

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.030

胞磷胆碱联合奥拉西坦对老年高血压脑出血后认知功能障碍患者 认知功能、神经递质水平及炎症应激反应的影响*

周雪东 谈锦科 安 玮 邱晓红 桑冬平[△]

(南京中医药大学常熟附属医院神经外科 江苏 常熟 215500)

摘要 目的:探讨老年高血压脑出血(HICH)后认知功能障碍患者采用胞磷胆碱联合奥拉西坦治疗后,其神经递质、认知功能及炎症应激反应等变化情况。**方法:**采用随机数字表法将92例老年HICH后认知功能障碍患者分为对照组(奥拉西坦治疗,46例)和观察组(胞磷胆碱联合奥拉西坦治疗,46例)。观察两组治疗后的临床总有效率、认知功能、神经递质水平、炎症应激反应指标的变化情况。**结果:**观察组的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。与对照组比较,观察组治疗2周后蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易智力状态检查量表(MMSE)评分和血清甘氨酸(Gly)、 γ -氨基丁酸(GABA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平升高,谷氨酸(Glu)、天冬氨酸(Asp)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、高迁移率簇蛋白B1(HMGB1)、丙二醛(MDA)水平下降($P<0.05$)。**结论:**胞磷胆碱联合奥拉西坦治疗老年HICH后认知功能障碍患者,可有效改善患者的认知功能,可能与调节神经递质水平、减轻炎症应激反应有关。

关键词:胞磷胆碱;奥拉西坦;老年;高血压脑出血;认知功能障碍;认知功能;神经递质;炎症应激

中图分类号:R743.34 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3916-03

Effect of Citicoline Combined with Oxiracetam on Cognitive Function, Neurotransmitter Level and Inflammatory Stress Response in Elderly Patients with Cognitive Dysfunction after Hypertensive Cerebral Hemorrhage*

ZHOU Xue-dong, TAN Jin-ke, AN Wei, QIU Xiao-hong, SANG Dong-ping[△]

(Department of Neurosurgery, Changshu Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Changshu, Jiangsu, 215500, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of neurotransmitters, cognitive function and inflammatory stress response in elderly patients with cognitive dysfunction after hypertensive cerebral hemorrhage (HICH) treated with citicoline combined with oxiracetam. **Methods:** According to the random number table method, 92 elderly patients with cognitive dysfunction after HICH were divided into control group (oxiracetam treatment, 46 cases) and observation group (citicoline combined with oxiracetam treatment, 46 cases). The total clinical effective rate, cognitive function, neurotransmitter level, inflammatory stress response index were observed between two groups after treatment. **Results:** The total clinical effective rate in observation group was higher than control group ($P<0.05$). Compared with control group, the scores of montreal cognitive assessment (MoCA), mini-mental state examination (MMSE) and the levels of serum glycine (Gly), γ -aminobutyric acid (GABA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) were increased, and the levels of glutamic acid (Glu), aspartic acid (Asp), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), high mobility group protein B1 (HMGB1) and malondialdehyde (MDA) were decreased in observation group 2 weeks after treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** Citicoline combined with oxiracetam in the treatment of elderly patients with cognitive dysfunction after HICH, can effectively improve the cognitive function of patients, which may be related to regulating neurotransmitter levels and reducing inflammatory stress response.

Key words: Citicoline; Oxiracetam; Elderly; Hypertensive cerebral hemorrhage; Cognitive dysfunction; Cognitive function; Neurotransmitters; Inflammatory stress

Chinese Library Classification(CLC): R743.34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3916-03

前言

高血压脑出血(HICH)是由于高血压导致脑小动脉管壁

发生变性、缺血等病理性变化,其中HICH后认知功能障碍是该病常见的并发症之一,尤其针对老年患者,常合并多种基础性疾病,导致其住院率及致残率较高^[1]。奥拉西坦是一种具有改

* 基金项目:江苏省卫计委科研项目(P201620);常熟市科技发展计划项目(CS201918)

作者简介:周雪东(1980-),男,本科,副主任医师,研究方向:高血压脑出血的诊疗,E-mail: 15995978127@163.com

[△] 通讯作者:桑冬平(1980-),男,硕士,副主任医师,研究方向:高血压脑出血的诊疗,E-mail: 15851506160@139.com

(收稿日期:2024-05-05 接受日期:2024-06-01)

