

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.12.008

❖ 临床研究 ❖

# 己酮可可碱治疗非痴呆型脑小血管病的疗效及对局部脑血流的影响

王少颖, 王莉迪, 李净兵, 王青青, 赵璨, 刘翠青

(河北省第八人民医院神经内科, 河北 石家庄 050000)

**【摘要】目的:**探讨己酮可可碱(PTX)治疗非痴呆型脑小血管病(CSVD)的疗效及对局部脑血流的影响。**方法:**选取72例非痴呆型CSVD患者为研究对象,按照治疗方法不同分为对照组和观察组,每组各36例。对照组给予常规治疗,观察组在常规治疗的基础上给予己酮可可碱缓释片治疗,疗程均为24周。比较两组患者日常生活能力、神经功能缺损程度(NFDS)评分、认知功能(ADL)评分及不良反应;采用脉冲式动脉自旋标记灌注磁共振技术检测大脑双侧额叶、颞叶等部位最大相对脑血流量(rCBF)。**结果:**治疗后,观察组NFDS评分低于对照组( $P < 0.05$ );ADL评分、简易智能精神状态量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分及左右侧额叶、额叶、顶叶、枕叶、基底节的rCBF高于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**PTX治疗非痴呆型CSVD患者可进一步促进患者认知功能的改善,提高疗效,机制可能与其增加患者大脑各区域脑血流量,提高抗氧化能力有关。

**【关键词】**脑小血管病;脑血流量;己酮可可碱;非痴呆型;认知功能障碍

**【中图分类号】**R743.3

**【文献标志码】**A

## Efficacy of pentoxifylline in the treatment of non-dementia cerebrovascular disease and its effect on regional cerebral blood flow

WANG Shao-ying, WANG Li-di, LI Jing-bing, WANG Qing-qing, ZHAO Can, LIU Cui-qing

(Department of Neurology, Hebei Eighth People's Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:**To evaluate the efficacy of pentoxifylline (PTX) in the treatment of non-dementia cerebrovascular disease (CSVD) and its effect on regional cerebral blood flow. **Methods:**72 cases of CSVD patients were selected prospectively as the research objects and divided into control group and observation group according to different treatment method,36 cases in each group. The control group was given conventional treatment, and the observation group was given pentoxacin on the basis of conventional treatment Alkali sustained-release tablets treatment, the course of treatment was 24 weeks. The activities of daily living, neurological deficit (NFDS) score, cognitive function (ADL) score and adverse reactions were compared between the two groups, the pulse arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance technique was used to detect the bilateral frontal and temporal lobes of the brain maximum relative cerebral blood flow (rCBF). **Results:**After treatment, the NFDS score of the observation group was lower than that of the control group, and the ADL score, Mini Mental State Scale (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), rCBF of the left and right temporal lobe, frontal lobe, parietal lobe, occipital lobe, and basal ganglia were all higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:**PTX treatment of non-dementia CSVD patients can further promote the improvement of patients' cognitive function and improve the efficacy. The mechanism of action may be achieved by increasing the cerebral blood flow in various areas of the patient's brain and improving the antioxidant capacity.

**【Key words】**Cerebral small vessel disease;Cerebral blood flow;Pentoxifylline;Non-dementia type;Cognitive dysfunction

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是脑内小血管病变所致的病理变化,常引起血管性认知功能障碍<sup>[1]</sup>。CSVD患者发生血管性认知功能障碍的进程由轻到重往往会经历三个阶段,非痴呆型CSVD作为血管性痴呆的前期,认知功能受损程度较轻,具有一定的可逆性,是疾病进程中最常

见的亚型之一<sup>[2]</sup>。因此,研究非痴呆型CSVD的治疗方法成为神经科的热点,也是提高日益增多的老年患者生存质量,减少血管性痴呆发病率的重要举措,具有较高的社会和经济效益。CSVD的患病机制较繁杂,目前已知是诸多细胞效应因子共同参与的结果<sup>[3]</sup>。己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)是一种

基金项目:河北省卫生健康委2020年度医学科学研究课题(20200705)

作者简介:王少颖(1979-),女,副主任医师。E-mail:yf26840@163.com

磷酸二酯酶抑制剂,主要作用是降低血液黏粘度,促进微循环,抑制氧自由基的形成,提高细胞变形能力<sup>[4]</sup>。目前,关于 CSVD 应用 PTX 治疗非痴呆型 CSVD 的文献鲜有报道。本研究探讨 PTX 治疗非痴呆型 CSVD 的疗效及对局部脑血流的影响,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 1 月至 2021 年 3 月河北省第八人民医院诊治的住院的 72 例非痴呆型 CSVD 患者为研究对象,按照治疗方法不同分为对照组和观察组,每组各 36 例。纳入标准:(1)患者均符合 2015 年《中国脑小血管病诊治共识》的 CSVD 诊断标准,且同时符合非痴呆型血管性认知功能障碍诊断标准;

