

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2015)03-0249-03

奥拉西坦联用 B 族维生素治疗血管性痴呆的疗效分析

邵枝定 张洁 顾长斌

(皖南医学院第二附属医院 老年病科 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的: 分析奥拉西坦联用不同药物治疗血管性痴呆的疗效差异。方法: 63 例血管性痴呆患者分为两组: 单用奥拉西坦组、奥拉西坦联用维生素 B12、维生素 B6 和叶酸组。对患者用药前后的 MMSE 评分和 ADL 评分进行比较, 分析两组疗效差异。结果: 两种治疗方式均可提高患者 MMSE 评分和 ADL 评分; 奥拉西坦联用维生素 B12、B6 及叶酸组效果优于单用奥拉西坦组。结论: 奥拉西坦联用族维生素 B12、B6 及叶酸能更好改善血管性痴呆的认知水平。

【关键词】血管性痴呆; 同型半胱氨酸; 奥拉西坦; B 族维生素

【中图分类号】R 749.13 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.03.013

Clinical effects of oxiracetam B-vitamins on vascular dementia

SHAO Zhiding ZHANG Jie GU Changbin

Department of Gerontology, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To observe the clinical effects of combined oxiracetam with B-vitamins and folic acid on vascular dementia. **Methods:** Sixty-three patients with vascular dementia were divided into two groups. Group I received oxiracetam and Group II were given oxiracetam plus vitamin B12, B6 and folic acid. The two groups of patients were evaluated with Mini-Mental State Exam (MMSE) and Activities of Daily Living (ADL) before and after medication, and examined concerning the therapeutic effects. **Results:** Although two regimens had boosted the scores on MMSE and ADL, yet oxiracetam plus vitamin B12, B6 and folic acid had produced better results. **Conclusion:** Oxiracetam plus vitamin B12, B6 and folic acid may effectively improve the recognition of patients with vascular dementia.

【Key words】vascular dementia; homocysteine; oxiracetam; B-vitamins

随着人口老龄化的加剧, 脑血管病发病率逐年增高。血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是继发于各类脑血管病, 在脑组织损伤的基础上出现获得性智能损害和认知障碍的一种综合征。患者主要表现为执行功能下降, 记忆力丧失, 空间定向障碍, 反应迟钝, 分析、综合理解判断力下降, 严重者最终丧失自理能力, 给社会和家庭带来深重的负担^[1]。对 VD 的治疗主要侧重原发病脑血管病的治疗, 在此基础上可以通过一些改善脑功能方面的药物进行治疗, 主要的药物有胆碱酯酶抑制剂、脑循环改善剂、脑代谢改善剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂等^[2]。

近年研究表明, 高同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 血症对血管内皮细胞有着明显的损伤作用, 是 VD 的独立危险因素之一^[3-5]。因而, 降低血浆 Hcy 水平也成为有效治疗 VD 的一种新的探索, 目前降低 Hcy 主要采用维生素 B12 及叶酸。本研

究观察了单用奥拉西坦和奥拉西坦联合维生素 B12、B6 及叶酸这种治疗方法, 比较两疗效的差异, 以期临床合理用药提供指导和借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2011 年 3 月~2014 年 12 月 VD 患者 63 例, 随机分为两组进行治疗。I 组: 32 例, 单用奥拉西坦组; II 组: 31 例, 奥拉西坦联合维生素 B12、B6 及叶酸组。

入选标准: ①患者均有明确的脑血管病病史, 脑血管病诊断符合第四届全国脑血管病学术会议制订的各类脑血管疾病诊断要点^[6]; ②入院时经临床评测符合血管性痴呆标准, 痴呆诊断标准参照 DSM-IV 及 NINDS-AIREN 标准^[7]; ③患者神志清楚, 能配合完成各项量表测定, 能配合完成治疗和随访; 排除其他原因的痴呆。

收稿日期: 2015-01-30

作者简介: 邵枝定 (1975-), 男, 主治医师 (电话) 15385861428 (电子信箱) shaozhiding@126.com.

排除标准: 存在明显的肝、肾或心功能衰竭, 合并全身感染, 严重精神症状及有明显失语或构音障碍影响认知功能评估的病例。

1.2 治疗方法 I 组: 奥拉西坦 4 g 静滴 14 d(1 次/d), 后改为口服 800 mg, 每日 2 次; II 组: 在 I 组基础上加用叶酸(10 mg, 1 次/d)、维生素 B12(500 μg, 肌注, 1 次/d, 7 d 后改为口服甲钴胺 0.5 mg, 3 次/d); 维生素 B6(10 mg, 1 次/d)。两组均在此基础上给予以下相同治疗: 多奈哌齐 5 mg, 每日 1 次; 尼莫地平片 30 mg, 3 次/d; 阿司匹林肠溶片 100 mg, 每日 1 次, 抗血小板聚集; 辛伐他汀片 20 mg, 口服, 每晚 1 次, 调脂; 康复理疗等常规治疗。对合并高血压病、糖尿病等疾病者给予相应的治疗和处理。治疗期间禁用其他对结果产生影响的相关治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 MMSE 评分^[8] 对两组患者治疗前, 治疗后