善老年痴呆症、营养脑部神经作用的药物,治疗老年 HICH 后认知功能障碍患者也有较好的疗效,但由于老年患者本身合并多种基础性疾病,长期单一用药易加大患者肝肾功能损伤等风险,且单一用药疗效一般^[2]。胞磷胆碱能够促进大脑物质代谢,改善脑功能,可通过改善微循环起到改善老年 HICH 后认知功能障碍患者大脑供血的作用^[3]。本研究探讨老年 HICH 后认知功能障碍患者采用胞磷胆碱联合奥拉西坦治疗后,其神经递质、认知功能及炎症应激反应等变化情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机数字表法将我院 2021 年 6 月至 2023 年 5 月间收治的 92 例老年 HICH 后认知功能障碍患者分为对照组(奥拉西坦治疗,46 例)和观察组(胞磷胆碱联合奥拉西坦治疗,46 例)。本研究经我院伦理委员会批准。其中对照组年龄 61~78 岁,平均(69.59±6.51)岁;男 26 例,女 20 例;出血部位:基底节、丘脑、脑叶出血例数分别为 7 例,16 例,23 例;观察组年龄 60~77 岁,平均(68.18±6.97)岁;男 28 例,女 18 例;出血部位:基底节、丘脑、脑叶出血例数分别为 6 例,14 例,26 例。两组一般资料比较未见差异($P>0.05$)。

纳入标准:(1)符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[4]中 HICH 诊断标准,简易智力状态检查量表(MMSE) <27 分;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)已签署同意书。排除标准:(1)其他原因(如动脉瘤及动脉畸形等)引起的出血;(2)其他原因引起的认知功能障碍;(3)伴有脑部恶性肿瘤;(4)对本研究药物过敏或存在用药禁忌证。

1.2 方法

所有患者入院后均给予吸氧、稳定生命体征、维持水电解质平衡、降低颅内压、止血、脑部营养等对症支持处理。在上述基础上,对照组接受奥拉西坦注射液(国药准字 H20060070,规格:5 mL:1 g)治疗,静脉滴注,每次 4.0 g,每日一次。观察组在对照组的基础上接受胞磷胆碱注射液(国药准字 H22026207,

规格:2 mL:0.1 g)治疗,一日 0.25-0.5 g。两组均治疗 2 周。

1.3 疗效判定依据^[4]

无效:疗效指数低于 17%,临床症状无改善,MMSE 评分增加低于 4 分。有效:疗效指数介于 18%至 45%之间,临床症状有所改善,MMSE 评分增加 4~6 分。显效:临床症状特征改善明显,MMSE 评分增加大于 6 分,疗效指数介于 46%至 90%之间。总有效率=有效率+显效率。

1.4 观察指标

(1)治疗前、治疗 2 周后采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[5]评分、MMSE^[6]评分评估患者的认知功能。MoCA、MMSE 总分均为 30 分,其中 MoCA ≥ 26 分正常,MMSE ≥ 27 分正常,分数越高,认知功能越好。(2)治疗前、治疗 2 周后留取两组空腹静脉血 5 mL,离心处理后保存待测。神经递质指标:采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测谷氨酸(Glu)、甘氨酸(Gly)、 γ -氨基丁酸(GABA)水平,比色法检测天冬氨酸(Asp)水平。炎症反应指标:采用 ELISA 法检测白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高迁移率簇蛋白 B1(HMGB1)。应激反应指标:采用比色法检测丙二醛(MDA)水平;采用 ELISA 法检测谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平;采用黄嘌呤氧化还原法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平。

1.5 统计学方法

数据采用 SPSS28.0 分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床总有效率对比

观察组的临床总有效率为 93.48%,显著高于对照组的 78.26%($P<0.05$)。

2.2 认知功能评分对比

治疗 2 周后,观察组 MMSE、MoCA 评分较对照组更高($P<0.05$),见表 1。

表 1 认知功能评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of cognitive function scores(scores, $\bar{x}\pm s$)

Groups	Time point	MMSE	MoCA
Control group (n=46)	Before treatment	18.54±1.64	20.07±1.35
	2 weeks after treatment	23.49±1.93 ^a	23.13±1.67 ^a
Observation group(n=46)	Before treatment	18.72±1.89	20.35±1.36
	2 weeks after treatment	26.93±1.84 ^{ab}	25.41±1.72 ^{ab}

Note: Compared with different time points in the same group, ^a $P<0.05$. Compared with control group 2 weeks after treatment, ^b $P<0.05$.

