

· 论著 · 头颈部 ·

多奈哌齐联合尼莫地平对脑小血管病患者神经及认知功能的影响研究*

任 丽* 林健恒 梅益彰 吴锡骅 苏施雅 刘 婷

佛山复星禅诚医院(广东 佛山 528000)

【摘要】目的 探究多奈哌齐、尼莫地平联合方案对脑小血管病患者预后的影响。方法 选择2022年7月至2023年10月在我院接受诊治的73例脑小血管病患者作为研究对象。采用列表随机抽取的方式将患者分为观察组(n=39)和对照组(n=34)。对照组单独使用多奈哌齐，观察组增加使用尼莫地平，比较两组的预后情况。结果 观察组的治疗总有效率为94.87%较对照组的76.47%高($P<0.05$)。观察组治疗后的认知功能评分较对照组高，神经功能缺损评分较对照组低($P<0.05$)。观察组治疗后的血清C反应蛋白水平和同型半胱氨酸水平较对照组低($P<0.05$)。观察组治疗后的脑血流量、血流速度较对照组高($P<0.05$)。观察组治疗期间不良反应率为12.82%，对照组不良反应率11.76%组间比较差异不显著($P>0.05$)。结论 在脑小血管病的治疗中将多奈哌齐和尼莫地平联合使用，能够更好的改善患者的预后情况。

【关键词】脑小血管病；多奈哌齐；尼莫地平；神经功能；认知功能

【中图分类号】R541.9

【文献标识码】A

【基金项目】佛山市科学技术局(佛科通(2022)23号)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.7.014

Effects of Brain Donepezil Combined with Nimodipine on Neurological and Cognitive Function in Patients with Cerebral Small Vessel Disease*

REN Li*, LIN Jian-heng, MEI Yi-zhang, WU Xi-hua, SU Shi-ya, LIU Ting.

Foshan Fosun Chancheng Hospital, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of donepezil combined with nimodipine in the treatment of patients with small cerebral vascular diseases.

Methods 73 patients with cerebral small vessel disease who received diagnosis and treatment at our hospital between July 2022 and October 2023 were selected as study subjects. Using a random allocation method based on a list, the patients were divided into an observation group (n=39) and a control group (n=34). The control group received donepezil monotherapy, while the observation group received nimodipine in combination with donepezil. The prognostic outcomes were then compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.87%, which was significantly higher than that of the control group 76.47% ($P<0.05$). After treatment, the cognitive function score of the observation group was higher than that of the control group, and the neurological deficit score was lower than that of the control group ($P<0.05$). The levels of serum C-reactive protein and homocysteine in the observation group were lower than those in the control group after treatment ($P<0.05$). The cerebral blood flow and blood flow velocity in the observation group after treatment were higher than those in the control group ($P<0.05$). The adverse reaction rate in the observation group was 12.82%, while that in the control group was 11.76%. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of donepezil and nimodipine in the treatment of cerebral small vessel diseases can better improve the prognosis of patients.

Keywords: Cerebrovascular Disease; Donepezil; Nimodipine; Neurological Function; Cognitive Function

脑小血管病是指小脑动脉、小脑静脉或小脑毛细血管发生病理性改变；病变通常与高血压、糖尿病、高血脂等血管疾病相关^[1-2]。脑小血管病的症状通常较为缓慢地发展，常见症状包括头痛、头晕、记忆力减退、认知功能下降、步态不稳、轻度运动障碍等；在严重情况下，患者可能出现中风、短暂性脑缺血发作(TIA)或脑出血等急性症状。越来越多的研究认为脑小血管病是血管性痴呆的独立危险因素^[3]。减少认知功能障碍的发生率及延缓其进展是临床上干预脑小血管病的关键^[4]。药物治疗是脑小血管病的常用治疗方法；盐酸多奈哌齐为临床一线乙酰胆碱酶抑制剂，具有较强的特异性并对中枢神经形成保护作用及控制基底节神经突触中的乙酰胆碱浓度，达到改善认知的效果^[5]，在脑小血管病的治疗中对于延缓病情发展具有良好的效果，但单一用药的复发风险较高。在临床中多奈哌齐联

