

补体 C3、C4 水平对尼莫地平治疗脑梗死血管性认知功能障碍患者疗效的影响

韦 彬 黄进瑜 卢 非 唐利艳

摘 要 **目的** 探讨补体 C3、C4 水平对尼莫地平治疗脑梗死血管性认知功能障碍患者疗效的影响。**方法** 选取 2013 年 3 月 ~ 2015 年 10 月广西科技大学第一附属医院神经内科诊治的 74 例脑梗死血管性认知功能障碍患者为研究对象,分别予以口服尼莫地平片,每日 3 次,每次 45mg,治疗持续 12 周,先采用简易智能精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 和中文版蒙特利尔量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 检测患者的认知功能水平,随后运用免疫散射比浊法测定血清补体 C3 和 C4 水平的改变。所有患者补体 C3 和 C4 测定值分别为 $1.69 \pm 0.18\text{g/L}$ 和 $0.37 \pm 0.07\text{g/L}$;依据补体 C3 和 C4 正常临界值将患者分为高补体 C3 组、低补体 C3 组、高补体 C4 组和低补体 C4 组。**结果** 低补体 C3 组患者的时间定向力、空间定向力、延迟回忆力、计算力、MoCA 量表评分均明显高于高补体 C3 组 ($P < 0.05$);而高补体 C4 组患者空间定向力、计算力和 MoCA 量表评分均明显低于低补体 C4 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组间其余各项指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 脑梗死血管性认知功能障碍患者补体 C3 和 C4 水平越低,其利用尼莫地平治疗的疗效越良好。

关键词 补体 尼莫地平 脑梗死 认知障碍

中图分类号 R741.05

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.043

Effects of C3 and C4 Levels on the Clinical Efficacy of Nimodipine in the Treatment of Vascular Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Infarction. Wei Bin, Huang Jinyu, Lu Fei, et al. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Guangxi 545002, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of C3 and C4 levels on the clinical efficacy of nimodipine in the treatment of vascular cognitive impairment in patients with cerebral infarction. **Methods** The 74 cases of cerebral infarction with vascular cognitive impairment in the Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology were selected in this study from March 2013 to October 2015. Patients were treated orally with nimodipine tablets, three times one day, 45mg each time, and this treatment lasted for 12 weeks. The Mini-mental state examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale were used to evaluate the cognitive function, and then, the levels of serum complement C3 and C4 were measured by immune scatter turbidity method. The levels of complement C3 and C4 were $1.69 \pm 0.18\text{g/L}$ and $0.37 \pm 0.07\text{g/L}$ in all patients, and the patients were then divided into high complement group C3, low complement C3 group, high C4 group and low C4 group according to the normal critical value of C3 and C4. **Results** Time orientation, spatial orientation, delayed recall, and MoCA scores in the low complement C3 group were significantly higher than those in the high complement C3 group ($P < 0.05$). The spatial orientation, computational power and MoCA scale score of high complement C4 group were significantly lower than those of the low complement C4 group ($P < 0.05$). No statistically significant difference was observed on the other indicators between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The curative effect of nimodipine on the treatment of vascular cognitive impairment in patients with cerebral infarction is deemed effective when the level of complement C3 and C4 reduced.

Key words Complement; Nimodipine; Cerebral infarction; Cognitive impairment

脑梗死是脑血管疾病最常见的临床表现之一,不仅能够引起偏瘫、神经定位症状缺失等症状,还可以引发记忆、语言、视空间等认知功能的损害,严重者甚至导致痴呆^[1]。血管性认知功能障碍是 1993 年 Hachinski 和 Bowler 提出一种认知损害综合征。临床

研究发现,脑梗死多数可伴随不同程度的血管性认知功能障碍,而且部分患者的认知损害不易发现,极易进展为严重的痴呆^[2]。尼莫地平是一种钙通道阻滞剂,主要通过阻止钙进入胞内,抑制平滑肌收缩,从而实现解除血管痉挛的作用,具有显著改善认知功能的作用^[3]。研究发现,脑梗死患者补体 C3 和 C4 水平均明显升高^[4],但补体 C3 和 C4 水平是否影响尼莫

