

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.11.011

# 复方活脑舒胶囊联合胞磷胆碱钠治疗 CSVD 相关 VCIND 的疗效及对炎症状态和血清 3-NT、A $\beta$ 1-42、FGF-23 水平的影响\*

张凤萍,孟瑞丽<sup>△</sup>,李秀玲,肖燎原

联勤保障部队第九四〇医院综合内科,甘肃兰州 730000

**摘要:**目的 探讨复方活脑舒胶囊联合胞磷胆碱钠治疗老年脑小血管病(CSVD)相关非痴呆型认知功能障碍(VCIND)的临床疗效,以及对炎症状态和血清 3-硝基酪氨酸(3-NT)、 $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42(A $\beta$ 1-42)、成纤维细胞生长因子 23(FGF-23)水平的影响。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 186 例老年 CSVD 相关 VCIND 患者,按照随机数字表法分为观察组(93 例)与对照组(93 例)。对照组给予胞磷胆碱钠片治疗,观察组在对照组基础上联合复方活脑舒胶囊治疗,疗程均为 6 个月。观察 2 组临床疗效及药物不良反应。比较治疗前后 2 组相关量表评分、炎症指标和血清 3-NT、A $\beta$ 1-42、FGF-23 水平。**结果** 观察组总有效率为 87.10% (81/93),明显高于对照组[75.27% (70/93)],差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,2 组简易智能精神状态检查(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分均明显增加( $P < 0.05$ ),日常生活能力量表(ADL)评分均明显降低( $P < 0.05$ ),观察组治疗后 MMSE 评分、MoCA 评分均高于对照组( $P < 0.05$ ),ADL 评分明显低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,2 组全血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平均明显降低( $P < 0.05$ );观察组治疗后 NLR 和血清 HMGB1、ICAM-1、Lp-PLA2 水平均低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,2 组血清 3-NT、A $\beta$ 1-42、FGF-23 水平均明显降低( $P < 0.05$ ),观察组治疗后血清 3-NT、A $\beta$ 1-42、FGF-23 水平均低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组与对照组不良反应发生率分别为 7.53% (7/93)、5.38% (5/93),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 老年 CSVD 相关 VCIND 应用复方活脑舒胶囊与胞磷胆碱钠联合治疗的疗效及安全性均较好,患者认知功能和日常生活能力明显改善,其作用可能与进一步抑制机体炎症状态和下调血清 3-NT、A $\beta$ 1-42、FGF-23 水平有关。**关键词:**胞磷胆碱钠; 复方活脑舒胶囊; 脑小血管病; 认知功能障碍; 非痴呆型认知功能障碍  
中图分类号:R743;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)11-1497-06

## Efficacy of compound Huonaoshu capsules combined with citicoline sodium in the treatment of VCIND associated with CSVD and its effects on inflammatory status and serum levels of 3-NT, A $\beta$ 1-42 and FGF-23\*

ZHANG Fengping, MENG Ruili<sup>△</sup>, LI Xiuling, XIAO Liaoyuan

Department of General Internal Medicine, No. 940 Hospital of Joint Logistics Support Force, Lanzhou, Gansu 730000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Huonaoshu capsule combined with citicoline sodium in treating of vascular cognitive impairment no dementia (VCIND) associated with cerebral small vessel disease (CSVD) in elderly patients, as well as its effects on inflammatory status and serum levels of 3-nitrotyrosine (3-NT),  $\beta$ -amyloid protein 1-42 (A $\beta$ 1-42) and fibroblast growth factor 23 (FGF-23). **Methods** A total of 186 elderly patients with CSVD-related VCIND admitted to the hospital from January 2020 to January 2022 were selected and randomly divided into the observation group (93 cases) and control group (93 cases) using a random number table method. The control group received citicoline sodium tablets, while the observation group was treated with Huannaoshu capsule in addition to citicoline sodium tablets. Both groups were treated for 6 months. Clinical efficacy and adverse drug reactions were assessed. Scale scores, inflammatory markers, as well as serum levels of 3-NT, A $\beta$ 1-42 and FGF-23 were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate was 87.10% (81/93) in the observation group, which was significantly higher than 75.27% (70/93) in the control group ( $P < 0.05$ ). Mini-Mental State Examination

\* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(20JR5RA596)。

作者简介:张凤萍,女,主管护师,主要从事综合内科疾病相关研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 2855231851@qq.com。

(MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores significantly increased in both groups after treatment ( $P < 0.05$ ), while the Activities of Daily Living (ADL) score significantly decreased ( $P < 0.05$ ). MMSE and MoCA scores in the observation group were significantly higher than those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ), whereas the ADL score decreased significantly ( $P < 0.05$ ). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), serum high mobility group box 1 (HMGB1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels significantly decreased in both groups after treatment ( $P < 0.05$ ). Post-treatment levels of NLR, HMGB1, ICAM-1 and Lp-PLA2 in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Serum levels of 3-NT, A $\beta$ 1-42 and FGF-23 also decreased significantly in both groups after treatment ( $P < 0.05$ ). Post-treatment levels of 3-NT, A $\beta$ 1-42 and FGF-23 in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse drug reactions were 7.53% (7/93) in the observation group and 5.38% (5/93) in the control group, with no statistically significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The combination therapy of compound Huanaoshu capsules and citicoline sodium shows good efficacy and safety in elderly patients with CSVD-related VCIND. The treatment significantly improves cognitive function and activities of daily living, possibly by further inhibiting systemic inflammation and reducing serum levels of 3-NT, A $\beta$ 1-42 and FGF-23.

**Key words:** citicoline sodium; compound Huanaoshu capsules; cerebral small vessel disease; cognitive impairment; vascular cognitive impairment no dementia

脑小血管病(CSVD)是脑血管疾病的主要类型,占缺血性脑卒中的 20%~25%,是微小动脉、毛细血管等脑内小血管病变继发的、以认知功能下降、步态异常、情绪障碍等为主要表现的临床综合征。该病是引起老年人功能丧失及非痴呆型认知功能障碍(VCIND)的主要原因之一<sup>[1]</sup>。资料显示,80 岁以上人群中 CSVD 患病率约为 100%<sup>[2]</sup>。老年 CSVD 相关 VCIND 以执行功能受损为主,记忆功能相对保留,是正常认知与痴呆间的过渡阶段,于此阶段进行早期干预是血管性痴呆防治的关键节点<sup>[3]</sup>。目前该病的临床治疗手段较为有限,大多参考阿尔茨海默病等其他类型痴呆,缺乏针对性。因此,在研究老年 CSVD 相关 VCIND 治疗的过程中,探索新途径和新方法具有重要意义。胞磷胆碱钠为脑代谢改善药物(促智药),具有改善大脑循环及物质代谢的作用,在血管性认知功能障碍的治疗中应用广泛<sup>[4]</sup>。复方活脑舒胶囊属于中药制剂,有养血补气、健脑益智之功效,适用于气血亏虚引起的认知功能障碍及老年性痴呆<sup>[5]</sup>。但目前关于二者联合用于治疗老年 CSVD 相关 VCIND 的报道鲜见。因此,本研究对复方活脑舒胶囊联合胞磷胆碱钠治疗老年 CSVD 相关 VCIND 的临床效果,以及患者炎症状态和血清相关生物标志物水平的变化情况进行了分析,以期为该病临床治疗提供新思路及科学依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月本院收治的 186 例老年 CSVD 相关 VCIND 患者作为研究对象。其中男 102 例,女 84 例;年龄 60~84 岁,平

