

·综述·

创伤性颅脑损伤后认知障碍临床治疗进展*

张小年^{1,2} 张 皓^{1,2}

认知障碍是创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)患者最为常见的功能障碍之一,TBI后认知障碍可以表现为记忆障碍、注意障碍、执行功能障碍、思维障碍、失算症等多种形式。当患者存在反应能力下降、主动性减少、对周围事物漠不关心、近期记忆障碍等等一种以及多种认知功能障碍时,会影响患者对事物知识的识记、巩固以及提取,给患者的日常生活和工作带来重要影响,成为患者回归家庭及社会的主要障碍之一。

1 药物治疗

目前尚缺乏针对TBI后认知功能障碍药物治疗的大规模随机对照研究和循证医学证据,所有的药物治疗经验均来自于一些小样本的研究,或是来自于其他原因脑损害(如老年性痴呆、血管性痴呆等)所致认知障碍的研究结果。一般认为,在开始药物治疗或治疗过程中,都需要进行多方面评价,包括对患者的认知功能评定、认知障碍的诊断、必要的神经影像学检查、对认知功能可能产生干扰的因素以及改善认知障碍药物的适应证和不良反应等,以确定恰当的用药种类,以及是否需要调整药物剂量等问题。药物治疗流程采用“锥形”的方法,即外伤早期同时使用多种可能有效的药物,每种药物小剂量开始,缓慢加至标准治疗量,随着症状的改善或病程的延长,逐渐减少药物种类^[1]。治疗过程中应尽量避免使用对认知功能恢复有负性作用的药物,如抗癫痫药、抗精神病药、镇静安眠药等,如必须使用的情况下,尽量选择负性作用较小的药物。

1.1 主要作用于多巴胺能系统的药物

多巴胺能系统与觉醒、信息处理速度、维持注意和警觉以及注意的执行功能方面密切相关,其作用机制非常复杂。左旋多巴、溴隐亭、哌甲酯、苯甲胺等药物均是主要作用于多巴胺能系统,从而改善认知功能的。

1.1.1 溴隐亭:在低剂量时起到突触前多巴胺D₂受体拮抗剂的作用,中等剂量时可增强大脑多巴胺能系统的功能,而高剂量时则直接作用于突触后多巴胺D₂受体。小样本研究

发现,溴隐亭可改善TBI患者的觉醒程度,也可用于治疗TBI恢复期“认知启动”问题(如淡漠)^[2-3]。McDowell等^[4]通过24例TBI患者的双盲、安慰剂对照的交叉研究发现,溴隐亭对执行功能有一定的改善作用,但对TBI后其他方面的认知功能没有效果。Warden等^[5]推荐重度TBI患者可应用溴隐亭2.5mg/d,改善其执行功能。

1.1.2 左旋多巴:是多巴胺的前体,常与卡比多巴联合使用,后者可减少其在周围组织的代谢。Lal等对12例脑损伤(包括TBI和缺血缺氧性脑病)患者应用左旋多巴/卡比多巴治疗,发现警觉性和集中注意能力有改善,并可减轻疲劳、轻度躁狂和流涎,同时可提高记忆、动机、态度和言语功能^[6]。但是目前缺乏针对TBI患者有效性和安全性的的大样本研究。低剂量主要不良反应是恶心,大剂量时需警惕出现精神症状。

1.1.3 盐酸哌甲酯和苯甲胺:可增加多巴胺和去甲肾上腺素的释放,大剂量时可阻断其再摄取,适度抑制单胺氧化酶,总之可增强多巴胺能和去甲肾上腺素能系统神经传导的有效性。Whyte等通过双盲、安慰剂对照研究发现,盐酸哌甲酯(0.3mg/kg bid)可改善急性期TBI患者的觉醒度和信息处理速度,而对于注意、记忆和运动执行等其他方面认知功能没有明显的效果,但是对情绪(尤其是抑郁症状)有一定改善作用^[6-7]。临床上会顾虑其可能诱发或加重癫痫,但是研究发现盐酸哌甲酯并不增加TBI后癫痫患者的发作频率,即使是活动性癫痫患者^[8]。苯甲胺与盐酸哌甲酯有相似的作用,但是目前在TBI患者中的研究证据很少。