合尼莫地平已被证实可发挥药物协同作用^[6-7]。为探讨脑小血管病更理想的治疗方案，本研究将通过分组对比的形式剖析两种药物联合使用对患者预后的积极影响，报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年7月至2023年10月在我院接受诊治的73例脑小血管病患者作为研究对象。采用列表随机抽取的方式将患者分为观察组(n=39)和对照组(n=34)。研究经医院伦理委员会批准(编号：S2023-1011-1025)，患者及家属均对研究过程、目的及获益知情并签订同意书，患者一般资料见表1。

纳入标准：确诊为脑小血管病^[8]；病情可控且生命体征平稳；临床资料齐整。排除标准：药物禁忌者；合并颅内感染或恶性肿瘤患者；参与研究前30d内使用过其他可影响认知、神经

【第一作者】任 丽，女，主任医师，主要研究方向：脑血管疾病。E-mail:13929964733@163.com

【通讯作者】任 丽

功能类的药物；病情迅速恶化或由于其他原因须终止研究者。

1.2 方法 对照组选用盐酸多奈哌齐(陕西方舟制药, 国药准字: H20030583, 规格: 5mg)5mg/次, 指导患者每晚睡前口服; 观察组患者在应用盐酸多奈哌齐(方法与对照组一致)的基础上增加使用尼莫地平(亚宝药业集团有限公司生产, 国药准字: H14022821, 规格: 20mg)20mg/次, 3次/d, 两组患者均接受三个月用药,

1.3 评价标准 疗效评价标准: (1)显效, 症状体征消失, 认知功能评分较治疗前提升60%及以上; (2)有效, 症状体征改善, 认知功能评分提升30%~59%; (3)无效, 不满足以上两项标准之一。记录并比较两组的知及神经功能: 采用智力状态量表(MMSE)比较两组的认知功能(总分30), 评分越高提示认知水平越好; 采用神经功能障碍表(NIHSS)比较两组的神经功能(总分42), 评分与神经功能状况呈反比。采集空腹静脉血, 经离心处理后检测并比较两组治疗前、后的血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)和同型半胱氨酸(Hcy)水平。检测并比较两组治疗前、后的脑血流量及血流速度。比较两组治疗过程中头晕、腹

胀、腹泻等不良反应发生率。

1.4 统计学方法 SPSS 22.0软件作数据处理, ($\bar{x} \pm s$)作计量资料表达, 结果作t检验; 率(%)作计数资料表达, 结果作 χ^2 检验。P<0.05提示结果之间差异显著。

2 结 果

2.1 两组治疗有效率比较 观察组总有效率较对照组高(P<0.05), 见表2。

2.2 两组认知及神经功能缺损评分比较 观察组干预后的认知功能评分高于对照组, 神经功能缺损评分低于低于对照组(P<0.05), 见表3。

2.3 两组血清炎症因子水平比较 观察组治疗后的血清C反应蛋白水平和同型半胱氨酸水平较对照组低(P<0.05), 见表4。

2.4 两组脑血流指标比较 观察组治疗后的脑血流量、血流速度较对照组高(P<0.05), 见表5。

2.5 两组不良反应发生率比较 两组治疗过程中不良反应率差异不显著(P>0.05), 见表6。

表1 两组患者的一般资料

组别	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	合并症	
	男	女			高血压	糖尿病
观察组(n=39)	24	15	63.98±6.13	26.35±3.79	26	15
对照组(n=34)	20	14	64.35±5.86	25.89±4.55	21	10
χ^2/t	0.056		0.263	0.471	0.190	0.661
P	0.813		0.764	0.639	0.663	0.416

表2 治疗总有效率比较(n,%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组(n=39)	27(69.23)	10(25.64)	2(5.13)	37(94.87)
对照组(n=34)	14(41.18)	12(35.29)	8(23.53)	26(76.47)
χ^2				5.203
P				0.023

表3 两组认知及神经功能缺损评分比较(分)

组别	MMSE		NIHSS	
	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组(n=39)	11.58±3.11	20.59±2.69	30.39±4.56	14.15±2.29
对照组(n=34)	12.03±3.57	18.11±3.17	31.17±5.44	16.09±3.19
t	0.576	3.616	0.666	3.012
P	0.567	0.001	0.507	0.004