(2)经头颅 CT 检查有动脉粥样硬化及斑片状认知损害证据,并有血管性认知功能障碍的危险因素者;(3)简易智能状态检查量表评分  $\geq 21$  分者;(4)年龄 60~80 岁,受教育程度初中及以上,日常生活能力有明显下降者,患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)伴有精神障碍性疾病,或抑郁症患者,或意识、听力等功能障碍者;(2)伴有严重心、肝、肾疾病,或造血功能不全者;(3)伴有其他严重认知功能损伤者;(4)服用其他影响疗效评估的药物,或正在接受其他有影响疗效评估药物治疗者;(5)影像学检查有大血管病变者;(6)依从性差,不积极参与并配合治疗者。本研究经院伦理委员会批准,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	男/女(例)	初中/高中、中专/大专及以上学历(例)	高血压/高血脂症/糖尿病(例)	年龄(岁)	病程(年)
对照组( $n=36$ )	21/15	5/19/11	6/7/4	61.58 ± 12.09	4.83 ± 0.99
观察组( $n=36$ )	22/14	6/18/11	7/6/5	62.27 ± 11.83	4.97 ± 0.83
$\chi^2/t$ 值	0.162	0.594	0.618	0.392	0.277
$P$ 值	0.928	0.493	0.483	0.690	0.815

### 1.2 方法

对照组患者采用内科常规治疗:(1)针对基础疾病治疗:伴有高血压患者根据血压给予适宜的降压药物,使血压控制在正常范围;糖尿病患者给予降糖药物或胰岛素;高血脂患者根据总胆固醇、甘油三酯水平选择适宜的降脂药物;(2)对症治疗:给予 0.1 g 阿司匹林肠溶片口服,防治血小板聚集,1 次/d,75 mg 氯吡格雷,1 次/d。研究组患者在对照组治疗基础上给予 0.4 g 己酮可可碱缓释片(石药集团欧意药业有限公司)口服,2 次/d。疗程均为 24 周。

### 1.3 观察指标

(1)神经功能:治疗前、疗程结束后采用神经功能缺损程度(NFDS)评分评价,总分 0~45 分,评分越高神经功能损害越重;(2)日常生活能力:治疗前、疗程结束后采用日常生活能力(ADL)评分评价,总分 0~100 分,评分越高,日常生活能力越强;(3)认知功能:治疗前、疗程结束后采用简易智能精神状态量表(MMSE)评分和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分评价,总分为 0~30 分, < 27 分为认知功能损害,评分越低表示认知功能损害越大;(4)局部脑血流(regional cerebral blood flow, rCBF):采用脉冲式动脉自旋标记灌注磁共振技术定量检测,包括大脑双侧额叶、颞叶、顶叶、枕叶、基底节区 rCBF,值越小,表示该区域脑血流灌注减少;(5)不良反应

发生率:包括恶心、头痛、失眠等。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,行  $t$  检验;计数资料以 [ $n$  (%)] 表示,行  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者神经功能和日常生活能力比较

治疗前,两组患者 NFDS、ADL 评分比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 NFDS 评分均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ );ADL 评分均高于治疗前 ( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者神经功能和日常生活能力比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	NFDS 评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组( $n=36$ )	14.06 ± 2.69	12.61 ± 2.83 *	73.49 ± 8.74	78.27 ± 9.60 *
观察组( $n=36$ )	14.21 ± 2.87	9.44 ± 1.94 *	73.81 ± 9.06	89.33 ± 10.88 *
$t$ 值	0.392	8.079	0.571	9.302
$P$ 值	0.692	< 0.001	0.529	< 0.001

\*  $P < 0.05$ , 与组内治疗前相比。

### 2.2 两组患者认知功能比较

治疗前,两组患者 MMSE、MoCA 评分比较,差

异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 MMSE、MoCA 评分均高于治疗前 ( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者两组患者认知功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	MMSE 评分		MoCA 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ( $n=36$ )	23.34 ± 3.39	24.19 ± 3.52 *	22.51 ± 1.62	23.87 ± 2.59 *
观察组 ( $n=36$ )	23.11 ± 3.72	26.79 ± 3.82 *	22.48 ± 1.72	25.86 ± 1.72 *
$t$ 值	0.291	7.193	0.281	6.682
$P$ 值	0.792	<0.001	0.819	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