1.2 主要作用于儿茶酚胺能系统的药物

1.2.1 盐酸金刚烷胺和盐酸美金刚:是具有中等亲和性的非竞争性NMDA受体拮抗剂,理论上具有阻止创伤后诱导的谷氨酸兴奋性毒性和改善TBI后认知障碍的作用。同时它们对多巴胺能系统也具有一定的作用,包括间接增加多巴胺的释放,减少突触前多巴胺的再摄取,激活多巴胺受体以及增强突触后多巴胺受体敏感性的作用。截至目前,仅有少数研究报道了盐酸金刚烷胺对于TBI后认知障碍和额叶介导的

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.01.024

*基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金(2013CE-41)

1 中国康复研究中心神经康复科,北京,100068; 2 首都医科大学康复医学院

作者简介:张小年,男,博士,副主任医师;收稿日期:2013-02-01

行为障碍的有效性,而尚未有盐酸美金刚治疗TBI后认知障碍的文献报道。盐酸金刚烷胺可能具有提高觉醒度、信息处理速度和警觉性以及减少持续性错误的作用,同时对情绪和动机也可能有改善作用^[9-10]。盐酸金刚烷胺具有抗胆碱能药物的类似作用,其不良反应在老年人中更常见,可能降低癫痫的发作阈值。

1.2.2 莫达非尼:确切作用机制仍不十分清楚,但它是一种间接的儿茶酚胺能增效剂,主要作用包括激活下丘脑外侧的下丘泌素神经元,间接的剂量依赖性减少大脑皮质、视前区、下丘脑后部等GABA的释放,剂量依赖性增加丘脑的腹外侧和腹正中核谷氨酸释放,以及增加横核多巴胺的释放。小样本的病例观察发现,莫达非尼对TBI患者的觉醒和注意可能有一定的改善作用,但是缺乏深入的研究^[11-12]。

1.3 主要作用于胆碱能系统的药物

乙酰胆碱在脑内分布较广,与认知功能关系密切。主要分布于网状结构、内嗅皮质—海马投射通路、额叶—皮质下环路等部位,与觉醒、注意、陈述性记忆、执行功能、动机等均有相关。这类药物主要有毒扁豆碱、塔克林、多奈哌齐、利伐斯的明、加兰他敏等,它们主要通过抑制突触的乙酰胆碱释放酶从而起到临床作用,它们之间的主要区别在于对中枢和周围神经系统的选择性不同,另外在某些作用机制上有所不同。有一系列研究证据表明,毒扁豆碱可提高颅脑创伤后急性期和恢复期的持续性注意和记忆功能,因此被Warden等推荐用于亚急性期到慢性期的中重度TBI患者,用于提高其各方面的注意功能^[1]。多奈哌齐在治疗颅脑创伤后亚急性期和恢复期的注意、记忆、执行功能障碍也有一系列的研究证据,因此也被推荐用于TBI后注意和记忆障碍的治疗^[13-15]。在一项随机双盲、安慰剂对照的较大样本研究的记忆障碍亚组分析中发现,与安慰剂组相比,利伐斯的明(3—6mg/d,应用12周)可显著提高记忆和信息处理速度^[16]。加兰他敏的研究证据较少,仅有一个开放性研究显示它可提高颅脑创伤恢复期的认知功能^[13]。

1.4 其他药物

1.4.1 胞磷胆碱:为脑代谢激活剂,为核酸的衍生物,是合成卵磷脂的主要辅酶,是构建人体生物膜的重要组成部分,能够促进脑细胞呼吸,增强上行网状结构激活系统的功能。单盲随机对照研究表明,胞磷胆碱可改善中重度TBI患者的总体认知、运动和精神心理预后,并减少住院时间^[17]。另外通过14例双盲随机对照研究发现,发病一个月内给予胞磷胆碱治疗,可减少轻中度TBI患者的脑震荡后症状并改善记忆功能,因此它被推荐用于颅脑创伤亚急性期记忆功能障碍的治疗^[18]。Meta分析显示胞磷胆碱对TBI患者并无严重不良反应发生^[10]。

