

不同疗法对非痴呆性血管性认知障碍疗效观察

韩颖^{1*}, 齐惠², 崔鹏¹, 李来有¹

(¹河北医科大学第四医院神经内科, 河北 石家庄 050011; ²白求恩国际和平医院神经内科, 河北 石家庄 050082)

[摘要] 目的:观察并比较不同疗法在治疗非痴呆性血管性认知障碍(vascular cognitive impairment not dementia, VCIND)患者中的临床疗效。方法:将 90 例 VCIND 患者随机分为电刺激小脑顶核(cerebellar fastigial nucleus electrical stimulation, FNS)组、奥拉西坦组和尼莫地平各 30 例。在常规药物治疗的基础上, FNS 组采用 FNS, 奥拉西坦组口服奥拉西坦, 尼莫地平组口服尼莫地平治疗。观察 3 组患者治疗前后蒙特利尔认知功能评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分、事件相关电位-P300(event-related potentials P300, ERP-P300)及经颅多普勒超声(transcranial doppler ultrasonic monitor, TCD)的变化, 并进行比较。结果: FNS 组治疗后 MoCA 明显增高($P < 0.01$), P300 潜伏期缩短($P < 0.01$)、波幅增高($P < 0.01$), TCD 显示治疗后平均血流速度增高($P < 0.01$)。奥拉西坦组治疗后 MoCA 较前明显增高($P < 0.01$), P300 潜伏期缩短($P < 0.01$)、波幅增高($P < 0.01$), 但 TCD 显示治疗前后平均血流速度的差异无统计学意义($P > 0.05$)。尼莫地平组治疗后 TCD 显示平均血流速度增高($P < 0.01$), 而 MoCA、P300 潜伏期和波幅均无变化($P > 0.05$)。3 组间治疗后 MoCA 评分 FNS 组及奥拉西坦组高于尼莫地平组($P < 0.01$), FNS 组高于奥拉西坦组($P < 0.01$); 治疗后 P300 潜伏期 FNS 组较奥拉西坦组及尼莫地平组更短($P < 0.01$), 而后 2 组间无差异($P > 0.05$); 治疗后波幅奥拉西坦组较 FNS 组及尼莫地平组更高($P < 0.05$), 而后 2 组间无差异($P > 0.05$); 治疗后 TCD 显示平均血流速度 FNS 组高于奥拉西坦组及尼莫地平组($P < 0.01$), 而后 2 组间无差异($P > 0.05$), FNS 组及尼莫地平组 ACA、PCA、VA 高于奥拉西坦组($P < 0.05$), 其中 FNS 组 ACA、VA 高于尼莫地平组($P < 0.05$), 而 PCA2 组间无差异($P > 0.05$)。结论: FNS、奥拉西坦、尼莫地平均能够对 VCIND 患者产生治疗效果; 奥拉西坦能够有效改善其认知功能; 尼莫地平可改善其颅内血流供应; FNS 对认知功能及颅内血流供应均有改善, 效果更为全面。

[关键词] 非痴呆性血管性认知障碍; 治疗效果

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)10-1405-06

Comparison of clinical effects of several treatments for vascular cognitive impairment not dementia

HAN Ying^{1*}, QI Hui², CUI Peng¹, LI Lai-you¹

(¹Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011;

²Department of Neurology, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effects of several treatments for vascular cognitive impairment not dementia (VCIND). **Methods:** Total 90 patients with VCIND were randomly divided into the cerebellar fastigial nucleus electrical stimulation (FNS) group, oxiracetam group and nimodipine group, with 30 cases in each group. On the base of all groups receiving conventional treatments, the treatment of FNS was applied in the FNS group, oxiracetam in the oxiracetam group and nimodipine in nimodipine group. The Event-Related Potentials P300 (ERP-P300), Montreal cognitive assessment (MoCA) and transcranial doppler ultrasonic monitor (TCD) of all patients were observed and compared before and after the treatment. **Results:** FNS group: After the treatment, the scores of MoCA showed improvement ($P < 0.01$), the latency period of P300 was significantly shorten ($P < 0.01$) and the amplitude was significantly increased ($P < 0.01$). TCD result showed the mean velocity of blood flow improved significantly ($P < 0.01$). Oxiracetam group: After the treatment, the scores of MoCA showed improvement ($P < 0.01$), the latency period of P300 was significantly shorten ($P < 0.01$) and the amplitude was significantly increased ($P < 0.01$), but the TCD result had no obvious improvement ($P > 0.05$). Nimodipine group: After the treatment, TCD result showed the mean velocity of blood flow improved significantly ($P < 0.01$), but the MoCA the latency period and the amplitude of P300 had no obvious improvement ($P > 0.05$). After the

