

# 基于脑血流量探讨己酮可可碱对非痴呆型血管性认知功能障碍患者认知功能障碍的改善作用<sup>△</sup>

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)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)12-1453-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.008

**摘要** 目的:探讨己酮可可碱对非痴呆型血管性认知功能障碍患者认知功能障碍的改善作用。方法:选取2019年6月至2020年8月于河北省第八人民医院住院治疗的非痴呆型血管性认知功能障碍患者55例,根据随机数字表法分为对照组( $n=27$ )和观察组( $n=28$ )。对照组患者给予常规治疗,观察组患者在常规治疗的基础上加用己酮可可碱缓释片治疗。观察两组患者的局部脑血流、神经功能缺损程度评分(neural function defect score, NFDS)、日常生活活动(activity of daily living, ADL)评分和认知功能[简易精神状态检查量表(mini mental status examination, MMSE)、蒙特利尔认知评测量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)]评分,并进行药物的安全性评价。结果:与对照组比较,观察组患者治疗1、3和6个月的各脑区血流量显著升高, NFDS评分显著降低, ADL、MMSE和MoCA评分显著升高,上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为3.57%(1/28)、7.41%(2/27),差异无统计学意义( $\chi^2=0.001, P=0.974$ )。结论:己酮可可碱可显著改善非痴呆型血管性认知功能障碍患者的临床症状,提高脑血管的血流量,降低NFDS评分,提高ADL、MMSE和MoCA评分,临床疗效显著,且安全性高。

**关键词** 非痴呆型脑小血管病;老年;己酮可可碱;认知功能障碍;脑血流量

## Effect of Pentoxifylline on the Improvement of Cognition Impairment in Patients with Non-Demented Vascular Cognitive Impairment Based on Cerebral Blood Flow<sup>△</sup>

WANG Shaoying, WANG Lidi, LI Jingbing, WANG Qingqing, ZHAO Can, LIU Cuiqing (Dept. of Neurology, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Hebei Shijiazhuang 050000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effect of pentoxifylline on the improvement of cognition impairment in patients with non-demented vascular cognitive impairment. **METHODS:** Totally 55 patients with non-demented vascular cognitive impairment admitted into the Eighth People's Hospital of Hebei Province from Jun. 2019 to Aug. 2020 were selected and divided into control group (27 cases) and observation group (28 cases) via random number table. The control group was given conventional therapy, while the observation group was treated with Pentoxifylline sustained-release tablets based on the control group. The regional cerebral blood flow, neurological function deficit score (NFDS), activity of daily living (ADL) score and cognitive function scores [mini mental status examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA)] of the two groups were observed, and drug safety evaluation was performed. **RESULTS:** Compared with the control group, the observation group had significantly higher blood flow in all cerebral regions, significantly lower NFDS score and significantly higher ADL, MMSE and MoCA scores at 1, 3 and 6 months of treatment, all these differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidences of adverse drug reactions of observation group and control group were respectively 3.57% (1/28) and 7.41% (2/27), the difference was not statistically significant ( $\chi^2=0.001, P=0.974$ ). **CONCLUSIONS:** Pentoxifylline can effectively improve the clinical symptoms of patients with non-demented vascular cognitive impairment, improve the blood flow volume of cerebral vessel, reduce NFDS scores, promote ADL, MMSE and MoCA scores, with significant clinical efficacy and high safety.

**KEYWORDS** Non-demented cerebral small vessel disease; Elderly; Pentoxifylline; Cognitive impairment; Cerebral blood flow

脑血管疾病是全世界老年人致死和致残的主要原因,同时可能导致认知功能障碍<sup>[1]</sup>。血管性认知功能障碍指由脑血管疾病和危险因素复杂相互作用导致的认知功能障碍,这

些因素将导致脑小血管病的发生及大脑结构病理性变化<sup>[2]</sup>。非痴呆型血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VCIND)指与潜在血管疾病因素相关的认知障碍,且不足以确认痴呆的诊断<sup>[3]</sup>。据我国认知与老龄化研究统计,VCIND患者占我国轻度认知障碍患者的42.0%,是最常见的轻度认知障碍亚型,通过对VCIND患者的5年随访发现,50.0%的患者出现痴呆,包括阿尔茨海默病<sup>[4]</sup>。目前,药