1.4.2 拉莫三嗪:是一种抗癫痫药物,但对认知能力有一定

的激活作用,可能是通过阻断钠离子通道并抑制谷氨酸释放,从而防止兴奋性毒性损伤并促进损伤的恢复。小样本病例观察发现,拉莫三嗪可改善部分TBI患者的觉醒程度,但是有待于进一步研究^[19-20]。

1.4.3 普罗替林:是第二代单胺类三环抗抑郁药,但是由于其兴奋刺激特性被建议用于治疗TBI患者的无变应性和动机缺乏,但是除此之外对其他方面认知功能并无益处,因此最好选择在其他常规的精神兴奋类药物证实无效后使用^[21-22]。

2 激素替代治疗

2.1 生长激素

脑损伤后的内分泌功能变化可能是由于下丘脑和垂体原发或继发性损伤所致。多种因素可以造成下丘脑/垂体损伤,包括水肿、颅底骨折、出血、颅内压升高、缺氧等原因导致的垂体和/或下丘脑受压,或者直接暴力损伤下丘脑、垂体柄或者腺垂体。而颅脑损伤后,各激素轴变化中最为突出的是生长激素缺乏。生长激素在中枢神经系统的生长发育中起到很重要的作用,尤其表现在促进大脑的生长、髓鞘形成、神经胶质细胞的分化以及认知功能等方面。研究表明一方面生长激素能够穿透血脑屏障进入脉络丛、丘脑以及下丘脑等脑组织,作用于相关脑组织中生长激素的受体,另一方面生长激素治疗已经被发现可以降低脑脊液中高香草酸的浓度,而高香草酸是一种多巴胺代谢产物,说明生长激素对多巴胺能系统具有一定的调节作用^[23-24]。

临床上已有老年人、未成年或成年颅脑创伤患者应用生长激素替代治疗对认知功能影响的研究报道,研究表明生长激素治疗可以改善老年人的认知功能^[25],未成年生长激素缺乏患者使用生长激素替代治疗也可以提高认知功能^[26]。有研究通过成套的神经心理学检查方法,对11例成年TBI后生长激素缺乏患者应用1年的生长激素替代治疗,结果显示经过生长激素替代治疗后,患者的记忆、注意、执行功能、抽象思维各方面均有显著改善^[27]。虽然对其疗效和安全性都得到了肯定,但目前仍缺乏临床大样本的随机对照研究和针对其作用机制的深入研究。

2.2 雌激素

雌激素对于神经系统的调节也起到了重要作用。研究表明,雌激素能够增加乙酰胆碱等神经递质的合成和传递,从而对学习记忆及认知功能的正常发挥起到重要的影响。另外,雌激素可减少胆碱酯酶抑制剂的代谢转化,故可增加血中胆碱酯酶的浓度,从而对情绪及精神状态起到有益作用,调节学习、记忆和认知功能。此外,雌激素对神经元功能和生长也有明确的促进作用^[28]。雌激素受体在基底前脑、间脑、中脑、海马、杏仁体、大脑皮质、小脑皮质等均有广泛分布且具有性别差异。

在体内及离体脑损伤模型皆显示,雌激素在神经元受损时起积极有效的保护作用。雌二醇不仅可以直接作用于神经元发挥保护作用,还可以通过经典的受体依赖机制和非受体依赖机制作用于血管内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞间接发挥神经保护作用。雌激素可直接促进脑内神经细胞轴突及树突的生长,有建立和维持突触功能的作用;还可通过促进星形胶质细胞的发育来支持神经元的功能。在重型TBI研究中,Roof等发现给予雌激素的动物组生存率明显高于对照组和雄性组^[29]。Garcia等在TBI研究过程中发现雌激素可下调刺激胶质细胞激活方面的因子,减少胶质细胞的增生,从而促进脑功能的康复^[30]。雌激素在体外的各个方面的研究证实其神经保护作用的确是确切的,然而在临床上却发现雌激素替代治疗增加了脑卒中的发生率,不能阻止轻度认知功能障碍的发生,临床应用上受到一定限制^[31]。