均(72.87±7.33)岁;受教育年限 0~19 年,平均(8.76±2.65)年;合并症:血脂异常 47 例,2 型糖尿病 40 例,高血压 68 例,冠心病 59 例。按照随机数字表法分为观察组、对照组,各 93 例。观察组中男 53 例,女 40 例;年龄 63~84 岁,平均(73.71±7.05)岁;受教育年限 0~17 年,平均(8.52±2.48)年;合并症:血脂异常 25 例,2 型糖尿病 21 例,高血压 33 例,冠心病 31 例。对照组中男 49 例,女 44 例;年龄 60~83 岁,平均(72.05±7.19)岁;受教育年限 0~19 年,平均(8.94±2.77)年;合并症:血脂异常 22 例,2 型糖尿病 19 例,高血压 35 例,冠心病 28 例。2 组以上基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(2020KYLL102),所有患者家属均签署知情同意书。

CSVD 相关 VCIND 的诊断参照文献[6]中制订的标准:(1)证实存在 CSVD,影像学检查显示,脑白质和深部灰质有多处腔隙性梗死,血管周围间隙扩大,缺血性白质改变,皮质微梗死和微出血。(2)证实存在 VCIND,有 $\geq 1$ 个认知功能域的认知下降,认知功能障碍不足以影响生活独立性。(3)VCIND 患者存在记忆力减退、注意力不集中、思维迟钝、执行困难、定向力障碍和视觉空间感觉障碍等表现,但通常尚未达到痴呆的程度。(4)VCIND 患者脑部存在多发腔隙性脑梗死灶、脑白质病变、认知相关部位脑卒中病灶,或者脑血流灌注减少等病变。(5)CSVD 与 VCIND 间存在因果关系,①临床证据,有脑卒中体征、脑卒中病史,或无脑血管病事件发生但复杂注意、信息处理速度、执行功能显著受损且同时存在早期步

态障碍、人格情感障碍、早期排尿控制障碍(泌尿系统疾病无法解释)≥1 项症状;②CSVD 影像学证据足以解释存在的 VCIND。纳入标准:(1)确诊为 CSVD 相关 VCIND;(2)近 4 周内未接受抗痴呆及促智药等相关治疗;(3)年龄 60~85 岁;(4)依从性好,能积极配合完成神经心理学评估和实验室检查。排除标准:(1)合并严重精神疾病或癫痫、脑部病变(如阿尔茨海默病、外伤、脑积水等)、脑白质特殊原因(如结节病、脑部放疗等)、酒精或药物滥用等引起的认知损害;(2)合并免疫系统疾病;(3)影像学检查证实脑部有大血管病变;(4)伴有恶性肿瘤或其他感染性疾病;(5)对胞磷胆碱钠、复方活脑舒胶囊中任何成分过敏;(6)已确诊为痴呆;(7)存在失语症或身体残疾;(8)随访困难。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者均接受相同的降压、抗血小板聚集、降脂等血管性危险因素控制,认知功能训练,合理膳食和运动等生活方式干预。对照组:口服胞磷胆碱钠片(四川梓潼宫药业,规格 0.2 g/片,国药准字 H20060389)治疗,0.2 g/次,3 次/d。观察组:在对照组基础上,联合复方活脑舒胶囊(吉林省辉南长龙生化药业,规格 0.25 g/袋,国药准字 Z20026288)治疗,3 粒/次,2 次/d,饭后口服。2 组疗程均为 6 个月。

**1.2.2 疗效判定标准** 参照文献[7]拟定疗效判定标准。以简易智能精神状态检查(MMSE)评分计算疗效指数(N)。N≥20%为显效;12%≤N<20%为有效;0<N<12%为进步;N≤0 为无效。总有效率=(显效例数+有效例数+进步例数)/总例数×100%。N=(治疗后 MMSE 评分-治疗前 MMSE 评分)/治疗前 MMSE 评分×100%。

