

# 骨化三醇对脑白质疏松所致轻度认知功能障碍的疗效分析

赵晓晖, 朱玉萍, 刘慧琴, 杨娟, 郭翠萍, 白青科, 沈建

(上海市浦东新区人民医院神经内科, 上海市 201200)

[关键词] 脑白质疏松; 轻度认知功能障碍; 骨化三醇

[摘要] **目的** 探讨骨化三醇对脑白质疏松所致轻度认知功能障碍的疗效。**方法** 脑白质疏松患者 256 例, 根据轻度认知功能障碍诊断标准筛选出轻度认知功能障碍患者 181 例, 随机分为对照组 88 例、干预组 93 例, 干预组予骨化三醇 0.25  $\mu\text{g}/\text{d}$  治疗, 两组其它治疗原则及康复治疗方方案相同; 对两组病例进行为期 12 个月的对照干预治疗, 并分别在入组前、入组后 6 个月及 12 个月进行蒙特利尔认知评估量表评分随访; 比较分析两组患者治疗前后认知功能变化情况。**结果** (1) 256 例脑白质疏松患者有 181 例诊断为轻度认知功能障碍 (70.70%); 随机分为对照组、干预组后随访 12 个月; 最终纳入统计的共 173 例, 其中对照组 85 例, 干预组 88 例; 所有在研患者未出现严重不良反应。(2) 两组在延迟记忆项得分最低, 抽象功能项、视空间与执行功能项降低较显著; 蒙特利尔认知评估量表总分干预组 6 个月时改善不明显 ( $19.23 \pm 2.42$ ), 12 个月时由干预前的  $18.84 \pm 2.08$  增加至  $22.32 \pm 2.36$  ( $P < 0.01$ ), 此时干预组与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 语言项评分干预组 6 个月时达  $2.37 \pm 0.86$ , 与干预前 ( $1.84 \pm 0.73$ ) 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 12 个月时达  $2.52 \pm 0.86$ , 与干预前比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 且 6 个月时、12 个月时与对照组比较亦有显著性差异; 延迟记忆项干预组 6 个月时无明显改善 ( $1.35 \pm 1.37$ ), 但 12 个月时评分从干预前的  $1.30 \pm 1.41$  显著增加至  $2.77 \pm 1.84$  ( $P < 0.01$ ), 且干预后 12 个月与 6 个月比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 治疗后 12 个月干预组与对照组比较差异有统计学意义 ( $1.41 \pm 1.46$  比  $2.77 \pm 1.84$ ,  $P < 0.01$ ); 两组各时间点抽象功能项、视空间与执行功能项评分变化不明显 ( $P > 0.05$ )。**结论** 骨化三醇对脑白质疏松相关性轻度认知功能障碍患者认知功能有较好的改善作用, 但起效较慢; 功能改善较快的是语言能力; 延迟记忆功能的恢复需要较长的治疗周期; 而对抽象功能、视空间与执行功能的作用存在一定局限性。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

## Effect of Calcitriol on Mild Cognitive Impairment Correlation with Leukoaraiosis

ZHAO Xiao-Hui, ZHU Yu-Ping, LIU Hui-Qin, YANG Juan, GUO Cui-Ping, BAI Qing-Ke, and SHEN Jian

(Department of Neurology, the People's Hospital of Pudong, Shanghai 201200, China)

[KEY WORDS] Leukoaraiosis; Mild Cognitive Impairment; Calcitriol

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of calcitriol for leukoaraiosis (LA) patients with mild cognitive impairment (MCI). **Methods** 256 patients with LA, 181 patients with MCI were selected according to the diagnosis of MCI, and divided into two groups: control group (85 cases), intervention group (88 cases). Calcitriol 0.25  $\mu\text{g}/\text{day}$  was used in intervention group, other treatments and rehabilitation treatment were the same in two groups. Observation period to two groups was 12 months. And cognitive function was test by montreal cognitive assessment (MoCA) score before include and 6 months and 12 months before and after treatment. The changes of cognitive function were comparatively analysed before and after treatment between the two groups. **Results** (1) 181 cases were diagnosed as MCI (70.70%) in 256 patients with LA, which were randomly divided into control group and intervention group, and got follow-up of 12 months; 173 cases were into the statistics eventually, 85 cases in control group, 88 cases in intervention group; All the patients into research had not appeared severe adverse reactions. (2) The delayed memory score was the lowest in two groups, and abstract feature, visual space and executive function were reduced significantly. MoCA score improvement was not obvious in intervention