表4 血清炎症因子水平比较

组别	hs-CRP(mg/L)		Hcy(μmol/L)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组(n=39)	4.35±1.35	1.98±0.49	16.85±3.19	9.19±0.79
对照组(n=34)	4.40±1.41	2.57±0.62	16.98±3.43	12.10±1.03
t	0.155	4.537	0.168	13.637
P	0.878	<0.001	0.867	<0.001

表5 两组脑血流指标比较

组别	脑血流量(mg/L)		脑血流速度(μmol/L)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组(n=39)	1.53±0.34	3.18±0.50	16.13±2.06	22.98±2.08
对照组(n=34)	1.49±0.42	2.79±0.57	16.34±2.29	21.45±2.39
t	0.449	3.115	0.412	2.925
P	0.655	0.003	0.681	0.005

表6 两组不良反应发生率比较(n,%)

组别	头晕	腹胀腹泻	睡眠障碍	食欲下降	发生率
观察组(n=39)	2	1	1	1	5(12.82)
对照组(n=34)	3	0	0	1	4(11.76)
χ^2					0.019
P					0.891

3 讨 论

脑小血管在脑组织中的占比极高, 在提供氧气和营养物质、清除代谢废物、调节脑血流和维持血脑屏障中发挥着不可替代的作用。因此, 脑小血管病理性变化往往也会伴随着不同程度的神经和认知功能障碍, 严重影响患者的生存质量, 须早期干预治疗。盐酸多奈哌齐是乙酰胆碱酶抑制剂在各种神经疾

病的治疗中被广泛应用,现代药理研究显示该药物的机制主要有以下几点:(1)增加多巴胺和去甲肾上腺素的释放,多奈哌齐可以通过增加多巴胺和去甲肾上腺素的释放来增强中枢神经系统的兴奋性,提高大脑的兴奋水平^[9]。(2)抑制多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取,多奈哌齐还可以抑制多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取,延长其在突触间隙的停留时间,增强其对神经元的作用,进一步增强中枢神经系统的兴奋性^[10]。(3)提高突触传递,多奈哌齐可以增加突触前神经元释放神经递质的频率和量,从而增强神经元之间的信号传递,改善神经系统功能^[11]。从临床来看,该药物在脑小血管病的治疗中可通过调节去甲肾上腺素和多巴胺的释放,提升中枢神经系统的兴奋性,进而改善患者的认知功能;其次,其改善神经递质释放和突触传递的机制,能够促进患者受损神经元的修复,减轻神经系统的损伤。

尼莫地平是一种钙通道阻滞剂,其主要作用是通过抑制细胞膜上的钙通道,阻止钙离子进入细胞内,从而减少血管平滑肌细胞内钙离子浓度^[12]。在脑小血管病的治疗中的作用主要包括:(1)控制血压水平,尼莫地平通过扩张周围血管,降低外周血管阻力,使血管扩张,从而降低血压^[13-14]。(2)改善脑血流,尼莫地平的血管扩张作用可以改善脑血流,增加脑部血液供应,有助于缓解脑小血管病患者的脑部缺血和缺氧症状,提高脑部神经功能^[15-16]。(3)防止血栓形成:尼莫地平通过改善脑部血液循环,减少血液凝块在脑血管中形成的可能性^[17],有助于预防脑小血管病患者发生血栓性事件,如脑梗死或短暂性脑缺血发作。此外,尼莫地平本身扩张血管的作用在缓解患者头晕头痛等临床症状方面也有积极的作用。张守瑞^[18]等在一项关于多奈哌齐和尼莫地平联合治疗脑小血管病的研究中发现,相对于多奈哌齐单独用药组患者,联合用药组患者的短期疗效更好;本研究中,观察组治疗后的认知、神经功能以及炎症因子水平、脑血流指标均优于对照组,提示两种药物在脑小血管病的治疗中也能发挥协同作用。此外,两组用药过程中不良反应发生率差异不显著;经分析,首先,两种药物均被广泛应用,药物使用和搭配比较成熟;其次,多奈哌齐主要作用于患者的神经系统,尼莫地平主要作用于患者的心血管系统,两种药物的机制不同出现不良反应的风险相对较小^[19]。

综上所述,在脑小血管病的治疗中将多奈哌齐与尼莫地平联合使用,可有效改善患者的认知和神经功能障碍。

参考文献

[1] 钟婧捷,余振球.原发性高血压并脑小血管病患者的肾功能标志物及其他临床特点分析[J].医学信息,2023,36(19):118-121.

