

盐酸多奈哌齐治疗卒中后认知功能障碍的启动时机的研究

叶雪¹,赵欣春¹,于润坤¹,贾红芳¹,张玉梅²,臧大维²

摘要 目的:观察不同时间启动盐酸多奈哌齐治疗卒中后认知功能障碍(PSCI)的临床疗效。**方法:**尚未接受认知治疗PSCI患者120例纳入研究,病程<3个月的患者60例纳入早期组,病程3~6个月患者60例纳入晚期组。收集患者基线资料,2组均在原治疗脑梗死药物基础上,加用盐酸多奈哌齐治疗6个月。于治疗前及治疗1、3、6个月后,采用简易精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)及临床痴呆评定量表(CDR)对患者进行评估,比较治疗效果。**结果:**2组基线对比,早期组MMSE、MoCA评分显著高于晚期组($P<0.05$),CDR量表评级差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗1、3及6个月后,2组的MMSE评分、MoCA评分、CDR评分均较治疗前好转。治疗1、3及6个月后,早期组MoCA评分总有效率、MMSE评分升高的人数比例均高于晚期组(均 $P<0.05$),早期组组内3月与1月、6月与3月间的MoCA评分总有效率和MMSE评分升高的人数比例增幅均高于晚期组的增幅(均 $P<0.05$);2组CDR评分好转人数及增幅差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论:**早期使用盐酸多奈哌齐对PSCI的疗效优于晚期使用。

关键词 卒中后认知功能障碍;早期药物干预;盐酸多奈哌齐

中图分类号 R741;R741.05;R743;R493 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200468

本文引用格式:叶雪,赵欣春,于润坤,等.盐酸多奈哌齐治疗卒中后认知功能障碍的启动时机的研究[J].神经损伤与功能重建,2020,15(10):559-562.

Study on the Initiation Timing of Donepezil Hydrochloride in the Treatment of Post-stroke Cognitive Impairment YE Xue¹, ZHAO Xin-chun¹, YU Run-kun¹, JIA Hong-fang¹, ZHANG Yu-me², ZANG Da-wei². 1. Department of Neurology, Tianjin Rehabilitation Center of Joint Logistic Support Force, Tianjin China, 300380; 2. Department of Rehabilitation, Beijing Taintan Hospital, Capital Medical University, Beijing China, 100070

Abstract Objective: The aim of this study was to observe the initiation timing of donepezil hydrochloride in the treatment of post-stroke cognitive impairment (PSCI). **Methods:** One-hundred and twenty patients with PSCI were recruited and divided into early treatment group (course < 3 months) and late treatment group (course 3~6 months), 60 cases per group. All the cases were treated with donepezil hydrochloride for 6 months. The mini-mental state examination (MMSE), montreal cognitive assessment (MoCA) and clinical dementia rating (CDR) were used to scoring patients at beginning of treatment and 1, 3 and 6 months after treatment. **Results:** To compare the baselines of two groups, the MMSE and MoCA scores in the early treatment group were significantly higher than those in the late treatment group ($P<0.05$), and the CDR scores in two groups have no statistical difference ($P>0.05$). At 1, 3 and 6 months after treatment, the MMSE score, MoCA score and CDR score of the two groups were better than those before treatment. The total effective rate of MoCA score, the proportion of people with increased MMSE score in the early treatment group were significantly higher than those in the late treatment group ($P<0.05$). The proportion of people with decreased CDR score in two groups have no statistical difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Treat PSCI with donepezil hydrochloride early is better than late.

Key words post-stroke cognitive impairment; early medicine intervention; donepezil

卒中后认知功能障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是脑卒中常见的并发症之一^[1],严重影响患者的生活质量^[2],增加死亡率^[3]。研究显示,卒中后轻度认知障碍的发生率为17%~92%,多数发生于卒中后3个月内,约有6%~32%患者在卒中后3个月出现痴呆^[4]。PSCI是当前国际研究和干预的热点,《卒中后认知障碍管理专家共

识》提倡及早筛查发现,及时综合干预,包括干预危险因素、药物治疗及康复治疗^[5]。因血管性痴呆症和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)在神经病理学和神经化学机制方面有一定的重叠性,目前共识认为获批准用于治疗AD的胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏)可以应用于PSCI的治疗(I级推荐,A级证据);积极治疗急性脑梗死原发

作者单位

1. 联勤保障部队天津康复疗养中心神经内科

天津 300380

2. 首都医科大学附属北京天坛医院康复医学科

北京 100070

基金项目

国家自然科学基金(No. 81972148)