1 周、3 周、1 月、3 月的定向力、记忆力、计算力、语言能力、视空间等方面进行评估。

1.3.2 日常生活能力量表(ADL) 评分 对两组患者治疗前, 治疗后 1 周、3 周、1 月、3 月的躯体生活自理能力和工具性日常生活能力进行评估。

1.4 数据分析 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 各时间点疗效差异比较采用方差分析; 计数资料采用 χ^2 检验; 显著性水准 *P* = 0.05。

2 结果

2.1 基线资料 各组患者的基线资料情况如表 1 所示。由表 1 可见, 两组患者在性别、年龄、病程等方面无明显统计学差异, 入院时血浆 Hcy、叶酸和维生素 B12 水平无显著差异。此外, 两组患者基础疾病、合并疾病等方面亦无明显差异。

表 1 两者患者基线资料统计表

组别	男:女	年龄(岁)	病程(年)	Hcy(μmol/L)	叶酸(pmol/L)	维生素 B12(pmol/L)
I 组	17:15	68.6 ± 8.5	3.5 ± 1.5	51.28 ± 3.45	8.28 ± 3.13	113.13 ± 12.83
II 组	16:15	68.1 ± 7.9	3.3 ± 1.4	52.03 ± 3.61	8.33 ± 3.21	115.22 ± 13.09
<i>t</i> / χ^2 值	0.014	0.242	0.547	0.843	0.063	0.640
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 MMSE 评分变化情况 两组患者治疗前后的 MMSE 评分情况如表 2 所示。由表 2 可见, 两组患者治疗后 MMSE 评分均较治疗前提高(*P* < 0.01),

表明两种用药方式均有助于 VD 的治疗。由表 2 可见, 与单用奥拉西坦相比, 加用维生素 B12、B6、叶酸治疗, 患者 MMSE 评分提高更为明显(*P* < 0.01)。

表 2 两组患者治疗疗效差异分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后				<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
			1 周	3 周	1 月	3 月		
I 组	32	9.97 ± 1.71	11.32 ± 2.38	14.53 ± 2.72	16.14 ± 2.79	19.32 ± 3.25	65.54	<0.01
II 组	31	10.19 ± 1.84	13.27 ± 2.39	16.77 ± 2.58	18.67 ± 2.94	21.77 ± 3.23	91.38	<0.01
<i>t</i> 值		0.492	3.245	3.352	3.504	3.001		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

2.3 ADL 评分变化情况 各用药组治疗前后的 ADL 评分情况如表 3 所示。由表 3 可见, 两组患者用药后, 其 ADL 评分均明显高于治疗前(*P* < 0.01), 表明两种用药方式均有助于 VD 的治疗。由

表 3 可见, 与单用奥拉西坦相比, 加用维生素 B12、B6、叶酸治疗, 对患者 ADL 评分的改善作用更佳, 3 周及以及提高更明显(*P* < 0.05 或 0.01)。

表 3 两组患者治疗疗效差异分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后				<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
			1 周	3 周	1 月	3 月		
I 组	32	51.15 ± 3.37	56.82 ± 4.61	60.26 ± 5.15	67.57 ± 5.80	70.73 ± 6.80	72.63	<0.01
II 组	31	51.41 ± 3.79	58.15 ± 5.04	64.71 ± 6.21	71.33 ± 7.47	75.25 ± 8.14	72.20	<0.01
<i>t</i> 值		0.288	1.094	3.100	2.236	2.395		
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	<0.01	<0.05	<0.05		

3 讨论

VD 是继发于脑部血管病变的一种疾病, 由于其确切病因不清, 故迄今仍缺乏确切、有效的治疗方式。由于各种痴呆最主要的表现为认知和记忆障碍, 而认知和记忆障碍的病理学基础为胆碱能神经兴奋传递障碍和胆碱受体变性、神经元数目减少, 故现今对痴呆包含 VD 的治疗主要为拟胆碱治疗(如胆碱酯酶抑制剂) 以及一些辅助治疗(如改善脑循环、脑代谢等)。

