

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-08-0658-03

多奈哌齐改善卒中后认知功能障碍的临床观察

刘丽艳, 常焕显, 王以翠, 庄建光

(江苏省连云港市第一人民医院东方医院, 江苏省连云港市 222042)

[关键词] 多奈哌齐; 卒中; 认知功能障碍

[摘要] 目的 观察多奈哌齐改善卒中后认知功能障碍的疗效及安全性。方法 86例卒中后认知功能障碍的患者随机分为治疗组 44例和对照组 42例, 治疗组在常规治疗基础上加用盐酸多奈哌齐胶囊, 每次 5 mg 每日 1次, 4周后增至每次 10 mg 每日 1次; 对照组在常规治疗基础上加用吡拉西坦片, 每次 800 mg 每日 3次口服。2组均连续治疗 12周。检测 2组患者治疗前后认知功能及日常生活自理能力的评分。结果 治疗组的显著进步率和总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 治疗组的简易智能检查量表评分、视觉再认、图片回忆、数字广度和 100倒数十 1 评分均显著高于治疗前和对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组日常生活活动能力量表的评分均显著低于治疗前和对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对照组治疗前后的视觉再认、图片回忆、数字广度和 100倒数十 1 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 对照组治疗前后的简易智能检查量表、日常生活活动能力量表评分比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多奈哌齐的不良反应轻微。结论 多奈哌齐能显著改善卒中后认知功能障碍, 提高患者日常生活自理能力, 安全性好。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical Observation of Donepezil on Improving Cognitive Impairment After Stroke

LU Li-Yan, CHANG Huan-Xian, WANG Yi-Cui, and ZHUANG Jian-Guang

(Dongfang Hospital, The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222042, China.)

[KEY WORDS] Donepezil, Stroke, Cognitive Impairment

[ABSTRACT] **Aim** To observe the efficacy and safety of donepezil on improving cognitive impairment after stroke.

Methods 86 patients with cognitive impairment after stroke were randomly divided into treatment group (44 cases) and control group (42 cases). The treatment group were treated with donepezil hydrochloride capsules on the basis of the conventional therapy 5 mg qd after 4 weeks increasing to 10 mg qd. The control group were treated with piracetam on the basis of the conventional therapy 800 mg tid orally. Two groups were treated for 12 weeks. Cognitive function and activities of daily living score of 2 patients were detected before and after treatment. **Results** After treatment, significant improvement rate and total effect of the treatment group were significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$), minimal mental state examination MMSE, visual recognition, image memory, digit span and the 100 → 1 score of the treatment group were significantly higher than before treatment and the control groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), ADL scores of the treatment group were significantly lower than before treatment and the control groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no significant difference between before and after treatment in visual recognition, image memory, digit span and the 100 → 1 score of the control group ($P > 0.05$). There was significant difference between before and after treatment in MMSE, ADL of the control groups. Donepezil side effects were minor. **Conclusions** Donepezil significantly improved cognitive function after stroke, and activities of daily living in patients with high security.

卒中后认知功能障碍的表现以记忆智能障碍为主, 包括记忆、思维、定向、理解、计算学习、言语和判断能力等的减退和人格的改变, 并影响正常社会生活能力。如果得不到及时正确的诊断和治疗, 最终发展成痴呆, 即卒中后痴呆^[1]。流行病学研究发现, 脑卒中是引起血管性痴呆的主要因素^[2]。目前

尚无特效治疗药物。文献报道脑血管病变导致胆碱能功能异常是认知功能障碍发病的主要原因之一^[3]。我院应用多奈哌齐对卒中后认知障碍的 44 例患者进行早期治疗, 并与采用吡拉西坦治疗的 42 例患者作对照研究, 疗效显著, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