△基金项目:河北省卫生健康委2020年度医学科学研究课题计划项目(No. 20200705)

\*副主任医师。研究方向:脑血管病和帕金森病。E-mail: haihaicunhyt@163.com

物疗法已被推荐为血管性痴呆的治疗方法,但大多数药物的临床疗效未经证实。我国脑小血管病患者居多,但由于诊断和治疗的非规范,在一定程度上加重了疾病的社会负担和经济负担。己酮可可碱是一种磷酸二酯酶抑制剂,具有抗炎和抗氧化作用,可改善脑血流量,增加脑源性神经营养因子水平,同时能够通过增强第二信使系统来提高认知功能。因此,本研究纳入 VCIND 患者,在控制各种危险因素,给予常规治疗的同时,加用己酮可可碱缓释片,旨在探讨己酮可可碱在改善 VCIND 患者全脑血流、认知功能等方面的作用和机制,从而达到提高患者日常生活能力及生活质量,预防卒中复发,延缓脑小血管病患者病情进展,减轻家庭及社会负担的目的。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2019 年 6 月至 2020 年 8 月于河北省第八人民医院(以下简称“我院”)住院治疗的 VCIND 患者 55 例。纳入标准:(1)符合 2015 年《中国脑小血管病诊治共识》<sup>[5]</sup> 的诊断标准;(2)符合脑小血管病伴发 VCIND 的诊断标准,认知障碍由脑小血管病导致,发展相对缓慢;(3)影像学检查结果提示腔隙性梗死、脑微出血、血管周围间隙扩大、脑白质疏松及脑萎缩,且无大血管病变的证据;(4)简易精神状态检查量表(mini mental status examination,MMSE)评分 $\geq 21$ 分,日常生活能力下降;(5)工具性日常生活活动能力可有轻微损害;(6)取得患者及家属的知情同意。排除标准:(1)表现为进行性加重的记忆障碍或其他认知功能损害,但影像学无相应的缺血性病灶者;(2)认知障碍由脑血管疾病以外的原因(如多发性硬化、一氧化碳中毒和酗酒等)所致者;(3)严重的视力、听力障碍,无法配合完成检查者;(4)合并精神症状者;(5)合并严重的心、肝、肾疾病者。

根据随机数字表法将患者分为对照组 27 例、观察组 28 例。对照组患者中,男性 15 例,女性 12 例;年龄 61~73 岁,平均(61.2 $\pm$ 4.9)岁。观察组患者中,男性 14 例,女性 14 例;年龄 60~72 岁,平均(60.4 $\pm$ 5.2)岁。两组患者的性别、年龄等一般资料具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审核通过。所有患者及家属均知晓本研究方案且签订知情同意书,自愿参与本研究。

表 1 两组患者治疗前后各脑区脑血流量测量值比较[ $\bar{x}\pm s$ , ml/100(g/min)]

Tab 1 Comparison of measured values of cerebral blood flow in all cerebral regions between two groups before and after treatment[ $\bar{x}\pm s$ , ml/100(g/min)]