[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

treatment, the score of MoCA in the FNS group and oxiracetam group were both higher than that in nimodipine group ($P < 0.01$), and the score of the FNS group was higher than that of the oxiracetam group ($P < 0.01$). After the treatment, the latency of P300 of the FNS group was shorter than that of the oxiracetam group and nimodipine group ($P < 0.01$), and there was no significant difference between the oxiracetam group and nimodipine group ($P > 0.05$); the amplitude of P300 in the oxiracetam group was higher than that in the FNS group and nimodipine group ($P < 0.05$), but there were no significant differences between the FNS group and nimodipine group ($P > 0.05$). After the treatment, TCD result showed the mean velocity of blood flow of MCA in FNS group was higher than those in oxiracetam group and nimodipine group ($P < 0.01$), but there were no significant differences between the oxiracetam group and nimodipine group ($P > 0.05$); The mean velocity of blood flow of ACA, PCA and VA in FNS group and nimodipine group were higher than those in oxiracetam group ($P < 0.05$), ACA and VA of FNS group was higher than those of nimodipine group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in PCA between FNS group and nimodipine group ($P > 0.05$). **Conclusion:** The FNS, oxiracetam and nimodipine are all beneficial in treatment of VCIND. Oxiracetam can effectively improve cognitive function; nimodipine can effectively improve blood supply to the brain; FNS can effectively improve cognitive function and blood supply to the brain in patients with VCIND.

[**Key words**] vascular cognitive impairment no dementia; treatment outcome

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(10): 1405-1410]

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指由脑血管病危险因素(如高血压病、糖尿病和高脂血症等)、显性(如脑梗死和脑出血等)或非显性脑血管病(如白质疏松和慢性脑缺血)引起的从轻度认知损害到痴呆的一大类综合征^[1]。非痴呆性血管性认知障碍(vascular cognitive impairment not dementia, VCIND)是用于界定有认知功能损害但不符合痴呆诊断标准的脑血管病患者。随着人口的老龄化进程的加快,脑血管病及由此导致的VCI也呈增多趋势,由此VCIND逐渐得到人们的重视。但目前VCIND的治疗方面的研究较少。奥拉西坦、尼莫地平和电刺激小脑顶核(cerebellar fastigial nucleus electrical stimulation, FNS)均可用于血管性痴呆(vascular dementia, VD)的治疗。本研究采用神经心理量表及电生理检查结合经颅多普勒超声(transcranial doppler ultrasonic monitor, TCD),从多个角度比较奥拉西坦、尼莫地平和FNS在治疗VCIND中的疗效。

1 对象和方法

1.1 对象

2009年1月~2012年5月河北医科大学第四医院神经内科门诊及住院VCIND患者90例,其中男62例,女28例,年龄65~80岁,平均年龄(72.80 ± 5.63)岁。纳入标准:①年龄65~80岁;②有认知功能障碍主诉或代诉,蒙特利尔认知功能评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分<26分,简易精神状态检查量表(MMSE)评分正常;③有血

管危险因素(高血压、糖尿病和高血脂症等)或脑血管事件(脑梗死、脑出血和慢性脑缺血等);④12个月内有关脑血管病的影像学证据(脑CT或MRI);⑤Hachinski缺血量表(HIS)得分≥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排除脑血管病以外脑部疾病患者;②排除神经系统变性性疾病、先天性、遗传性疾病史患者;③排除阿兹海默氏症(Alzheimer disease, AD)、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排除严重的心、肝、肾、及造血系统并发症;⑤排除意识障碍、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≥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β受体阻滞剂;抗帕金森病药物;神经镇静药和麻醉性镇痛剂;苯二氮卓类(地西洋)和巴比妥类药物;短效抗焦虑剂或镇静性睡眠激素;无明显胆碱能副作用的抗抑郁药在剂量改变或起效期;激素;有明显胆碱能或抗胆碱能副作用的药物;抗癫痫药;华法林(苯丙酮香豆素);⑨筛选前30d内使用过治疗AD或痴呆的任何临床试验药物;⑩发病在8周内的新发脑血管病患者;⑪研究者认为不能依从研究程序的受试者。入组患者采用随机数字分组法分为3组,各组具体情况见表1。经统计组间性别、