2.3 神经递质水平对比

治疗 2 周后,观察组 Glu、Asp 较对照组更低,Gly、GABA 较对照组更高($P<0.05$),见表 2。

2.4 炎症反应及应激反应指标对比

治疗 2 周后,观察组 TNF- α 、IL-6、HMGB1、MDA 较对照组更低;SOD、GSH-Px 较对照组更高($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

现临床多数研究认为老年 HICH 后认知功能障碍与脑组织局部缺血、缺氧,引起炎症应激反应和神经递质水平分泌异常有关^[7]。奥拉西坦可有效提高记忆与思维能力,但单一治疗老年 HICH 后认知功能障碍的效果有限^[8]。胞磷胆碱能够保护脑细胞,增加脑部血流量,抑制坏死病灶的进一步发展,也成为了治疗老年 HICH 后认知功能障碍的常用药物^[9]。

本次研究发现,胞磷胆碱联合奥拉西坦治疗老年 HICH 后

表 2 神经递质水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of neurotransmitter levels($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time point	Glu(mmol/L)	Asp(mmol/L)	Gly(mmol/L)	GABA(mmol/L)
Control group (n=46)	Before treatment	23.05±2.34	3.24±0.33	1.89±0.42	4.62±0.59
	2 weeks after treatment	19.21±2.28 ^a	2.68±0.46 ^a	2.78±0.53 ^a	6.24±0.74 ^a
Observation group (n=46)	Before treatment	22.98±2.21	3.19±0.49	1.87±0.39	4.58±0.68
	2 weeks after treatment	15.73±1.74 ^{ab}	2.17±0.51 ^{ab}	3.63±0.52 ^{ab}	8.93±1.27 ^{ab}

Note: Consistent with Table 1.

表 3 炎症反应及应激反应指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory response and stress response index($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time point	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	HMGB1(ng/mL)	MDA(μ mol/L)	SOD(U/L)	GSH-Px(U/L)
Control group (n=46)	Before treatment	192.49±26.27	94.52±6.21	11.39±2.47	7.28±0.87	63.42±5.33	63.56±7.39
	2 weeks after treatment	149.53±30.32 ^a	82.83±5.17 ^a	8.06±1.98 ^a	5.72±0.78 ^a	75.16±6.41 ^a	82.61±9.35 ^a
Observation group(n=46)	Before treatment	191.64±32.11	94.33±5.67	11.71±3.04	7.36±0.92	62.88±6.27	63.64±8.29
	2 weeks after treatment	115.03±21.58 ^{ab}	70.72±8.05 ^{ab}	6.23±1.96 ^{ab}	3.39±0.65 ^{ab}	86.94±10.39 ^{ab}	91.87±10.18 ^{ab}

Note: Consistent with Table 1.

认知功能障碍患者,可有效改善认知功能和神经递质水平,并提高疗效。奥拉西坦可产生拟胆碱作用,增加大脑中核酸及蛋白质合成,改善记忆障碍,联合胞磷胆碱能够促进乙酰胆碱的合成与释放,影响胆碱能神经的兴奋性,进而改善认知功能^[10]。奥拉西坦作用于大脑皮层、纹状体、海马等,可促进脑内代谢,加快受损神经细胞恢复,有助于神经递质水平恢复正常^[11]。胞磷胆碱通过参与人体内卵磷脂的合成,阻止缺血脑组织的游离脂肪酸释放和聚积,降低脑血管阻力,进而促进大脑神经修复^[12]。两者联合应用可以发挥协同作用,改善患者的脑组织循环功能,调节神经递质水平。老年 HICH 后认知功能障碍患者脑部出血的时候,由于颅内水肿导致颅内压升高并压迫到周围神经组织,进而影响脑部供血功能,颅内水肿加重,自由基增多,加重机体炎症应激反应,刺激 TNF- α 、IL-6、HMGB1 等炎症应激因子大量分泌;同时炎症应激反应又加重颅内水肿,脑损伤加重,加重认知功能障碍^[13]。本次研究发现,联合治疗可有效减轻患者的炎症应激反应。这是由于奥拉西坦作用于大脑后可增加脑神经元能量以及提高大脑对氧与能量的利用率,减轻脑组织缺血缺氧程度和颅内水肿程度,改善大脑代谢,进而减轻炎症应激反应^[14]。同时胞磷胆碱通过增加脑血流灌注量,改善微循环,抑制脑缺血后过氧化物和氧自由基的产生,进一步控制炎症应激反应^[15]。