组别	时间	血流量测量值					
		额叶	顶叶	颞叶	枕叶	脑室旁白质	基底节
观察组(n=28)	治疗前	43.74 $\pm$ 5.12	41.03 $\pm$ 7.82	42.54 $\pm$ 8.89	41.03 $\pm$ 6.04	17.57 $\pm$ 2.29	39.03 $\pm$ 5.02
	治疗 1 个月	49.70 $\pm$ 4.11 <sup>eb</sup>	48.84 $\pm$ 5.19 <sup>eb</sup>	50.76 $\pm$ 6.11 <sup>eb</sup>	47.48 $\pm$ 6.44 <sup>eb</sup>	20.55 $\pm$ 2.89 <sup>eb</sup>	44.69 $\pm$ 3.93 <sup>eb</sup>
	治疗 3 个月	52.06 $\pm$ 3.18 <sup>cef</sup>	52.83 $\pm$ 5.91 <sup>cef</sup>	52.57 $\pm$ 4.04 <sup>cef</sup>	51.11 $\pm$ 7.05 <sup>cef</sup>	22.87 $\pm$ 3.09 <sup>cef</sup>	47.62 $\pm$ 4.11 <sup>cef</sup>
	治疗 6 个月	55.82 $\pm$ 4.43 <sup>cdefg</sup>	57.24 $\pm$ 5.27 <sup>cdefg</sup>	56.04 $\pm$ 4.66 <sup>cdefg</sup>	54.65 $\pm$ 6.08 <sup>cdefg</sup>	25.06 $\pm$ 3.14 <sup>cdefg</sup>	50.59 $\pm$ 5.04 <sup>cdefg</sup>
对照组(n=27)	治疗前	43.12 $\pm$ 4.22	41.76 $\pm$ 7.33	42.25 $\pm$ 9.66	40.16 $\pm$ 5.23	17.28 $\pm$ 2.16	39.36 $\pm$ 4.98
	治疗 1 个月	46.25 $\pm$ 6.79 <sup>a</sup>	45.68 $\pm$ 6.10 <sup>a</sup>	46.88 $\pm$ 6.53 <sup>a</sup>	43.71 $\pm$ 7.22 <sup>a</sup>	18.84 $\pm$ 3.27 <sup>a</sup>	42.18 $\pm$ 5.25 <sup>a</sup>
	治疗 3 个月	49.63 $\pm$ 5.01 <sup>ab</sup>	49.31 $\pm$ 7.03 <sup>ab</sup>	50.08 $\pm$ 4.87 <sup>ab</sup>	47.39 $\pm$ 6.18 <sup>ab</sup>	20.91 $\pm$ 3.96 <sup>ab</sup>	45.06 $\pm$ 5.15 <sup>ab</sup>
	治疗 6 个月	52.78 $\pm$ 5.86 <sup>abc</sup>	52.88 $\pm$ 5.76 <sup>abc</sup>	53.14 $\pm$ 5.13 <sup>abc</sup>	51.05 $\pm$ 7.07 <sup>abc</sup>	22.72 $\pm$ 2.35 <sup>abc</sup>	47.92 $\pm$ 4.21 <sup>abc</sup>

注:(1)与对照组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗 1 个月比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗 3 个月比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗 6 个月比较,<sup>d</sup> $P<0.05$ ;(2)与观察组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与观察组治疗 1 个月比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与观察组治疗 3 个月比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

Note:(1) vs. control group before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; vs. control group after 1 month of treatment, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; vs. control group after 3 months of treatment, <sup>c</sup> $P<0.05$ ; vs. control group after 6 months of treatment, <sup>d</sup> $P<0.05$ ;(2) vs. observation group before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; observation group after 1 month of treatment, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; observation group after 3 months of treatment, <sup>c</sup> $P<0.05$

## 1.2 方法

对照组患者进行常规的基础治疗,在对症治疗的基础上主要包括对血糖、血脂、血压以及吸烟等脑小血管病相关危险因素的有效控制。观察组患者在对照组的基础上给予己酮可可碱缓释片(规格:0.4 g),1 次 0.4 g,口服,1 日 2 次。两组患者均进行为期 6 个月的治疗。

## 1.3 观察指标

用药期间对患者的身体状况以及不良反应等进行严格监控,治疗期间对于其他改善认知的药物一律停止应用。两组患者分别在治疗前,治疗 1、3 和 6 个月时完成局部脑血流检测,并完成 VCIND 患者相关量表评估,包括 MMSE、蒙特利尔认知评测量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、日常生活活动(activity of daily living, ADL)、神经功能缺损程度评分(neural function defect score, NFDS)的评估。其中,MMSE 量表和 MoCA 量表为评估认知功能,MMSE 量表共 30 分, $\geq 27$  分为认知正常,21~26 分为轻度认知障碍,10~20 分为中度认知障碍,0~9 分为重度认知障碍;MoCA 量表共 30 分, $\geq 26$  分为认知正常,18~25 分为轻度认知障碍,10~17 分为中度认知障碍,0~9 分为重度认知障碍。ADL 量表为评估日常生活能力,共 100 分,95~100 分为独立,75~94 分为轻度依赖,50~74 分为中度依赖,25~49 分为重度依赖,0~24 分为完全依赖。NFDS 量表为评估神经功能缺损程度,共 45 分,31~45 分为重度神经功能缺损,16~30 分为中度神经功能缺损,0~15 分为轻度神经功能缺损。