### 2.3 两组患者 rCBF 比较

治疗前,两组患者各区 rCBF 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者各区 rCBF 均升高 ( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者 rCBF 比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\text{mL} \cdot 100 \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )

项目	对照组 ( $n=36$ )		观察组 ( $n=36$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
左侧颞叶	37.66 ± 8.17	39.28 ± 9.22 *	37.13 ± 7.96	41.22 ± 9.27 **
右侧颞叶	37.49 ± 9.36	39.74 ± 9.93 *	37.25 ± 8.27	41.60 ± 9.83 **
左侧额叶	36.83 ± 8.15	39.17 ± 9.24 *	36.91 ± 7.63	42.28 ± 8.39 **
右侧额叶	37.02 ± 6.79	39.72 ± 7.81 *	36.85 ± 8.07	42.55 ± 9.79 **
左侧顶叶	38.72 ± 7.76	41.05 ± 9.02 *	38.64 ± 8.83	44.37 ± 9.75 **
右侧顶叶	38.83 ± 8.33	41.27 ± 9.37 *	38.11 ± 9.81	44.15 ± 10.59 **
左侧枕叶	42.26 ± 8.84	45.18 ± 10.06 *	42.07 ± 9.33	49.36 ± 10.28 **
右侧枕叶	42.83 ± 7.96	44.83 ± 9.27 *	42.19 ± 9.75	49.87 ± 10.69 **
左侧基底节	38.62 ± 8.60	43.97 ± 9.72 *	38.57 ± 8.61	44.91 ± 9.39 **
右侧基底节	38.73 ± 8.83	41.39 ± 9.55 *	38.40 ± 8.82	44.70 ± 9.42 **

\*  $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比;#  $P < 0.05$ ,与对照组治疗后相比。

### 2.4 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组不良反应发生率比较 [ $n$ (%) ]

组别	恶心	头痛	失眠	合计
对照组 ( $n=36$ )	0	0	1(2.78)	1(2.78)
观察组 ( $n=36$ )	1(2.78)	1(2.78)	1(2.78)	3(8.33)
$\chi^2$ 值				1.873
$P$ 值				0.072

## 3 讨论

非痴呆型 CSVD 是老年人的常见病和多发病,

该病起病隐匿,病情呈波动性进展,多数患者随着年龄的增加可逐渐发展为脑血管源性老年痴呆,不仅自身的日常生活能力丧失,生存质量降低,还会增加家庭和社会的负担<sup>[5-6]</sup>。非痴呆型 CSVD 主要表现为额叶和皮质下功能受损,如果给予有效的干预病情的进展还有逆转的可能<sup>[7]</sup>。常规治疗方法主要是控制患者的血脂、血压、血糖及抗血小板聚集等<sup>[8]</sup>。本研究中,对照组患者采用常规疗法治疗后 NFDS、ADL 评分均较治疗前改善,说明常规治疗对神经功能的改善有一定的作用,患者的日常生活能力有所提高,但 MMSE、MoCA 评分无明显改善,说明常规治疗对患者的认知功能改善不明显,需要寻找更有效的治疗方法。

PTX 上市后最初用于外周血管系统疾病和呼吸系统疾病的治疗。近年有研究<sup>[9]</sup>发现,PTX 具有神经保护作用,药理作用是通过增加磷酸二酯酶,从而增加细胞内环磷酸腺苷的含量,提升细胞内环磷酸腺苷水平,达到改善脑细胞功能和脑组织血流动力学的目的。研究发现,PTX 还可快速穿过血-脑屏障对大脑各种神经递质的释放进行调控并发挥抗氧化作用。另外有研究<sup>[10]</sup>还发现,PTX 还具有一定的抵制黏附因子作用,可在一定程度上降低血小板聚集的发生。理论上 CSVD 患者给予 PTX 治疗应用有助于病情的控制。本研究结果显示,观察组治疗后日常生活能力、神经功能缺损程度及认知功能改善程度优于对照组 ( $P < 0.05$ ),说明在常规治疗的基础上联合 PTX,不仅可进一步改善神经功能,提高日常生活能力,而且患者的认知功能也得到了明显的改善,原因可能是 PTX 己酮可可碱缓释片主要是通过抑制红细胞的聚集、降低血液粘附力。而且 PTX 还可以降低氧化应激水平、清除氧自由基、减少细胞凋亡。据此推测 PTX 的神经保护作用可能与 PTX 的抗氧化能力有关,同时也提示氧化应激可能也是 CSVD 神经功能损害的机制之一,参与了 CSVD 的发生与进展。所以,观察组患者采用 PTX 治疗后,患者的抗氧化能力较对照组明显提高,神经系统功能改善的幅度更大,并促进了认知功能的提高。

