

## 奥拉西坦对不同程度血管性认知障碍的疗效比较

韩颖\*,刘青蕊,李来有,史欣,王娇兰

(河北医科大学第四医院神经内科,河北 石家庄 050011)

**[摘要]** 目的:观察奥拉西坦在治疗不同程度血管性认知障碍(vascular cognitive impairment,VCI)患者中的临床疗效。方法:选取 VCI 患者 60 例,包括非痴呆的血管性认知障碍(vascular cognitive impairment no dementia,VCIND)患者和血管性痴呆(vascular dementia,VD)患者各 30 例。所有患者在常规药物治疗的基础上口服奥拉西坦治疗。观察两组患者治疗前后事件相关电位-P300(event-related potentials P300,ERP-P300)及蒙特利尔认知功能评估量表(montreal cognitive assessment,MoCA)评分的变化,并进行比较。结果:患者治疗后 MoCA 均较前增高(VCIND: $t = 11.886, P < 0.01$ ;VD: $t = 2.242, P < 0.05$ )。治疗后 VCIND 患者 P300 潜伏期明显缩短( $t = 5.799, P < 0.01$ ),波幅明显增高( $t = 17.603, P < 0.01$ ),差异有统计学意义,而 VD 患者 P300 无明显改变(潜伏期: $t = 1.414, P > 0.05$ ;波幅: $t = 1.069, P > 0.05$ )。两组患者 MoCA、ERP-P300 潜伏期及波幅治疗前后的差值比较,差异均有统计学意义( $t$  值分别为 2.135、4.402、7.682, $P < 0.05$ )。结论:奥拉西坦可改善 VCI 患者的认知功能,对 VCIND 患者更为有效。

**[关键词]** 认知障碍;血管性;奥拉西坦;治疗效果

**[中图分类号]** R743

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)06-845-04

## Clinical effects of oxiracetam for treatment of vascular cognitive impairment in varying degree

HAN Ying\*, LIU Qing-rui, LI Lai-you, SHI Xin, WANG Jiao-lan

(Department of Neurology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of oxiracetam treatment for vascular cognitive impairment(VCI) in varying degrees. **Methods:** Sixty patients with VCI were selected. Among them, 30 patients were with vascular cognitive impairment no dementia (VCIND) and 30 patients with vascular dementia (VD). All patients received conventional base treatment and the oxiracetam treatment. The event-related potentials P300(ERP-P300) and Montreal cognitive assessment(MoCA) of all patients were observed and compared before and after the treatment. **Results:** After the treatment, the scores of MoCA of all patients showed improvement (VCIND: $t = 11.886, P < 0.01$ ;VD: $t = 2.242, P < 0.05$ ). After the treatment, ERP-P300 of the VCIND group was improved significantly, the latency period of ERP-P300(P300-PL) was significantly shortened( $t = 5.799, P < 0.01$ ) while the amplitude(P300-Amp) was significantly increased ( $t = 17.603, P < 0.01$ ); but the ERP-P300 of the VD group had no obvious improvement (PL: $t = 1.414, P > 0.05$ ; Amp: $t = 1.069, P > 0.05$ ). There were significant differences in the scores of MoCA, the latency period and amplitude of ERP-P300 between VCIND group and VaD group ( $t = 2.135, 4.402, 7.682, P < 0.05$ ). **Conclusion:** Oxiracetam are beneficial in the treatment of VCI, especially effective to the patients with VCIND.

**[Key words]** cognitive impairment; vascular; oxiracetam; treatment outcome

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(6): 845-848]

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指由脑血管病危险因素、显性或非显性脑血

管病引起的从轻度认知损害到痴呆的一大类综合征<sup>[1]</sup>。根据流行病学统计,在所有国家中,中国的脑卒中相对病死率排第二,脑卒中所致残疾相对负担排第三。脑卒中发病率的增高直接导致了 VCI 发病率的增高。在>75 岁的人群中,有血管因素参与的认知功能损害总数超过纯粹的阿尔茨海默症