**1.2.3 观察指标与检测方法** (1)MMSE<sup>[8]</sup>:主要评价患者的计算力、注意力、记忆力、定向力、回忆及语言能力,满分 30 分;当 MMSE 评分≤26 分(按受试者文化程度调整:大学学历≤26 分,中学学历≤24 分,小学学历≤20 分,文盲者≤17 分)时,认为有认知功能损害。(2)日常生活能力量表(ADL)<sup>[8]</sup>:包括如厕、打电话、进食、购物、穿衣、备餐、修饰(梳洗)、做家务等 20 项内容,每项计 1~4 分,总分 20~80 分,当总分>20 分者认为存在日常功能障碍。(3)蒙特利尔认知评估量表(MoCA)<sup>[8]</sup>:主要评估命名、语言、抽象能力、注意力、视空间和执行功能、定向力、延迟回忆、记忆力,满分 30 分;以 26 分为分界值(若受教育年限≤12 年,总分加 1 分),低于分界值为存在认知功能障碍。(4)中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR):治疗前后使用血细胞分析仪(XN-1000 型,日本 SYSMEX 公司)对患者进行血常规检查,计算 NLR。(5)其他实验室指标:治疗前后采集患者空腹静脉血 6 mL,于 4 ℃

低温离心(3 000 r/min,离心半径 13.5 cm)15 min,取上层血清分装,-80 ℃冰箱中冻存待检;选用酶标仪(ELx808IULALXH 型,美国 BioTek 公司),采用酶联免疫吸附试验检测血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、3-硝基酪氨酸(3-NT)、β 淀粉样蛋白 1-42(Aβ1-42)、成纤维细胞生长因子 23(FGF-23)水平。其中,HMGB1 试剂盒均购自上海昂龙生物有限公司,ICAM-1、Lp-PLA2、Aβ1-42、FGF-23 试剂盒均购自上海沪震实业有限公司,3-NT 试剂盒购自上海康朗生物有限公司,操作均按试剂盒说明书进行。(6)不良反应:记录患者治疗期间食欲减退、胃部不适、恶心等不良反应发生情况。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS27.0 统计软件处理数据。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。计量资料均符合正态分布且方差齐性,以  $\bar{x} \pm s$  表示,同组治疗前后和 2 组间同期比较分别采用配对样本 *t* 检验与独立样本 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组临床总有效率比较** 观察组总有效率为 87.10% (81/93),明显高于对照组 [75.27% (70/93)],差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较[n 或 n(%)]

组别	n	显效	有效	进步	无效	总有效
观察组	93	14	47	20	12	81(87.10)
对照组	93	11	31	28	23	70(75.27)
$\chi^2$						4.258
P						0.039

**2.2 2 组治疗前后 MMSE、ADL、MoCA 评分比较** 治疗后,2 组 MMSE、MoCA 评分均明显增加( $P < 0.05$ ),ADL 评分均明显降低( $P < 0.05$ )。观察组治疗后 MMSE、MoCA 评分均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),ADL 评分明显低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 2 组炎症指标比较** 治疗后,2 组全血 NLR 和血清 HMGB1、ICAM-1、Lp-PLA2 水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ )。观察组治疗后全血 NLR 和血清 HMGB1、ICAM-1、Lp-PLA2 水平均明显低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 2 组血清 3-NT、Aβ1-42、FGF-23 水平比较** 治疗后,2 组血清 3-NT、Aβ1-42、FGF-23 水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ )。观察组治疗后血清 3-NT、Aβ1-42、FGF-23 水平均明显低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 2 组不良反应比较** 治疗期间,对照组发生食欲

减退、恶心、头晕各 1 例，胃部不适 2 例；观察组发生食欲减退、恶心、胃部不适各 2 例，头晕 1 例。观察组

不良反应率[7.53% (7/93)]与对照组[5.38% (5/93)]比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 2 2 组治疗前后 MMSE、ADL、MoCA 评分比较( $\bar{x}\pm s$ , 分)

组别	n	MMSE 评分		ADL 评分		MoCA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	93	21.53±2.07	24.22±2.31*	28.62±4.78	24.01±4.16*	20.74±2.45	23.38±2.04*
对照组	93	21.84±2.19	23.47±2.40*	28.15±5.09	25.73±4.54*	20.48±2.26	22.63±2.17*
t		0.992	2.171	0.649	2.694	0.752	2.428
P		0.322	0.031	0.517	0.008	0.453	0.016