年龄比例差异无统计学意义,具有可比性。

表 1 研究对象的基本情况

Table 1 The basic situation of the object of study

组别	例数	年龄范围 (岁)	平均年龄 (岁)	性别 (男/女, n/n)
FNS 组	30	65~79	71.73 ± 4.71	21/9
奥拉西坦组	30	65~79	71.46 ± 4.81	19/11
尼莫地平组	30	65~80	73.26 ± 5.69	22/8
总计	90	65~80	72.80 ± 5.63	62/28

1.2 方法

1.2.1 试验流程

在常规治疗(个体常规抗聚、降压、降糖、抗凝药物等)的基础上, FNS 组另给予 FNS, 连续 30 d; 奥拉西坦组口服奥拉西坦胶囊(石家庄制药集团欧意药业), 每次 0.8 g, 3 次/d, 连续 30 d; 尼莫地平组口服尼莫地平片(德国拜耳药业), 每次 30 mg, 3 次/d, 连续 30 d。治疗中及治疗后监测各种不良反应。两组均于治疗前后进行 MoCA 评分、事件相关电位-P300 (event-related potentials P300, ERP-P300) 及 TCD 检查。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 FNS 治疗

采用重庆医疗设备公司生产的 CMS-100 型脑循环治疗仪进行小脑顶核电刺激, 电极置于两侧耳后乳突区, 仪器设置参数为: 模式 2, 强度 22~32, 1 次/d, 每次时间 30~45 min。

1.2.3 P300 检查

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 kΩ 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立即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 分贝。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)。

1.2.4 TCD 检查

采用德国 DWL 公司生产的 DWL-P 型经颅多普勒超声诊断仪, 在安静状态下卧位接受检查, 采用标准操作技术检测颅内主要动脉, 包括大脑中动脉

(MCA)、大脑前动脉(ACA)、大脑后动脉(PCA)、椎动脉颅内段(VA), 以每条动脉的最高平均血流速度(MFV, 单位 cm/s)作为定量分析的指标。

1.2.5 MMSE 及 MoCA 评分

采用统一调查表和标准化调查用语, 对所有患者进行 MMSE 及 MoCA 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, 最终得分 ≥ 26 分为正常; 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。MoCA 异常、MMSE 正常者方可入组。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析, 计量资料均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 *q* 检验, 治疗前后比较用配对 *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 组内及组间疗效比较

表 2 显示, FNS 组治疗后 MoCA 均较前明显增高($t = 18.582, P < 0.01$), P300-PL 缩短($t = 26.876, P < 0.01$)、Amp 增高($t = 10.058, P < 0.01$), TCD 显示治疗后平均血流速度增高(MCA: $t = 3.826, P < 0.01$; ACA: $t = 3.110, P < 0.01$; PCA: $t = 2.858, P < 0.01$; VA: $t = 2.936, P < 0.01$), 经统计学检验有显著差异。奥拉西坦组治疗后 MoCA 较前明显增高($t = 11.886, P < 0.01$), P300-PL 缩短($t = 5.799, P < 0.01$)、Amp 增高($t = 17.603, P < 0.01$), 但治疗前后 TCD 显示平均血流速度无统计学差异(MCA: $t = 1.316, P > 0.05$; ACA: $t = 0.969, P > 0.05$; PCA: $t = 1.752, P > 0.05$; VA: $t = 0.256, P > 0.05$)。尼莫地平组治疗后 TCD 显示平均血流速度增高, 有显著统计学差异(MCA: $t = 3.012, P < 0.01$; ACA: $t = 2.833, P < 0.01$; PCA: $t = 2.912, P < 0.01$; VA: $t = 2.816, P < 0.01$), 而 MoCA、P300 较治疗前无统计学差异(MoCA: $t = 1.365, P > 0.05$; P300-PL: $t = 1.218, P > 0.05$; P300-Amp: $t = 0.956, P > 0.05$)。

3 组间治疗后 MoCA 评分经统计学检验均有显著差异($P < 0.05$), 即 FNS 组及奥拉西坦组高于尼莫地平组($P < 0.01$), 此 2 组间 FNS 组高于奥拉西坦组($P < 0.01$)。3 组间治疗后 P300 经统计学检验有显著