[收稿日期] 2015-02-16

[修回日期] 2015-04-23

[基金项目] 上海市浦东新区科技发展基金创新资金项目 (PKJ2012-Y17); 上海市浦东新区人民医院重点学科群建设项目 (PRxkq2013-01)

[作者简介] 赵晓晖, 主任医师, 研究方向为脑血管病的规范化治疗及二级预防, E-mail 为 zhaoxh99990@sina.com。朱玉萍, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病的二级预防, E-mail 为 Lvzazi@icloud.com。

group at 6th month ( $19.23 \pm 2.42$ ), but the score increased from  $18.84 \pm 2.08$  before treatment to  $22.32 \pm 2.36$  at 12th month ( $P < 0.01$ ), when the scores between two groups were different significantly ( $P < 0.01$ ). The score of language increased in intervention group at 6th month, 12th month ( $2.37 \pm 0.86$ ,  $2.52 \pm 0.86$ ), compared with that of before intervention ( $1.84 \pm 0.73$ ,  $P < 0.01$ ). And at the two points, the language scores in intervention group were also different significantly compared with control group. For delayed memory, there were no obvious improvement in intervention group at 6th month ( $1.35 \pm 1.37$ ), but the score increased at 12th month ( $2.77 \pm 1.84$ ) compared with that before intervention ( $1.30 \pm 1.41$ ,  $P < 0.01$ ). At 12th month the delayed memory scores were significantly different between two groups ( $1.41 \pm 1.46$  vs  $2.77 \pm 1.84$ ,  $P < 0.01$ ). The abstract function, visual space and executive function score in two groups had no significant change at each time point ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The calcitriol was effective on MCI correlation with LA, but the work was slow. The language ability improved faster, and delay memory function needed a long treatment cycle. It had a certain limitation for calcitriol to improve the abstract function, visual space and executive function.

脑白质疏松 (leukoaraiosis, LA) 是老年人群中常见的疾病之一,检出率高达 59% ~ 74%<sup>[1]</sup>,其危害性主要在于易发展至血管性痴呆。因此,在临床检出脑白质疏松后、痴呆等出现以前尽早筛查轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 并给予积极干预具有重要意义。本研究以脑白质疏松相关轻度认知功能障碍患者为对象,分组对照研究骨化三醇干预轻度认知功能障碍的疗效,为减缓或阻止脑白质疏松发展、降低血管性痴呆的发生率提供一个有效途径。

## 1 对象和方法

### 1.1 病例资料与分组

选择我院 2012 年 12 月 ~ 2013 年 12 月住院病人 256 例,入院 3 日内均经头颅磁共振成像 (MRI) 检查确诊为脑白质疏松<sup>[2]</sup>。其中男性 134 例,年龄 61 ~ 85 岁,平均  $68.8 \pm 6.3$  岁;女性 122 例,年龄 64 ~ 85 岁,平均  $69.4 \pm 7.1$  岁;根据轻度认知功能障碍诊断标准<sup>[3]</sup>筛选出轻度认知功能障碍患者 181 例入组,其中男性 105 例,年龄 63 ~ 85 岁,平均  $69.3 \pm 5.8$  岁;女性 76 例,年龄 64 ~ 85 岁,平均  $71.2 \pm 6.1$  岁。