地平的治疗效果目前尚不清楚。故本研究拟以笔者医院诊治的血管性认知功能障碍的脑梗死患者为研究对象,探讨补体 C3 和 C4 水平对尼莫地平临床疗效的影响,以期对脑梗死血管性认知功能障碍的治疗提供科学依据。现总结报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2013 年 3 月~2015 年 10 月广西科技大学第一附属医院神经内科诊治的 74 例经中文版蒙特利尔量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 和简易智能精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评定存在血管性认知功能障碍的脑梗死患者为研究对象,其中男性 43 例,女性 31 例,年龄 64~76 岁,平均年龄 68.92 ± 5.03 岁,MoCA 量表评分 24.06 ± 0.78 分,MMSE 量表评分 22.94 ± 0.46 分。(1)纳入标准:①符合 1995 年全国第 4 次脑血管疾病会议制定的诊断标准^[5],并经 CT 或 MRI 确诊;②首次发病,病程 ≤ 14 天,无既往神经科疾病史;③意识清醒,无失语、听力和视力功能无障碍,上肢肌力 ≥ 3 级且可配合检查;④有获得认知功能障碍,且根据病史推断较以前认知水平下降;⑤临床症状或影像学检测明确提示血管源性病因。(2)排除标准:①伴有严重心、肺、肝、肾功能障碍者;②有中、重度脑萎缩或白质疏松,罹患甲状腺疾病、恶性肿瘤、感染性疾病或外周血管性疾病者;③既往有脑部器质性病变或精神疾病史,汉密尔顿抑郁量表评分值 < 7 分。所有患者及家属愿意参与本项目研究,签署知情同意书,依从性良好。

2. 尼莫地平治疗方案:所有患者均予以尼莫地平片(拜耳医药保健品有限公司,规格 30 毫克/片,国药准字 H20003010)口服,每天 3 次,每次 45mg,治疗持续 12 周,患者在服尼莫地平治疗期间,其他维持用药参照脑梗死常规治疗策略均保持不变。

3. 认知功能评估:分别采用 MMSE 和 MoCA 量表检测患者的认知功能水平。其中,MMSE 量表分别从时间定向力(5 分)、空间定向力(5 分)、瞬间记忆力(3 分)、延迟回忆力(3 分)、语言命名(1 分)、复述(1 分)、书写(1 分)、视空间能力(1 分)、执行能力(4 分)、计算力(5 分)予以评价,总计 30 分;MoCA 量表测定包括视空间与执行功能(5 分)、命名(3 分)、延迟回忆(5 分)、注意(6 分)、语言(3 分)、抽象(2 分)和定向(6 分),总共 30 分;测试结果均校正文化程度的偏倚,同时测试过程均由两名医师独立完成。

4. 血清补体 C3 和 C4 水平检测:分别采集治疗前所有患者清晨空腹静脉血液,分离血清,利用免疫散射比浊法测定血清补体 C3 和 C4 水平的改变。迈瑞 DS2000M 全自动生化分析仪购于深圳迈瑞生物医疗电子有限公司,检测试剂、定标液均采用该公司配套试剂,由专业检验技术人员操作完成,并予以严格的质量控制。所有患者治疗前补体 C3 测定值为 1.69 ± 0.18 g/L,补体 C4 检测值为 0.37 ± 0.07 g/L;依据补体 C3 正常值范围($0.8 \sim 1.6$ g/L)将患者分为 C3 水平 > 1.6 g/L 组(高补体 C3 组,40 例)和 C3 水平 ≤ 1.6 g/L 组(低补体 C3 组,34 例);同时,依据 C4 的正常值范围($0.13 \sim 0.37$ g/L)将患者分为 C4 水平 > 0.37 g/L 组(高补体 C4 组,28 例)和 C4 水平 ≤ 0.37 g/L 组(低补体 C4 组,46 例)。

