

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.35.010

# 尼莫地平联合奥拉西坦胶囊治疗 T2DM 患者合并轻度血管性认知障碍的疗效观察\*

钟艺华, 唐显军, 南映瑜<sup>△</sup>

(重庆市肿瘤研究所神经内科 400031)

**摘要:**目的 观察尼莫地平联合奥拉西坦胶囊治疗 2 型糖尿病(T2DM)患者合并轻度血管性认知障碍(mVCI)的临床疗效。方法 筛选 72 例 T2DM 合并 mVCI 患者,分为对照组和观察组,每组 36 例。对照组常规治疗加用尼莫地平片 40 mg,每日 3 次;观察组常规治疗加用尼莫地平 40 mg,每日 3 次,奥拉西坦胶囊 800 mg,每日 2 次;疗程为 6 个月。记录治疗前、后两组患者的空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)及 C 肽水平,并采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对两组患者进行认知功能评估。结果 治疗前两组患者均有 C 肽水平下降及轻度认知障碍,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组患者的 C 肽水平、MoCA 总分及记忆功能、执行功能、注意力认知亚项评分均较治疗前提高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且观察组较对照组改善更为显著( $P<0.01$ )。结论 尼莫地平联合奥拉西坦胶囊能显著改善 T2DM 合并 mVCI 患者的认知功能,其疗效优于单用尼莫地平。

**关键词:**糖尿病, 2 型; 血管性认知障碍; C 肽; 尼莫地平; 奥拉西坦

中图分类号: R453.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)35-4737-03

## Effect observation of combination therapy with nimodipine and oxiracetam of patients with type 2 diabetes mellitus combined with mild vascular cognitive impairment\*

Zhong Yihua, Tang Xianjun, Nan Yingyu<sup>△</sup>

(Department of Neurology, Chongqing Tumor Institute, Chongqing 400031, China)

**Abstract:** Objective To observe the efficacy of combination therapy with nimodipine and oxiracetam for type 2 diabetes mellitus(T2DM) patients with mild vascular cognitive impairment(mVCI). **Methods** Seventy-two T2DM-mVCI patients were divided into control group and observation group and each group was 36 cases. Control group was given routine treatment and nimodipine 40 mg, 3 times every day; observation group was given oxiracetam 800 mg, 2 times every day; the treatment course was 6 months. fasting blood glucose(FBG), 2 h postprandial hyperglycemia(2 h PBG), glycosylated hemoglobin A1C(HbA1C), C peptide level were recorded and MoCA cognitive function scale was used to evaluate patients cognitive function of each group before and after the treatment. **Results** Before the treatment, both two groups with C peptide level were declined and mild cognitive impairment, there were no statistically significant differences( $P>0.05$ ). After the treatment, C peptide level, MoCA scores and cognitive function subscores of memory, executive, attention were significantly higher than before( $P<0.05$ ); the observation group compared with the control group improved significantly( $P<0.01$ ). **Conclusion** Combination therapy with nimodipine and oxiracetam could significantly improve cognitive function in patients with T2DM-mVCI, its efficacy is superior to nimodipine.

**Key words:** diabetes mellitus, type 2; vascular cognitive impairment; C peptide; nimodipine; oxiracetam

近年研究发现, 2 型糖尿病(T2DM)患者较同龄健康老年人存在轻度认知功能障碍, 表现为记忆力、注意力及额叶执行功能受损<sup>[1]</sup>, 随着时间推移和病情进展, 多数患者将进展为痴呆。因此, 在进行有效血糖管理的同时, 通过认知功能测评早期发现并进行有效的干预治疗, 对延缓及逆转病情, 降低痴呆发病率, 改善患者生活质量, 节约社会资源有着重要意义。然而, 关于轻度血管性认知障碍(mVCI)的治疗, 目前尚无明确的特效药物, 故临床上常采用多种作用机制药物的联合治疗。多项研究表明, 钙通道阻滞剂——尼莫地平可以改善皮质下小血管病所致 mVCI 及血管性痴呆(VaD)的智能<sup>[2-3]</sup>; 而奥拉西坦作为促智药, 可以改善脑组织代谢, 提高学习和记忆能力<sup>[4]</sup>。本研究采用上述 2 种药物联合治疗 T2DM 合并 mVCI 患者, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象为 2011 年 6 月至 2012 年 12 月就诊于本研究所内科门诊及住院的 T2DM 患者。纳入标准: (1)符合 1999 年 WHO 推荐的糖尿病诊断和分型标准, 均为右利手, 均无严重低血糖发作及酮症酸中毒, 有足够的视觉和听觉分辨力能接受认知评估; (2)有轻度的认知障碍, 但不符合痴呆诊断标准; (3)采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA, 北京版)进行神经心理学测验, MoCA $<26$ 分(受教育年限小于 12 年的患者加 1 分, 校正文化程度的偏倚); (4)临床痴呆量表(CDR)评分为 0.5 分; (5)日常生活活动能力评分(ADL)为 20 分, 日常能力基本保留。排除标准: (1)有精神疾病史; (2)脑 CT/MRI 证实为脑出血或脑梗死者; (3)其他可能导致认知障碍的神经系统疾病, 如脑肿瘤、多发性硬化、脑炎、癫痫、帕金森病、正常

