

# 尼麦角林联合卡巴拉汀治疗对 VD 患者脑微循环及免疫功能的影响

吴婧<sup>1</sup>, 董兰真<sup>1</sup>, 张丽丽<sup>2</sup>, 张广玉<sup>1</sup>

(沧州市人民医院, 1. 神经内科七区; 2. 神经内科一区, 河北 沧州 061000)

**【摘要】目的:** 探讨尼麦角林联合卡巴拉汀治疗对血管性痴呆 (VD) 患者脑微循环及免疫功能的影响。**方法:** 选取 92 例 VD 患者为研究对象, 根据治疗方式不同分为对照组和研究组, 每组各 46 例。对照组患者给予基础治疗 + 卡巴拉汀治疗; 研究组在对照组基础上加尼麦角林治疗, 两组患者疗程均为 3 个月。比较两组患者临床疗效、治疗前后认知功能 [简易精神状态量表 (MMSE) 评分] 及生活质量 [Barthel 指数 (BI) 评分]、脑微循环 [最大血流速度 (Vmax)、最小血流速度 (Vmin)、外周阻力 (Rv)、动态阻力 (Dr)] 及免疫功能 [免疫球蛋白 IgA、IgM 及 IgG 水平]。**结果:** 研究组患者临床总有效率高于对照组 (93.48% vs. 80.43%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 MMSE 及 BI 评分、Vmax 及 Vmin、IgA、IgM 及 IgG 水平均升高 ( $P < 0.05$ ), 且研究组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); Rv、Dr 水平均降低 ( $P < 0.05$ ), 且研究组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 尼麦角林联合卡巴拉汀治疗 VD 患者临床疗效好, 能有效改善患者认知功能、生活质量、脑微循环及免疫功能。

**【关键词】** 血管性痴呆; 尼麦角林; 卡巴拉汀; 脑微循环; 免疫功能

**【中图分类号】** R749.1+3 **【文献标志码】** A

## Influence of niergoline combined with rivastigmine in the therapy of VD patients on cerebral microcirculation and immune function

WU Jing<sup>1</sup>, DONG Lan-zhen<sup>1</sup>, ZHANG Li-li<sup>2</sup>, ZHANG Guang-yu<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology 7 District; 2. Department of Neurology 1 District, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the influence of niergoline combined with rivastigmine in the therapy of patients with vascular dementia (VD) on cerebral microcirculation and immune function. **Methods:** A total of 92 VD patients were chosen and split into control group and research group according to different treatment methods, with 46 cases in each group. Control group were treated with basic therapy + capalatine, and the research group were treated with control group + niergoline, and both groups of patients had a course of 3 months. The curative effect after therapy, cognitive function [mini-mental state scale (MMSE) score], quality of life [Barthel index (BI) score], cerebral microcirculation [maximum blood flow velocity (Vmax), minimum blood flow velocity (Vmin), peripheral resistance (Rv), dynamic resistance (Dr)], and immune function [immunoglobulin IgA, IgM, and IgG levels] were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** After therapy, the overall clinical effective rate after therapy of research group was 93.48%, which was higher in comparison with 80.43% of the control group ( $P < 0.05$ ). The MMSE, BI scores, Vmax, Vmin, IgA, IgM and IgG levels after therapy of the two groups were increased in comparison with before therapy ( $P < 0.05$ ), and the research group were higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The Rv and Dr after therapy of the two groups were decreased in comparison with before therapy ( $P < 0.05$ ), and the research group were lower than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The curative effect of niergoline combined with rivastigmine in the therapy of VD patients is remarkable, and it can improve the cognitive function, living quality, cerebral microcirculation and immune function.

