

·临床研究·

多奈哌齐联合康复训练治疗卒中后血管性认知障碍的疗效观察*

许金霞¹ 闫松霞² 朱其秀^{1,4} 汤乃苏¹ 刘云霞³ 林延敏¹

摘要

目的:观察多奈哌齐联合康复训练治疗卒中后血管性认知障碍(VCI)的疗效。

方法:筛选64例卒中后血管性认知障碍的患者随机分成药物组(32例)和对照组(32例),其中男37例,女27例,平均年龄(64.08±9.67)岁。两组均给予康复训练,药物组在此基础上口服多奈哌齐治疗。采用简易智能精神量表(MMSE)、事件相关电位P300评定患者的认知功能,采用Barthel指数评定患者的日常生活活动(ADL)能力。

结果:治疗后,药物组MMSE总分及ADL水平明显改善($P<0.01$),MMSE地点定向及执行功能明显改善($P<0.01$),时间定向及记忆改善($P<0.05$)。P300潜伏期明显缩短($P<0.01$),波幅提高($P<0.05$);对照组MMSE评分及ADL水平改善($P<0.05$),MMSE时间定向明显改善($P<0.01$),地点定向及执行功能改善($P<0.05$)。P300潜伏期缩短($P<0.05$),波幅变化不明显($P>0.05$);两组比较,MMSE及ADL变化差异有显著性意义($P<0.05$),MMSE子项评分差异无显著性意义($P>0.05$)。P300潜伏期变化差异有显著性意义($P<0.05$),P300波幅变化差异有显著性意义($P<0.01$)。

结论:多奈哌齐联合康复训练较单纯康复训练,两者都能改善脑卒中患者的认知障碍及ADL能力,但前者效果更加明显。患者认知功能好转,可能更有利于运动功能的恢复。

关键词 多奈哌齐;康复训练;卒中;血管性认知障碍

中图分类号:R743.3, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2014)-05-0460-04

Effects of donepezil combined with rehabilitation on vascular cognitive impairment after stroke/XU Jinxia, YAN Songxia, ZHU Qixiu, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2014, 29(5): 460—463

Abstract

Objective: To observe the effects of donepezil combined with rehabilitation on vascular cognitive impairment (VCI) after stroke.

Method: Sixty-four patients with VCI were randomly divided into medicine group ($n=32$) and control group ($n=32$). All participants were adults (37 male and 27 female; mean age 64.08±9.67). Patients in both group were given rehabilitation training for 1 month, and the patients in medicine group were treated with donepezil 5mg/d for 1 month in addition. All patients with VCI were assessed by mini-mental state examination (MMSE), auditory event-related potentials P300 and Barthel index (BI) before and after 1 month treatments.

Result: After 1 month treatments, medicine group obtained remarkable higher scores in MMSE and BI than those before treatments ($P<0.01$), and its MMSE improvement after treatments was in place orientation and executive function ($P<0.01$), and in time orientation and memory ($P<0.05$). Also, patients in medicine group had remarkable shorten P300 latency ($P<0.01$), and higher P300 amplitude ($P<0.05$); Control group obtained higher scores in MMSE and BI than before ($P<0.05$), and the MMSE improvement was in time orientation

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.05.013

*基金项目:青岛市科技发展指导计划(kzd-31)

1 青岛大学医学院附属医院康复医学科,青岛,266003; 2 青岛大学医学院附属医院检验科; 3 青岛市中心医院; 4 通讯作者
作者简介:许金霞,女,硕士研究生; 收稿日期:2013-11-05

($P < 0.01$), and in place orientation and executive function ($P < 0.05$). P300 latency of control group was shortened ($P < 0.05$), however, P300 amplitude didn't have obvious change ($P > 0.05$); Comparing the two group after treatments, MMSE and BI improvement were better in medicine group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference in MMSE subitem ($P > 0.05$). P300 latency in medicine group was shortened ($P < 0.05$), while P300 amplitude was obviously higher ($P < 0.01$).