颅压脑积水等；(4)肝肾功能不全、维生素缺乏、高同型半胱氨酸血症、甲状腺功能异常、梅毒等可能导致认知功能障碍的系统疾病；(5)药物滥用、酗酒。本研究共纳入研究对象 72 例，其中男 38 例，女 34 例，年龄 65~78 岁，平均(68.2±2.8)岁。将上述患者分为对照组和观察组，每组 36 例，两组患者性别、年龄、职业、受教育程度、糖尿病病程比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组( $n=36$ )	观察组( $n=36$ )	$P$
性别(男/女)	20/16	18/18	$>0.05$
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	68.1±2.8	68.9±3.3	$>0.05$
病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)	5.21±1.24	5.78±1.08	$>0.05$
受教育程度[ $n(\%)$ ]			
>12 年	24(66.7)	26(72.2)	$>0.05$
<12 年	12(33.3)	10(27.8)	

## 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集两组患者的一般资料，包括性别、年龄、职业、受教育程度、糖尿病病程、既往病史及使用降糖药物情况。

**1.2.2 治疗方法** 对照组及观察组均给予常规治疗，包括生活方式干预、严格控制血糖、控制血压、降脂及抗血小板治疗。对照组在常规治疗基础上加用尼莫地平片 40 mg，每日 3 次(四川科伦药业股份有限公司国药准字:H33022285)；观察组在对照组的基础上同时给予奥拉西坦胶囊 800 mg，每日 2 次(湖南健朗药业有限责任公司国药准字:H20030037)，以上治疗以 6 个月为 1 个疗程。

**1.2.3 观察指标** 于治疗前、后分别检测患者的空腹血糖

(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)及 C 肽水平，了解血糖控制情况，以排除血糖差异对试验的影响；采用 MoCA 对两组患者治疗前、后进行神经心理学评分。MoCA 总分 30 分，包括 8 个认知领域 12 道题，分别为：记忆功能(6 分)、时空间功能(4 分)、执行功能(3 分)、注意力(3 分)、计算力(3 分)、语言功能(5 分)、时间定向力(4 分)、地点定向力(2 分)。评分提高表明认知功能改善。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析，正态分布计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示，组间差异采用单因素方差分析，两两进一步比较采用 LSD- $q$  检验；计数资料采用率表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验；以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前、后两组患者的 FBG、2h PBG 及 HbA1C 比较** 治疗前、后两组患者的 FBG、2 h PBG 及 HbA1C 比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前，两组患者均有 C 肽水平下降，但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后，两组患者的 C 肽水平均较治疗前提高( $P<0.05$ )；且观察组较对照组提高明显( $P<0.01$ )，见表 2。

**2.2 治疗前、后两组患者 MoCA 比较** 治疗前，两组患者均有轻度认知功能障碍，但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后，两组患者在记忆功能、执行功能、注意力及总分方面，与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )；且观察组较对照组改善明显( $P<0.01$ )，见表 3。