**【Key words】** Vascular dementia; Nicergoline; Rivastigmine; Cerebral microcirculation; Immune function

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是由于大脑血流受阻, 导致脑细胞缺氧损伤所致, 最终使患者认知功能出现异常<sup>[1]</sup>。VD 是仅次于阿尔茨海默病

(alzheimer disease, AD) 的第二大痴呆类型, 患者发病后的记忆、执行及认知功能将出现障碍, 并伴随着生活质量降低, 对于社会及患者家庭造成巨大负

担<sup>[2]</sup>。VD 是血管性认知障碍的严重阶段,早期预防和干预对控制疾病发展及延缓脑功能下降具有重要意义<sup>[3]</sup>。目前,VD 以药物治疗为主,包括胆碱酯酶抑制剂、抗氧化剂、钙离子拮抗剂及兴奋性氨基酸受体拮抗剂<sup>[4]</sup>。卡巴拉汀属于乙酰及丁酰胆碱酯酶抑制剂,用于 AD 和帕金森病(parkinson's disease, PD)的临床治疗,可有效改善痴呆相关症状<sup>[5]</sup>。尼麦角林是麦角林的衍生物,属于抗氧化剂,具有抑制脂质过氧化及中性粒细胞合成自由基等作用,广泛推荐尼麦角林用于治疗痴呆、脑血管疾病等<sup>[6]</sup>。对于 VD 患者而言,单纯使用卡巴拉汀或尼麦角林治疗,治疗效果均不够理想,需进一步改进治疗方案。本研究旨在探讨尼麦角林联合卡巴拉汀治疗对 VD 患者脑微循环及免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月沧州市人民医院收治的 92 例 VD 患者为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组和研究组,每组各 46 例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意。两

组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。纳入标准:(1)符合 VD 的相关诊断标准<sup>[7]</sup>,并经头颅影像学检查诊断确诊;(2)病情稳定,意识清晰;(3)近 1 个月内未使用过激素类、抗生素类、胆碱酯酶抑制剂等药物;(4)知情同意书已签。排除标准:(1)合并 AD、PD、精神疾病等神经系统疾病;(2)有试验所选药物的禁忌症;(3)合并免疫系统疾病;(4)全身性疾病引起的痴呆;(5)外伤、吸毒等其他因素所引起的认知功能异常;(6)癌症患者;(7)患者存在脑部疾病如脑肿瘤、脑出血等。

### 1.2 方法

两组患者均给予神经营养药物、改善血液循环治疗、抗血小板药物等常规治疗,并叮嘱患者戒烟禁酒、低盐低脂饮食、保持良好作息及心情等。对照组患者口服重酒石酸卡巴拉汀胶囊(西班牙 Siegfried Barbera, S. L.),起始剂量 1.5 mg/d,持续服用 2 d,第 3 天增加剂量至 3 mg/次,1 次/d;研究组患者在对照组的的治疗基础上增加尼麦角林片(山东方明药业集团股份有限公司)口服,10 mg/次,3 次/d,疗程均为 3 个月。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)	体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	合并症		
	男	女				糖尿病	高血压	高脂血症
对照组( $n=46$ )	25(54.35)	21(45.65)	62.47 ± 12.64	2.64 ± 0.73	22.14 ± 1.95	10(21.74)	7(15.22)	3(6.52)
研究组( $n=46$ )	22(47.83)	24(52.17)	61.72 ± 11.53	2.70 ± 0.95	21.91 ± 1.83	8(17.39)	11(23.91)	5(10.87)
$\chi^2/t$ 值	0.391		0.297	0.340	0.583	0.697		
$P$ 值	0.532		0.767	0.735	0.561	0.404		

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效<sup>[8]</sup>:患者简易精神状态量表(MMSE)评分增加 $\geq 5$ 分,症状消失,智力、认知水平基本恢复正常评为显效;患者治疗后 MMSE 评分增加 1~4 分,症状、智力、认知水平明显改善评为有效;患者治疗后 MMSE 评分及症状均未发生改变,甚至加重评为无效。临床总有效率 = (显效 + 有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)认知功能:治疗前及治疗 3 个月后采用 MMSE 评分<sup>[9]</sup>评估。总分 0~30 分, $\geq 27$ 分提示认知功能无异常, $< 27$ 分提示认知功能异常。(3)生活质量:治疗前及治疗 3 个月后采用 Barthel 指数(BI)评分<sup>[9]</sup>评估。总分 0~100 分,分值越低提示患者生活质量越差。(4)脑微循环:治疗前及治疗 3 个月后采用脑血管功能检测仪(上海企晟医疗器械,型号:GT-300)检测患者最大血流速度( $V_{max}$ )、最小血流速度( $V_{min}$ )、外周阻力