- [2] 汪鑫斌,楼存斌,董浩,等.出血性卒中后首次确诊高血压患者的脑小血管病影像特征分析[J].浙江临床医学,2023,25(1):119-121.
- [3] 曹月洲,陈伟贤,王峰,等.脑小血管病 MRI 表现与认知障碍的相关性研究[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(1):14-16.
- [4] 李玲,周华东,王延江.脑小血管病MRI表现对痴呆的预测作用[J].中国CT和MRI杂志,2015,13(8):1-4.
- [5] 杨璐,杨露,陶干,等.艾地苯醌联合盐酸多奈哌齐治疗老年脑梗死后认知功能障碍的临床疗效及对脑神经代谢物和炎症因子的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(17):4194-4197.
- [6] 周子树,孙星亮.阿尔茨海默症患者经尼莫地平联合盐酸多奈哌齐治疗后认知功能及氧化应激、炎症因子水平分析[J].四川生理科学杂志,2022,44(4):725-727.
- [7] 周玉,李天民,樊灿,等.盐酸多奈哌齐与尼莫地平对老年脑梗死后血管性痴呆患者血清脂蛋白相关磷脂酶A2、脑源性神经营养因子和血管紧张素1-7水平的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(5):119-122.
- [8] 贾建平.《中国痴呆与认知障碍诊疗指南》—血管性认知障碍[C].第九届全国神经心理学与行为神经病学学术研讨会.2011:1-6.
- [9] 苗思露,史钰芳,刘振,等.多奈哌齐联合喹硫平对老年阿尔茨海默病患者脑血管储备功能及血清多巴胺、5-羟色胺水平的影响[J].中外医学研究,2021,19(22):40-42.
- [10] 陈晓静,程曼,张雪芳,等.吡贝地尔缓释片联合盐酸多奈哌齐治疗对帕金森病患者认知功能及血清sLAG3、RANTES水平的影响[J].海南医学,2023,34(18):2590-2594.
- [11] 巩卓彦,吴艺琼,黄帅阳,等.基于突触和突触蛋白探讨复方金思维对拟散发性阿尔茨海默病小鼠早期突触传递和功能的影响[J].环球中医药,2021,14(1):19-25.
- [12] 路玉洁,南飞宁,高翠贤,等.尼莫地平辅助治疗2型糖尿病周围神经病变的疗效及对患者血清神经标志物及FGF21的影响[J].海南医学,2023,34(3):322-326.
- [13] 倪菁,黄伟,陈子激,等.尼莫地平联合阿卡波糖治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对炎症因子的影响[J].西部医学,2021,33(1):101-106.
- [14] 裴兵兵,王涛,杨旋.尼莫地平对面肌痉挛患者微血管减压术后周围性面瘫及听力障碍的影响[J].黑龙江医学,2023,47(13):1591-1593.
- [15] 邵菊红.尼莫地平联合多奈哌齐改善血管性痴呆患者症状的作用及安全评价[J].医学理论与实践,2023,36(6):949-951.
- [16] 吴钟江,梁斌,黄达,等.观察丁苯酞软胶囊联合尼莫地平治疗老年急性缺血性脑卒中后轻度血管性认知功能障碍的临床价值[J].中华保健医学杂志,2023,25(1):100-101,104.
- [17] 刘远来,彭爱萍,孙昇春,等.尼莫地平联合替罗非班在脑血管介入术中急性血栓形成的应用[J].分子影像学杂志,2020,43(2):345-348.
- [18] 张守瑞,胡建荣.尼莫地平与盐酸多奈哌齐联合治疗对脑小血管病性认知障碍患者近期预后的影响[J].临床医学工程,2023,30(12):1713-1714.
- [19] 李斯博,苏红,陈恒利,等.多奈哌齐联合尼莫地平治疗血管性痴呆疗效与安全性的Meta分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(2):239-247.

(收稿日期:2024-04-04)

(校对编辑:韩敏求 翁佳鸿)