5. 统计学方法:所有数据均采用 SPSS 18.0 软件进行整理和分析,其中计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 Student-t 检验,计数资料以构成比表示,两组间比较应用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血清补体 C3 水平对尼莫地平治疗效果的影响:如表 1 所示,低补体 C3 组患者的时间定向力、空间定向力、延迟回忆力、计算力的得分值均明显高于高补体 C3 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而且,低补体 C3 组患者的 MoCA 量表评分也明显高于高补体 C3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间其余各项指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 血清补体 C3 水平对尼莫地平治疗效果的影响

指标	高补体 C3 组 (n = 40)	低补体 C3 组 (n = 34)	t	P
时间定向力	3.41 $\pm$ 1.04	4.13 $\pm$ 1.19	4.201	0.011
空间定向力	3.29 $\pm$ 1.02	4.22 $\pm$ 1.24	6.234	0.000
瞬间记忆力	1.84 $\pm$ 0.38	2.04 $\pm$ 0.40	2.049	0.078
延迟回忆力	1.76 $\pm$ 0.32	2.11 $\pm$ 0.36	4.727	0.009
命名	0.76 $\pm$ 0.10	0.83 $\pm$ 0.11	0.592	0.502
复述	0.62 $\pm$ 0.10	0.70 $\pm$ 0.12	0.489	0.621
书写	0.79 $\pm$ 0.13	0.80 $\pm$ 0.16	0.339	0.709
视空间能力	0.82 $\pm$ 0.17	0.84 $\pm$ 0.18	0.302	0.728
执行能力	0.84 $\pm$ 0.14	0.79 $\pm$ 0.15	0.132	0.841
计算力	3.64 $\pm$ 1.19	4.56 $\pm$ 1.35	4.023	0.034
MoCA 量表评分	20.52 $\pm$ 0.41	27.81 $\pm$ 0.49	6.010	0.000

2. 血清补体 C4 水平对尼莫地平治疗效果的影响:如表 2 所示,高补体 C4 组患者的空间定向力、计算力和 MoCA 量表评分均明显低于低补体 C4 组,差

异具有统计学意义($P < 0.05$);两组间其余各项指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 血清补体 C4 水平对尼莫地平治疗效果的影响

指标	高补体 C4 组 ($n = 28$)	低补体 C4 组 ($n = 46$)	t	P
时间定向力	3.66 ± 1.19	3.78 ± 1.21	0.391	0.712
空间定向力	3.14 ± 1.06	4.34 ± 1.28	5.023	0.001
瞬间记忆力	1.88 ± 0.40	1.94 ± 0.38	0.614	0.428
延迟回忆力	1.68 ± 0.33	1.88 ± 0.40	1.103	0.116
命名	0.76 ± 0.14	0.79 ± 0.16	0.742	0.391
复述	0.65 ± 0.12	0.69 ± 0.11	0.662	0.418
书写	0.74 ± 0.13	0.81 ± 0.16	0.731	0.399
视空间能力	0.81 ± 0.16	0.83 ± 0.17	0.293	0.818
执行能力	0.82 ± 0.13	0.81 ± 0.17	0.241	0.830
计算力	3.25 ± 1.16	4.54 ± 1.31	4.851	0.016
MoCA 量表评分	20.52 ± 0.74	26.98 ± 0.78	5.081	0.008

讨 论

脑梗死是脑血管疾病的主要类型之一,约占有脑卒中的 70% 以上,也是最易出现认知障碍的脑血管疾病^[6]。有报道显示,首发脑梗死患者的认知障碍发生率可达 54.4%,而再发脑梗死的认知障碍发生率则高达 72.2%^[7]。由于脑梗死血管性认知功能障碍的发生受到多种复杂因素的干扰和影响(包括生活习惯、基础疾病、自身疾病特点、用药策略等),目前尚缺乏有效的治疗手段,且干预和预防的效果也较差^[8]。传统治疗脑梗死血管性认知功能障碍的药物主要包括血管扩张剂、抗氧化剂和神经营养剂等^[9]。钙通道抑制剂尼莫地平是一类具有改善认知功能的二代二氢吡啶类药物,对脂类物质具有良好的亲和力,容易透过血脑屏障,发挥改善血管功能的作用^[10,11]。本研究利用尼莫地平治疗脑梗死血管性认知功能障碍,结果均取得较为良好的临床疗效,这与既往研究报道结果基本一致。