注：与同组治疗前相比，\*  $P<0.05$ 。

表 3 2 组炎症指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	NLR		HMGB1(ng/mL)		ICAM-1(ng/mL)		Lp-PLA2(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
观察组	93	2.53±0.49	1.89±0.38*	8.12±1.49	5.38±1.27*	258.47±49.28	161.45±31.42*	57.63±12.79	39.56±9.61*
对照组	93	2.58±0.54	2.27±0.46*	7.78±1.56	6.51±1.44*	264.39±52.72	198.53±37.60*	55.94±13.48	46.87±10.55*
t		0.661	6.142	1.520	5.676	0.791	7.298	0.877	4.940
P		0.509	<0.001	0.130	<0.001	0.430	<0.001	0.382	<0.001

注：与同组治疗前相比，\*  $P<0.05$ 。

表 4 2 组血清 3-NT、Aβ1-42、FGF-23 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	3-NT(ng/mL)		Aβ1-42(pg/mL)		FGF-23(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	93	6.63±2.14	4.75±1.27*	157.94±35.72	117.58±24.29*	536.82±94.71	375.93±64.52*
对照组	93	6.42±2.05	5.38±1.43*	162.87±37.31	134.86±29.73*	528.50±89.47	443.59±72.65*
t		0.683	3.177	0.920	4.341	0.616	6.715
P		0.495	0.002	0.358	<0.001	0.539	<0.001

注：与同组治疗前相比，\*  $P<0.05$ 。

### 3 讨论

CSVD 是呈动态变化的全脑功能紊乱性疾病，随着我国老龄化程度的加重，CSVD 日益成为威胁老年人健康的多发病，是预防脑卒中及老年性痴呆的关键点。目前已知的老年 CSVD 病因和危险因素包括高血压、免疫介导的血管炎、年龄、小动脉硬化等，而其引起 VCIND 的机制尚未阐明，推测主要与 CSVD 最重要的病理特征——微小血管结构改变和深部穿支动脉损伤引发的慢性缺血、血管反应性下降、血-脑脊液屏障破坏、炎症及内皮功能障碍等关系密切，从而进一步导致脑白质高信号、脑微梗死、血管周围间隙等影像学改变，最终引起注意-执行功能障碍、视空间障碍、信息加工速度减慢等认知功能下降表现<sup>[9]</sup>。作为脑代谢激活剂，胞磷胆碱钠能以辅酶形式促进胆碱磷脂类生物合成，胞苷通过核苷酸补救途径生成胞苷三磷酸，加速大脑中物质代谢，改善大脑血循环，降低脑血管阻力；同时，其可通过增强上行网状激动系统功能、促进乙酰胆碱释放，增加大脑皮层神经元兴奋

性，提高神经传导速度与效率。此外，该药还具有促进磷脂合成、抗炎、抗氧化等作用，有利于保护细胞膜脂质结构及维持细胞膜稳定性，从而进一步修复受损神经元细胞膜、增强神经细胞的生存能力<sup>[10]</sup>。胞磷胆碱钠可在老年 CSVD 相关 VCIND 治疗中发挥改善血管功能、保护神经系统、促进大脑功能恢复等作用，进而达到提升认知功能的目的。但该药单独使用的效果不甚理想，中西医结合治疗是本病近年来的热点研究方向之一。

老年 CSVD 相关 VCIND 根据临床表现可归为中医“痴呆”范畴，其病机为髓减脑消，神机失用，“虚”是起病的根本，主要是由于老年肾虚、久病虚损、情志所伤等造成气血不足，肾精亏耗，加之气血运行缓慢引起脑络瘀阻，使脑髓失养而产生认知功能障碍。在治疗上宜采取“益气养血、填精益髓”之法。复方活脑舒胶囊属于补益类中成药，主要由猪脑、地黄、丹参、五味子等 7 味药材精制而成，全方具有益气养阴、生津养血、补益脑髓、通窍安神、活血化瘀、增智健脑等功