181 例入组患者随机分为对照组、干预组:对照组 88 例,其中男性 51 例,年龄 63 ~ 85 岁,平均  $69.8 \pm 7.3$  岁;女性 37 例,年龄 64 ~ 85 岁,平均  $8.2 \pm 7.3$  岁;干预组 93 例,其中男性 54 例,年龄 62 ~ 85 岁,平均  $67.9 \pm 6.8$  岁;女性 39 例,年龄 64 ~ 85 岁,平均  $69.6 \pm 8.1$  岁;干预组给予骨化三醇  $0.25 \mu\text{g/d}$  治疗,两组其它治疗原则及康复治疗方案相同。

### 1.2 入组标准

(1) 年龄 55 ~ 85 岁;(2) 依据郭洪志<sup>[4]</sup>的标准诊断为脑白质疏松:①头颅 MRI 可见脑室周围或皮

质下白质异常信号;②有脑白质疏松的病因,如高血压病等;③可有或无认知功能障碍及下肢功能障碍等;④排除 Binswanger 病、特异性脑白质疾病等。(3) 符合轻度认知功能障碍的诊断标准<sup>[3,5]</sup>:①主诉记忆障碍;②客观发现以记忆障碍为主;③无肯定的日常功能下降;④排除痴呆,蒙特利尔认知评估 (montreal cognitive assessment, MoCA) 量表得分在 12 ~ 22 分;⑤临床痴呆评定量表 (CDR) 评分 0.5;⑥病程 > 3 月。(4) 排除以下情况:①智能障碍;②归因于社会环境极度贫乏和教育受限的认知功能低下者;③有确切的影响认知功能的精神病史者;④反复严重的脑血管病;⑤有感染、中毒、变性、脱髓鞘、肿瘤、代谢等疾病导致脑病的可能;⑥精神活性药物滥用者。(5) 所有患者均知情同意。

### 1.3 头颅磁共振检测

全部病例均行头颅 MRI 平扫,脑白质疏松在头颅 MRI 表现为长 T1 长 T2 信号,T2 加权可显示较多病灶,对脑室壁参差不齐显示更为清楚<sup>[6]</sup>。

### 1.4 认知功能评定

由本研究组中经过培训的 4 名神经内科医生进行盲法操作及结果判读,以保证测定的一致性;测试过程中均采取统一的指导语及测评环境。

采用 MoCA 北京版<sup>[7]</sup>,该量表包括视空间与执行功能、命名、记忆、注意、句子复述词语流畅性、抽象、延迟回忆和定向等 8 项检查内容,共计 30 分;对于受教育程度在 12 年及以下者,MoCA 总分中加 1 分以进行调整。

### 1.5 临床评判与随访

对两组病例进行为期 12 个月的对照干预治疗,并分别在入组前、入组后 6 个月及 12 个月进行 MoCA 量表评分随访。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析。计量资料数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,均数比较采用  $t$  检验;计数资

料以百分数表示,采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 一般情况比较

两组在性别、年龄、高血压病、糖尿病、冠心病、高脂血症、吸烟、饮酒、心房颤动、受教育程度及其余治疗方法等方面差异无统计学意义(表 1)。

表 1. 临床资料

Table 1. Clinical materials		
临床资料	对照组( $n = 88$ )	干预组( $n = 93$ )
男/女(例)	51/37	54/39
年龄(岁)	68.6 ± 9.1	68.3 ± 6.5
吸烟(例)	34(38.67%)	37(39.78%)
饮酒(例)	30(34.09%)	34(36.56%)
高血压病(例)	79(89.77%)	84(90.32%)
糖尿病(例)	43(48.86%)	46(49.46%)
冠心病(例)	49(55.68%)	50(53.76%)
心房颤动(例)	26(29.55%)	29(31.18%)
高脂血症(例)	80(90.91%)	86(92.47%)

