

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.09.043

尼莫地平联合阿托伐他汀钙对血管性痴呆患者 SOD 活性和血脂水平的影响 *

马 妮 崔小丽 袁 婕 高俊卿 李志伟

(陕西省人民医院神经内科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:研究尼莫地平联合阿托伐他汀钙对血管性痴呆患者超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活性和血脂水平的影响。**方法:**选择 2017 年 1 月~2019 年 1 月我院收治的 95 例血管性痴呆患者,随机分为两组。对照组口服尼莫地平治疗,每次 30 mg,每天 3 次;观察组在服用尼莫地平的基础上,加服阿托伐他汀钙治疗,每次 20 mg,每天 1 次。比较两组治疗前后的 SOD 活性和血脂水平。**结果:**观察组的总有效率高于对照组($P<0.05$);治疗后,两组的日常生活能力量表(Activity of daily living scale, ADL)和简易精神状态评价量表(Mini-mental state examination, MMSE)评分均升高($P<0.05$),且观察组的高于对照组($P<0.05$);治疗后,两组的 SOD 活性升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$);治疗后,两组的高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)均明显升高($P<0.05$),甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和总胆固醇(Total Cholesterol, TC)均明显降低($P<0.05$),且上述指标的变化程度观察组优于对照组($P<0.05$)。**结论:**尼莫地平联合阿托伐他汀钙能明显提高血管性痴呆患者的 SOD 活性,改善血脂水平,改善智能认知能力和生活能力。

关键词:尼莫地平;阿托伐他汀钙;血管性痴呆;SOD 活性;血脂水平

中图分类号:R749.13;R741.05 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)09-1797-04

Effect of Nimodipine Combined with Atorvastatin Calcium on SOD Activity and Lipid Level in Patients with Vascular Dementia*

MA Ni, CUI Xiao-li, YUAN Jie, GAO Jun-qing, LI Zhi-wei

(Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of nimodipine combined with atorvastatin calcium on SOD activity and lipid level in patients with vascular dementia. **Methods:** Selected 95 cases of patients with vascular dementia who were treated in our hospital from January 2017 to January 2019, divided into two groups randomly. The control group took nimodipine orally, 30 mg each time, three times a day; the observation group took atorvastatin calcium on the basis of nimodipine, 20 mg each time, once a day. The SOD activity and blood lipid levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate of the observation group was significantly higher than control group ($P<0.05$). After treatment, the ADL and MMSE scores of the two groups were significantly increased ($P<0.05$), and the observation group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the SOD activity of the two groups increased significantly ($P<0.05$), and the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, HDL-C in the two groups increased significantly ($P<0.05$), TG, LDL-C and TC decreased significantly ($P<0.05$), and the above indicator for the observation group is superior to the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Nimodipine combined with atorvastatin calcium can significantly improve SOD activity, blood lipid level, cognitive function and living ability in patients with vascular dementia.

Key words: Nimodipine; Atorvastatin Calcium; Vascular Dementia; SOD Activity; Lipid Level

Chinese Library Classification(CLC): R749.13; R741.05 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)09-1797-04

前言

目前我国正处于加速进入老龄化社会的时期,脑血管病的发病率明显增高,由此所引起的痴呆发病率甚至能高达 30.5%^[1,2],其中血管性痴呆的患者例数也逐年增加。由于血管性痴呆会对患者本人、社会及家庭产生沉重的精神负担以及经济负担,因此探寻有效的治疗药物是神经内科的当务之急^[3,4]。

他汀类药物不仅能有效调节血脂,还能明显降低心、脑血管事件的发生率,在心、脑血管疾病的防治中具有重要的作用^[5,6]。尼莫地平能增加脑组织局部的血流量,使脑细胞代谢所需要的能量得以恢复,增加乙酰胆碱的释放量,抑制神经递质的凋亡,在血管性痴呆的治疗中具有重要的辅助效果^[7,8]。本研究主要分析了尼莫地平联合阿托伐他汀钙对血管性痴呆的疗效,及对 SOD 活性和血脂水平的影响。

* 基金项目:陕西省科技厅基金项目(2017SF-264)

作者简介:马妮(1979-),女,本科,主治医师,研究方向:神经系统疾病诊疗,电话:13909180848, E-mail: mnshanxi1228@126.com