2.3 甲状腺激素

甲状腺激素是生长发育所必需的一类激素,在脑高级认知功能中也起到了重要作用。甲状腺激素对中枢神经系统的影响不仅表现在发育成熟,也表现在维持其正常功能,也就是说神经系统机能的发生与发展,均有赖于适量甲状腺激素的调节。甲状腺激素可以调控与髓鞘形成、神经元迁移、分化及成熟相关的一些基因、蛋白的表达,如神经生长相关蛋白-43、神经颗粒素、钙调蛋白依赖型蛋白激酶及细胞外信号调节蛋白激酶等的表达,从而影响到大脑的学习、记忆等功能^[32]。TBI后甲状腺功能异常主要表现为低T3综合征或全面的甲状腺功能减退^[33],而甲状腺激素水平的异常与TBI的严重程度和死亡率相关^[34],但与TBI后认知障碍的相关性尚未得到研究。通过老年人群研究发现,甲状腺功能低下与轻度认知功能障碍存在明显的相关性,而甲状腺激素替代治疗可显著改善其认知功能水平^[35]。但TBI患者甲状腺激素替代治疗的安全性和有效性均需进一步研究。

3 认知康复

认知康复是针对脑损伤患者的认知功能的一种康复治疗方法,目前开展的认知康复方法主要有作业疗法、内隐记忆康复、无错性学习、认知神经心理康复、电脑辅助和虚拟认知康复、通过互联网进行远程控制的认知康复,以及电磁刺激等。积极的认知康复可以进一步提高患者的生存质量,以减少脑损害对职业、社会和日常生活能力的影响。对认知障碍的训练治疗,没有一个统一固定的模式和方法,因为患者的认知障碍表现是复杂多样的,所以必须根据患者的具体情况采取灵活多变的方法,同时尽可能多地利用周围有益的环境因素给予患者良性刺激,以促进其认知功能的改善^[36]。随着计算机多媒体和三维技术的进步,计算机丰富的听觉、视觉刺激和直观、规范的训练方法在脑损伤后认知训练方面具

有广阔的应用前景。此外,电脑虚拟现实技术及远程认知康复训练的应用前景也非常广阔,是当前认知康复治疗研究的一个重要方向。

总之,虽然目前国外TBI后认知障碍的研究也较多,但临床上仍缺乏大规模的随机对照研究和Meta分析结果,针对TBI后认知障碍的发生和恢复机制的基础研究也不够深入,而国内相关的研究较少,有待于临床和基础的深入研究。

参考文献

- [1] Warden DL, Gordon B, McAllister TW, et al. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2006, 23(10): 1468—1501.
- [2] Eames P. The use of Sinemet and bromocriptine[J]. Brain Inj, 1989, 3(3):319—322.
- [3] Passler MA, Riggs RV. Positive outcomes in traumatic brain injury-vegetative state: patients treated with bromocriptine[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2001, 82(3):311—315.
- [4] McDowell S, Whyte J, D'Esposito M. Differential effect of a dopaminergic agonist on prefrontal function in traumatic brain injury patients[J]. Brain, 1998, 121(Pt 6):1155—1164.
- [5] Lal S, Merbtiz CP, Grip JC. Modification of function in head-injured patients with Sinemet[J]. Brain Inj, 1988, 2(3): 225—233.
- [6] Whyte J, Hart T, Schuster K, et al. Effects of methylphenidate on attentional function after traumatic brain injury. A randomized, placebo-controlled trial[J]. Am J Phys Med Rehabil, 1997, 76(6):440—450.
- [7] Whyte J, Hart T, Vaccaro M, et al. Effects of methylphenidate on attention deficits after traumatic brain injury: a multidimensional, randomized, controlled trial[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2004, 83(6):401—420.
- [8] Wroblewski BA, Leary JM, Phelan AM, et al. Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders[J]. J Clin Psychiatry, 1992, 53(3):86—89.
- [9] Saniova B, Drobný M, Kneslova L, et al. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate[J]. J Neural Transm, 2004, 111(4):511—514.
- [10] Wheaton P, Mathias JL, Vink R. Impact of early pharmacological treatment on cognitive and behavioral outcome after traumatic brain injury in adults: a meta-analysis[J]. J Clin Psychopharmacol, 2009, 29(5):468—477.
- [11] Elovic E. Use of provigil for underarousal following TBI [J]. J Head Trauma Rehabil, 2000, 15(4):1068—1071.
- [12] Teitelman E. Off-label uses of modafinil[J]. Am J Psychiatry, 2001, 158(8):1341.
- [13] Tenovuo O. Central acetylcholinesterase inhibitors in the