Conclusion: Compared with rehabilitation only, rehabilitation combined with donepezil had better effect in patients with VCI even both of them could improve the cognitive function and abilities of activities of daily living. As patients' cognitive function improve, it may be more beneficial to the recovery of motor function.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao, 266003

Key word donepezil; rehabilitation; stroke; vascular cognitive impairment

随着人口老龄化的增加,脑血管病发病人数逐年增高,与之相关的血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)影响到中老年卒中患者的日常生活及康复。本文就多奈哌齐(别名:安理申)联合康复训练治疗卒中后血管性认知障碍进行疗效观察,现汇报如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2012年12月—2013年8月,在青岛大学医学院附属医院康复科病房住院的64例脑卒中后VCI患者作为研究对象,其中男37例,女27例,脑出血28例,脑梗死36例,随机分成药物组(32例)和对照组(32例),两组病例在性别、年龄、受教育年限及民族等方面无显著差异。

纳入标准:①所有患者均符合NINDS/AIREN的很可能以及临床支持很可能血管性痴呆(vascular dementia, VD)的诊断标准^[1];②年龄40—85岁;③MMSE评分 < 27 分;④Hachinski缺血指数量表(Hachinski ischemic scale, HIS)评分 > 7 分;⑤患者能够配合进行康复训练和完成临床评估。

排除标准:①意识障碍,完全性失语,重度抑郁,除VCI外患有其他可能导致认知障碍的疾病;②严重消耗性疾病如恶性肿瘤等;③严重内科疾病如重症肺炎及心肾功能衰竭等;④对胆碱类药物产生过敏反应者以及以前服用多奈哌齐的患者等。

两组患者的各项指标分别经 t 检验, χ^2 检验,差异无显著性意义($P > 0.05$),见表1。

1.2 治疗方法

1.2.1 康复治疗:患者每周进行康复训练,康复训练

表1 两组患者一般资料比较

一般资料	药物组(n=32)	对照组(n=32)	t	P
年龄(岁)	63.13±9.31	65.03±9.94	0.7892	> 0.05
性别				
男	18(56.25%)	19(59.38%)	-	0.1934
女	14(43.75%)	13(40.63%)		
受教育程度(年)	8.47±4.41	8.69±4.31	0.2018	> 0.05
种族(汉族)	32(100%)	32(100%)	-	-
高血压	22(68.75%)	20(66.67%)	-	0.1813
糖尿病	8(25%)	8(25%)	-	0.2265
HIS评分	11.19±2.02	11.17±2.10	0.0388	> 0.05

项目主要包括:良肢位的摆放,坐位平衡训练,由坐到站的训练,站位平衡训练,步行训练及上下台阶训练等。捡木钉,滚筒,拧螺丝等作业训练以及进食,穿脱衣,洗漱等ADL训练。认知训练:①定向力训练:结合患者的日常生活、工作情况,对患者进行时间、地点、人物的定向力训练;②注意力训练:主要通过视觉追踪,删除字母游戏,猜球游戏等唤起注意;③计算力训练:通过由易到难,反复训练的方法让患者进行算数运算,提高计算能力;④记忆力训练:通过背诵、编故事及图片记忆等方式进行训练,并借助于辅助工具如记事本、小卡片等来帮助记忆;⑤执行力与解决问题的能力训练:画钟训练,模拟采购物品训练,物品归类等训练。以上PT、OT及认知训练等每日训练1次,每次持续30min,每周训练5天,持续4周。

1.2.2 药物治疗:两组患者均给予控制血压、调节血糖、调节血脂等基础治疗,脑出血性患者给予预防控制脑水肿、预防脑血管痉挛等相关药物治疗,脑缺血性患者给予抗血小板聚集、改善循环及促进脑代谢等相关药物治疗。所有药物组患者在此基础上给予多奈哌齐每日5mg治疗,持续4周。

1.3 疗效评定

分别于治疗前及治疗4周对两组患者进行功能评定,方法如下:①行MMSE评定患者认知功能,评定内容如下:定向力,即时间、地点定向;记忆力,包括即刻记忆和延迟回忆两方面;注意和计算力;语言能力,即物体命名、语言复述及言语表达能力;执行功能,包含阅读理解及语言理解两方面;视空间能力障碍,即图形描画能力。②ADL水平评定:采用Barthel指数(BI)评定患者的ADL能力。③事件相关电位P300测定:采用诺诚公司生产的肌电诱发电位仪。患者在安静环境下,将记录电极放置于FZ、PZ两点,参考电极置于耳后乳突下缘,接地电极统一放置于健侧手腕部桡骨茎突处,靶刺激出现概率为30/108,刺激强度为80dB,记录听觉诱发电位P300潜伏期及波幅变化。

1.4 统计学分析

采用软件SPSS 17.0进行统计学分析,定量资料采用两样本的 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差表示,定性资料采用 χ^2 检验计算 P 值。

2 结果

2.1 治疗前后功能评价

2.1.1 两组治疗前后MMSE评分情况:治疗前,两组MMSE总分、子项评分经 t 检验,差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗后,两组MMSE水平均有提高。药物组治疗前后MMSE总分显著提高($P<0.01$),以地点定向、执行功能改善更为明显($P<0.01$),时间定向及记忆力也有改善($P<0.05$)。对照组治疗前后MMSE总分改善,差异有显著性意义($P<0.05$),其中以时间定向力改善明显($P<0.01$),地点定向、执行功能亦有改善($P<0.05$)。治疗后药物组与对照组相比,MMSE总分变化,差异有显著性意义($P<0.05$),药物组改善更加明显。MMSE子项比较,两组差异无显著性意义($P>0.05$),见表2。