( $R_v$ )及动态阻力(Dr)。(5)免疫功能:于治疗前及治疗 3 个月后抽取患者清晨空腹肘部静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附试验及相关试剂盒(上海恒斐生物科技有限公司)测定 IgA、IgM 及 IgG 水平。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对样本  $t$  检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

研究组患者临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组(n=46)	20(43.48)	17(36.96)	9(19.57)	37(80.43)
研究组(n=46)	32(69.57)	11(23.91)	3(6.52)	43(93.48)
$\chi^2$ 值				7.055
P 值				0.028

## 2.2 两组患者认识功能及生活质量比较

治疗前,两组患者的 MMSE、BI 评分均无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 MMSE、BI 评分均升高( $P < 0.05$ ),且研究组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.3 两组患者脑微循环比较

治疗前,两组患者 Vmax、Vmin、Rv、Dr 差异无统

表 3 两组患者认识功能及生活质量比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	MMSE 评分		BI 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=46)	15.79±2.24	21.42±4.68*	60.56±5.67	71.84±6.52*
研究组(n=46)	15.38±2.19	24.75±3.91*	59.43±5.32	75.61±8.29*
t 值	0.888	3.703	0.986	2.424
P 值	0.377	<0.001	0.327	0.017

\* $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

表 4 两组患者脑微循环比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Vmax (cm/s)		Vmin (cm/s)		Rv (kPa·s/m)		Dr (kPa·s/m)	
	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(n=46)	26.68±4.39	32.46±5.71*	4.62±1.38	6.84±1.93*	125.73±20.59	93.45±16.38*	84.56±13.39	52.70±8.93*
研究组(n=46)	27.34±4.80	35.69±5.82*	4.35±1.05	8.74±2.14*	124.26±19.63	86.72±13.59*	83.86±13.12	48.38±6.80*
t 值	4.688	2.687	1.056	4.472	0.350	2.145	0.253	2.610
P 值	0.493	0.009	0.294	<0.001	0.727	0.035	0.801	0.011

\* $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

## 2.4 两组患者免疫功能比较

治疗前,两组患者 IgA、IgM 及 IgG 水平均无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 IgA、IgM

计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 Vmax、Vmin 均升高( $P < 0.05$ ),且研究组高于对照组( $P < 0.05$ );Rv、Dr 均降低( $P < 0.05$ ),且研究组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

及 IgG 水平均升高( $P < 0.05$ ),且研究组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者免疫功能比较( $\bar{x} \pm s$ ,g/L)

组别	IgA		IgM		IgG	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=46)	2.89±1.87	4.53±2.27*	15.14±4.52	18.61±6.25*	1.49±0.95	2.36±1.05*
研究组(n=46)	3.06±1.63	6.85±2.52*	15.39±4.16	21.43±5.84*	1.64±0.76	4.58±1.34*
t 值	0.465	4.639	0.276	2.236	0.836	8.845
P 值	0.643	<0.001	0.783	0.028	0.405	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

## 3 讨论

VD 以进行性认知功能障碍为特征,被认为是仅次于 AD 的第二种最常见的痴呆类型。在北美和欧洲,血管性痴呆约占痴呆病例的 15%~20%,而亚洲和发展中国家的比例略高,约为 30%<sup>[10]</sup>。随着人口老龄化的加快,罹患痴呆的人数亦不断增多,VD 的发病率也逐渐上升<sup>[11]</sup>。据研究<sup>[12]</sup>表明,VD 是由于脑组织长期处于低灌注状态,导致脑组织代谢降低及结构遭受损害所引起;且脑组织持续缺血缺氧状态,会导致神经元功能受损,最终引发一系列不良症状。因此,治疗 VD 患者应以改善脑组织灌注状态为治疗原则。