效,符合老年 CSVD 相关 VCIND 气血亏虚证之中医核心病机要点。药理学研究证实,复方活脑舒胶囊中的主要成分猪脑蛋白水解物含有多肽、脑磷脂、神经节苷脂、氨基酸等多种活性物质,具有抗缺氧、调节神经递质合成与释放、降低血液黏稠度、改善脑循环、促进脑内营养物质代谢、提高定向力和记忆力等多重药效;此外,本品中的五味子、地黄等成分,还可通过阻断血小板激活与聚集、抑制细胞凋亡、改善内质网应激和神经炎症、刺激胆碱能酶激活及提高海马神经生长因子表达等途径,发挥抗缺血缺氧、保护神经元及改善认知功能的药理效应<sup>[11-13]</sup>。动物实验发现,人皂苷 Rg1 能有效促进髓鞘碱性蛋白与少突胶质细胞转录因子的表达,维持髓鞘的完整性,减轻慢性脑缺血小鼠的脑白质损伤程度,进而明显改善小鼠因脑白质受损引起的认知功能障碍和运动功能失调<sup>[14]</sup>。以上中医组方机制及现代药理研究均为复方活脑舒胶囊治疗老年 CSVD 相关 VCIND 提供了基本理论依据。

本研究对复方活脑舒胶囊与胞磷胆碱钠联合治疗老年 CSVD 相关 VCIND 的疗效进行分析,结果显示,观察组总有效率为 87.10%,明显高于对照组的 75.27%;同时 MMSE、MoCA、ADL 评分显示,治疗后观察组在认知功能、日常生活能力方面的改善效果明显优于对照组,这进一步验证了该联合治疗方案的有效性。此外,在治疗过程中,与对照组比较,观察组药物不良反应发生率未见明显增加,表明复方活脑舒胶囊与胞磷胆碱钠联合治疗方案的安全性较好。

在老年 CSVD 相关 VCIND 患者中,炎症对疾病发生、发展起关键作用,与血管内皮功能障碍、脑白质损伤、神经元变性和死亡等一系列病理过程有密切联系。NLR 是客观、方便的系统性炎症指标,其中淋巴细胞减少主要由应激反应所导致,而老年 CSVD 相关 VCIND 患者血-脑脊液屏障受损导致淋巴细胞浸润至脑组织,增多的中性粒细胞可通过释放炎症物质、激活补体、产生活性氧自由基、上调促炎性细胞因子表达等途径,加重神经炎症反应及组织损伤。有研究发现,CSVD 伴有认知功能障碍患者的 NLR 明显高于无认知功能障碍者,且 NLR 越高,认知功能障碍的发生风险越大<sup>[15]</sup>。HMGB1 属于损伤信号分子和炎症因子,在炎症、创伤等病理状态下,其由受损的细胞核释放至细胞外,并通过产生大量自由基和蛋白酶,促进促炎性细胞因子合成,损害细胞外基质、神经血管单元及激活小神经胶质细胞等,参与神经损伤过程,是老年 CSVD 患者发生 VCIND 的影响因素<sup>[16]</sup>。ICAM-1 是介导血管内皮损伤的主要细胞因子,可促进白细胞黏附与迁移,加速血管病变进程,其水平体现血管内皮细胞活化情况。研究显示,痴呆及脑白质病变患者血清 ICAM-1 水平异常上升,且痴呆及脑白

质病变程度随 ICAM-1 水平升高而加重<sup>[17]</sup>。Lp-PLA2 是具有血管特异性、来源于炎症细胞的酶,主要通过促进神经炎症损伤物质表达及破坏血管内皮功能来损伤神经元及破坏神经通路等,在老年 CSVD 及其相关 VCIND 发病过程中起重要作用。本研究中,治疗后观察组全血 NLR 及血清 HMGB1、ICAM-1、Lp-PLA2 水平均明显下降,且低于同期的对照组,说明复方活脑舒胶囊与胞磷胆碱钠的联合用药方案能更有效地改善老年 CSVD 相关 VCIND 患者的机体炎症状态。究其原因,与复方活脑舒胶囊中五味子、地黄、人参、丹参等多种活性成分具有抗炎及下调 HMGB1、ICAM-1 等炎症因子水平的作用有关。