收稿日期

2020-05-19

通讯作者

臧大维

zangdawei@bjtth.

org

病,应用改善脑缺血区微循环、改善局部缺血半暗带血流灌注的药物,也被认为对改善PSCI有效^[6]。对于药物治疗的启动时间,指南推荐早期干预PSCI,但何时启动药物干预尚缺乏足够的临床研究证据。本研究根据PSCI患者病程进行分组,对比观察临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从2017年8月至2019年2月在我院神经内科记忆门诊就诊的认知障碍患者中筛查出PSCI患者。根据患者或家属提供的患者出现认知障碍的时间,选择病程<3个月的患者60例纳入早期组,平均病程为(59.40±18.23)d,选择病程3~6个月的患者60例纳入晚期组,平均病程(104±8.95)d。2组年龄、性别、学历、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分、临床痴呆评定(clinical dementia rating, CDR)量表评级、卒中发生次数差异无统计学意义($P>0.05$);晚期组的病程长于早期组,简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估(montreal cognitive assessment, MoCA)量表评分低于早期组($P<0.05$),见表1。2组PSCI的不同临床分型比例差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。2组高血压、2型糖尿病、心肌梗死、心力衰竭的患病比例差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

本研究纳入标准:年龄40~80岁,男女不限;PSCI符合《中国卒中后认知功能障碍管理专家共识》诊断标准;脑梗死恢复期(急性脑梗死发病后1~6个月),头部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)无高信号;NIHSS评分1~15分,且无失语;患者本人或其法定代理人签署《知情同意书》。

排除标准:既往脑卒中前有痴呆病史或曾接受过认知障碍治疗;既往存在严重心、肝、肾功能障碍,血液病或其它严重的全身性疾病;伴严重精神系统疾病。

本研究由中国人民解放军联勤保障部队天津康复疗养中心伦理委员会伦理审查通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2组均在原治疗脑梗死药物基础上,加用盐酸多奈哌齐(卫材药业有限公司,国药准字H20070181, 10 mg, Qd)治疗6个月。

表1 2组基线资料比较

组别	例数	年龄/ [岁, M(Q)]	性别 男/女	学历/ [年, M(Q)]	病程/ (d, $\bar{x}\pm s$)
早期组	60	68(11)	38/22	9(0)	59.40±18.23
晚期组	60	68(12)	37/23	9(0)	104.00±8.95
统计量		3617.5	0.0356	3580.0	85.767
P值		0.950	0.850	0.756	<0.05

组别	卒中次数/ [次, M(Q)]	MMSE/ [分, M(Q)]	MoCA/ [分, M(Q)]	CDR/ [级, M(Q)]
早期组	4(2)	24(5)	19(6)	1(1)
晚期组	3(2)	20(2)	16(2)	1(1)
统计量	-0.940	-3.883	-4.268	-0.964
P值	0.347	<0.05	<0.05	0.335

表2 2组临床分型比较[例(%)]

组别	例数	多发脑 梗死	关键部位 脑梗死	脑小血管 病	混合型
早期组	60	29(48.37)	17(28.33)	5(8.33)	9(15.00)
晚期组	60	35(58.33)	15(25.00)	3(5.00)	7(11.67)
统计量		-0.940	0.680	0.464	0.591
P值		0.701	0.837	0.717	0.789

表3 2组既往史比较[例(%)]

组别	例数	高血压	2型 糖尿病	心肌 梗死	心脏 衰竭
早期组	60	38(63.33)	29(48.33)	7(11.7)	4(6.67)
晚期组	60	41(68.33)	26(43.33)	5(8.33)	2(3.33)
统计量		0.564	0.583	0.543	0.402
P值		0.701	0.714	0.762	0.679

1.2.2 观察指标 于治疗前和治疗后1、3、6个月,分别采用MMSE、MoCA、CDR评估并比较2组患者认知功能。

MoCA对早期轻度认知功能障碍的临床初步筛查较敏感,国内外常用。总分为30分,≥26分为正常,受教育年限≤12年则加1分。认知疗效标准参照《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)》,以MoCA评分的增分率进行评定:MoCA评分较治疗前增加≥20%为“显效”,≥12%为“有效”,<12%为“无效”;较治疗前减少>12%为“恶化”。总有效率/%=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

MMSE是国内外最常用的简易精神状态检查量表,对痴呆诊断的敏感度及特异度高,但对轻度认知功能障碍识别不够敏感。总分30为分,得分21~26分为“轻度”,10~20分为“中度”,<10分为“重度”。