差异($P < 0.05$),其中 FNS 组治疗后较奥拉西坦组及尼莫地平组 P300-PL 更短($P < 0.01$),而后 2 组间无差异($P > 0.05$);奥拉西坦组治疗后波幅较 FNS 组及尼莫地平组更高($P < 0.05$),而后 2 组间无差异($P > 0.05$)。3 组间治疗后 TCD 显示的平均血流速度经统计学检验有显著差异($P < 0.01$),其中 FNS 组 MCA 平均血流速度高于奥拉西坦组及尼莫地平组($P < 0.01$),而后 2 组间无差异($P > 0.05$);FNS 组及尼莫地平组 ACA、PCA、VA 平均血流速度高于奥拉西坦组

($P < 0.05$),其中 FNS 组 ACA、VA 高于尼莫地平组($P < 0.05$),而 PCA 2 组间无差异($P > 0.05$)。

2.2 不良反应

FNS 组治疗过程中无任何不良反应发生;奥拉西坦组发现与药物相关的轻度失眠 3 例,不良反应发生率 10%;尼莫地平组发现与药物有关的血管性头痛 3 例,不良反应发生率 10%。停药或减量后不良反应均可缓解。经卡方检验,3 组间不良反应发生率的差别无统计学意义($\chi^2 = 3.21, P > 0.05$)。

表 2 各组治疗前后 MoCA 评分、P300 及平均血流速度比较

Table 2 Comparison of MoCA, P300 and mean blood flow velocity results among three groups before and after the treatment

组别	例数	MoCA 评分(分)		P300			
				PL(ms)		Amp(μ V)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FNS 组	30	22.43 \pm 1.52	24.93 \pm 1.74 [#]	373.06 \pm 11.68	350.46 \pm 13.02 [#]	4.99 \pm 0.96	5.18 \pm 0.97 [#]
奥拉西坦组	30	22.50 \pm 0.29	23.73 \pm 1.72 ^{#**}	374.63 \pm 2.18	372.60 \pm 12.23 ^{#**}	4.72 \pm 0.19	5.75 \pm 1.06 ^{#*}
尼莫地平组	30	22.38 \pm 1.56	22.39 \pm 1.28 ^{**$\Delta\Delta$}	374.26 \pm 2.26	374.18 \pm 3.12 ^{**}	4.83 \pm 1.02	4.82 \pm 1.08 ^{$\Delta\Delta$}
F 值		0.632	19.058	1.655	48.140	1.821	6.126
P 值		> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.05

组别	平均血流速度(cm/s)							
	MCA		ACA		PCA		VA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FNS 组	55.62 \pm 3.22	61.23 \pm 1.32 [#]	46.33 \pm 3.89	53.26 \pm 2.48 [#]	35.10 \pm 2.36	38.62 \pm 2.19 [#]	27.35 \pm 1.99	30.96 \pm 1.58 [#]
奥拉西坦组	56.18 \pm 2.68	55.69 \pm 2.11 ^{**}	45.21 \pm 2.55	45.00 \pm 2.69 ^{**}	34.97 \pm 2.58	35.02 \pm 2.66 ^{**}	26.91 \pm 2.01	26.77 \pm 2.01 ^{**}
尼莫地平组	54.39 \pm 2.91	56.33 \pm 2.27 ^{#**}	46.16 \pm 2.86	48.50 \pm 3.11 ^{#**$\Delta\Delta$}	35.22 \pm 2.11	37.99 \pm 2.87 ^{#**$\Delta\Delta$}	27.19 \pm 1.75	29.55 \pm 1.94 ^{#**$\Delta\Delta$}
F 值	0.679	72.851	0.520	67.091	2.633	16.544	0.298	39.717
P 值	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01

与治疗前比较, [#] $P < 0.01$; 与 FNS 组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与奥拉西坦组比较, ^{Δ} $P < 0.05$, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$ 。