3-NT 是酪氨酸氧化产物之一,在机体氧化应激状态下随着活性氮、活性氧的不断积累而产生。3-NT 能通过干扰一氧化氮代谢促使脑血管舒缩功能障碍及抗氧化防御系统失衡,同时可通过重复氧化还原循环加重氧化反应,影响细胞糖代谢及线粒体功能,从而进一步加重脑血管损害,导致神经元变性、坏死<sup>[18]</sup>。A $\beta$ 1-42 由  $\beta$  淀粉样前体蛋白裂解而来,循环于脑脊液、脑间质液及血液中,通过聚集形成不溶性纤维、刺激小胶质细胞增殖、诱导炎症因子释放、引起促凋亡和抗凋亡因子失衡、加剧氧化应激等途径发挥神经毒性作用,对 CSVD 的神经变性过程有重要影响,可作为老年 CSVD 相关 VCIND 的神经损伤生物标志物<sup>[19]</sup>。FGF-23 为磷脂激素,可调节维生素 D、磷的分泌、代谢及激活钙调磷酸酶/核转录因子通路,与老年 CSVD 患者病情进展及 VCIND 的发生密切相关<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组血清 3-NT、A $\beta$ 1-42、FGF-23 水平均明显低于治疗前,且低于同期对照组,提示复方活脑舒胶囊联合胞磷胆碱钠对老年 CSVD 相关 VCIND 患者机体氧化应激及神经毒性的抑制效果更为突出,从而有利于抑制患者病情进展、保护其认知功能。文献<sup>[21]</sup>显示,麦冬皂苷 D 改善痴呆大鼠认知功能的机制可能与上调酪氨酸激酶受体 B 表达而减轻氧化应激有关。另外,ZHAO 等<sup>[22]</sup>研究发现,五味子中活性成分五味子醇甲可通过激活磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路、上调磷酸化蛋白激酶活性而降低其下游糖原合成酶激酶-3 $\beta$  磷酸化水平和下调 Tau 蛋白表达,进而减轻 A $\beta$ 1-42 对痴呆神经元细胞模型的损害,增强受损细胞活力,与本研究结论基本一致。

综上所述,老年 CSVD 相关 VCIND 患者应用复方活脑舒胶囊与胞磷胆碱钠联合治疗在疗效及安全性方面均具有较好表现,患者认知功能和日常生活能力明显改善,其作用可能与进一步抑制机体炎症和下调血清 3-NT、A $\beta$ 1-42、FGF-23 水平有关。

