)岁;合并基础疾病高血压12例,高血糖17例;病程3~11个月,平均(7.75±3.12)个月。以上所有患者在性别、年龄、病程和合并基础疾病等方面均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)年龄50~80岁;(2)符合血管性痴呆症状诊断标准^[5];(3)经MRI或CT存在脑血管病变;(4)对本研究知情同意并自愿参加。排除标准:(1)阿尔茨海默症及其他原因导致的痴呆;(2)对本研究中治疗药物过敏;(3)患有其他精神病患者;(4)存在语言表达障碍等不能配合治疗者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对所有患者进行血糖、血压等常规治疗,对照组在常规治疗的基础上口服多奈哌齐(卫材药业有限公司,规格:5 mg/片),每天1片。观察组在对照组的基础上联合瑞舒伐他汀钙片(浙江京新药业股份有限公司,规格:10 mg/片),睡前口服,每晚1片。两组均连续治疗24周,用药期间不得另外服用其他治疗脑梗塞合并血管性痴呆患者类药物。

1.2.2 观察指标 (1)炎症因子水平。于治疗前后2 d,采集两组患者空腹静脉血3 mL,放置30 min后进行离心分离,取血清采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immuno sorbent assay, ELISA)对白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (alpha tumor necrosis

factor, TNF- α)浓度进行检测,所有试剂盒均由上海荣盛生物技术有限公司提供。(2)血脂水平。于治疗前后2 d,取两组患者空腹静脉血3 mL,常规离心分离血清,分离后血清放于-20℃冰箱中保存,规定时间内采用ELISA检测血清中的总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein, HDL-C)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平。所有试剂盒均来自南京建成生物工程有限公司。(3)MMSE和ADL评分。治疗前后采用简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)评价患者认知能力,MMSE包括记忆力、回忆力、定向力、注意力和计算力、语言能力5项内容,积分范围0~30分,得分越高,表明患者精神状态越好,得分越低,表明患者痴呆症状较为严重^[6]。运用日常生活活动(activity of daily living, ADL)表衡量患者的生活质量和健康状况。评估包括进食、沐浴、上、下楼、穿衣、修饰、移动座椅、大便、小便、平地行走10个项目。ADL分为1、2、3个等级,1级:61~100分,能独立完成活动;2级:41~60分,表示需要部分帮助才能完成活动;3级:0~40分,表示完全依靠帮助才能完成活动。评分越低,则患者生活能力越低^[7-8]。(4)血管内皮功能指标。于治疗前后5 d采集两组患者空腹静脉血5 mL,离心分离取血浆2 mL,用ELISA测定血清内皮素(endothelin-1, ET-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度,所有试剂由武汉华美生物工程有限公司提供。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0软件对数据进行分析处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用独立样本 t 检验,组内比较使用配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者的IL-6、CRP、TNF- α 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的IL-6、CRP、TNF- α 均较对照组低($P<0.05$);治疗后较治疗前比较,两组患者的IL-6、CRP、TNF- α 均降低($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组患者血脂水平比较

治疗前,两组患者的TC、LDL-C、HDL-C、TG无差异统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者的TC、LDL-C、TG均较对照组低, HDL-C高于对照组($P<0.05$);治疗后较治疗前比较,观察组患者的TC、LDL-C、TG均降低, HDL-C升高($P<0.05$),但

对照组的指标无明显改变 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	IL-6 (pg/mL)	CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)
治疗前			
观察组 (n=35)	48.97 \pm 4.52	9.51 \pm 2.01	307.52 \pm 29.58
对照组 (n=35)	50.01 \pm 4.73	9.48 \pm 2.04	306.81 \pm 30.09
t 值	0.940	0.062	0.100
P 值	0.350	0.951	0.921
治疗后			
观察组 (n=35)	12.51 \pm 1.54 *	2.61 \pm 0.81 *	105.18 \pm 10.24 *
对照组 (n=35)	19.82 \pm 1.76 *	4.73 \pm 0.96 *	154.93 \pm 14.38 *
t 值	18.492	9.985	16.672
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与治疗前同组相比。

表 2 两组患者血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

时间	TC	LDL-C	HDL-C	TG
治疗前				
观察组 (n=35)	5.50 \pm 1.01	3.47 \pm 0.52	1.15 \pm 0.08	1.68 \pm 0.51
对照组 (n=35)	5.42 \pm 1.22	3.45 \pm 0.40	1.19 \pm 0.12	1.71 \pm 0.63
t 值	0.299	0.180	1.641	0.219
P 值	0.766	0.857	0.105	0.827
治疗后				
观察组 (n=35)	3.12 \pm 0.74 *	1.91 \pm 0.61 *	1.57 \pm 0.95 *	1.26 \pm 0.37 *
对照组 (n=35)	5.51 \pm 0.83	3.35 \pm 0.84	1.16 \pm 0.62	1.68 \pm 0.46
t 值	12.716	8.206	2.138	4.209
P 值	<0.001	<0.001	0.036	<0.001