**[基金项目]** 河北省卫生厅医学科学研究重点课题(20100422)

\*通讯作者, E-mail: hanyingmi@163.com

(Alzheimer disease, AD)<sup>[2]</sup>。VCI是目前唯一可以进行有效防治的痴呆,但目前的治疗主要针对血管性痴呆(vascular dementia, VD)患者,非痴呆的血管性认知障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VCIND)鲜有涉及,更缺乏不同程度VCI治疗效果的比较。奥拉西坦是美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的用于治疗老年痴呆的药物,也是我国用于治疗VD的常用药物。本研究采用神经心理量表结合电生理检查方法,从多个角度比较奥拉西坦在治疗不同程度VCI患者中的疗效。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2009年2月~2011年9月河北医科大学第四医院神经内科门诊及住院VCI患者60例,包括VCIND患者和VD患者各30例。纳入标准:①年龄60~80岁;②有认知功能障碍主诉或代诉;③有血管危险因素(高血压、糖尿病和高脂血症等)或脑血管事件(脑梗死、脑出血和慢性脑缺血等);④12个月内有脑血管病的影像学证据(脑CT或MRI);⑤Hachinski缺血量表(HIS)得分 $\geq 7$ 分;⑥临床神经功能缺损评分(CSS)在18分以下;⑦有足够的视觉和听觉分辨力接受神经心理学测试。排除标准:①脑血管病以外脑部疾病史患者;②神经系统变性性疾病、先天性、遗传性疾病史患者;③AD、帕金森病、路易体痴呆等脑血管病以外因素导致的认知障碍及假性痴呆;④严重的心、肝、肾及造血系统并发症;⑤意识障碍、重度神经功能缺损、生活不能自理、严重痴呆或其他原因不能完成量表及事件相关电位测试患者;⑥既往2年内患抑郁症,汉密尔顿抑郁评定量表(HAMD)得分 $\geq 12$ 分,或符合精神疾病诊断与统计手册-IV(DSM-IV)诊断标准的其他精神疾病;⑦既往2年内有酒精、药物滥用或依赖史(DSM-IV);⑧筛选前30d内使用过药物疗法,包括:中枢性 $\beta$ 受体阻滞剂、抗帕金森病药物、神经镇静药和麻醉性镇痛剂包括巴比妥类药物、治疗AD或痴呆的任何临床试验药物、短效抗焦虑剂或镇静性睡眠激素包括苯二氮卓类(地西洋)药物、无明显胆碱能不良反应的抗抑郁药的剂量改变期或起效期、激素、有明显胆碱能或抗胆碱能不良反应的药物、抗癫痫药、华法林(苄丙酮香豆素);⑨发病在8周内的新发脑血管病患者;⑩研究者认为不能依从研究程序的受试者。所有入组患者进行简易精神状

态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)测试并根据结果分组。MMSE总分30分,根据受试者的文化程度,文盲 $< 17$ 分、小学 $< 20$ 分、中学或以上 $< 24$ 分为异常。其中MMSE评分正常者诊断为VCIND,MMSE评分异常并符合DSM-IV痴呆的标准者诊断为VD,各组具体情况见表1。经统计组间性别比例、年龄差异无统计学意义,具有可比性。

表1 研究对象的基本情况

Table 1 The basic situation of the objects in the study

组别	n	年龄范围(岁)	平均年龄(岁)	性别(男/女)
VCIND	30	62~79	71.46 $\pm$ 4.81	19/11
VD	30	61~79	72.53 $\pm$ 4.62	20/10
总计	60	61~79	71.49 $\pm$ 4.73	39/21

### 1.2 方法

#### 1.2.1 试验流程

所有病例均采用常规药物治疗,包括抗聚药物及个体的常规降压、降糖、抗凝药物等,在此基础上2组均给予口服奥拉西坦胶囊(商品名:欧来宁,石家庄制药集团欧意药业)治疗,每次0.8g,3次/d,连续30d。治疗中及治疗后监测各种不良反应。2组患者均于治疗前后进行事件相关电位-P300(event-related potentials P300, ERP-P300)检查及蒙特利尔认知功能评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分。所有检查及治疗在征得患者同意的基础上,由神经内科医师与神经电生理室技术人员共同完成,最终结果判定由具有神经内科高级职称的医生及电生理技术人员组成的小组共同完成。

#### 1.2.2 ERP-P300

采用丹麦丹迪公司生产的KEYPOINT-4肌电诱发电位仪进行检测,带宽0.02~30.00 Hz,电极为盘状电极,按国际脑电图学会10/20系统放置。记录电极置于CZ点,参考电极置于A1或A2,接地电极为FPZ点,电极皮肤阻抗在5 k $\Omega$ 以下。检查时患者清醒、放松、闭目并集中注意。采用听觉“靶-非靶序列”刺激受试者双耳,靶频率2 kHz,随机出现占20%,要求受试者听到此声音后迅速按下手柄上的红色按钮,非靶刺激1 kHz,占80%。声音强度为主观听阈基础上加60 dB。数据测量采用峰潜伏期测量方法测量P300潜伏期(PL)及波幅(Amp)。