均符合美国《精神病诊断和统计手册》第 4 版 (DSM-Ⅳ) 血管性痴呆的诊断标准^[4], 主要是认知功能明显下降, 尤其自身前后对比, 除记忆力下降外,

[收稿日期] 2010-06-13

[修回日期] 2010-08-12

[作者简介] 刘丽艳, 副主任医师, 神经内科副主任, 研究方向为脑血管病、帕金森病和癫痫。Email: liuliyank@163.com。常焕显, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病和痴呆变性疾病。王以翠, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为脑血管病、中枢神经系统感染性疾病。庄建光, 学士, 主任医师, 研究方向为脑血管病和锥体外系疾病。

伴有 > 2 个认知功能障碍,如定向、注意力、语言、视觉空间功能,执行能力,运动控制等,病程波动呈阶梯性发展。并且有:(1)卒中前无认知及情感异常。脑卒中史, ≥ 1 次, CT 或 MRI 检查证实脑内局灶性病灶,病程在 3 个月以上,卒中后神志清楚,无语言交流障碍,能配合量表的检查;(2)简易智能检查量表^[5] (minimal mental state examination, MMSE) 评分 10 ~ 24 分的轻中度痴呆, Hachinski 缺血量表记分 > 7 分, Hamilton 抑郁评分 (17 项) < 17 分,排除抑郁症^[6];(3)无严重心肝肾功能不全及全身代谢性疾病导致的认知损害,无哮喘或阻塞性肺病史、溃疡病史和心动过缓,对盐酸多奈哌齐无过敏史;(4)愿意配合检测,视力和听力允许完成测试,接受随访并签知情同意书,试验期间有人陪伴。2009 年 1 月 ~ 2010 年 1 月,对符合入选标准的 86 例患者随机分成 2 组:治疗组 44 例,男 26 例,女 18 例,年龄 66.3 ± 5 岁 (55 ~ 83 岁),受教育年限为 7.3 ± 1.5 年,其中脑梗死 31 例,脑出血 13 例;其中并发高血压病 17 例,糖尿病 10 例。对照组 42 例,男 25 例,女 17 例,年龄 65.6 ± 3.99 岁 (54 ~ 81 岁),受教育年限为 6.8 ± 2.0 年,其中脑梗死 29 例,脑出血 13 例;其中并发高血压病 16 例,糖尿病 10 例。2 组患者的性别、年龄、教育年限、脑卒中分类、伴发疾病等方面相互匹配,治疗 MMSE 评分、日常生活活动能力量表 (activity of daily living scale, ADL) 评分差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

2 组根据病情均予常规基础治疗:(1)控制血压、血糖、脱水、保持水和电解质平衡、抗血小板聚集^[7]、改善脑血液循环等治疗。(2)心理治疗,医生应用解释、疏导、安慰、鼓励和暗示等方法,帮助患者解除对疾病的恐惧和失望心理,配合医生治疗。(3)康复治疗,合理安排相应的运动项目和娱乐活动,提高患者的兴趣,建立良好的个人适应行为和目标。治疗组在常规治疗基础上加用盐酸多奈哌齐胶囊 (赛灵斯,西安海欣制药有限公司生产,国药准字 H20030106),每次 5 mg 每日 1 次,睡前服用,4 周后增至每次 10 mg 每日 1 次。对照组在常规治疗基础上加用吡拉西坦片 (脑复康,东北制药总厂,国药准字 H21021775) 800 mg 每日 3 次口服。2 组均连续治疗 12 周。观察期间不联合应用任何抗痴呆药、促智药及对大脑功能代谢有影响的药物。

1.3 疗效评价方法

用药前后分别评定下列指标:(1)认知功能检测包括:MMSE 以总分为分析指标,临床疗效选用

MMSE 评定,增分 ≥ 5 分者为显著进步,增分 2 ~ 4 分者为进步,不变或评分减少为无效。韦克斯勒记忆量表 (wechsler memory scale, WMS) 中的视觉再认、图片回忆、数字广度和 100 倒数至 1 检测项目^[8],根据 WMS 使用手册,测试后得出的粗分需要换算成统一的量表分。(2)日常生活能力的 ADL 评定,采用日常生活量表检测患者 ADL,由神经内科的同一专业医师测评,且治疗前后随机使用甲式或乙式评定量表。用药前后检测血常规、尿常规、肝肾功能及心电图,观察治疗期间有无不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗组的显著进步率和总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$ 表 1)。