(收稿日期:2019-09-28 接受日期:2019-10-23)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月~2019 年 1 月我院的 95 例血管性痴呆患者,纳入标准:均符合相关的诊断标准^[9],明确有脑血管疾病史,经颅脑 CT、彩超等检查证实,均知情同意。排除标准:①其他的器质性脑病到时的认识功能和精神障碍患者;②重度的血管性痴呆症患者;③精神疾病史、肝肾功能严重障碍和重度神经功能缺损者;④过敏体质者;⑤自身免疫系统疾病、凝血系统疾病患者;⑥相关的临床资料不完整的患者中;⑦血管性痴呆终末期患者;⑧用药的依从性较差者。用抽签法随机分为两组。观察组 47 例,男 26 例,女 21 例;年龄 61~83 岁,平均 (73.42 ± 6.59) 岁;病程 2~13 个月,平均 (6.32 ± 1.17) 个月。对照组 48 例,男 27 例,女 21 例;年龄 61~83 岁,平均 (72.63 ± 7.34) 岁;病程 2~13 个月,平均 (6.27 ± 1.43) 个月。两组的基线资料无统计学意义。

1.2 治疗方法

入组后均给予患者降血压、降血糖等基础治疗。对照组:口服尼莫地平(国药准字 H20003010,拜耳医药保健有限公司)治疗,每次 30 mg,每天 3 次;观察组:在服用尼莫地平的基础上,加服阿托伐他汀钙(国药准字 H20051408,辉瑞制药有限公司)治疗,每次 20 mg,每天 1 次。均连续治疗 6 周。

1.3 观察指标

1.3.1 生活能力 采用 ADL 量表评估生活能力^[10],ADL 共 14 个项目,主要包括运动能力、自理能力、交流能力和家务能力 4 个方面,分值越高,生活能力越好。

1.3.2 智能认知能力 采用 MMSE 量表评估智能认知能力^[11],

主要包括以下的 7 个方面(地点定向力、时间定向力、即刻记忆、延迟记忆、计算力和注意力、视空间、语言),总评分值为 0~30 分,MMSE<27 分表示患者有障碍,27 分≤MMSE 评分≤30 分表示患者的智能认知能力正常。痴呆的严重程度分级为:①轻度:患者的 MMSE 评分值≥21 分;②中度:10 分≤MMSE 评分值≤20 分;③重度:患者的 MMSE 评分值≤9 分。

1.3.3 疗效判定 ①显效:MMSE 评分≥4 分,②有效:1 分≤MMSE 评分<4 分为有效,③无效:MMSE 评分<1 分。

1.3.4 血清超氧化物歧化酶(SOD) 治疗前后,患者均晚餐后禁食,在次日晨起空腹抽 5 mL 静脉血,采取邻苯三酚改良法测量血清 SOD 的活性,试剂盒购自上海信帆生物公司,现用现配,50 mM 的 Tris-HCl(pH=8.2)缓冲液 3 mL,预热至 25℃,加入邻苯三酚 10 mL,充分摇匀,以缓冲液做空白对照,每隔半分钟测一次吸光度。同样的条件,加入 10 mL 待测 SOD 也,读取其吸光度进行计算。

1.3.5 血脂水平 治疗前后,患者均晚餐后禁食,在次日晨起空腹抽 5 mL 静脉血,采取酶法测量血脂水平,包括:HDL-C、TG、LDL-C 及 TC,由 Olympus640 型全自动生化分析仪完成。

1.4 统计学分析

选择 SPSS20.00 软件进行分析,计量数据选择均数±标准差表示,对比采用 t 检验(符合正态分布)或秩和检验(不符合正态分布);而计数数据采用频数或者百分比表示,对比为 χ^2 检验,显著性水平 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果比较

观察组治疗效果比对照组高($P<0.05$),见表 1。

表 1 治疗效果比较[例(%)]
Table 1 Comparison of clinical effects[n(%)]

Groups	n	Excellence	Effective	No avail	The total effective
Control group	48	16 (33.33)	14 (29.17)	18 (37.50)	62.50*
Research group	47	23 (48.94)	19 (40.42)	5 (10.64)	89.36

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 ADL 和 MMSE 评分对比

治疗后,两组的 ADL 和 MMSE 评分均增加($P<0.05$),且观

察组高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 ADL 和 MMSE 评分对比($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 2 Comparison of ADL and MMSE scores ($\bar{x} \pm s$, score)

Group	n	Point	MMSE grade	ADL grade
Control group	48	Pretherapy	16.34±2.78	32.36±10.27
		Post-treatment	19.43±3.21 [#]	41.65±12.23 [#]
Research group	47	Pretherapy	16.17±2.69	33.44±11.59
		Post-treatment	25.32±3.22* [#]	51.41±13.27* [#]

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$, compared before treatment, [#] $P<0.05$.

