

· 论 著 ·

银杏叶胶囊联合认知训练治疗稳定期慢性阻塞性肺病患者认知功能障碍临床观察

薛迎春¹, 顾晓燕², 樊 有³, 张建涛², 侯玉昆², 于天培²

[摘要] 目的 观察银杏叶胶囊联合认知训练对稳定期慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者认知功能障碍的影响,并初步探讨其作用机制。方法 60 例稳定期 COPD 患者随机分为常规治疗组(A 组),银杏叶胶囊治疗组(B 组),认知训练组(C 组)和银杏叶胶囊联合认知训练组(D 组),各 15 例,观察 3 个月,各组患者治疗前后简易智能精神状态检查量表(Mini-Mental State Exam, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分进行比较分析,并采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测治疗前后患者外周静脉血清 S100B 水平。结果 与各组治疗前相比,B 组、C 组及 D 组治疗后的 MMSE 和 MoCA 评分有提高,外周静脉血清 S100B 水平降低,但以 D 组各指标差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 银杏叶联合认知治疗能够有效改善 COPD 患者的认知功能,可能与降低患者血清中 S100B 水平有关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;认知功能;银杏叶;认知训练

[中图分类号] R563 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.03.006

Effects of Ginkgo biloba capsules and cognitive training on cognitive dysfunction in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease

XUE Ying-chun¹, GU Xiao-yan², FAN You³, ZHANG Jian-tao², HOU Yu-kun², YU Tian-pei². 1. Department of Otorhinolaryngology, 2. Department of Rehabilitation, 3. Department of Respiratory Medicine, 454 Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Ginkgo biloba capsules and cognitive training on cognitive dysfunction in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Sixty cases of patients with stable COPD were randomly divided into four groups: Regular treatment group (A), Ginkgo biloba capsules treatment group (B), Cognitive training group (C) and Ginkgo biloba capsules + cognitive training group (D). All groups received regular medicine therapy. The Mini-Mental State Exam (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA) assessment were performed before and after the training program. Serum level of S100B was also evaluated in each subject. **Results** After 3 months treatment, the score of MMSE and MoCA associated with a substantive risk of cognitive impairment elevated and the serum level of S100B decreased in B, C and D group. While there was significantly difference of MMSE, MoCA scores and S100B level in D group ($P < 0.05$). **Conclusion** COPD is a major risk factor for cognitive impairment. Ginkgo biloba capsules therapy combined with cognitive training is protective for cognitive impairment in patients with COPD, which may be associated with decreasing the serum levels of S100B.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; cognitive function; Ginkgo biloba capsules; cognitive training

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种气流受限的疾病,呈进行性发展,主要累及肺脏,但也可引起全身症状。近期 COPD 肺外损害如认知功能障碍越来越受到人们的关注^[1]。认知损害对患者日常功能、健康状况及治疗依从性产生消极影响,极大影响患者生

存质量,而探索改善 COPD 患者认知功能障碍的药物和方法具有重要的临床价值与意义。因此,本研究应用银杏叶联合认知训练干预稳定期 COPD 患者后,观察其对 COPD 患者认知功能的影响,并初步探讨这种影响是否与抑制血清中 S100B 水平表达有关,现将研究结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 病例资料 选择 2012 年 10 月-2014 年 10 月在我院呼吸内科门诊及住院的 COPD 患者 80 例,失访 20 例,共 60 例完成了整个研究。入组标准:①根据症状、体征、胸部影像学检查、心电图、肺功能和血气分析结果,符合 2007 年中华医学会呼吸病学

基金项目:全军医学科技青年培育项目(14QN040)

作者单位:210002 江苏南京,解放军 454 医院,1. 耳鼻喉科,2. 康复科,3. 呼吸科

通讯作者:顾晓燕, E-mail: guxiaoyan05@163.com

引用格式:薛迎春,顾晓燕,樊 有,等.银杏叶胶囊联合认知训练治疗稳定期慢性阻塞性肺病患者认知功能障碍临床观察[J].东南国防医药,2016,18(3):244-246.