**2.3 不良反应** 对照组有 1 例出现头痛、血压下降症状；观察组中有 2 例出现不良反应：1 例为恶心、呕吐症状，1 例为皮疹，均因症状轻微，未作特殊处理后自行缓解。观察期间随访血常规、肝肾功能无特殊改变。观察组及对照组间不良反应发生率比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 2 两组患者治疗前、后 FBG、2 h PBG、HbA1C 及 C 肽水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	FBG(mmol/L)		2h PBG(mmol/L)		HbA1C(%)		C 肽(ng/mL)	
		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	36	7.23±1.82	6.92±1.34	10.03±0.82	9.26±1.08	8.94±0.39	7.22±0.64	0.58±0.23	0.79±0.42
观察组	36	7.55±1.47	7.58±1.54	9.89±1.13	8.97±1.24	9.24±0.87	7.34±0.83	0.67±0.34	1.00±0.28
$t$		-0.82	0.99	0.60	1.05	-1.88	-0.68	-1.32	-2.50
$P$		$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$<0.01$

表 3 两组患者治疗前、后 MoCA 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

项目	对照组( $n=36$ )		观察组( $n=36$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
记忆功能	3.23±0.56	3.59±0.78 <sup>a</sup>	3.36±0.38	4.02±0.42 <sup>ab</sup>
视空间功能	3.56±0.24	3.64±0.32	3.52±0.53	3.72±0.47
执行功能	2.28±0.48	2.67±0.72 <sup>a</sup>	2.35±0.53	2.89±0.81 <sup>ab</sup>
注意力	2.14±0.51	2.57±0.44 <sup>a</sup>	2.28±0.38	2.92±0.37 <sup>ab</sup>
计算力	2.76±0.67	2.83±0.85	2.68±0.39	2.78±0.42
语言能力	4.73±0.24	4.79±0.38	4.72±0.54	4.81±0.82
时间定向力	4.64±0.37	4.71±0.28	4.57±0.47	4.74±0.74
地点定向力	1.68±0.52	1.72±0.43	1.58±0.29	1.74±0.62
总分	24.82±0.79	25.24±0.58 <sup>a</sup>	24.74±0.72	27.62±0.49 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,同组间治疗前后比较；<sup>b</sup>: $P<0.01$ ,不同组间治疗前后比较。

## 3 结论

国外研究发现，老年 T2DM 患者发生认知障碍是同龄非 T2DM 患者的 1.2~1.5 倍<sup>[5]</sup>，而国内研究发现该风险可高达 3.0 倍<sup>[6]</sup>，表明 T2DM 与认知障碍的发生密切相关。mVCI 常见于皮质下白质损害或有血管危险因素的人群中，T2DM 作为引起脑血管病的危险因素，更容易引起远端小血管病变<sup>[7]</sup>。mVCI 表现为注意力和执行功能障碍，而记忆力相对保留，MoCA 作为快速筛查轻度认知功能损害的评定工具，与简易精神状态量表(MMSE)相比，覆盖的认知领域更多并且更复杂，更强调对执行功能和注意力方面的认知功能评估<sup>[8-9]</sup>，故本研究采用该量表对患者进行神经心理学评分以判断疗效。同时，研究表明糖尿病认知障碍发病的主要起始事件是胰岛素信号肽受损，C 肽虽不能纠正高糖血症，但能使胰岛素信号肽级联正常化，减少炎症应答、氧化及抵抗细胞凋亡对神经元的损伤，

从而改善认知功能。陈蕊华等<sup>[10]</sup>研究发现,糖尿病合并轻度认知障碍患者的 C 肽水平明显低于单纯糖尿病患者,且 C 肽水平与 MoCA 评分呈正相关,说明在糖尿病患者中,较高的 C 肽水平可能意味着患者能保留更多的认知功能,因此本研究采用该观察指标以进一步判定疗效。