2.3 SOD 活性对比

治疗后,两组的 SOD 活性增加($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$),见表 3。

治疗后,两组的 HDL-C 均升高($P<0.05$),TG、LDL-C 和 TC 均降低($P<0.05$),且上述指标的变化程度观察组均优于对照组($P<0.05$),见表 4。

2.4 血脂水平对比

表 3 SOD 活性对比($\bar{x} \pm s$, U/L)Table 3 Comparison of SOD activity between the two group ($\bar{x} \pm s$, U/L)

Groups	n	Pretherapy	Post-treatment
Control group	48	87.23±10.45	94.57±13.26 [#]
Research group	47	88.31±10.24	105.29±14.37 ^{*#}

表 4 血脂水平对比($\bar{x} \pm s$, mmol/L)Table 4 Comparison of blood lipid levels($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Groups	n	Point	HDL-C	TG	LDL-C	TC
Control group	48	Pretherapy	1.53±0.35	2.66±0.45	3.72±0.86	5.68±0.72
		Post-treatment	1.72±0.41 [#]	1.92±0.38 [#]	2.23±0.75 [#]	4.42±0.53 [#]
Research group	47	Pretherapy	1.55±0.32	2.68±0.46	3.69±0.84	5.69±0.73
		Post-treatment	2.24±0.53 ^{*#}	1.36±0.24 ^{*#}	1.61±0.53 ^{*#}	3.36±0.38 ^{*#}

3 讨论

血管性痴呆是指在脑动脉硬化的基础上,脑部的血液循环发生障碍,造成脑组织受损、大脑功能全面减退的一种痴呆综合征。患者会出现认知、语言、记忆、视空间、情感功能障碍以及人格改变等主要症状。该病在影像学上可有多发性的皮质梗死,丘脑、基底节、海马、边缘系统、胼胝体、大脑半球白质和皮质等多部位的多发性腔隙灶以及白质疏松等^[12-14]。近年研究认为,血管性痴呆还与炎症反应、兴奋性氨基酸毒素、胆碱酯酶以及自由基等学说相关^[15,16]。目前认为,血管性痴呆是迄今唯一一种能防治的痴呆,早期进行预防及治疗具有一定的可逆性,因而如何治疗该病是临床上的研究热点^[17]。

尼莫地平作为新一代的钙离子阻滞剂,一方面可以减轻机体神经元细胞内的钙超载,保护缺血引起的神经受损;另一方面可以明显抑制钙通道的开放,进而松弛血管平滑肌,使脑血管的痉挛状态得到逆转,有效增加侧支循环,改善脑缺血^[18,19]。阿托伐他汀钙除具有降脂作用外,还能通过降低载脂蛋白 E 的分泌量以及抑制 β -淀粉样蛋白的形成,减少老年患者患痴呆的风险,降低痴呆的发生率。同时可以通过对抗炎症反应、保护血管内皮功能、抗氧化、降低血粘度、抑制血小板的活性、抗血栓等效果,使神经传导的速度加快,易化突触传递等,有助于信息的获得、记忆的再现以及巩固,从而能在一定程度上加强智能认知能力^[20,21]。本研究中观察组治疗的总有效率明显高于对照组,表明尼莫地平和阿托伐他汀钙联合用药可以通过多途径、多靶点综合治疗,其疗效明显优于单一用药。

SOD 作为一种重要的氧自由基清除剂,能保护机体免受自由基的损害,其活性的高低能有效反映机体中的抗自由基水平^[2]。当脑缺氧缺血时,机体中的自由基生成过多,使得清除自由基的 SOD 受到抑制或者消耗过多,导致 SOD 的活性降低^[22,23]。自由基能引起氧化应激效应,使脂质过氧化的速度加快,进而形成脂质过氧化物,脂质过氧化物可以直接损伤内皮细胞,造成内皮细胞发生通透性变化以及退行性改变,而脂质过氧化物的产物丙二醛是粥样斑块形成的重要促发因子^[24,25]。因此,增强自由基的清除能力如增加 SOD 的活性能发挥保护神经的效果。本研究联合尼莫地平与阿托伐他汀钙治疗后,两