- treatment of chronic traumatic brain injury-clinical experience in 111 patients[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(1):61—67.
- [14] Zhang L, Plotkin RC, Wang G, et al. Cholinergic augmentation with donepezil enhances recovery in short-term memory and sustained attention after traumatic brain injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85(7):1050—1055.
- [15] Masanic CA, Bayley MT, VanReekum R, et al. Open-label study of donepezil in traumatic brain injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001, 82(7):896—901.
- [16] Silver JM, Koumaras B, Chen M, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in patients with traumatic brain injury[J]. *Neurology*, 2006, 67(5):748—755.
- [17] Calatayud Maldonado V, Calatayud Pérez JB, Aso Escario J. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury[J]. *J Neurol Sci*, 1991, 103(Suppl):S15—18.
- [18] Levin HS. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline[J]. *J Neurol Sci*, 1991, 103(Suppl):S39—42.
- [19] Showalter PE, Kimmel DN. Stimulating consciousness and cognition following severe brain injury: a new potential clinical use for lamotrigine[J]. *Brain Inj*, 2000, 14(11):997—1001.
- [20] Pachet A, Friesen S, Winkelaar D, et al. Beneficial behavioural effects of lamotrigine in traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2003, 17(8):715—722.
- [21] Wroblewski B, Glenn MB, Cornblatt R, et al. Protriptyline as an alternative stimulant medication in patients with brain injury: a series of case reports[J]. *Brain Inj*, 1993, 7(4):353—362.
- [22] Wroblewski B. Use of anticonvulsants in traumatic brain injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1993, 74(2):224—225.
- [23] Burman P, Hetta J, Karlsson A. Effect of growth hormone on brain neurotransmitters[J]. *Lancet*, 1993, 342(8885):1492—1493.
- [24] Nyberg F. Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2000, 21(4):330—348.
- [25] Quik EH, Conemans EB, Valk GD, et al. Cognitive performance in older males is associated with growth hormone secretion[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(3):582—587.
- [26] Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7):2307—2314.
- [27] Reimunde P, Quintana A, Castañón B, et al. Effects of growth hormone (GH) replacement and cognitive rehabilitation in patients with cognitive disorders after traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2011, 25(1):65—73.
- [28] Gatson JW, Liu MM, Abdelfattah K, et al. Estrone is neuroprotective in rats after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(12):2209—2219.
- [29] Roof RL, Hall ED. Estrogen-related gender difference in survival rate and cortical blood flow after impact-acceleration head injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2000, 17(12):1155—1169.
- [30] García-Ovejero D, Veiga S, García-Segura LM, et al. Glial expression of estrogen and androgen receptors after rat brain injury[J]. *J Comp Neurol*, 2002, 450(3):256—271.
- [31] Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 289(20):2663—2672.
- [32] dos Reis-Lunardelli EA, Castro CC, Bavaresco C, et al. Effects of thyroid hormones on memory and on Na^+ , K^+ -ATPase activity in rat brain[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2007, 4(3):184—193.
- [33] Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, et al. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6):2752—2756.
- [34] Malekpour B, Mehrafshan A, Saki F, et al. Effect of post-traumatic serum thyroid hormone levels on severity and mortality of patients with severe traumatic brain injury[J]. *Acta Med Iran*, 2012, 50(2):113—116.
- [35] Capet C, Jegou A, Denis P, et al. Is cognitive change related to hypothyroidism reversible with replacement therapy? [J]. *Rev Med Interne*, 2000, 21(8):672—678.
- [36] Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(4):519—530.