奥拉西坦是继吡拉西坦后开发的吡咯烷类促智药。众多研究表明, 本品药理作用广泛, 可有效改善模型动物和患者的记忆、学习能力。可能的机制如下^[9-11]: ①促进大脑皮质和海马部位乙酰胆碱的转运, 产生拟胆碱作用; ②提高脑组织对氧和葡萄糖的摄取、利用率, 改善脑代谢; ③激活腺苷酸激酶, 增加脑组织蛋白质和核酸合成; ④作用于 NMDA 受体, 影响与学习记忆相关的长时程增强(LTP) 的产生。一项关于单用本品治疗 VD 的 Meta 分析表明, 奥拉西坦可明显改善患者的 MMSE 和 NIHSS 评分^[12]。本组研究亦表明, 奥拉西坦用药三周后, 患者 MMSE 评分和 ADL 评分明显改善, 证实本品确实是一种有效的治疗 VD 的药物。

已有研究表明, 高 Hcy 血症因其对血管的损伤, 已成为 VD 的独立危险因素之一, VD 发生的危险程度随着血浆 Hcy 浓度的升高而上升^[3-5]。体内过多的 Hcy 可能会对机体产生一定的损害, 尤其是血管^[13-14], 如: ①通过氧自由基等过氧化物损伤血管内皮细胞; ②诱导动脉平滑肌细胞增生, 加速 LDL 氧化和动脉粥样硬化斑块的形成; ③影响凝血因子功能, 促血小板聚集, 增加血液凝固性; ④降低纤溶系统活性。因此, 降低和控制血浆乃至体内 Hcy 水平已成为治疗 VD 并影响其预后的重要手段之一。Hcy 在人体内主要有两种代谢途径^[15]: ①以维生素 B12 和叶酸为辅酶, 由 N5-甲基四氢叶酸为甲基供体, 甲基化为蛋氨酸; 或在肝细胞内由甜菜碱提供甲基, 在甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶作用下合成为蛋氨酸。②以维生素 B6 为辅酶, 在胱硫醚 β-合成酶和 γ-胱硫醚酶催化下生成半胱氨酸。由上述 Hcy 的代谢途径可知, 应用维生素 B6、B12 和叶酸是降低 Hcy 水平的有效手段。本研究在应用奥拉西坦的基础上加用维生素 B6、B12, 结果亦表明, 这种治疗方案改善患者 MMSE 评分和 ADL 评分效果

明显优于单用奥拉西坦, 尤其是用药 1 个月和 3 个月, MMSE 评分和 ADL 评分改善情况更为显著, 说明加用维生素 B6、B12 组不仅有显著的近期疗效, 对患者的远期疗效和预后亦有着更佳的效果。这一结果表明, 奥拉西坦 + 维生素 B6、B12 组是一种较为理想的 VD 治疗方式, 值得临床推广使用。

【参考文献】

- [1] 程秋实, 贺彩霞, 周长宏. 奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(9): 18-19.
- [2] 卢晓航, 陈丹娜. 血管性认知障碍的研究进展[J]. 现代预防医学, 2011, 38(1): 148-150.
- [3] 陈戈, 李丽丝. 血浆同型半胱氨酸水平在血管性痴呆中的检测意义分析[J]. 吉林医学, 2012, 33(34): 7452-7453.
- [4] 刘远兴. 血管性痴呆患者血浆同型半胱氨酸监测的临床意义分析[J]. 吉林医学, 2014, 35(16): 3464-3465.
- [5] Jiang Bo, Chen Yumei, Yao Guoen et al. Effects of differences in serum total homocysteine, folate and vitamin B12 on cognitive impairment in stroke patients[J]. BMC Neurology, 2014, 14(1): 217-219.
- [6] 1995 年中华医学会第四届全国脑血管病学术会议制订. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [7] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders-DSM-IV [M]. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994: 147-154.
- [8] 万小勇, 杨登元, 蒙特利尔认知评估与 MMSE 量表在老年认知障碍筛查中的应用[J]. 成都医学院学报, 2012, 7(4): 648-650.
- [9] 金磊, 李博, 叶雷, 等. 奥拉西坦的临床前药理学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(3): 354-360.
- [10] Hlink Z, Krejci I. Oxiracetam prevents the MK801 induced amnesia for the elevated plus maze in mice[J]. Behav Brain Res, 2000, 117(1/2): 147-151.
- [11] Lu Y, Wehner JM. Enhancement of contextual fear-conditioning by putative (+/-)-alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptor modulators and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists in DBA/2J mice[J]. Brain Res, 1997, 768(1/2): 197-200.
- [12] 曲世为, 曲连悦, 陈希, 等. 奥拉西坦治疗血管性痴呆的 Meta 分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(12): 1026-1030.
- [13] Stehouwer CD, van Guldener C. Does homocysteine cause hypertension[J]. Clin Chem Lab Med, 2003, 41(11): 1408-1411.
- [14] Martha MS. The Role of B Vitamins in Preventing and Treating Cognitive Impairment and Decline[J]. Adv Nutr, 2012, 3(6): 801-812.
- [15] Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome[J]. Am Fam Physician, 1999, 60(5): 1468-1476.