### 2.2 脑白质疏松患者轻度认知功能障碍检出及随访情况

256 例脑白质疏松患者进入轻度认知功能障碍筛查,有 181 例诊断为轻度认知功能障碍(70.70%);随机分为对照组、干预组后随访 12 个月,两组各有 1 例因不能坚持服药退出本研究,各 2 例失访,干预组另有 2 例因胃肠道不适而退出本研究;最终纳入统计的共 173 例,其中对照组 85 例,干预组 88 例;所有在研患者未出现严重不良反应。

### 2.3 蒙特利尔认知评估量表检测两组患者治疗前后认知功能变化情况

两组治疗前 MoCA 总分及各项评分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );MoCA 总分干预组在 12 个月时较干预前明显增加( $P < 0.01$ ),此时干预组与对照组比较差异有显著性( $P < 0.01$ );语言项评分干预组在治疗 6 个月时增加,与干预前比较差异有显著性( $P < 0.01$ ),12 个月时进一步增加( $P < 0.01$ ),且两组 6 个月、12 个月时比较差异亦有显著性;延迟记忆项干预组在 12 个月时较干预前显著增加( $P < 0.01$ ),且与 6 个月时比较差异有显著性( $P < 0.01$ ),干预组、对照组 12 个月时差异亦有显著性( $P < 0.01$ );两组各时间点抽象功能项、视空间与执

行功能项评分变化不明显( $P > 0.05$ ;表 2)。

表 2. 两组治疗前后 MoCA 评分情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. MoCA score before and after treatment in both groups( $\bar{x} \pm s$ )

观察点	观察项目	对照组( $n = 85$ )	干预组( $n = 88$ )
治疗前	MoCA 总分	19.62 ± 2.73	18.84 ± 2.08
	视空间与执行	3.61 ± 0.72	3.52 ± 0.68
	命名	2.89 ± 0.25	2.77 ± 0.28
	注意	5.65 ± 0.38	5.53 ± 0.34
	语言	1.86 ± 0.66	1.84 ± 0.73
	抽象	0.72 ± 0.68	0.69 ± 0.73
	延迟记忆	1.32 ± 1.39	1.30 ± 1.41
	定向	5.44 ± 0.42	5.39 ± 0.47
治疗后 6 个月	MoCA 总分	20.11 ± 2.06	19.23 ± 2.42
	视空间与执行	3.75 ± 0.73	3.68 ± 0.69
	命名	2.87 ± 0.23	2.86 ± 0.25
	注意	5.74 ± 0.39	5.72 ± 0.47
	语言	1.91 ± 0.72	2.37 ± 0.86 <sup>bd</sup>
	抽象	0.78 ± 0.65	0.74 ± 0.67
	延迟记忆	1.38 ± 1.40	1.35 ± 1.37
	定向	5.61 ± 0.43	5.67 ± 0.41
治疗后 12 个月	MoCA 总分	20.84 ± 2.37	22.32 ± 2.36 <sup>bce</sup>
	视空间与执行	3.93 ± 0.70	3.72 ± 0.66
	命名	2.85 ± 0.24	2.87 ± 0.24
	注意	5.79 ± 0.36	5.81 ± 0.30
	语言	1.95 ± 0.77 <sup>a</sup>	2.52 ± 0.86 <sup>be</sup>
	抽象	0.75 ± 0.66	0.80 ± 0.61
	延迟记忆	1.41 ± 1.46	2.77 ± 1.84 <sup>bce</sup>
	定向	5.60 ± 0.38	5.65 ± 0.49

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与本组治疗前比较; c 为  $P < 0.01$ , 与本组治疗后 6 个月比较; d 为  $P < 0.05$ , 与对照组治疗后 6 个月比较; e 为  $P < 0.01$ , 与对照组治疗后 12 个月比较。