补体系统通常以非活性状态存在于血浆和体液中,有研究发现,急性脑梗死患者补体 C3 水平较健康对照者明显升高,提示当血脑屏障受到破坏或再灌注损伤时,脑内的补体含量可迅速增高,同时活化补体 C4 的水平,激活炎性级联反应^[12-14]。本研究结果发现,脑梗死血管性认知功能障碍患者的补体 C3 和 C4 水平均高于正常水平,提示患者体内存在显著的炎性应激反应。为探明尼莫地平的疗效是否受补体 C3 和 C4 水平的影响,参考正常限值将患者分为高、低补体 C3 和 C4 组。结果显示,低补体 C3 组患者的时间定向力、空间定向力、延迟回忆力、计算力和

MoCA 评分均明显高于高补体 C3 组,而且,高补体 C4 组患者的空间定向力、计算力和 MoCA 量表评分均明显低于低补体 C4 组,充分表明补体 C3 和 C4 水平越低的脑梗死血管性认知功能障碍患者,尼莫地平的治疗疗效越良好。而且,值得注意的是,低补体 C3 组患者各项指标的改善程度明显优于低补体 C4 组,提示补体 C3 可能较补体 C4 水平更为敏感。笔者分析其原因可能是补体 C3 的活化是炎性级联反应的上游因子,相对于补体 C4 而言,激活速度越快,效率也越高。另外,从补体 C3 和 C4 水平对尼莫地平药理机制的角度分析,补体可以在一定程度上刺激血管内皮细胞钙离子水平升高,导致体内钙稳态失调,进而促使尼莫地平的拮抗钙离子的效应更为显著。

综上所述,本研究结果发现,脑梗死血管性认知功能障碍患者补体 C3 和 C4 水平越低,其利用尼莫地平治疗的疗效越良好。但由于纳入的研究对象数量偏少,观察周期较短,且尚未考虑其他用药的影响,故研究结论仍存在一定局限性,有待于深入研究机制并加以论证。

参考文献

- Bresser JD, Brundel M, Dillen JV, *et al.* Cerebral microinfarcts; a systematic review of neuropathological studies [J]. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 2012, 32(3):425-436
- Tan XL, Xue YQ, Ma T, *et al.* Partial eNOS deficiency causes spontaneous thrombotic cerebral infarction, amyloid angiopathy and cognitive impairment [J]. *Mol Neurodegenerat*, 2015, 10(1):1-14
- Bele S, Proescholdt MA, Hochreiter A, *et al.* Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a feasibility study and outcome results [J]. *Acta Neurochirurgica*, 2015, 157(12):2041-2050
- Palikhe A, Sinisalo J, Seppänen M, *et al.* Serum complement C3/C4 ratio, a novel marker for recurrent cardiovascular events. [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(7):890-895
- 吴长鸿, 刘斌. 第四届全国脑血管病学术会议[J]. *中华医学信息导报*, 1996, (6):4
- Saito T, Kawamura Y, Tanabe Y, *et al.* Cerebral microbleeds and asymptomatic cerebral infarctions in patients with atrial fibrillation[J]. *J Stroke Cerebrovascul Dis*, 2014, 23(6):1616-1622
- Lee JS, Choi JC, Kang SY, *et al.* Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. *J Clin Neurol*, 2011, 7(4):210-214
- Yang HL, Zhang B, Liu T, *et al.* Efficacy of acupuncture in combination with medicine for mild cognitive impairment after cerebral infarction: a randomized controlled trial[J]. *World J Acupuncture Moxibustion*, 2015, 25(1):7-12