* $P < 0.05$, 分别与治疗前对照组和观察组相比。

2.3 两组患者 MMSE、ADL 评分比较

治疗前, 两组患者的 MMSE、ADL 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组患者的 MMSE 均较对照组高, ADL 低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后较治疗前比较, 两组患者的 MMSE 均降低, ADL 升高 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 MMSE、ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前		治疗后	
	MMSE	ADL	MMSE	ADL
观察组 (n=35)	13.17 \pm 1.30	39.81 \pm 3.15	21.19 \pm 2.08 *	30.84 \pm 2.93 *
对照组 (n=35)	13.22 \pm 1.33	40.79 \pm 4.02	17.85 \pm 1.62 *	37.51 \pm 3.69 *
t 值	0.159	1.135	7.495	8.375
P 值	0.874	0.260	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 分别与治疗前对照组和同组相比。

2.4 两组患者血管内皮功能指标水平比较

治疗前, 两组患者的 ET-1、NO 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组患者的 ET-1 均较对照组低, NO 高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的 ET-1 较治疗前均降低, NO 升高 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血管内皮功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前		治疗后	
	ET-1 (ng/L)	NO (μ mol/L)	ET-1 (ng/L)	NO (μ mol/L)
观察组 (n=35)	135.81 \pm 10.59	33.58 \pm 3.27	66.05 \pm 5.96 *	55.14 \pm 5.07 *
对照组 (n=35)	136.73 \pm 10.64	34.02 \pm 3.31	81.51 \pm 8.13 *	43.97 \pm 3.95 *
t 值	0.363	0.559	9.073	10.282
P 值	0.718	0.578	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 分别与治疗前对照组和同组相比。

3 讨论

血管性痴呆是指由各种脑血管病引起的综合征, 其中引起脑血管病的因素常有肥胖、高血糖、高血脂等方面, 明显的脑血管病包括脑出血、脑梗死, 且常伴有局部的神经功能受损症状。其中脑梗塞引发的血管性痴呆最为常见^[9]。随着近来人口老龄化的加剧, 血管性痴呆症状的发生率也在逐渐的增加^[10]。相对于其他类型的痴呆症状比如老年痴呆来说, 血管性痴呆具有更好的预防性和可医治性^[11]。有研究表明, 瑞舒伐他汀钙片和多奈哌齐对脑梗塞和血管性痴呆的治疗有很好的临床疗效。

血管性痴呆会刺激周围神经元释放 IL-6 等炎症因子, 从而诱发炎症反应。IL-6、CRP、TNF- α 浓度升高, 会大大增加痴呆的风险^[12]。瑞舒伐他汀作为一种调脂药物, 能抑制肝胆固醇中限速酶的合成, 减少肝合成脂蛋白, 从而降低血清胆固醇水平; 同时, 能够抑制大量炎症细胞的产生, 从而降低 TNF- α 等炎症因子水平^[13-14]。多奈哌齐能减少胆固醇的合成, 从而降低 LDL-C 水平^[15]。本研究中, 观察组患者治疗后的 IL-6、CRP、TNF- α 、TC、LDL-C、TG 水平均较对照组低, HDL-C 高于对照组, 既往的研究^[15-17]也支持这一结论。说明瑞舒伐他汀钙片联合多奈哌齐可在一定程度上减轻脑梗塞合并血管性痴呆患者的炎症因子反应, 降低患者的血脂水平。

据相关文献报道, ET-1 和 NO 两个指标能较好的反应出血管内皮功能的水平。ET-1 可刺激兴奋性氨基酸释放, 导致神经元凋亡, ET-1 过高会导致认知功能发生障碍; NO 具有抑制血小板凝聚、减轻炎症反应等作用, NO 水平过低会导致血管内皮功能受损^[18]。瑞舒伐他汀能使骨髓中的 EPCs 扩增、分化, 从而改善血管内皮功能^[19-20]。本研究结果显示, 观察组患者治疗后的 ET-1 均较对照组低, NO 高于对照组, 且治疗后较治疗前比较, 两组患者的 ET-1 均降低。这说明瑞舒伐他汀钙片联合多奈哌齐可在一定程度上改善血管性痴呆患者的血管内皮功能。

血管性痴呆患者认知和行为能力与胆碱神经元

有关,胆碱神经元缺损会导致患者认知能力出现障碍,而多奈哌齐属于胆碱酯酶抑制剂,可抑制乙酰胆碱酯酶水解乙酰胆碱,使得乙酰胆碱含量增加,抑制血管性痴呆神经细胞凋亡,从而增强患者的认知能力和日常生活能力^[21-22]。瑞舒伐他汀能通过促进脑供血和毛细血管再生来减少神经细胞的凋亡,改善脑组织血液供应,从而提高认知能力和神经功能恢复^[19];同时可通过降低载体蛋白E分泌来减少痴呆的发生率^[4]。本研究发现,观察组患者治疗后的MMSE评分均高于对照组,ADL低于对照组,与在众多研究^[23-25]的结论相一致。这说明瑞舒伐他汀钙片联合多奈哌齐可提高患者的智力、学习能力、认知能力等水平,提高患者的日常生活能力。