糖尿病并发 mVCI 是多因素、多环节、多靶点共同作用的结果,而早期认知障碍可能是由于高血糖直接损伤所致,包括(1)血管病变:尤其是微血管损伤参与了早期认知障碍的发生、发展过程,由于慢性高糖的毒性作用,使微血管数目减少,基底膜增厚,血脑屏障结构和功能改变,引起脑皮质血流灌注减少;并且,高度糖基化的终末产物可影响血管的舒张功能,进一步导致脑灌注降低,从而影响认知功能。(2)神经细胞损伤:慢性高糖毒性可引起线粒体功能障碍,导致氧自由基活性及抗氧化状态的异常,造成神经细胞损伤。(3)对血液成分的影响:高糖毒性可促使血液黏滞度明显升高,导致血液处于高凝状态;激活血小板功能,使血小板黏附、聚集,形成血小板血栓。尼莫地平为选择性二氢吡啶类钙离子拮抗剂,脂溶性强,能有效通过血脑屏障,选择性扩张脑小血管,增加脑血流量,且无盗血现象;同时,还能通过作用海马区和皮质区与学习记忆功能相关的神经细胞,调节神经介质分泌平衡,抑制神经细胞凋亡。此外,还可以降低血小板内钙离子浓度的升高,抑制血小板聚集,阻止血栓形成。本研究显示,给予尼莫地平治疗的对照组,治疗后 C 肽水平及 MoCA 评分较治疗前提高,提示该药能改善 mVCI 的认知功能,与国内外研究结果相符<sup>[2,11]</sup>,但总体评分仍在轻度认知障碍的范围内。

研究表明,糖尿病可影响脑内多种神经递质的表达,其中乙酰胆碱与认知密切相关。奥拉西坦作为作用于中枢神经系统的促智剂,是一种合成的羟基氨基酸环状衍生物,具有乙酰胆碱激动作用,能促进大脑皮质和海马区乙酰胆碱的转运,促进脑磷脂合成,提高脑内 ATP 的形成和转化,使脑内蛋白质和核酸的合成增加<sup>[12]</sup>。本研究发现,观察组在治疗后 C 肽水平较对照组明显升高,MoCA 总分及注意力、执行功能及记忆功能等几项认知亚项评分均有明显提高,恢复至正常认知水平。提示尼莫地平联合奥拉西坦在改善 T2DM 患者合并 mVCI 病情方面,可能通过多机制协同发挥脑保护作用,从而全面提高 T2DM 患者的认知功能,临床疗效显著。

本研究表明,尼莫地平联合奥拉西坦短期治疗(6 个月)能显著改善 T2DM 合并 mVCI 患者的认知功能;并且,患者依从性好,不良反应发生率低,临床疗效确切、安全。本研究不足之处在于纳入病例较少,随访时间偏短,所采用的认识评估量表并不能完全反应早期认知损害的复杂性,因此长期疗效(10~12 个月)研究需进一步扩大样本数量,选用多个认知评估量表以提高对早期认知障碍筛查的灵敏度和疗效判定的可靠性。

#### 参考文献:

[1] 黄中莹,杨丕坚,吕以培,等. 2 型糖尿病患者认知功能障

碍及其相关因素的分析[J]. 重庆医学,2010,39(2):237-239.

- [2] Pantoni L, Del Ser T, Soglian AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Stroke*, 2005, 36(3): 619-624.
- [3] 李焰生. 解读有关尼莫地平治疗血管性认知功能损害的临床试验[J]. *中国卒中杂志*, 2007, 2(6): 549-550.
- [4] 陈敏, 罗欣, 张玉方, 等. 谷红注射液联合奥拉西坦治疗血管性认知障碍的疗效观察[J]. *重庆医学*, 2012, 41(22): 2265-2267.
- [5] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes——systematic overview of prospective observational studies[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(12): 2460-2469.
- [6] 高霞, 张红霞, 高聆, 等. 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍和血清 AGEs 水平的关系[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2009, 47(9): 11-13, 20.
- [7] Aboyans V, Lacroix P, Criqui MH. Large and small vessels atherosclerosis: similarities and differences[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2007, 50(2): 112-125.
- [8] Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ, et al. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study[J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1290-1293.
- [9] 李海员, 王延平, 黄绍宽, 等. 蒙特利尔认知评估量表在轻度认知功能障碍筛查中的应用[J]. *中华神经医学杂志*, 2009, 8(4): 376-379.
- [10] 陈蕊华, 蒋晓真, 赵晓晖, 等. 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍的危险因素分析[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(24): 2758-2761.
- [11] 穆胜军, 张佩兰. 尼莫地平对皮质下小血管病所致轻度血管性认知障碍的疗效观察[J]. *河北医药*, 2012, 34(3): 389-390.
- [12] Son J, Lee J, Lee M, et al. Rapid quantitative analysis of oxiracetam in human plasma by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2004, 36(1): 183-187.

(收稿日期:2014-05-10 修回日期:2014-07-11)