2.1.2 两组治疗前后BI情况:治疗前两组患者BI差异无显著性意义($P>0.05$),治疗后两组ADL水平均有提高。治疗后,药物组及对照组治疗后BI明显提高,差异有显著性意义($P<0.01$)。对照组治疗后BI亦明显提高,差异有显著性意义($P<0.01$)。治疗后药物组与对照组比较,BI变化差异有显著性意义($P<0.05$),见表2。

2.1.3 两组治疗前后P300变化情况:治疗前两组P300潜伏期及波幅无明显差异($P>0.05$),治疗后药物组P300潜伏期较治疗前明显缩短($P<0.01$),

表2 两组治疗前后BI、MMSE及MMSE各项评分

($\bar{x}\pm s, n=32$)

	BI	MMSE总分	时间定向	地点定向	记忆力	注意计算	语言	执行功能	视空间
药物组									
治疗前	30.87 $\pm$ 14.02	18.20 $\pm$ 4.19	2.82 $\pm$ 1.57	2.55 $\pm$ 1.30	3.91 $\pm$ 1.24	2.81 $\pm$ 1.52	2.94 $\pm$ 0.80	3.00 $\pm$ 0.76	6/32
治疗4周	60.16 $\pm$ 14.86 ^{②④}	22.84 $\pm$ 4.53 ^{②④}	3.55 $\pm$ 1.13 ^{①⑥}	4.00 $\pm$ 1.18 ^{②⑥}	4.50 $\pm$ 0.95 ^{①⑥}	3.55 $\pm$ 1.83 ^{③⑥}	3.06 $\pm$ 0.76 ^{③⑥}	3.69 $\pm$ 0.92 ^{②④}	21/32
对照组									
治疗前	30.47 $\pm$ 14.67	18.47 $\pm$ 4.44	2.24 $\pm$ 1.54	2.82 $\pm$ 1.32	3.75 $\pm$ 1.20	2.65 $\pm$ 1.61	3.00 $\pm$ 0.62	3.00 $\pm$ 0.80	8/32
治疗4周	51.45 $\pm$ 14.14 ^{②④}	20.63 $\pm$ 4.15 ^{①④}	3.41 $\pm$ 1.46 ^{②⑥}	3.59 $\pm$ 1.57 ^{①⑥}	4.06 $\pm$ 1.02 ^{③⑥}	2.94 $\pm$ 1.57 ^{③⑥}	3.03 $\pm$ 0.69 ^{③⑥}	3.43 $\pm$ 0.74 ^{③④}	11/32

组内治疗前后比较:① $P<0.05$;② $P<0.01$;③ $P>0.05$;治疗后两组间比较:④ $P<0.05$;⑤ $P<0.01$;⑥ $P>0.05$

波幅较治疗前抬高,差异有显著性意义($P<0.01$)。对照组治疗后P300潜伏期较治疗前也有缩短,差异有显著性意义($P<0.05$),波幅变化不明显,差异无显著性意义($P>0.05$)。两组治疗后比较,P300潜伏期变化差异有显著性意义($P<0.05$),提示药物组P300潜伏期缩短更明显;P300波幅变化差异有显著性意义($P<0.01$),药物组波幅明显抬高,见表3。

2.2 药物不良反应

参与试验的患者中,药物组患者服用多奈哌齐后有1例患者出现轻微恶心症状,所有患者血常规及血生化检查较治疗前变化不明显。

表3 两组治疗前后P300潜伏期及波幅变化($\bar{x}\pm s, n=32$)

	P300潜伏期(ms)	P300波幅(μV)
药物组		
治疗前	379.95 $\pm$ 35.37	5.78 $\pm$ 1.04
治疗4周	342.14 $\pm$ 34.94 ^{②④}	10.04 $\pm$ 1.21 ^{②⑤}
对照组		
治疗前	381.02 $\pm$ 36.15	5.69 $\pm$ 1.21
治疗4周	361.24 $\pm$ 36.28 ^{①④}	6.05 $\pm$ 1.18 ^{③⑤}

组内治疗前后比较:① $P<0.05$;② $P<0.01$;③ $P>0.05$;治疗后两组间比较:④ $P<0.05$;⑤ $P<0.01$;⑥ $P>0.05$