- 9 Logallo N, Bøthun ML, Guttormsen AB, *et al.* Continuous local intra – arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm[J]. J Neurol Surg, 2015, 76(1):75 – 78
- 10 Fu Q, Sun J, Zhang D, *et al.* Nimodipine nanocrystals for oral bio-availability improvement: preparation, characterization and pharmacokinetic studies [J]. Coll Surf B Biointerfaces, 2013, 109(9):161 – 166
- 11 Zhang XL, Zheng SL, Dong FR, *et al.* Nimodipine improves regional cerebral blood flow and suppresses inflammatory factors in the hippocampus of rats with vascular dementia. [J]. J Int Med Res, 2012, 40(3):1036 – 1045
- 12 Li W, Li H, Song W, *et al.* Differential diagnosis of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis with complements C3 and C4

- and C – reactive protein[J]. Exp Therap Med, 2013, 6(5):1271 – 1276
- 13 Kardar GA, Oraei M, Shahsavani M, *et al.* Reference intervals for serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM and complements C3 and C4 in Iranian healthy children [J]. Iranian J Public Health, 2012, 41(7):59 – 63
- 14 Kasperska – Zajac A, Grzanka A, Machura E, *et al.* Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration [J]. J Inflamm, 2013, 10(1):2591 – 2597

(收稿日期:2016 – 11 – 05)

(修回日期:2016 – 11 – 17)

经内镜乳头括约肌切开术小切开联合球囊扩张术治疗十二指肠乳头旁憩室的胆总管结石的疗效分析

胡兆元 孙天燕 吴作艳 刘 杰 高小毛 李迎光 张越溪 张克宁

摘 要 **目的** 评价经内镜乳头括约肌切开术小切开联合内镜下乳头球囊扩张术(sEST + EPBD)治疗老年乳头旁憩室合并胆总管结石的疗效。**方法** 回顾性分析 103 例 65 岁以上乳头旁憩室合并胆总管结石患者,按手术方法分为 sEST + EPBD 组(61 例)与 EST 组(41 例),比较两组的结石一次取净率、碎石器使用率及术后并发症情况。**结果** sEST + EPBD 组与 EST 组相比结石一次取净率更高(91.93% vs 78.04%, $P = 0.044$),碎石器使用率更低(8.060% vs 21.95%, $P = 0.044$)。**结论** 对于 PDD 合并胆总管结石的患者治疗合并 PDD 的胆总管结石,可提高一次性取石成功率,是一种安全、有效的治疗方法。

关键词 胆总管结石 十二指肠乳头旁憩室(PAD) 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(EST) 内镜下乳头球囊扩张术(EPBD)

中图分类号 R575.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.044

Endoscopic Sphincterotomy with Small Incision Combined with Balloon Dilatation in the Treatment of Choledocholithiasis with Periapillary Diverticula. Hu Zhaoyuan, Sun Tianyan, Wu Zuoyan, *et al.* Department of Gastroenterology, Being No. 6 Hospital, Beijing 100007, China

Abstract Objective To explore the efficacy and safety of endoscopic sphincterotomy with small incision combined with balloon dilatation (sEST + EPBD) in the treatment of choledocholithiasis with periampullary diverticula(PAD). **Methods** 103 patients with choledocholithiasis and PAD who underwent endoscopic retrograde cholangio – pancreatography (ERCP) were enrolled. Among them, 62 patients were in sEST + EPBD group, 41 patients were in EST group randomly, The clinical data was retrospectively analyzed. **Results** Compared with EST group, the sEST + EPBD group had a higher success rate of the complete stone removal in the first session(91.93% vs 78.04%, $P = 0.044$), lower rate of mechanical lithotripsy(8.06% vs 21.95%, $P = 0.044$). The overall stone removal rates showed no difference(100% vs 100%). There was no significant difference post operative complications between the two groups(8.06% vs 21.95%, $P = 0.044$). **Conclusion** sEST + EPBD could increase the first – time success rate of stone removal in patients with choledocholithiasis and PAD, and it is a safe and effective treatment

Key words Choledocholithiasis; Periapillary diverticula; Endoscopic sphincterotomy (EST); Endoscopic papillary balloon dilatation (EPBD)

十二指肠乳头旁憩室(periapillary diverticula,

PAD)是指十二指肠乳头开口周围 3cm 以内的憩室,若合并肝胆胰疾病统称为乳头旁综合征,在临床上多见,常引起乳头炎、乳头结构改变、乳头功能障碍以致