## 3 讨 论

脑白质疏松是一个影像学诊断术语,它是由多种病因引起的非特异性脑白质异常改变的一组疾病,其损害可致从轻度认知功能障碍到严重认知障碍,最终发展为痴呆<sup>[8]</sup>,严重危害生命质量。脑白质疏松与轻度认知功能障碍密切相关,本项目显示,脑白质疏松相关轻度认知功能障碍的发病率达 70.70%,略低于其它研究的 77.8%<sup>[9]</sup>。随着“健康”概念、医学模式的改变,世界卫生组织将生活质量列为新一代健康指标,因此,在临床检出脑白质疏松后尽早筛查并积极干预轻度认知功能障碍具有重要意义。



许多临床因素与脑白质疏松有关,从解剖学角度来看,脑室周围白质主要是由穿支动脉供血,导致脑室壁周围 3 ~ 10 mm 范围内成为白质区域的“远端供血区”,即动脉供血的分水岭区<sup>[10]</sup>;以往研究表明<sup>[11-13]</sup>,长期高血压等造成的脑内小动脉硬化和狭窄、低血压造成的脑低灌注是脑白质疏松的主要原因;也有研究发现<sup>[14]</sup>,免疫炎症损伤机制在慢性缺血导致脑白质疏松中起重要作用。目前关于脑白质疏松引起认知功能下降的机制主要为“皮质-皮质或额叶-皮质下联络纤维破坏”学说<sup>[15-16]</sup>;脑室周围有与记忆、情感、行为等智能活动有关的环路纤维联系,故当脑室周围发生脑白质疏松时,环路的纤维联系被中断,认知功能障碍则是其主要临床表现;皮质下结构与认知过程的速度和记忆功能关系密切,基底核区和半卵圆中心集中了与学习、记忆和认知功能相关的大量神经元和纤维,与额叶有广泛的联系,与丘脑和边缘系统的联系对于记忆功能也非常重要。

从以上发病机制来看,对于脑白质疏松所致轻度认知功能障碍理想的干预措施应包括:针对导致脑白质疏松的主要病因及危险因素的治疗、减轻脑白质疏松的相关病理损害、增强神经元及联络纤维的修复能力等。因此,探求有效而安全的治疗措施是我们将面临的实际问题。

近年研究表明<sup>[17-18]</sup>,维生素 D 在防治心脑血管疾病方面有一定效应。维生素 D 主要包括 D2 和 D3,其中 D3 更具生物活性。维生素 D3 在防治血管性认知功能损害方面有以下作用:(1)促进脂肪细胞储脂,降低游离胆固醇<sup>[19]</sup>;(2)直接预防泡沫细胞形成<sup>[20]</sup>;(3)抑制炎症因子的活性,降低血管内氧化应激及炎症反应<sup>[21]</sup>;(4)神经保护作用,包括降低神经细胞毒性、抗氧化应激以及提高神经营养因子含量三种可能机制<sup>[22]</sup>。本研究使用骨化三醇作为补充维生素 D3 的药物,它是维生素 D3 的最重要活性代谢产物之一,由于其在改善动脉粥样硬化、血管及神经保护等多个方面发挥作用,我们推断,对脑白质疏松所致轻度认知功能障碍患者予骨化三醇补充干预具有较为积极的临床意义。

在评价骨化三醇对脑白质疏松所致轻度认知功能障碍患者干预作用方面,本研究基于郭起浩等<sup>[23]</sup>进行的轻度认知功能障碍筛查研究为背景,选择 MoCA 得分 12 ~ 22 作为轻度认知功能障碍分界值标准。MoCA 的记忆测试涉及较多的单词以及比简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)更长的延迟回忆时间,同时被要求完成的任

务要比 MMSE 多,这些在设计上的特性也许能解释它对于轻度认知功能障碍具有较高的敏感性<sup>[24-25]</sup>。然而,MoCA 量表选用的是面孔、天鹅绒、教堂、雏菊、红色,这些词汇比较书面化,在本研究的实际测试过程中的确有很大一部分人表示对天鹅绒、雏菊理解有困难,教堂在我国大众文化概念中也尚未普及。因此根据学者建议本研究将 MoCA 记忆项目中的词汇改为“面孔、棉布、学校、菊花、红色”等日常熟悉的词汇,以免出现得分过低的“地板效应”<sup>[26]</sup>。