综上所述,胞磷胆碱联合奥拉西坦治疗老年 HICH 后认知功能障碍患者,可有效改善患者的认知功能,调节神经递质水平及炎症应激反应。

参考文献(References)

[1] 黄煌,陈兵. 关于高血压脑出血治疗预后的综述 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(9): 1154-1157.
 [2] 刘影,孙英,郝春霞,等. 硝苯地平联合甘露醇治疗对高血压脑出血

患者神经功能、血流动力学及预后评分的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(5): 32-35.

[3] Secades JJ, Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update[J]. Rev Neurol, 2022, 75(s05): S1-S89.
 [4] 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 60-61.
 [5] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
 [6] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
 [7] 刘兴宇, 张晓飞, 田宝刚, 等. 老年高血压脑出血患者皮质脊髓束损坏程度对认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7): 1557-1560.
 [8] 陈健, 刘智洋. 奥拉西坦治疗高血压脑出血的疗效及对认知功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(34): 55-57.
 [9] Jasielski P, Piędel F, Piwek M, et al. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3113.
 [10] 伍绍强, 犹雪萍, 陈莉. 阿托伐他汀联合胞磷胆碱对脑小血管病合并轻度认知功能障碍患者血脂水平的影响[J]. 中国药业, 2021, 30(5): 48-51.
 [11] Wang D, Wei Y, Tian J, et al. Oxiracetam Mediates Neuroprotection Through the Regulation of Microglia Under Hypoxia-Ischemia Neonatal Brain Injury in Mice[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(8): 3918-3937.
 [12] Agarwal A, Vishnu VY, Sharma J, et al. Citicoline in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial [J]. PLoS One, 2022, 17(5): e0269224.

3 讨论

心血管疾病影响生命安全,PCI 治疗可改善症状,但支架内血栓和术后不良事件影响预后^[7]。年龄、脂蛋白胆固醇含量、斑块性质作为影响心血管疾病患者预后与 MACE 发生的一项重要因素,其与出血事件等发生率呈正相关^[8]。通过确定不同年龄层次心血管疾病患者脂蛋白胆固醇含量、斑块类型,分期其存在的关系,对早期患者临床治疗及预后预测具有重要指导作用。

本研究结果表明,不同年龄患者病程、BMI、合并高血压、糖尿病、斑块类型、Gensini 评分对比差异显著,可能是超重与肥胖的发生与不良生活习惯及工作压力有关,从而导致患者心血管疾病发生率增加^[9]。不同年龄心血管疾病患者的性别具有一定差异,低龄人群多以男性为主,并认为雌激素可能对胆固醇排泄与降解具有一定促进作用^[10],与本研究结果具有一定差异。这可能是由于,本研究数据样本量过少,需增加样本量持续深入分析。高龄心血管患者合并高血压、糖尿病等基础疾病人数与低龄患者相比明显增多^[11],与本研究结果相符。本研究还发现,不同年龄心血管疾病患者冠脉狭窄程度与斑块情况具有一定差异,分析原因为,老年患者因基础疾病影响,TG 水平高,凝血异常,血管内皮黏附力增,脂质沉积多,易致动脉硬化和非钙化斑块,斑块不稳定性高^[12]。三组患者高龄组 LDL-C 水平高于其他两组,血红蛋白水平低于其他两组,这可能是由于,老年患者随着年龄增长,身体机能逐渐减退,免疫功能降低,容易出现代谢紊乱情况。另外,本研究还发现不同年龄群体 LDL-C 水平具有显著差异。分析原因为,LDL-C 是心血管疾病危险因素,促进巨噬细胞活化加剧粥样硬化,年龄增长加剧此过程,增加疾病风险^[13]。本研究结果显示,不稳定斑块组患者 LDL-C、HDL-C、TC、TG 表达水平明显高于稳定斑块组,进一步分析发现,LDL-C 升高可预测心血管患者不稳定斑块。降低血清 LDL-C 能减少动脉粥样硬化,虽不能完全阻止心血管病,但能提升斑块稳定性,降低不良事件风险^[14]。