CDR是医生通过与患者和其家属进行交谈,提炼信息,对患者的认知程度进行评估,快速评定患者病情

的严重程度。结果以0、0.5、1、2、3分表示,分别判定为正常、可疑、轻、中、重,共5级,分数下降≥1级为“好转”。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0软件处理数据。计量资料若服从正态分布且满足方差齐性,则以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,否则以中位数和四分位数间距M(Q)描述,并采用秩和检验进行比较;计数资料以率或等级表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗1、3及6个月后,2组的MMSE评分、MoCA评分、CDR评分均较治疗前好转。治疗1、3及6个月后,早期组MoCA评分总有效率均高于晚期组(均 $P < 0.05$),早期组组内3月与1月、6月与3月间的MoCA评分总有效率增幅均高于晚期组的增幅(均 $P < 0.05$);治疗1、3及6个月后,早期组MMSE评分升高的人数比例均高于晚期组(均 $P < 0.05$),早期组组内3月与1月、6月与3月间的MMSE评分升高人数的增幅均高于晚期组的增幅(均 $P < 0.05$);治疗1、3及6个月后,2组CDR评分好转人数差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),2组组内3月与1月、6月与3月间CDR评分好转人数的增幅差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);见表4-6。治疗期间2组均无脑梗死再发病例及死亡病例。

3 讨论

PSCI是指在卒中这一临床事件后6个月内出现达到认知功能障碍诊断标准的一系列综合征。PSCI发病率高,应该是卒中后管理的重点^[7]。PSCI的发病机制目前尚不明确,目前认为和神经结构损伤、递质含量改变相关^[8],其中也出现A β 的生成与清除失衡^[9],所以可能和AD有部分发病机制相似。目前PSCI缺乏各国指南一致推荐的治疗药物,已获批准用于治疗AD的胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀)和非竞争性的N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(美金刚)可改善PSCI患者的认知功能和日常生活能力^[10],其中多奈哌齐、加兰他敏为I级推荐;其它药物如丁苯酞、奥拉西坦、尼麦角林、尼莫地平、双氢麦角毒碱、胞磷胆碱、脑活素及某些中成药对PSCI的疗效尚不十分明确,还需进一步研究。一项汇总56项研究共包括38423例卒中患者的系统综述和荟萃分析结果显示,卒中后他汀类药物应用与PSCI风险降低相关,但是否与他汀类药物对脑血管病的预防作用有关尚需进一步研究^[11]。中枢神经系统的功能及结构具有可塑性,经过一定强度的学习、多感觉刺激和系统训练后,受损脑区的功能可由附近未受损害的区域替代,并最终促进神经功能部分或完全恢复^[12]。因此,针对PSCI患者不同认知域损害的早期康复锻炼有重要临床意义^[13],中医头皮针刺刺激联合认知康复锻炼治疗尚需开展大型高质量研究进一步观察疗效^[14,15]。

表4 2组治疗后MoCA评分总有效率比较[例(%)]

组别	例数	1个月	3个月	6个月	3-1月	6-3月
早期组	60	37(61.67)	49(81.67)	55(91.67)	+12(20.00)	+6(10.00)
晚期组	60	26(43.33)	30(50.00)	30(50.00)	+4(6.67)	0
χ^2 值		4.043	13.374	25.210	4.615	6.316
P值		0.044	0.000	0.000	0.032	0.012

表5 2组治疗后MMSE评分升高人数比较[例(%)]

组别	例数	1个月	3个月	6个月	3-1月	6-3月
早期组	60	36(60.00)	49(81.67)	57(95.00)	+13(21.67)	+8(13.33)
晚期组	60	24(40.00)	28(50.00)	30(50.00)	+4(6.67)	+2(3.33)
χ^2 值		4.800	15.983	30.470	5.551	3.927
P值		0.028	0.000	0.000	0.018	0.048

表6 2组治疗后CDR评分好转人数比较[例(%)]

组别	例数	1个月	3个月	6个月	3-1月	6-3月
早期组	60	25(41.67)	30(50.00)	33(55.00)	+5(6.67)	+3(3.33)
晚期组	60	20(33.33)	23(38.33)	24(40.00)	+3(5.00)	+1(1.67)
χ^2 值		0.889	1.656	2.707	0.536	1.034
P值		0.346	0.198	0.100	0.464	0.309