本研究应用 MoCA 量表对照分析骨化三醇干预脑白质疏松相关性轻度认知功能障碍的疗效,发现两组在延迟记忆项得分最低,抽象功能项、视空间与执行功能项降低较显著,说明记忆损害尤其是延迟记忆障碍是脑白质疏松相关性轻度认知功能障碍最显著的特点,抽象功能、视空间与执行功能亦受到明显损害。骨化三醇干预后 MoCA 总分在 6 个月时改善不明显( $19.23 \pm 2.42$ ),12 个月时由干预前  $18.84 \pm 2.08$  增加至  $22.32 \pm 2.36$  ( $P < 0.01$ ),此时干预组与对照组比较差异有显著性 ( $P < 0.01$ ),说明骨化三醇对脑白质疏松相关性轻度认知功能障碍有一定改善作用,但起效较慢;功能改善较快的是语言能力,6 个月时的评分达  $2.37 \pm 0.86$ ,与干预前 ( $1.84 \pm 0.73$ ) 比较差异有显著性 ( $P < 0.01$ ),12 个月时语言功能进一步恢复达  $2.52 \pm 0.86$  ( $P < 0.01$ ),且与对照组比较亦有显著性差异;在延迟记忆功能方面,干预后 6 个月无明显改善 ( $1.35 \pm 1.37$ ),但 12 个月时评分从干预前  $1.30 \pm 1.41$  显著增加至  $2.77 \pm 1.84$  ( $P < 0.01$ ),且干预后 12 个月与 6 个月比较差异有显著性 ( $P < 0.01$ ),干预组、对照组治疗后 12 个月比较亦有显著性差异 ( $P < 0.01$ ),说明骨化三醇能改善延迟记忆功能,但需要较长的治疗周期,分析与延迟记忆能力需要调动包括执行功能、记忆、及记忆再现等在内的较多脑功能模块有关;本研究还发现,骨化三醇干预后抽象功能项、视空间与执行功能项评分改善不明显,从病理生理分析,抽象思维功能、空间与执行功能等损害主要与前额叶-皮质下环路受损有关<sup>[27]</sup>,提示骨化三醇对前额叶-皮质下环路受损的神经通路修复功能有限。

综上所述,脑白质疏松与轻度认知功能障碍密切相关,记忆损害尤其是延迟记忆障碍是脑白质疏松相关性轻度认知功能障碍最显著的特点,抽象功能、视空间与执行功能亦受到明显损害。骨化三醇对脑白质疏松相关性轻度认知功能障碍总体认知功能有较乐观的改善作用,但起效较慢;功能改善

较快的是语言能力;延迟记忆功能的恢复需要较长的治疗周期;而对抽象功能、视空间与执行功能的改善作用有限。另外,本项目的研究人群为神经内科住院患者,未在一般人群中进行筛查;且本研究未进行更长时间的随访,因此,可能会对结果造成一定的偏倚,在以后的研究中会对这些不足进行改进。