组的 SOD 活性明显升高,观察组的 SOD 活性明显高于对照组,表明尼莫地平联合阿托伐他汀钙能明显提高血管性痴呆患者的 SOD 活性。另外,治疗后观察组的 ADL 和 MMSE 评分显著增加,表明尼莫地平联合阿托伐他汀钙能明显改善血管性痴呆患者认知和生活能力,说明联合用药可以明显优化血管性痴呆患者的氧化/抗氧化平衡,减轻自由基损伤,增强 SOD 的活性,改善记忆功能、智能认知能力和脑功能,保护脑神经细胞免受缺血造成的损伤,进而可以明显改善患者的精神状态及痴呆症状,提高生活能力^[26-29]。

综上所述,尼莫地平联合阿托伐他汀钙能提高血管性痴呆患者的 SOD 活性,改善血脂水平,改善智能认知能力和生活能力。

参考文献(References)

- [1] Misselbrook T, Patel R, Nicholson T, et al. 15 Organic psychosis: using electronic patient records to investigate demographics, aetiology and outcome[J]. J Neurol Neurosurg, 2017, 88(8): A1-A8
- [2] 李炳义. 丁苯酞和吡拉西坦对血管性痴呆患者血清丙二醛、超氧化物歧化酶、过氧化脂质影响的比较 [J]. 医学综述, 2016, 22(18): 3695-3697
- [3] Ghoraniazam A, Sepahi S, Khodaverdi E, et al. Herbal medicine as a promising therapeutic approach for the management of vascular dementia: A systematic literature review [J]. Phytother Res, 2018, 32(9): 1720-1728
- [4] Takae K, Hata J, Ohara T. Albuminuria Increases the Risks for Both Alzheimer Disease and Vascular Dementia in Community-Dwelling Japanese Elderly The Hisayama Study [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(2): e006693
- [5] Chung CM, Lin MS, Hsu JT, et al. Effects of statin therapy on cerebrovascular and renal outcomes in patients with predialysis advanced chronic kidney disease and dyslipidemia [J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(2): 422-431
- [6] Chen Y, Fa-Yun HU, Bo WU, et al. Interpretation of "Chinese classification of cerebrovascular diseases (2015) [J]. Chinese J Contemp Neurology, 2017, 17(12): 865-868
- [7] Zhang XL, Zheng SL, Dong FR, et al. Nimodipine improves regional cerebral blood flow and suppresses inflammatory factors in the