综上所述,瑞舒伐他汀钙片联合多奈哌齐对脑梗死合并血管性痴呆患者机体炎症的治疗效果较好,且能显著改善患者的血管内皮功能、认知功能和日常生活活动能力,值得临床借鉴。但由于本研究收集的研究对象较少、观察指标较少,所以存在一些不足,还需要进一步研究,为临床治疗提供更为可靠的参考价值。

参考文献

- [1] 艾艳萍,丁涛.多奈哌齐联合依达拉奉对脑梗死后血管性痴呆的疗效研究[J].西南国防医药,2018,28(6):528-530.
- [2] 王慧文,薛慧英,朱启文,等.老年痴呆病人照料者负担及相关因素分析[J].中国卫生统计,2015,32(4):627-628.
- [3] Liu Q, Wang XJ, Zhang ZC, et al. Neuroprotection against vascular dementia after acupuncture combined with donepezil hydrochloride: P300 event related potential [J]. Neural Regeneration Research, 2016, 11(3):460-464.
- [4] 韩燕,唐春霞.多奈哌齐联合瑞舒伐他汀治疗老年血管性痴呆疗效及对血清炎症因子、氧化应激的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2018,15(6):116-119.
- [5] 司郎彦,钱平安,徐凯.多奈哌齐对血管性痴呆患者的血液流变学、炎症因子及同型半胱氨酸的影响[J].中国医刊,2018,53(4):452-455.
- [6] 尚延昌,解恒革,谢越. AD8 联合简易智能状态检查量表用于军队健康体检人群认知功能障碍筛查的初步研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(4):340-343.
- [7] 赵丽蓉,陈琪,李莺. 日常生活活动力量表在分级护理管理中的应用效果[J]. 护士进修杂志, 2016, 31(13):1184-86.
- [8] 贺楚梅,阳前军,戢秋明,等. 精神病患者基于日常生活能力评定量表分级护理的效果观察[J]. 护理学报, 2017, 24(8):40-43.
- [9] 邱淑娟. 血管性痴呆和血管性认知障碍的临床研究进展[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(6):803-804.
- [10] 唐敏. 舒血宁联合脑苷肌肽治疗血管性痴呆的效果观察[J]. 中国当代医药, 2015, 22(21):81-83.
- [11] 郭芳芳,陆晖. 血管性痴呆的病因病机研究进展[J]. 中医临床研究, 2017, 9(29):138-141.
- [12] 王凌星,黄红红,易继铭. 普罗布考辅治对血管性痴呆患者血清炎症因子及氧化应激指标的影响[J]. 白求恩医学杂志, 2017, 15(4):480-481,506.
- [13] 张云书. 三种降脂药物对老年急性脑梗死合并高血脂患者治疗效果及血脂水平的影响分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(2):213-216.
- [14] 张潇,曾鼎华. 普罗布考联合瑞舒伐他汀治疗血管性痴呆的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(5):649-652.
- [15] 魏红霞. 瑞舒伐他汀对脑梗死患者神经功能恢复及脑血流动力学的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(16):32-34.
- [16] 陆小波. 瑞舒伐他汀对脑梗死合并颈动脉粥样硬化患者神经功能缺损(NIHSS)、血清炎症因子水平的影响分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(39):145.
- [17] 余秀,赖成虹,肖夏娟. 盐酸多奈哌齐对急性缺血性脑卒中患者的疗效以及对血液流变学及超敏C反应蛋白的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(1):39-42.
- [18] 杨峥,许颖波,王献红,等. 阿托伐他汀对血脂异常大鼠血管内皮功能及氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(10):2484-2487.
- [19] 段霄燕,任晓兰,余建中. 瑞舒伐他汀对急性冠状动脉综合征患者介入后血管内皮功能、血清炎症因子和预后的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(1):52-54.
- [20] 宋晨晨,张楠,程焱. 瑞舒伐他汀和美金刚对血管性痴呆大鼠内皮祖细胞的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(3):299-302.
- [21] Therikildsen P, Nielsen BD, Hansen IT, et al. Acetylcholinesterase-associated inflammation in patients with giant cell arteritis. Evaluation by histology and 11C-donepezil PET/CT [J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 117(2):20-25.
- [22] 陈科. 盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11):981-983.
- [23] 李雪莲. 盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的临床分析[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(22):96-97.
- [24] 李欣,岳阳,陈光荣. 盐酸多奈哌齐对血管性痴呆患者血液流变学及精神行为的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(10):40-42.
- [25] Vogel SM, Mican LM, Smith TL. Donepezil-induced QTc prolongation: A case report [J]. Ment Health Clin, 2019, 9(3):128-132.

(收稿日期:2019-07-30)

学术编辑:王晓明)