## [参考文献]

- [1] 高国栋, 莫建伟. 脑白质疏松症与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(17): 2 030-031.
- [2] Alexander E Jr. Leukoaralosis[J]. Surg Neurol, 1987, 28: 233.
- [3] Olichney JM, Morris SK, Ochoa C, et al. Abnormal verbal event related potentials in mild cognitive impairment and incipient Alzheimer's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 73: 377-384.
- [4] 郭洪志. 脑白质疏松症[J]. 临床神经病学杂志, 2002, 15: 3-4.
- [5] Guo QH, Cao XY, Zhou Y, et al. Application study of quick cognitive screening test in identifying mild cognitive impairment[J]. Neurosci Bull, 2010, 26: 47-57.
- [6] Goto K, Ishii N, Tukawaw H. Diffuse white-matter disease in the geriatric population. A clinical neuropathological and CT study[J]. Radiology, 1981, 687-695.
- [7] 于洁, 许岱昀, 王海丽, 等. 蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态量表在脑白质疏松患者中的应用比较[J]. 神经疾病与精神卫生, 2013, 13: 354-357.
- [8] The LADIS Study Group, Poggesi A, Pantoni L, et al. 2001 - 2011: a decade of the LADIS (Leukoaralosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease [J]? Cerebrovasc Dis, 2011, 32: 577-588.
- [9] 贺燕, 郭洪志. Binswanger病、脑白质疏松症及其合并脑梗死患者的认知功能障碍[J]. 临床神经病学杂志, 2004, 17: 324-326.
- [10] Ryan DJI, Byrne S, Dunne R, et al. White matter disease and an incomplete circle of Willis[J]. Int J Stroke, 2013, 22: 10.
- [11] Wisniewska M, Devuyst G, Bogousslavsky J, et al. What is the significance of leukoaralosis in patients with acute ischemic stroke [J]? Arch Neurol, 2000, 57: 967-973.
- [12] 赵晓晖, 周媛, 陈娟, 等. 不同类型脑白质疏松与颈动脉粥样硬化斑块相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2009, 18(1): 1-5.
- [13] 周媛, 赵晓晖, 陈娟, 等. 不同类型脑白质疏松患者颈动脉斑块稳定性和MMP-2、MMP-9的关系[J]. 中国临床神经科学

杂志, 2010, 18(3): 224-226.

- [14] Farkas E, Institgrs A, Domoki F, et al. Diazoxide and dimethyl sulphoxide prevent cerebral hypoperfusion-related learning dysfunction and brain damage after carotid artery occlusion[J]. Brain Res, 2004, 1008: 252-260.
- [15] Bohnen NI, Muler ML, Kuwabara H, et al. Age-associated leukoaralosis and cortical cholinergic deafferentation [J]. Neurology, 2009, 72: 1 411-416.
- [16] Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study[J]. PLoS One, 2013, 8: e61 014.
- [17] Constans T, Mondon K, Annweiler C, et al. Vitamin D and cognition in the elderly[J]. Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2010, 8: 255-262.
- [18] Hanyu H. Cognitive Function and Calcium. Vitamin D and calcium for the prevention of falls and fractures in patients with dementia[J]. Clin Calcium, 2015, 25: 275-282.
- [19] Zemel MB, Shi H, Greer B, et al. Regulation of adiposity by dietary calcium[J]. FASEB J, 2000, 14(9): 1 132-138.
- [20] Suematsu Y, Nishizawa Y, Shioi A, et al. Effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on induction of scavenger receptor and differentiation of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-treated THP-1 human monocyte like cells[J]. J Cell Physiol, 1995, 165: 547-555.
- [21] Giulietti A, Van Etten E, Overbergh L, et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile: 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 77: 47-57.
- [22] Rose CR, Blum R, Pichler B, et al. Truncated TykB-T1 mediates neurotrophin-evoked calcium signalling in glia cells[J]. Nature, 2003, 426: 74-78.
- [23] 郭起浩, 洪震. 轻度认知损害的诊断与评估[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43: 169.
- [24] 李兰芳, 肖劲松, 章军建, 等. 轻度认知功能障碍常用筛查量表的比较分析[J]. 医学新知杂志, 2011, 21: 420-423.
- [25] Salvadori E, Pasi M, Poggesi A, et al. Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment[J]. J Neurol, 2013, 260: 2 220-227.
- [26] 孙云闯, 秦斌. MoCA 和 MMSE 在轻度认知障碍中的应用比较[J]. 中国神经免疫和神经病学杂志, 2010, 17: 138-140.
- [27] Viana-Baptista M, Bugalho P, Jordao C, et al. Cognitive function correlates with frontal white matter apparent diffusion coefficients in patients with leukoaralosis[J]. J Neurol, 2008, 255: 360-366.

(此文编辑 许雪梅)