3 讨论

脑卒中是引起认知损害的高危因素之一, 但因其血管性危险因素可以被识别和控制, 故 VCI 是目前所知唯一可以早期干预并改善预后的认知障碍。但 VCI 的概念涵盖了血管源性认知损害从轻到重的整个发病过程, 为强调 VCI 的早期识别和干预, 对 VCI 进行病程分类, 提出了 VCIND 的概念, 用以和 VD 相区别。此后加拿大健康老龄化研究及加拿大 VCI 研究联盟在人群调查基础上提出 VCI 分为 3 期: VCIND、VD 和混合性痴呆(mixed dementia, MD), 并通过随访, 根据临床症状和神经影像特征进一步确定了这一分类, 但三者并非病程发展关系^[2]。研究表明, 不同卒中亚型有不同血管性病理生理过程, VCI 是异质性的临床疾病实体, 而 VCIND 和 VD 都是 VCI 的亚型^[3]。目前 VCIND 的概念得到了广泛的认同^[1,4-5]。流行病学调查发现, 老年人中 VCIND

的发病率几乎是 VD 的两倍, 卒中后患者的发病率更高, 且再次卒中会导致全面的认知功能下降^[6]。但其认知功能的改善也很常见^[7]。VCIND 的高发病率及较 VD 更易改善的特性, 使其有效控制更为迫切。目前 VCIND 的有效治疗仅针对卒中危险因素的干预, 这虽与提出 VCI 的初衷一致, 但对其认知功能改善只是沿用治疗 AD 和 MCI 的药物, 而且系统性综述认为此类药物治疗轻至中度 VCI 疗效有限^[8-9]。

评价一种疾病的治疗效果, 应从因果两方面入手。和其他痴呆不同之处在于, 脑血供不足是导致 VCI 的直接原因。研究表明, 早在痴呆症状出现以前, 局灶型的低灌注和低代谢就已存在^[10]。病因治疗是治疗的重点, 也是 VCI 可早期干预的原因之一。经颅多普勒检查方便经济, 可随时监测脑部血流供应, 是目前公认的监测脑血供的常用方法。VCIND 的病因是供血不足, 结果则是认知障碍。VCI 患者因脑损害的部位和程度不同而表现不同的神经心理学

特征,个体差异较大,最常见的是注意、执行、语言、空间、记忆、学习能力均有不同程度的损害,以执行功能和注意损害表现最早、最为突出^[1]。VCIND 常见症状为记忆力保留而注意力和执行功能障碍,有行动和信息处理迟钝^[11]。而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^[12]。因此,在评价 VCIND 患者的认知功能时,应强调任何认知领域损害都重要,过分强调额叶功能和皮质下功能会造成诊断的偏差^[13]。VCI 认知功能的判定目前尚无统一标准。研究发现,使用限时的执行功能判断检查对 VCI 相关认知损害的早期诊断尤其敏感。P300 是事件相关电位(ERP)的内源性成分,与人脑的高级心理活动——认知功能密切相关,受物理特性的刺激影响小,可量化。研究证实,ERP 是客观评价认知障碍的敏感指标,尤其适用于 VCI 患者,且对不同程度的认知功能障碍显示明显差别,可作为治疗监测的依据^[14-15]。另外,研究中使用的神经心理学量表 MoCA 因充分考虑 VCI 的特点得到了指南的推荐,是目前在 VCI 研究中最常用的认知功能检测量表,对轻度认知功能障碍患者有较好的敏感度和特异度^[1,16-17]。本研究针对 VCIND 的病因及临床和神经心理学特点,采用经颅多普勒评价颅内血液供应,MoCA 结合 P300 评价认知功能,以便从多个角度评估治疗效果。

尼莫地平可通过阻断慢通道电压依赖性钙超载改善脑的缺血缺氧状态,从而对 VD 产生治疗效果。但其对于皮质下动脉硬化性 VD 是有效的,而对多发梗塞所致的 VD 无效,且用药时间均在 6 个月以上。尼莫地平对 VCIND 的疗效,目前尚无研究。本研究中尼莫地平组用药 30 d 时检测 MoCA、P300 均无显著改变,可能与用药时间短及入组患者认知障碍较轻有关。但尼莫地平对脑供血的改善较明显,证实了其对 VCI 的治疗机制。实验中出现的不良反应考虑与颅内血管扩张有关,停药后很快缓解。