本研究结果显示,两组患者治疗后 MMSE、BI 评分均升高( $P < 0.05$ ),且研究组患者临床总有效

率及上述评分均高于对照组( $P < 0.05$ ),表明尼麦角林联合卡巴拉汀治疗 VD 患者疗效更好,更能有效改善患者认知功能及生活质量。卡巴拉汀作用于海马组织和皮层,可通过减慢胆碱能神经元所产生的乙酰胆碱的降解作用,促进胆碱能神经传导,增强乙酰胆碱的效应,进而改善认知功能,增加生活质量<sup>[13]</sup>。尼麦角林可加强大脑能量代谢,增加脑细胞供血,改善脑细胞功能,从而促进患者认知功能的恢复<sup>[14]</sup>。尼麦角林亦可以促进神经递质多巴胺转化,加快神经传导,加速生成脑部蛋白质生物,从而改善认知功能,并益于增加生活质量<sup>[15]</sup>。尼麦角林与卡巴拉汀的联合用药起到了药物协同作用,修复脑组织损伤的作用相互叠加,取得了更加明显的治疗疗效,进而改善患者认知功能及生活质量。

脑微循环能够调节中枢调节功能,当脑部微血

管堵塞时,则无法维持正常的脑供血过程,最终导致脑功能异常<sup>[16]</sup>。VD 患者伴有脑部血管损伤,会导致纤维蛋白原通过凝血酶形成血凝块,阻塞血管,导致脑组织缺血,影响正常脑微循环。Vmax、Vmin、Rv、Dr 等指标常用于机体脑血管功能的评估,其值高低可反映脑微循环状况。VD 的发病机制与免疫机制异常存在密切联系,发病后患者会出现免疫失调,促进多种炎症因子合成,进一步加重患者痴呆症状<sup>[17]</sup>。Ig 通常存在于其他体液和组织中,如血清、尿液、脊髓液、淋巴结、脾脏等,其由免疫系统细胞合成,具有对抗外来物质/抗原的作用<sup>[18]</sup>。IgA、IgG、IgM 是评估机体免疫功能的常见血清指标,其水平降低,可提示机体处于免疫功能低下或某种病理状态<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,两组患者治疗后 Vmax、Vmin、IgA、IgM 及 IgG 水平均升高( $P < 0.05$ ),且研究组高于对照组( $P < 0.05$ );Rv、Dr 均降低( $P < 0.05$ ),且研究组低于对照组( $P < 0.05$ ),表明尼麦角林联合卡巴拉汀治疗 VD 患者,可以改善患者脑微循环及免疫功能。卡巴拉汀可直接通过提高机体内乙酰胆碱浓度,有效缓解患者脑组织缺血缺氧情况,促进血液灌注,从而改善脑微循环。卡巴拉汀还可通过对乙酰胆碱的作用,发挥胆碱能系统的抗炎作用,阻断炎症因子的释放,促进免疫功能的恢复。尼麦角林可阻滞机体内的  $\alpha$  受体,对血管紧张素和扩张血管产生阻碍作用,抑制血小板聚集,从而使微循环改善。且尼麦角林能对炎症因子的合成过程产生阻碍作用,控制神经免疫炎症损害,从而改善患者免疫功能。尼麦角林联合卡巴拉汀治疗,可发挥两种药物的治疗效果,加强抗炎作用,有效抑制炎症因子合成,进而提高机体 IgA、IgM 及 IgG 水平。由上可见,尼麦角林与卡巴拉汀的联合用药,能够起到加强改善脑组织缺血缺氧、脑组织损伤的作用,进一步改善患者脑微循环及免疫功能。

综上,尼麦角林联合卡巴拉汀治疗 VD 患者临床疗效好,能有效改善患者认知功能、生活质量、脑微循环及免疫功能,值得临床推广使用。

## 参考文献

[1] 赵师德,鲜利群,崔鹤. 缺血性脑卒中患者外周血 TREM-1、MCP-1 水平与血管性痴呆的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2022,50(4):576-579.