## 1.4 统计学方法

将所采集的数据输入 2013 Excel 软件建立量表数据库,采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$  检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验;等级资料采用秩和检验,用  $U_c$  表示;以  $\alpha=0.05$  为统计学检验标准, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后各脑区脑血流量测量值比较

治疗后,两组患者各脑区脑血流量均显著高于治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者各脑区脑血流量显著高于对照组,且随着治疗时间的延长,各脑区血流量亦随之增加,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

## 2.2 两组患者治疗前后 NFDS 评分、ADL 评分比较

与治疗前比较,治疗后两组患者的 NFDS 评分明显降低,ADL 评分明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者 NFDS 评分降低较对照组更明显,ADL 评分升高较对照组更明显,且与治疗时长呈正相关,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

## 2.3 两组患者治疗前后认知功能评分比较

与治疗前比较,治疗后两组患者的 MoCA 评分、MMSE 评分显著升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,与对照组比较,观察组患者的 MoCA 评分、MMSE 评分升高更明显,差

异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

## 2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗过程中,对照组患者发生恶心 1 例,头晕 1 例,不良反应发生率为 7.41%(2/27);观察组患者发生头晕 1 例,不良反应发生率为 3.57%(1/28);两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.001, P=0.974$ )。两组患者发生的不良反应均未进行干预,一段时间后自行缓解。

## 3 讨论

脑血管疾病仍是全世界死亡和功能性残疾的主要原因。据统计,缺血性脑血管疾病是最常见的脑血管疾病,占脑血管

表 2 两组患者治疗前后 NFDS 评分、ADL 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 2 Comparison of NFDS and ADL scores between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , scores)

组别	NFDS 评分				ADL 评分			
	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
观察组(n=28)	14.73±2.17	12.26±1.68 <sup>eb</sup>	11.14±1.53 <sup>cef</sup>	9.18±1.99 <sup>cdefg</sup>	62.96±4.63	69.61±5.08 <sup>eb</sup>	75.22±6.57 <sup>cef</sup>	83.55±8.60 <sup>cdefg</sup>
对照组(n=27)	14.26±2.08	13.21±1.72 <sup>a</sup>	12.07±1.83 <sup>ab</sup>	11.04±2.11 <sup>abc</sup>	62.12±4.24	65.96±4.77 <sup>a</sup>	71.38±5.24 <sup>ab</sup>	78.11±5.57 <sup>abc</sup>

注:(1)与对照组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗 1 个月比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗 3 个月比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗 6 个月比较,<sup>d</sup> $P<0.05$ ;(2)与观察组治疗前比较,<sup>e</sup> $P<0.05$ ;与观察组治疗 1 个月比较,<sup>f</sup> $P<0.05$ ;与观察组治疗 3 个月比较,<sup>g</sup> $P<0.05$

Note:(1) vs. control group before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; vs. control group after 1 month of treatment, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; vs. control group after 3 months of treatment, <sup>c</sup> $P<0.05$ ; vs. control group after 6 months of treatment, <sup>d</sup> $P<0.05$ ;(2) vs. observation group before treatment, <sup>e</sup> $P<0.05$ ; observation group after 1 month of treatment, <sup>f</sup> $P<0.05$ ; observation group after 3 months of treatment, <sup>g</sup> $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后认知功能评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 3 Comparison of cognitive function scores between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , scores)

组别	MoCA 评分				MMSE 评分			
	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
观察组(n=28)	27.14±3.25	22.27±3.11 <sup>eb</sup>	18.53±3.26 <sup>cef</sup>	14.87±2.84 <sup>cdefg</sup>	22.02±2.53	26.75±3.17 <sup>eb</sup>	27.49±3.23 <sup>cef</sup>	29.55±4.02 <sup>cdefg</sup>
对照组(n=27)	26.78±2.27	24.37±2.56 <sup>a</sup>	22.09±3.04 <sup>ab</sup>	19.46±4.32 <sup>abc</sup>	22.69±3.02	24.62±2.88 <sup>a</sup>	25.99±2.03 <sup>ab</sup>	27.21±2.16 <sup>abc</sup>