#### 1.2.3 MMSE及MoCA评分

评分采用统一调查表和标准化调查用语进行测试,每人份限制在10 min内完成,测试在安静无干扰的环境下同日完成,两者至少相差1 h进行。其中MoCA总分为30分,对受教育年限在12年及以

下的被测试者加 1 分,得分最高 30 分。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用成组设计的  $t$  检验,治疗前后比较用差值  $t$  检验,率的比较采用卡方检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 组内及组间治疗效果比较

治疗后 VCIND 患者 MoCA 评分较前明显增高,经统计学检验有显著差异 ( $t = 11.886, P < 0.01$ ); P300-PL 缩短 ( $t = 5.799, P < 0.01$ )、Amp 增高 ( $t =$

17.603,  $P < 0.01$ ),经统计学检验有显著差异。治疗后 VD 患者 MoCA 评分较前增高,有统计学差异 ( $t = 2.242, P < 0.05$ ),而 P300 治疗前后的改变无统计学差异(PL: $t = 1.414, P > 0.05$ ; Amp: $t = 1.069, P > 0.05$ )。两组患者 MoCA、ERP-P300 PL 及 Amp 治疗前后的差值比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

### 2.2 不良反应

治疗过程中 VD 组发现与药物相关的轻度失眠患者 1 例,不良反应发生率 3.33%,VCIND 组出现相同症状 3 例,发生率 10.00%。经校正卡方检验两组间不良反应发生率的差别无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.27, P > 0.05$ )。

表 2 各组治疗前后 MoCA 评分及 P300 比较

Table 2 The comparison of MoCA and ERP-P300 of each group before and after the treatment

组别	MoCA 评分(分)		P300-PL(cm/s)		P300-Amp(cm/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VCIND	22.50 ± 0.29	23.73 ± 0.31 <sup>###</sup>	374.63 ± 2.18	372.60 ± 2.23 <sup>###</sup>	4.72 ± 0.19	5.30 ± 0.19 <sup>###</sup>
VD	16.08 ± 1.96	17.23 ± 2.05 <sup>#</sup>	420.60 ± 14.33	420.20 ± 14.62	3.74 ± 1.32	3.78 ± 1.30

与治疗前比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>###</sup> $P < 0.01$ 。

## 3 讨 论

目前认为, VCI 是异质性的临床疾病实体, VCIND 和 VD 都是 VCI 的亚型,不同卒中亚型有不同血管病理生理过程<sup>[3-4]</sup>。流行病学调查发现,在老年人中 VCIND 的发病率几乎是 VD 的 2 倍,卒中后患者的发病率更高,但 VCIND 的认知功能改善很常见<sup>[5-6]</sup>。鉴于 VCIND 的高发病率及可逆性,其有效控制既易达到又收效甚大。但系统性综述结果表明,胆碱酯酶抑制剂和美金刚治疗轻至中度 VCI 疗效有限,不支持这些药物广泛用于 VCI 的治疗<sup>[7-8]</sup>。

因脑组织损害的部位和程度不同, VCI 患者神经心理学表现个体差异较大,常见注意、执行、语言、空间、记忆、学习能力均有不同程度的损害, VCIND 患者尤以执行功能和注意损害表现最为突出,过分强调额叶功能和皮质下功能损害会造成 VCI 诊断的偏差,降低 VCIND 的诊断率,延误治疗<sup>[9-11]</sup>。而且,卒中患者的认知障碍特别是执行功能障碍和视空间障碍与预后不良有关<sup>[12]</sup>。脑血管病患者认知功能的评价目前多采用各种量表及电生理检查相结合的方式。使用限时的执行功能判断检查,如 P300、MoCA 等,对 VCI,尤其是 VCIND 的相关认知损害的判定有重要的临床意义。P300 是事件相关电位(ERP)的内源性成分,受物理特性刺激的影响小,是可量化

的电生理指标,与人脑的高级心理活动-认知功能密切相关,可客观敏感地反映认知功能,对认知功能障碍的不同程度显示明显差别<sup>[13-14]</sup>。MoCA 是目前在 VCI 研究中最常用的认知功能检测量表,它弥补了 MMSE 量表在执行功能障碍检测中的不足,能筛查出更多的轻、中度认知功能损害患者<sup>[15]</sup>,尤其适用于 VCIND 患者。本研究采用 MoCA 结合 P300,针对 VCI 的临床及神经心理学特点,从多个角度全面评估 VCI 患者的认知功能。