- hippocampus of rats with vascular dementia [J]. J Int Med Res, 2012, 40(3): 1036-1045
- [8] Sha SJ, Miller ZA, Min S, et al. An 8-week, open-label, dose-finding study of nimodipine for the treatment of progranulin insufficiency from GRN gene mutations[J]. Alzheimers Dement, 2017, 3(4): 507-512
- [9] Benisty S, Hernandez K, Viswanathan A, et al. Diagnostic criteria of vascular dementia in CADASIL[J]. Stroke, 2008, 39(3): 838-844
- [10] 凌凤英, 卓新, 陈阳玉, 等. 家庭护理干预对居家老年痴呆患者日常生活能力的影响[J]. 现代临床护理, 2013, (5): 45-47
- [11] Cockrell JR, Folstein MF. Mini-Mental State Examination (MMSE) [J]. Aust J Physiother, 2005, 51(3): 689-692
- [12] De Reuck, Jacques, Auger F, Durieux N, et al. Frequency and topography of small cerebrovascular lesions in vascular and in mixed dementia: a post-mortem 7-tesla magnetic resonance imaging study with neuropathological correlates[J]. Folia Neuropathol, 2017, 55(1): 31-37
- [13] Mao S, Bezerra LS, Cdc C, et al. Neuropsychiatric symptoms in vascular dementia: Epidemiologic and clinical aspects [J]. Dement Neuropsychol, 2018, 12(1): 40-44
- [14] Li M, Meng Y, Wang M, et al. Cerebral gray matter volume reduction in subcortical vascular mild cognitive impairment patients and subcortical vascular dementia patients, and its relation with cognitive deficits[J]. Brain Behav, 2017, 7(8): e00745
- [15] Duncombe J, Kitamura, Akihiro, Hase, Yoshiki, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(19): 2451-2468
- [16] Zou J, Chen Z, Liang C, et al. Trefoil Factor 3, Cholinesterase and Homocysteine: Potential Predictors for Parkinson's Disease Dementia and Vascular Parkinsonism Dementia in Advanced Stage [J]. Aging Dis, 2018, 9(1): 51-65
- [17] Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, et al. Hypercholesterolaemia and vascular dementia[J]. Clin Sci, 2017, 131(14): 1561-1578
- [18] Zhu JD, Wang JJ, Zhang XH, et al. Panax ginseng extract attenuates neuronal injury and cognitive deficits in rats with vascular dementia induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. Neural Regen Res, 2018, 13(4): 664-672
- [19] Farooq MU, Min J, Goshgarian C, et al. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment[J]. Cns Drugs, 2017, 31(9): 759-776
- [20] Fujiyoshi A, Jr JD, Fitzpatrick AL, et al. Coronary Artery Calcium and Risk of Dementia in MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2017, 10(5): e005349
- [21] 韩晶, 成娜, 徐海, 等. 康复训练联合阿托伐他汀对 SIVD 患者认知功能及日常行为能力的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17): 3282-3284
- [22] 王建民, 周冬亮, 卓宏伟, 等. 丁苯酞对血管性痴呆患者血清中细胞因子、可溶性凋亡因子、抗氧化分子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(3): 422-424
- [23] Zhang J, Cheng X, Yang H, et al. Effects of kaempferol on learning and memory in rats with chronic cerebral ischemia and possible mechanisms[J]. Chin Pharmacol Bull, 2017, 33(1): 39-44
- [24] 贺丹, 谭军, 张杰文. 盐酸美金刚对血管性痴呆患者认知功能、脑血流动力学及氧化应激水平的影响 [J]. 中国药房, 2018, 29(4): 534-537
- [25] 李倩, 王智超. 参附注射液对大鼠心肌组织缺血 / 再灌注损伤及血红素加氧酶 -1 表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(3): 17-20
- [26] 宋扬, 徐天舒. 电针补肾益精法对围绝经期血管性痴呆大鼠脑组织 SOD、MDA 含量的影响[J]. 江苏中医药, 2018, 50(8): 76-78
- [27] 张丽欣, 孙丽芳, 刘毅, 等. 尼莫地平不同时间给药对血管性痴呆小鼠氧自由基代谢的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2017, 42(3): 305-307
- [28] 蒋颖. 丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗血管性痴呆患者的临床效果[J]. 中国医药导报, 2018, 15(14): 48-52
- [29] 黎军宏, 翟阳, 刘禹舟, 等. 益气活血法治疗轻中度血管性痴呆临床研究 Meta 分析[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(5): 753-756

(上接第 1764 页)

- [23] Thunström E, Glantz H, Yucel-Lindberg T, et al. CPAP does not reduce inflammatory biomarkers in patients with coronary artery disease and nonsleepy obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial[J]. Sleep, 2017, 40(11): zsx157
- [24] Bratton D J, Gaisl T, Wons A M, et al. CPAP vs mandibular advancement devices and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis [J]. Jama, 2015, 314(21): 2280-2293
- [25] Pascual M, de Batlle J, Barbé F, et al. Erectile dysfunction in obstructive sleep apnea patients: A randomized trial on the effects of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)[J]. PloS one, 2018, 13(8): e0201930
- [26] Melehan K L, Hoyos C M, Hamilton G S, et al. Randomized trial of CPAP and vardenafil on erectile and arterial function in men with obstructive sleep apnea and erectile dysfunction [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018, 103(4): 1601-1611
- [27] Wei jianning, Feng xiulan, Li yuqiong, et al. Compliance investigation and nursing intervention of patients with COPD using BiPAP ventilator [J]. Chinese journal of practical nursing, 2015, 21(6): 61-63
- [28] Wang B, Hu Y. Promoter-Targeted Small Activating RNAs Alter Nucleosome Positioning [M]//RNA Activation. Springer, Singapore, 2017: 53-61
- [29] Wan qunfang, Peng Xi, Zhu jing, et al. Effect of CPAP model on early compliance of COPD patients using BiPAP ventilator [J]. Nursing research, 2012, 26(29): 2744-2745
- [30] Xie huaizhen, Dong chuanli, Zhang lan, et al. Efficacy observation of combined pulmonary surface active substances with nasal continuous positive airway pressure ventilation in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome[J]. Journal of bengbu medical college, 2016, 41(6): 750-752