表 1. 2 组临床疗效的比较

分 组	n	显著进步	进步	无效	总有效
对照组	42	9 (21.4%)	22 (52.4%)	11 (26.2%)	31 (73.8%)
治疗组	44	19 (43.2%) ^a	21 (47.7%)	4 (9.1%)	40 (90.9%) ^a

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.2 认知功能和日常生活能力

2 组患者治疗前的 MMSE、视觉再认、图片回忆、数字广度和 100 倒数至 1、ADL 评分差异无显著性,具有可比性。治疗后对照组的 MMSE 评分显著高于治疗前 ($P < 0.05$),对照组的 ADL 的评分显著低于治疗前 ($P < 0.05$),对照组的视觉再认、图片回忆、数字广度和 100 倒数至 1 评分治疗前后差异无显著性。治疗后治疗组的 MMSE、视觉再认、图片回忆、数字广度和 100 倒数至 1 评分均显著高于治疗前和对照组 ($P < 0.05$),治疗组 ADL 的评分均显著低于治疗前和对照组 ($P < 0.05$ 表 2)。

2.3 不良反应

2 组治疗前后血常规及肝肾功能检查未见明显变化,无严重不良反应,所有患者均完成治疗。治疗组中恶心、呕吐 2 例,失眠、头晕、疲乏 1 例。对照组有腹胀、腹痛 2 例,头痛 1 例。2 组的不良反应均为短暂、轻微和一过性的,患者可以耐受,持续用药后上述反应自行缓解或消失。2 组不良反应发生率差异无显著性。

表 2 2组患者治疗前后 5项认知功能和日常生活能力指标的比较 ($\bar{x} \pm s$ 分)

项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MMSE	23.5 ± 1.8	24.3 ± 1.7 ^a	23.4 ± 1.9	26.0 ± 1.7 ^{bd}
视觉再认	6.4 ± 4.0	6.8 ± 4.2	6.4 ± 4.1	8.3 ± 4.0 ^{ac}
图片回忆	6.7 ± 4.1	6.8 ± 4.0	6.8 ± 4.1	8.3 ± 4.3 ^{ac}
数字广度	5.8 ± 3.2	6.3 ± 3.2	5.5 ± 3.4	7.9 ± 3.3 ^{bc}
100 [→] 1	5.6 ± 4.0	6.5 ± 3.8	5.5 ± 4.1	8.1 ± 3.3 ^{bc}
ADL	40.6 ± 6.7	38.0 ± 4.9 ^a	41.0 ± 6.5	28.2 ± 4.8 ^{bd}

a为 $P < 0.05$ b为 $P < 0.01$ 与治疗前比较; c为 $P < 0.05$ d为 $P < 0.01$ 与对照组比较。

3 讨论

脑血管病是老年认知功能损害的主要病因之一,因此提出了“血管性认知功能损害 (vascular cognitive impairment VCI)”这一学说^[9]。研究证明VCI病人可演化为痴呆比例每年达 10% ~ 15%^[10]。对于痴呆目前还没有特效的治疗方法,故对VCI的早期干预显得尤为重要。而VCI的发生主要是由于血管病变因素而致中枢胆碱神经能受损以及脑内学习记忆的神经生化基础——海马环路损害所致^[11]。中枢胆碱能系统在学习、记忆、注意力等认知功能的调节中起关键作用,乙酰胆碱是脑内广泛分布的调节型神经递质,其中从前脑基底部发出支配全部大脑皮质和旧皮质 (特别是海马) 的胆碱能纤维是维持皮质功能状态的主要传入通道,控制着很多与各个皮质区域有关的脑功能,从脑干发出支配丘脑的胆碱能纤维与唤醒、注意力等过程有关。分布的复杂性决定了中枢胆碱能系统在影响认知功能方面的重要性。多项研究证实,乙酰胆碱是迄今为止发现的与学习、记忆关系最为密切的一种神经递质,其脑内含量的降低将引起明显的智能障碍。卒中后脑组织大量破坏,缺血、缺氧引起了胆碱能系统损害和乙酰胆碱的合成、释放不足^[12],也就是说上行性胆碱能通路缺陷可能是导致认知功能障碍和痴呆的重要原因之一。因此,治疗VCI应将提高和稳定脑组织内的乙酰胆碱系统的代谢功能成为主要靶点。多奈哌齐是第二个经FDA批准的一种高度选择性、长效的、可逆的乙酰胆碱酯酶抑制剂,可以选择性抑制中枢神经系统中胆碱酯酶,并且对酶的活性抑制持续时间长,可增加神经细胞突触间隙内乙酰胆碱的浓度,提高记忆脑区的神经传导功能,从而增强大脑信息的传递,起到改善大脑学习、记忆功