奥拉西坦可促进磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺的合成,增加大脑皮质对乙酰胆碱的亲力和摄取能力,并透过血脑屏障兴奋乙酰胆碱能神经通路。国外动物实验也证实,早期长时应用奥拉西坦可拮抗神经毒性药物所致的大鼠认知障碍。研究表明,奥拉西坦对改善痴呆患者的学习记忆和认知能力有明显疗效<sup>[16]</sup>。本研究证实在 VCI 的治疗中,奥拉西坦是有效的,尤其是 VCIND 患者更为明显。失眠的发生与药物药理作用有关,停药后可缓解。

研究表明, VCIND 患者执行功能的损害更为明显,而这种损害可能是由增强的运动皮层易化引起<sup>[17]</sup>。研究中奥拉西坦对 VCIND 患者认知功能的改善要好于 VD。MoCA 总分是认知状态的各个方面的综合反映,而 P300 对认知功能的评价则由潜伏期和波幅分别评价,其中潜伏期的意义更为重

要<sup>[13]</sup>。P300潜伏期反映大脑对外部刺激进行分类、编码、识别的速度,随作业难度的增加而延长,反映了神经细胞对刺激的反应能力和神经传导速度,体现了神经细胞功能的完整性。波幅反映了心理负荷的量,与注意、记忆、认知加工的强度有关,反映了大脑信息加工时有效资源动员的程度。奥拉西坦可通过增加EPSP时限和波幅,增强突触反应从而缩短潜伏期、提高了波幅,这也是其使MoCA评分改善的原因。

本研究结果表明,在VCI的治疗中,VCIND必须予以足够的重视。奥拉西坦可有效改善VCI患者的认知功能,而VCIND更易于控制。作为VD的高危人群,VCIND的有效控制能更好地提高脑血管病患者的认知功能,有利于延缓和阻止VD的发生。另外,因神经心理量表及电生理检查的完成需患者充分合作,导致部分病情较重、不能完成量表及检查的VD患者未能纳入研究,故除了VCIND之外,重度痴呆患者认知功能的评定和治疗是今后研究的另一方向。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南 [J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(2): 142-147
- [2] 血管性认知功能损害专家共识组. 血管性认知损害的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(12): 1052-1055
- [3] 冯涛, 王拥军. 血管性痴呆国际诊断标准的解读与比较 [J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(1): 62-65
- [4] Nagata K, Saito H, Ueno T, et al. Clinical diagnosis of vascular dementia [J]. J Neurol Sci, 2007, 257(1-2): 44-48
- [5] Serrano S, Domingo J, Rodriguez-Garcia E, et al. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study [J]. Stroke, 2007, 38(1): 105-110
- [6] Rockwood K, Moorhouse PK, Song X, et al. Disease progression in vascular cognitive impairment: cognitive, functional and behavioural outcomes in the Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) cohort study [J]. J Neurol Sci, 2007, 252(2): 106-112
- [7] Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(4): 310-318
- [8] Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(9): 782-792
- [9] Reed BR, Mungas DM, Kramer JH. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease [J]. Brain, 2007, 130(3): 731-739
- [10] Arboix A. Lacunar infarct and cognitive decline [J]. Expert Rev Neurother, 2011, 11(9): 1251-1254
- [11] Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease [J]. Brain, 2007, 130(3): 731-739
- [12] Oksala NK, Jokinen H, Melkas S, et al. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(11): 1230-1235
- [13] 史欣, 韩颖, 刘青蕊, 等. 蒙特利尔认知功能评估量表和事件相关电位在血管性认知功能障碍中的应用比较 [J]. 临床荟萃, 2011, 26(12): 1040-1044
- [14] Damulin IV, Koberskaya NN, Mkhitarian EA. Effects of cerebrolysin on moderate cognitive impairments in cerebral vascular insufficiency (a clinical-electrophysiological study) [J]. Neurosci Behav Physiol, 2008, 38(6): 639-645
- [15] Luis CA, Keegan AP, Mullan M. Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2009, 24(2): 197-201
- [16] 罗成义, 柯以铨, 徐如祥, 等. 注射用奥拉西坦治疗颅脑损伤的随机、双盲、对照、多中心临床研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10(2): 192-196
- [17] Rita B, Raffaele F, Manuela P, et al. Enhanced motor cortex facilitation in patients with vascular cognitive impairment no dementia [J]. Neurosci Lett, 2011, 503(3): 171-175

[收稿日期] 2012-01-03