3 讨论

VCI是指由脑血管病危险因素、明显或不明显的脑血管病引起的,从轻度认知功能损害到痴呆的一大类综合征,涵盖了VCI从轻到重的整个发病过程^[2]。VCI一旦发展为血管性痴呆,将严重影响患者的生存质量,并给家庭、社会带来严重的负担。据国外资料报道^[3],VD是迄今为止唯一可防治的痴呆性疾病,早期给予适当的治疗病情会具有可逆性。因此,早期VCI干预尤为重要。

多奈哌齐是一种高选择性的、可逆的二代乙酰胆碱酯酶抑制剂,是由美国FDA批准的用于改善认知功能的药物。多奈哌齐最广泛用于治疗AD,但在新西兰、印度、菲律宾、罗马尼亚、韩国以及泰国等也用于VD的治疗^[4]。它主要是通过抑制中枢神经系统乙酰胆碱(Ach)的降解,增加乙酰胆碱含量来发挥作用,改善患者的认知功能,并较好地改善日常生活活动能力。由于外周作用弱,能够避免许多不良反应发生。多奈哌齐的安全性及有效性得到国内外专家的肯定^[5-9]。国外一项研究表明^[10],使用多奈哌齐治疗6个月,VD患者(除去AD患者及VD/AD混合型痴呆患者)的临床痴呆评分及ADL能力明显提高。Levine及Langa的研究^[11]指出,多奈哌齐治疗VCI的循证医学依据是基于两项大型的随机对照试验,发现多奈哌齐能够改善轻中度VCI患者的认知功能、临床症状和ADL能力。本研究结果显示,多奈哌齐联合康复训练后,患者的MMSE总分及ADL水平均有明显改善($P < 0.01$);单纯康复训练后,患者的MMSE总分及ADL水平亦有改善($P < 0.05$),但不如药物组明显($P < 0.05$),提示多奈哌齐联合康复训练治疗VCI优于单纯康复治疗。治疗4周后,两组MMSE子项比较,差异无显著性意义($P > 0.05$),考虑可能受样本量及观察时间所限,多奈哌齐联合康复训练能否更好地改善执行功能,有待进一步研究。

事件相关电位(event-related potential, ERP) P300是Sutton于1965年首先提出并使用的,后逐渐成为一种客观评价大脑认知功能的检测手段。ERP是指对客观事件进行认知加工,如注意、记忆、思维时产生的脑电变化,它反映了认知过程中大脑的电生理改变^[12]。在VD患者,可观察到P300潜伏期延

长,P300潜伏期的延长与痴呆的严重程度相关^[13]。在追踪观察研究中发现,P300潜伏期缩短与临床心理功能改善有关,潜伏期延长与恶化有关,所以潜伏期变化也反映了病情的严重程度^[14]。本研究结果显示,多奈哌齐联合康复治疗后,患者P300潜伏期缩短,且较单纯康复训练组明显($P < 0.05$),提示多奈哌齐联合康复治疗VCI患者认知功能改善优于单纯康复训练,P300潜伏期可作为卒中后VCI患者治疗效果的评测指标。P300波幅变化对血管性认知功能影响目前仍有争论。吴炯等的研究^[15]发现,P300波幅降低对VD有一定的提示意义。

综上所述,多奈哌齐联合康复治疗VCI患者认知功能改善优于单纯康复训练组,其ADL能力亦明显优于单纯康复训练组。这可能是患者认知功能提高后,康复治疗配合程度提高,间接改善患者的运动功能及ADL能力,本研究结果与包正军^[16]等研究结果基本一致。因此,患者认知功能好转,可能更有利于运动功能的恢复。但本研究样本量小、观察时间短,建议开展大样本的、具有统一诊断标准及评定方法的随机对照研究。

参考文献

- [1] 贾建平.中国痴呆与认知障碍指南-血管性认知障碍[C].第九届全国神经心理学与行为神经病学高级讲习班及学术研讨会.云南省昆明市.2011.
- [2] Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, et al. Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia[J]. Stroke, 2002, 33(8): 1999—2002.
- [3] 石苗茜,刘卫平.血管性痴呆发病机制研究进展[J].第四军医大学学报,2007,28(9):4.
- [4] Wang J, Zhang HY, Tang XC. Cholinergic deficiency involved in vascular dementia: possible mechanism and strategy of treatment[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(7):879—888.
- [5] Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults[J]. JAMA, 2006, 296(23):2805—2814.
- [6] 徐哲明,潘大津,吴绍长,等.多奈哌齐与石杉碱甲治疗血管性痴呆的疗效比较[J].医药导报,2008,27(7):801—802.
- [7] Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits[J].

(下转第467页)