[2] Wang Z, Zhang Z, Liu J, et al. Panax Ginseng in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. Journal of Ginseng Research, 2023,47(4):506-514.

[3] Jiao C, Wei S, Liu T, et al. The prevalence of vascular dementia in

China: a systematic review and meta-analysis from 2009-2019[J]. Iranian Journal of Public Health, 2021,50(1):11-23.

[4] Yang X, Chen C, Wang A, et al. Imaging, genetic, and pathological features of vascular dementia[J]. European Neurology, 2023,86(4):277-284.

[5] Jamshidnejad-Tosaramandani T, Kashanian S, Babaei M, et al. The potential effect of insulin on AChE and its interactions with rivastigmine in vitro[J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2021,14(11):1136.

[6] Klamkam P, Pagcharoenpol R, Treesaranuwattana T, et al. A clinical trial of nicergoline to prevent temporary threshold shift[J]. Laryngoscope Investigative Otolaryngology, 2022,7(2):515-522.

[7] 曾湘良. 神经内科疾病诊疗指南[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2020.

[8] 徐晓今,李岩松,李东文,等. 丁苯酞联合依达拉奉治疗老年血管性痴呆的临床分析[J]. 老年医学与保健, 2021,27(5):1007-1010,1018.

[9] 刘七十,李立,吴引萍,等. 丁苯酞胶囊联合银杏叶提取物治疗血管性痴呆的疗效及对患者认知功能和生活质量的影响[J]. 海南医学, 2021,32(22):2894-2898.

[10] Kuang H, Zhou ZF, Zhu YG, et al. Pharmacological treatment of vascular dementia: a molecular mechanism perspective[J]. Aging and Disease, 2021,12(1):308-326.

[11] 李璐,吴姝南,李政林,等. 非接触式睡眠监测在老年慢性病健康管理中的优势和挑战[J]. 中国公共卫生管理, 2023,9(4):526-528.

[12] 许鑫,张原愿. 通窍活血汤加减治疗血管性痴呆的临床效果及对脑循环动力学的影响[J]. 中药材, 2023,46(7):1793-1797.

[13] 刘慧群,葛静雅,刘畅,等. 胆碱酯酶抑制剂卡巴拉汀联合高频 rTMS 治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023,21(7):1322-1326.

[14] 林露,祁敏芳. 尼麦角林对脑梗死患者认知功能、血液流变学及炎症标志物的影响[J]. 健康研究, 2021,41(2):222-225.

[15] 袁丹,徐思雨,甄伟兰,等. 丁苯酞联合尼麦角林治疗血管性痴呆疗效及对患者血清神经视锥蛋白蛋白 1、脑源性神经因子水平的影响[J]. 陕西医学杂志, 2023,52(9):1233-1236.

[16] 马辉,孙正启,李岩松. 七十味珍珠丸干预脑梗死模型大鼠软脑膜微循环及胶质瘢痕的变化[J]. 中国组织工程研究, 2023,27(28):4462-4467.

[17] Hayley S, Hakim AM, Albert PR. Depression, dementia and immune dysregulation[J]. Brain: a Journal of Neurology, 2021,144(3):746-760.

[18] Madki P, Tejasvi MLA, Paramkusam G, et al. Evaluation of serum immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and circulating immune complexes in oral precancer and cancer patients[J]. Global Medical Genetics, 2021,8(3):95-99.

[19] 金爱慧,竺其君,张家溢,等. 血沉、免疫球蛋白及炎症因子联合检测在上呼吸道感染中的诊断价值[J]. 现代实用医学, 2022,8(4):512-514.

(收稿日期:2023-10-03

修回日期:2023-12-05)