奥拉西坦通过增强神经后电位加强记忆和学习能力,在生理上可促进磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺的合成,透过血脑屏障兴奋乙酰胆碱能神经通路而增加大脑皮质对乙酰胆碱的亲力和摄取能力。国外动物实验证实,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。国内临床研究也证实了奥拉西坦对痴呆患者的学习记忆和认知能力的疗效^[18-19]。本研究发现,奥拉西坦能够改善 VCIND 患者的认知功能,但对颅内血流无影响。有少数患者发生失眠,与药物药理作用有关,停药后可缓解。

小脑顶核在脑血流及脑功能调节中占重要地位,FNS 通过生物仿生电流,对后颅窝内脑组织尤其小脑顶核发生作用,从而发挥中枢神经源性神经保护作用。国内外动物实验表明,FNS 可提高梗死后自主神经活性、促进内皮细胞增殖、抑制神经胶质细胞的过度增生,减轻缺氧缺血后细胞的结构损伤、减轻缺血后神经元损害、促进中枢神经系统的轴突再生^[20-21]。国内临床试验也提示 FNS 可提高 VD 患者的认知功能及颅内血流速度^[19]。本研究证实,FNS 对 VCIND 同样有效,患者的认知功能和颅内血流在治疗后都得到了改善,且治疗中及治疗后无任何不良反应。

本研究进一步比较了尼莫地平、奥拉西坦和 FNS 在 VCIND 治疗中的疗效。在认知功能方面,以 MoCA 及 P300 作为检测指标,发现奥拉西坦与 FNS 均能改善患者的认知功能,较尼莫地平更显著。但 FNS 对 MoCA 及 P300 潜伏期的改善较明显,而奥拉西坦对 P300 波幅的改善更显著。多种研究表明 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^[22]。MoCA 及 P300 均注重了执行功能的测试。P300 潜伏期反映神经细胞对刺激的反应能力和神经传导速度,是神经细胞功能完整性的表现;波幅反映了大脑信息加工时有效资源动员的程度。FNS 促进了中枢神经系统轴突再生从而提高了神经细胞对刺激的反应能力、神经传导速度和运动功能的恢复,导致 P300 潜伏期缩短;而奥拉西坦通过增加 EPSP 时限和波幅,增强了突触反应从而提高了波幅。FNS 对神经细胞完整性的维护,有效地提高了患者的执行功能,这也是其在 MoCA 评分的改善上优于奥拉西坦的原因。在脑血流供应方面,FNS 组对血流速度的改善较尼莫地平更显著,而奥拉西坦则未见明显效果。3 组的不良反应发生率无统计学差别,均较安全。

本研究结果表明,不同的治疗方法因其作用机制和作用部位不同而对 VCIND 患者产生不同的影响;奥拉西坦能有效提高认知功能;尼莫地平可改善颅内血流供应;FNS 作用较全面,但操作较复杂,依从性差。预防脑血管病的发生是治疗 VCIND 的根本,而寻找一种安全、有效、依从性好的疗法则是二级预防的重点。随着相关研究的进一步开展,VCIND 的多靶点治疗将会有进一步的发展。

[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] Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(3):246-255
- [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] Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(3):246-255
- [5] Stephan BC, Mathews FE, Khaw KT, et al. Beyond mild cognitive impairment: vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND) [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2009, 1(1):4
- [6] 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
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] Cao X, Guo Q, Zhao Q, et al. The neuropsychological characteristics and regional cerebral blood flow of vascular cognitive impairment-no dementia [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25(11):1168-1176
- [11] Arboix A. Lacunar infarct and cognitive decline [J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(9):1251-1254
- [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] Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(3):246-255
- [14] 史欣, 韩颖, 刘青蕊, 等. 蒙特利尔认知功能评估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
- [15] 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
- [16] 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
- [17] Lee JY, Dong WL, Cho SJ, et al. Brief screening for mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: validation of the Korean version of the Montreal cognitive assessment [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2008, 21(2):104-110
- [18] 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
- [19] 韩颖, 李来有, 史欣, 等. 电刺激小脑顶核治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. 临床荟萃, 2011, 26(22):1950-1954
- [20] 李小丽, 贾天明, 栾斌, 等. 电刺激小脑顶核对缺氧缺血性脑损伤新生鼠海马神经胶质细胞的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(4):317-320
- [21] Machado AG, Baker KB, Schuster D, et al. Chronic electrical stimulation of the contralesional lateral cerebellar nucleus enhances recovery of motor function after cerebral ischemia in rats [J]. *Brain Res*, 2009, 1280:107-116
- [22] 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] 2011-05-13