注:(1)与对照组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗 1 个月比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗 3 个月比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗 6 个月比较,<sup>d</sup> $P<0.05$ ;(2)与观察组治疗前比较,<sup>e</sup> $P<0.05$ ;与观察组治疗 1 个月比较,<sup>f</sup> $P<0.05$ ;与观察组治疗 3 个月比较,<sup>g</sup> $P<0.05$

Note:(1) vs. control group before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; vs. control group after 1 month of treatment, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; vs. control group after 3 months of treatment, <sup>c</sup> $P<0.05$ ; vs. control group after 6 months of treatment, <sup>d</sup> $P<0.05$ ;(2) vs. observation group before treatment, <sup>e</sup> $P<0.05$ ; observation group after 1 month of treatment, <sup>f</sup> $P<0.05$ ; observation group after 3 months of treatment, <sup>g</sup> $P<0.05$

疾病的近 87%;根据不同的临床症状、体征及并发的血管疾病特征,缺血性脑血管疾病可分为腔隙性、栓塞性和血栓性脑血管疾病<sup>[6-7]</sup>。脑小血管病在缺血性脑卒中和出血性卒中患者中作用关键,是老年患者认知能力减退、丧失及痴呆的主要原因<sup>[8]</sup>。

脑血流量与脑小血管病形成之间的关系比较复杂。在一项横断面研究中,脑白质显示高信号患者的静息脑血流量低于非脑白质区域显示高信号的患者,但排除痴呆患者后,上述关联现象消失,表明痴呆患者早期即有脑血流量受损<sup>[9-10]</sup>。亦有纵向研究结果证实,脑白质显示高信号预示着脑血流量减低<sup>[11]</sup>。静息状态下,脑血流量减低可能反映脑组织受损,而不是脑血流量减低造成脑组织损伤。

己酮可可碱是一种属于甲基化黄嘌呤衍生物的多效性药物,通过非特异性抑制磷酸二酯酶发挥生物效应,具有降低血液黏度、增加红细胞弹性和增加组织氧浓度的能力,其作为一种非专利且可负担的药物在大多数国家被批准并广泛应用于临床<sup>[12-13]</sup>。己酮可可碱与血清脑源性神经营养因子水平升高、脑血流量增加和明显的抗氧化、抗炎作用相关。本研究结果显示,联合应用己酮可可碱治疗方案的患者在治疗 1、3 和 6 个月时各脑区血流量显著升高,表明己酮可可碱对于 VCIND 患者的治疗效果显著,有助于改善各脑区的供血能力,推测是

由于己酮可可碱能够改善机体血管外周阻力及组织血供循环<sup>[14]</sup>。此外,也有文献报道,己酮可可碱具有改善脑循环、缓解末梢血管障碍和调控氧化应激损伤等作用<sup>[15]</sup>。

NFDS 评分是临床常用的评定脑血管疾病患者病情严重程度的客观指标<sup>[16]</sup>;ADL 评分是反映 VCIND 患者独立生活能力的判定指标<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,与对照组相比,观察组 VCIND 患者治疗 1、3 和 6 个月时的 NFDS 评分降低更明显,ADL 评分升高更明显,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

为了高效地进行认知测评,临床上一般使用 MoCA 量表和 MMSE 量表。MoCA 量表、MMSE 量表是操作简单、敏感性高且无危险性的用于认知障碍筛查及评估的常用量表,可从定向力、语言和记忆力等方面对患者的认知功能进行全面筛查,并根据患者的主诉进行综合分析评定<sup>[18-19]</sup>。本研究通过 MoCA 量表和 MMSE 量表对两组患者治疗前后的认知功能进行组内和组间的对比分析,结果显示,与对照组相比,观察组 VCIND 患者的 MMSE 评分、MoCA 评分升高更明显,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),说明联合己酮可可碱治疗能够激活 VCIND 患者的记忆、知觉等脑波活动,对于恢复 VCIND 患者的认知功能具有良好的效果,与杨望新<sup>[20]</sup>的研究结果相符。

(下转第 1463 页)