分会制定的 COPD 诊治指南标准^[2];②慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)级Ⅱ~Ⅲ级;③处于稳定期;④家属或本人自愿接受治疗,并签署知情同意书;⑤高中以上文化;⑥简易智能精神状态检查(MMSE)量表及蒙特利尔认知评估(MoCA)量表证实有认知功能障碍;⑦动脉血氧分压(PaO₂)>8.0 kPa (60 mmHg)。排除标准为:①严重心、肝、肾功能障碍、糖尿病、恶性肿瘤患者;②老年痴呆、帕金森病或其他神经精神疾病者;③脑卒中、脑外伤史或正在服用抗焦虑药、抗抑郁药、镇静催眠药等影响认知功能的药物。随机分为 4 组,各 15 例,各组患者的年龄、性别、文化程度、病程、肺功能、吸烟指数、MMSE 和 MoCA 平均分等值等各项指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.2 研究方法 常规治疗组(A 组):吸入噻托溴铵或糖皮质激素,按需吸入短效 β_2 受体激动剂;银杏叶胶囊治疗组(B 组):常规治疗的基础上加用银杏叶胶囊口服(上海信谊百路达药业有限公司,国药准字 Z20010169),0.2 g,3 次/d;认知训练组(C 组):常规治疗的基础上加以认知训练,认知训练:治疗师首先要与患者及其家属建立良好的关系,取得信任和好感,根据患者的个性特点,采用安慰、鼓励、暗示等方法予以开导,充分调动患者及其家属的参与积极性。①记忆障碍训练。反复给患者讲解数字、文字、图片、实物,让患者重复记忆,以训练患者的近期记忆力。鼓励患者回忆往事,反复讲述过去生活、工作中最难忘、最感兴趣的事情,以激发患者的远期记忆。②定向力训练。包括时间、地点、人物的训练,让患者确认现实环境,认识生活中真实人物,逐渐形成时间地点和人物概念。③智力训练。让患者通过打牌、猜谜语、下棋、心算或积木拼图、计算、物品分类、看报、读书等游戏而刺激大脑的思维活动。④逻辑思维与表达能力训练。多与患者交谈沟通,用患者经历过的重大事件诱导启发患者用语言表达,刺激大脑的兴奋性。持续不可太长,以患者不感到疲劳为宜。通常为 30~60 min/次,每周 4~5 次,持续 3 个月;银杏叶胶囊联合认知训练组(D 组):常规治疗的基础上联合口服银杏叶胶囊及认知训练,方法同上。

1.3 评价指标

1.3.1 疗效评定 在干预前后分别进行 MMSE 和 MoCA 评估检测判断患者的疗效。

1.3.2 血清 S100B 的检测 抽取入选者静脉抗凝血,离心取血清,放-70℃冰箱保存备用。采用酶联

免疫吸附法(ELISA)检测血清 S100B。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理和分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者 MMSE 评分比较 B 组、C 组及 D 组治疗后 MMSE 评分较各组治疗前有增加,但 D 组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组患者 MMSE 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
A 组	15	24.20±3.07	24.63±2.78
B 组	15	24.18±3.13	25.91±2.54
C 组	15	24.19±3.10	26.27±3.02
D 组	15	24.21±3.09	28.15±2.84 ^{*#}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与 A 组治疗后比较,[#] $P<0.05$

2.2 各组患者 MoCA 评分比较 与本组治疗前或 A 组治疗后相比,D 组治疗后 MoCA 评分明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者 MoCA 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
A 组	15	21.18±2.82	21.64±2.59
B 组	15	21.20±2.87	22.33±3.12
C 组	15	21.21±2.95	23.51±3.15
D 组	15	21.19±3.01	25.92±3.07 ^{*#}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与 A 组治疗后比较,[#] $P<0.05$

2.3 各组患者血清 S100B 比较 与本组治疗前或 A 组治疗后相比,B、C、D 组治疗后血清 S100B 水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 各组患者血清 S100B 水平(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
A 组	15	80.34±4.69	79.18±6.03
B 组	15	80.52±4.95	77.31±5.45 ^{*#}
C 组	15	80.47±4.68	77.64±6.19 ^{*#}
D 组	15	80.41±5.46	72.29±6.22 ^{*#}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与 A 组治疗后比较,[#] $P<0.05$