能的作用,最终达到改善记忆力下降、生活能力减退等症状。

卒中后认知功能障碍以神思迟钝、遇事善忘、理解多误、计算能力差为主要特征。MMSE是国际上最具影响力的认知缺损筛查工具,包括定向、记忆、计算、语言、视空间、运用及注意等方面的测试,可以反映个体的总的智力功能。WMS中的视觉再认、图片回忆、数字广度和100倒数至1检测反映记忆功能,其中属于瞬间记忆的检测是数字广度。视觉再认、图片回忆均为短时记忆检测,在短时记忆中,有以言语为中介的图片回忆,也有以感知觉为主的视觉再认。属于长时记忆的检测是100倒数至1。本研究显示,治疗组的显著进步率和总有效率显著高于对照组,MMSE、视觉再认、图片回忆、数字广度和100倒数至1评分均显著高于对照组,ADL的评分均显著低于对照组。在治疗过程中发现多奈哌齐不良反应少而轻微,主要为胆碱能兴奋性表现,如头晕、恶心、轻度腹泻或便秘等症状,多为一过性,患者耐受性好,未见生命体征及实验室检查指标的改变,说明多奈哌齐能明显改善患者的认知功能及日常生活能力,且安全性较高。另外,盐酸多奈哌齐每天只需用药1次,而且一般无需调整剂量,这对VCI患者服药的依从性及方便性都大有益处。

【参考文献】

- [1] 冯涛. 血管性认知功能损害的亚型研究进展 [J]. 中国卒中杂志, 2007, 2 (6): 497-500
- [2] 刘淑云, 龙双涟. 血管性痴呆的药物干预 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16 (3): 247-248
- [3] Demaerschak BM, Wingerchuk DM. Treatment of vascular dementia and vascular cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2007, 13 (1): 37-41
- [4] 李红梅. 盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12 (18): 10-11
- [5] 刘森, 王长福, 郭亚, 等. 丁苯酞对轻度认知功能损害患者的治疗作用及机制 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12 (13): 6-9
- [6] 张洪涛, 张道培, 张淑玲, 等. 安理申联合丁苯酞治疗血管性认知障碍的对照研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13 (5): 9-11
- [7] 陈益伟, 宋治, 吴岳. 通脉清络汤治疗脑梗死的临床疗效及其机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16 (12): 993-994
- [8] 龚耀先. 修订韦氏记忆量表手册. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2000: 200
- [9] 刘建辉, 冀凤云. 血管性认知障碍与轻度认知障碍的研究进展 [J]. 中国脑血管病杂志, 2007, 4 (5): 238-240
- [10] 郑玲, 徐格林, 卢光明, 等. 颈动脉狭窄对轻度认知功能损害患者转变为痴呆的影响 [J]. 中国脑血管病杂志, 2007, 4 (1): 22-25
- [11] 郭咏梅, 李光来. 血管损害与认知障碍 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3 (2): 160-161
- [12] 赵仁亮, 王拥军. 2006年NINDS/CNS关于血管性认知功能障碍统一标准的建议 (编译) [J]. 中国卒中杂志, 2007, 2 (6): 513-521

(此文编辑 李小玲)