## 参考文献

[1] 邢秀颖,袁俊亮.脑小血管病患者认知功能障碍的临床特

- 征[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(1): 35-39.
- [2] CANNISTRARO R J, BADI M, EIDELMAN B H, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [3] 王甜甜, 封蔚彬, 周桂娟, 等. 老年轻度认知障碍康复治疗研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7): 1773-1778.
- [4] 王亚妮, 李维婷, 袁成代, 等. 丁苯酞联合胞磷胆碱钠片治疗非痴呆性血管性认知障碍临床疗效及与同型半胱氨酸、甲状腺激素水平相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(10): 1285-1289.
- [5] 赵静, 闫莹莹, 吴伯涛. 复方活脑舒胶囊联合尼麦角林治疗老年血管性认知障碍的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(3): 517-520.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治指南 2020[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(8): 807-818.
- [7] 田金州, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. 中国老年学杂志, 2002, 22(5): 329-331.
- [8] 王刚. 痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册[M]. 北京: 科学出版社, 2014: 40-41.
- [9] ZHAO B, JIA W, YUAN Y, et al. Effects of intensive blood pressure control on cognitive function in patients with cerebral small vessel disease[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32(9): 107289.
- [10] ALMERIA M, ALVAREZ I, MOLINA-SEGUIN J, et al. Citicoline may prevent cognitive decline in patients with cerebrovascular disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2023, 18: 1093-1102.
- [11] 叶良成, 毛树洲. 脑蛋白水解物的药理作用与临床应用研究进展[J]. 医药导报, 2008, 27(1): 72-73.
- [12] 茹意, 樊慧杰, 柴智, 等. 五味子醇甲对中枢神经系统药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 182-185.
- [13] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研
- 究进展[J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [14] 李欣娉, 楚世峰, 李晚晚, 等. 人参皂苷 Rg1 对慢性脑缺血导致白质损伤的影响[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(4): 576-582.
- [15] HOU L, ZHANG S H, QI D D, et al. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and cognitive impairment in cerebral small vessel disease patients: a retrospective study[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 925218.
- [16] 马琳, 赵世刚, 张哲林, 等. 脑小血管病所致认知障碍与患者血清高迁移率族蛋白 B1 水平的相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(2): 92-96.
- [17] HUANG C W, TSAI M H, CHEN N C, et al. Clinical significance of circulating vascular cell adhesion molecule-1 to white matter disintegrity in Alzheimer's dementia[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(6): 1230-1240.
- [18] 李春明, 姚红芳, 潘康健. 血清 3-硝基酪氨酸水平与脑小血管病患者并发认知功能障碍的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(16): 61-64.
- [19] 游婷婷. 缺血性脑小血管病患者血清  $\beta$  淀粉样蛋白 1-42、脑源性神经营养因子、胰岛素样生长因子-1 水平与血管性认知功能障碍的相关性分析[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(1): 121-124.
- [20] 王依宁, 廖子蔚, 杜娟, 等. 脑小血管病患者血清 3-NT、Hcy、PLR 和 FGF23 水平与认知功能障碍的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4): 665-668.
- [21] 李倩, 张焯君, 李燃, 等. 麦冬皂苷 D 改善阿尔茨海默病模型大鼠认知功能的机制研究[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(12): 1046-1051.
- [22] ZHAO Z Y, ZHANG Y Q, ZHANG Y H, et al. The protective underlying mechanisms of schisandrin on SH-SY5Y cell model of Alzheimer's disease[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2019, 82(19): 1019-1026.
- (收稿日期: 2024-12-21 修回日期: 2025-02-22)
- 
- (上接第 1496 页)
- [21] 袁晓冬, 邓建松, 刘志高. 黄芪联合丹参川芎嗪注射液对老年高血压肾病患者肾功能及炎性因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3493-3495.
- [22] 孟德欣, 周晓萍, 孟瑚, 等. 血清 RANKL、OPG、FGF23 与慢性肾脏病患者肾功能及钙磷代谢指标的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(2): 98-101.
- [23] SPARTALIS M, KASIMATIS E, LIAKOU E, et al. Serum OPG and RANKL levels as risk factors for the development of cardiovascular calcifications in End-Stage renal disease patients in hemodialysis[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(2): 454.
- [24] BELLORIN F E, ROJAS E, MARTIN K J. Bone disease in chronic kidney disease and kidney transplant[J]. *Nutrients*, 2022, 15(1): 167.
- [25] 胡顺金, 曹媛茹, 王东, 等. 蓉黄颗粒对非透析肾虚湿热证慢性肾脏病矿物质和骨异常患者血清 OPG、RANKL 水平的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(5): 693-698.
- [26] 王焕珍, 田永松, 杨殿忠, 等. 黄芪含药血清对 D-半乳糖诱导大鼠衰老骨髓间充质干细胞维生素 D-FGF23-Klotho 轴的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1833-1836.
- [27] GRATEROL T F, MOLINA M, SOLER-MAJORAL J, et al. Evolving concepts on inflammatory biomarkers and malnutrition in chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4297.
- [28] 吴佳, 尧雪洲. 在慢阻肺炎症反应中黄芪多糖的抗炎作用及抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路的机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(5): 760-764.
- (收稿日期: 2024-08-15 修回日期: 2025-01-06)