3 讨论

COPD 伴发认知功能障碍的发病率 12%~88%^[1]。COPD 患者数字记忆、空间记忆、前瞻

记忆、定向力、视知觉、思维操作、注意力等明显降低,此现象可能与肺功能损害和血氧分压降低程度正相关^[2-3]。其具体机制目前尚不十分清楚。

近期研究证实认知功能损害可导致 COPD 患者生活质量进一步下降、住院时间延长和复发率、病死率增加。对 COPD 患者认知功能障碍的防治尚处于探索阶段,我国中医药特色结合康复训练可能是方向之一。目前已有多种单味中药和中药复方在预防和治疗认知功能障碍方面呈现出显著的作用,具有广阔的前景^[4]。研究发现,银杏叶提取物能缩短实验动物在水迷宫中的潜伏期^[5],延长跳台的潜伏期及减少错误次数。另外,银杏叶提取物能通过增加海马区毒蕈碱受体的密度,增强脑组织中超氧化物歧化酶、过氧化氢酶活性,抑制自由基生成,维持兴奋性氨基酸/抑制性氨基酸的平衡,改善老年性的脑功能紊乱、脑功能不全、记忆损害^[6-8]。认知训练能够改善健康老年人的推理能力、记忆力、语言能力和手眼协调能力。本研究结果显示,入选 COPD 患者治疗前的 MMSE 和 MoCA 评分均较低下,说明患者的认知能力、日常生活能力及心理状态受到损害,而经过银杏叶胶囊口服及认知训练后,MMSE 和 MoCA 评分有一定提高,尤以联合银杏叶和认知训练组患者的 MMSE 评分和 MoCA 评分有显著差异($P<0.05$),提示该组患者认知功能障碍改善明显。

S100B 是一种钙结合蛋白 S100 家族的一员,主要由大脑中枢神经胶质细胞合成和分泌。脑内任何损伤可刺激成熟星形细胞合成 S100B^[9]。血清 S100B 蛋白水平与 MMSE 评分呈负相关^[10],被认为是评价患者认知能力的外周生物学标记^[11]。COPD 伴认知障碍患者的外周血 S100B 蛋白水平有显著升高,并且与疾病严重程度正相关^[12]。本研究结果显示,COPD 患者经联合银杏叶和认知训练治疗后认知功能改善的同时,血清 S100B 蛋白水平有显著降低,提示银杏叶和认知训练治疗可能通过降低 S100B 而改善患者的认知能力。

总之,银杏叶联合认知治疗能够有效改善 COPD 患者的认知功能,而改善认知可以减轻 COPD 患者焦虑和抑郁情绪,使得患者机体免疫功能和治疗依从性提高,增强 COPD 患者战胜自我和疾病的信心,从而进一步促进患者全面康复,形成良性循环。

【参考文献】

- [1] 孙志峰,冯丽芳,李雪,等.老年慢性阻塞性肺疾病患者认知功能障碍调查[J].中国医药导报,2013,10(8):130-131.
- [2] 朱世宏,韩文斌,辛庆红,等.应用 Loewenstein 认知量表评估慢性阻塞性肺疾病患者的认知功能[J].中国临床康复,2005,9(20):60-62.
- [3] Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD [J]. Eur Respir J, 2010, 35(4):913-922.
- [4] 马静遥,刘新民,金哲雄,等.改善认知功能障碍中药研究进展[J].中国中医药信息杂志,2013,9(20):104-107.
- [5] 王云,袁宝强.银杏叶提取物对发育期戊四氮点燃癫痫大鼠认知功能及海马神经细胞凋亡的影响[J].实用儿科临床杂志,2011,26(17):1351-1354.
- [6] Xin W, Wei T, Chen C, et al. Mechanisms of apoptosis in rat cerebellar granular cells induced by hydroxyl radicals and the effects of EGB761 and its constituents[J]. Toxicology, 2000, 148(2/3):103-110.
- [7] 赵丰戎,赵丰文,孙连军.银杏叶胶囊合并综合康复训练治疗慢性精神分裂症临床观察[J].中国临床药理学与治疗学,2010,15(5):565-568.
- [8] 刘亚锋,潘苏华.复方银杏叶胶囊对肝损伤大鼠 CYP2E1、CYP3A4 的影响[J].东南国防医药,2011,13(2):100-103.
- [9] Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain [J]? J Neurosci Res, 2007, 85(7):1373-1380.
- [10] Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients [J]. J Neuroinflammation. 2010,7:6. doi: 10.1186/1742-2094-7-6.
- [11] Pedersen A, Diedrich M, Kaestner F, et al. Memory impairment correlates with increased S100B serum concentrations in patients with chronic schizophrenia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(8):1789-1792.
- [12] Li J, Fei GH. The unique alterations of hippocampus and cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Res, 2013, 14:140. doi: 10.1186/1465-9921-14-140.

(收稿日期:2016-03-16;修回日期:2016-04-27)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)