目前,CSVD 的发病机制尚未完全阐明,多数学者认为与脑血管结构改变、血流动力学异常、血脑屏障损伤及神经炎症受损等有关<sup>[11-12]</sup>。另有研究<sup>[13-14]</sup>发现,脑血流量下降是导致血管性痴呆患者认知障碍的原因之一,也是认知功能受损的潜伏机制,并且 CSVD 患者随着脑血流量的逐渐下降还可能会出现步态障碍、情感异常、频繁脑卒中等现象。近年来,随着影像技术不断进展,CT、MRI 的广泛应用使 CSVD 的诊断率明显提高,特别是功能影像学

的出现。在 CSVD 的早期诊断中占有越来越重要的地位。SPECT 可准确定位缺血部位,并可定量检测局部脑血流量,是判断脑缺血程度和疗效评估的重要指标。本研究采用 SPECT 检测了治疗前后患者 rCBF,结果显示,治疗后两组左右侧颞叶、额叶、顶叶、枕叶、基底节的 rCBF 均高于治疗前 ( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ ),说明 PTX 不仅是一种血管扩张剂,也是一种血液流变学活化剂,对非痴呆型 CSVD 患者具有增加脑血流量的功效,机制可能是通过增加大脑各区域脑血流量,达到改善非痴呆型 CSVD 患者神经功能、认知功能的目的,从而促进日常生活能力的提高。己酮可可碱主要的不良反应是恶心、眩晕、面部潮红等。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),提示己酮可可碱治疗患者的耐受性较好。PTX 具有非特异性,在一定程度上排除其他药理机制,避免其他药物的干扰,具有良好的安全性。

综上,PTX 治疗非痴呆型 CSVD 患者可进一步促进患者认知功能的改善,提高疗效,机制可能与其增加患者大脑各区域脑血流量,提高抗氧化能力有关。

#### 参考文献

[1] Oudeman EA, Greving JP, Berg-Vos R, et al. Nonfocal Transient Neurological Attacks Are Associated With Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Stroke*, 2019, 50(12):3540-3544.

[2] 王锐利,黎明,李琛,等.银杏叶提取液对不同类型脑小血管病患者认知功能改善的观察[J]. *心脑血管病防治*, 2020, 20(3):34-37.

[3] Nguyen T, Mi YE, Mi HS, et al. Effects of pentoxifylline and tocopherol on a rat-irradiated jaw model using micro-CT cortical bone analysis[J]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2019, 276(6):1-10.

[4] 李蓓,杨琳,高毅,等.己酮可可碱对核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配基诱导的牙龈间充质干细胞破骨细胞分化功能的抑制作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(14):1823-1827.

[5] Zhang X, Liu X, Xia R, et al. Chinese herbal medicine for vascular cognitive impairment in cerebral small vessel disease: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2020, 99(40):e22455.

[6] 计畅,杨云红,刘彬.影响老年脑小血管病患者发生认知功能障碍的危险因素分析[J]. *中国老年保健医学*, 2020, 94(1):47-50.

[7] Mi HS, Mi YE, Myoung H, et al. The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis[J]. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2020, 48(7):621-631.

[8] Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 73(25):3326-3344.

[9] 马靖媛,樊文星,葛杰,等.己酮可可碱联合 ACEI/ARB 类药物治疗糖尿病肾脏病的临床疗效和安全性 Meta 分析[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2021, 10(3):144-153.

[10] 成天军,丁虹,邓志龙.己酮可可碱对创伤失血性休克大鼠心血管功能和血液流变学的影响[J]. *重庆医学*, 2020, 49(22):3714-3719.

[11] 陈怡然,董宏裕,郑泽荣,等.脑康颗粒联合西医常规治疗脑小血管病所致认知功能障碍临床研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(10):37-41.

[12] Lachmann G, Kant I, Lammers F, et al. Cerebral microbleeds are not associated with postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in older individuals[J]. *Plos One*, 2019, 14(6):e0218411.

[13] Yoo JS, Ryu CH, Kim YS, et al. Homocysteinemia is Associated with the Presence of Microbleeds in Cognitively Impaired Patients[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020, 29(12):105302.

[14] Janes F, Cifu A, Pessa ME, et al. ADMA as a possible marker of endothelial damage. A study in young asymptomatic patients with cerebral small vessel disease[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1):1-7.

(收稿日期:2021-08-18

修回日期:2021-09-14)