综上所述,不同年龄心血管疾病患者 LDL-C 具有明显差异,高龄患者 LDL-C 水平较高,且高龄患者斑块多为不稳定斑块。不同斑块性质患者 LDL-C、HDL-C、TC、TG 均具有显著差异,但仅有 LDL-C 对于斑块性质判定具有独立预测价值。

参考文献(References)

[1] Dybvik JS, Svendsen M, Aune D. Vegetarian and vegan diets and the risk of cardiovascular disease, ischemic heart disease and stroke: a

systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Eur J Nutr, 2023, 62(1): 51-69.

- [2] Krittanawong C, Isath A, Kaplin S, et al. Cardiovascular disease in space: A systematic review [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2023, 81(2): 33-41.
- [3] Liu XX, Ma XL, Huang WZ, et al. Green space and cardiovascular disease: A systematic review with meta-analysis [J]. Environ Pollut, 2022, 301(5): 118990.
- [4] 刘燕,王琳,李辉.血浆 LDL-C,Hcy,HbA1c 水平与缺血性卒中颅内动脉粥样硬化性狭窄危险因素分析[J].兵团医学, 2022(3): 1-2.
- [5] 张奇,沈卫峰.非 ST 段抬高型急性冠脉综合征治疗策略流程--2014AHA/ACC 指南解读 [J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(2): 65-67.
- [6] Kay VR, Wedel N, Smith GN. Family History of Hypertension, Cardiovascular Disease, or Diabetes and Risk of Developing Preeclampsia: A Systematic Review[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2021, 43(2): 227-236.e19.
- [7] Yu Q, Xu Y, Yu E, et al. Risk of cardiovascular disease in breast cancer patients receiving aromatase inhibitors vs. tamoxifen: A systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(5): 575-587.
- [8] Koh TJW, Tan HJH, Ravi PRJ, et al. Association Between Breast Arterial Calcifications and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Can J Cardiol, 2023, 39(12): 1941-1950.
- [9] Naghshi S, Sadeghi O, Willett WC, et al. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. BMJ, 2020, 370(10): m2412.
- [10] Arques S. Serum albumin and cardiovascular disease: State-of-the-art review[J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2020, 69(4): 192-200.
- [11] Ras J, Kengne AP, Smith DL, et al. Association between Cardiovascular Disease Risk Factors and Cardiorespiratory Fitness in Firefighters: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(4): 2816.
- [12] Wen W, Li H, Wang C, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular disease: A meta-analysis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(2): 934225.
- [13] 王国春,张黎军,任耀鑫,等.血清巨噬细胞游走抑制因子水平与颅内动脉粥样硬化的相关性分析[J].心脑血管病防治, 2022, (1): 022.
- [14] Lo CCW, Lo ACQ, Leow SH, et al. Future Cardiovascular Disease Risk for Women With Gestational Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(13): e013991.

(上接第 3918 页)

[13] 买买江·阿不力孜,依马木·依达依吐拉,向兴刚,等.微创穿刺引流联合开颅血肿清除术对高血压脑出血合并脑疝患者神经功能、炎症反应及脑部血流的影响[J].现代生物医学进展, 2021, 21(15): 2906-2910.

[14] 辛家厚,杨玲玲,汪青松,等.奥拉西坦+尼莫地平治疗脑梗死后血管性痴呆有效性及对氧化应激反应、血液流变学的影响[J].中国老年学杂志, 2022, 42(24): 5938-5941.

[15] 梁金玲,贾延勃.血塞通注射液联合胞磷胆碱治疗急性脑梗死恢复期患者的效果分析[J].医药论坛杂志, 2022, 43(17): 90-93.