本研究中对PSCI进行早期药物干预,药物选择目前指南推荐和临床应用最多的盐酸多奈哌齐,分别选择病程<3个月的早期组和病程3~6个月的晚期组进行比较。2组基线对比,早期组MMSE、MoCA评分显著高于晚期组,提示病程越短,认知损伤越轻;2组治疗1、3及6个月时,各评分较治疗前均有好转,其中1、3、6个月时早期组MoCA评分总有效率、MMSE评分升高人数显著高于晚期组,CDR评分好转人数差异无统计学意义(CDR评分是对认知损害程度的快速等级判定,作为随访工具的敏感性不如MMSE评分、MoCA评分);早期组组内3月与1月、6月与3月间的MoCA评分总有效率增幅、MMSE评分升高人数的增幅均高于晚期组的增幅(均 $P<0.05$),CDR评分好转人数的增幅差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。提示早期使用盐酸多奈哌齐比晚期使用对改善PSCI效果好,期间2组均无脑梗死再发病例及死亡病例。

本研究中,患者均为家中服药、定期随访,但患者家庭环境、生活习惯及日常康复锻炼程度无法控制和完全统一;随访过程是通过量表测评,但神经心理测评存在主观性和不确定性,且如何最准确测评PSCI还没有形成一致意见,轻重的评估及患病率的统计、根据量表定义异常的临界值、选择的诊断标准以及如何应用而有所不同^[16]。检测潜在生物标志物可以提高诊断和观察预后的准确性^[17,18]。血液、尿液和其他体液中c-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素6(interleukin, IL)-6和IL-10等生物标志物的表达变化与PSCI有关。此外,本研究样本量偏小及随访时间尚短,故还需进行更大样本量更长随访时间的临床试验以明确结论。

本研究意义在于引发更多研究人员及临床医生对PSCI的关注及重视,对已发生卒中的患者进行早期筛查、早期干预,减少轻度认知功能障碍进展为痴呆,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44: 1790-1795.
- [2] Delavaran H, Jönsson AC, Lövkvist H. Cognitive function in stroke survivors: A 10-year follow-up study[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136: 187-194.
- [3] Hansen H, Thornmessen B, Fagerland MW, et al. Effect on anxiety and depression of a multifactorial risk factor intervention program after stroke and TIA: a randomized controlled trial[J]. *Aging Ment Health*, 2014, 18: 540-546.
- [4] 廖晓凌, 李子孝. 卒中后认知功能障碍研究新进展[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12: 962-967.
- [5] 中国卒中学会, 卒中后认知功能管理专家委员会. 卒中后认知功能障碍管理专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12: 519-531.
- [6] 孟云, 周宏斌, 尚芙蓉. 丁苯酞注射液对中青年缺血性卒中后认知功能障碍的临床疗效[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 256-265.
- [7] Li J, You SJ, Xu YN, et al. Cognitive impairment and sleep disturbances after minor ischemic stroke[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23: 455-462.
- [8] Li WY, Ling SC, Yang Y, et al. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments[J]. *Neuro Endocrinology Letters*, 2014, 35: 104-109.
- [9] Back DB, Kwon KJ, Choi DH, et al. Chronic cerebral hypo perfusion induces post-stroke dementia following acute ischemic stroke in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 216.
- [10] 刘黔云, 韩燕. 卒中后认知功能障碍的药物治疗[J]. *上海医药*, 2018, 39: 18-20.
- [11] Yang Z, Wang H, Edwards D, et al. Association of blood lipids, atherosclerosis and statin use with dementia and cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 100962.
- [12] Rajan K, Aggarwal T, Schneider J, et al. Role of APOE4 Allele and Incident Stroke on Cognitive Decline and Mortality[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2016, 30: 318 - 323.
- [13] 王瑞云, 于宏丽, 赵继巍, 等. 脑卒中后认知功能障碍的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2017, 16: 1129-1133.
- [14] 车文生, 蔡琛. 认知康复训练结合头皮针治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21: 2719-2724.
- [15] 熊键, 廖维靖, 刘琦, 等. 头针治疗脑卒中后认知功能障碍的系统评价[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31: 333-339.
- [16] Ragnhild MK, Stina A, Hege IH, et al. Impact of different methods defining post-stroke neurocognitive disorder: The Nor-COAST study[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2020, 6: e12000.
- [17] Qian S, Li R, Zhang C, et al. Plasma Endostatin Levels at Acute Phase of Ischemic Stroke Are Associated with Post-Stroke Cognitive Impairment[J]. *Neurotox Res*, 2020, 37: 956-964.
- [18] Zhang XX, Bi X. Post-Stroke Cognitive Impairment: A Review Focusing on Molecular Biomarkers[J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70: 1244-1254.

(本文编辑:唐颖馨)