

迷迭香吸嗅在脑梗死后认知障碍中的近期效果观察

王 冬¹ 高晓平^{1,3} 李光武²

脑梗死临床表现为运动、感觉及认知等功能障碍。脑梗死后,认知功能表现为定向、记忆、计算、言语等能力减退,严重影响着患者的身心健康^[1]。目前针对认知障碍的治疗主要有促智药及认知功能训练。促智药效果明确,但价格昂贵,并且副作用较多。认知功能训练则需要专人开展。以上两种方法均有其局限性。嗅觉系统的脑通路是近期研究的可能成为中枢神经系统药物直接进入脑的一条新的途径^[2]。Fell等^[3]认为,嗅觉在学习记忆中占有一定的作用。芳香提取物可通过嗅觉通路将信号传递至下丘脑、杏仁核及海马。Pengelly研究发现^[4],迷迭香具有增强注意力、促进血液循环、抗抑郁等功能。本课题组已在前期研究中证实,迷迭香作用于脑梗死的SD大鼠,具有改善学习记忆,提高海马内5-羟色胺含量的作用^[5-6],但临床上尚未见相关研究报道。因此,本研究选用迷迭香提取物吸嗅方式干预脑梗死后认知功能障碍的患者并观察其干预效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年5月—2013年7月安徽医科大学第一附属医院康复科脑梗死住院患者。入选标准:①诊断符合全国第四次脑卒中会议修订的诊断标准^[7],并经头颅CT或MRI检查证实;②干预前简明精神状态量表(Mini-mental state examination, MMSE)评分 ≤ 25 分。排除标准:①排除既往已存在的认知缺损或可疑的认知障碍:如精神病史及情绪异常、大量饮酒或滥用药物史;②排除其他脑器质性疾病和严重心、肺、肾、肝等功能损害;③排除存在严重视力、听力、嗅觉、言语功能障碍,不能完成检查者和(或)治疗。所有患者均填写知情同意书,最终选取66例。年龄47—76岁,平均年龄 65.38 ± 10.12 岁,其中男性43例,女性23例。全部病例通过随机数字表分为吸嗅组、奥拉西坦组 and 对照组,三组各22例。三组一般资料见下,经均衡性检验,差异无显著性意义($P > 0.05$),见表1。

表1 研究病例一般情况比较

组别	平均年龄 (岁)	性别(例)		文化程度(例)			平均病程 (d)	主要梗死部位(例)			梗死灶数量(例)	
		男	女	小学及以下	中学	中学以上		基底核区	额、颞叶	其他部位	单发脑梗死	多发脑梗死
吸嗅组	63.21 $\pm$ 10.33	14	8	2	14	6	68.32 $\pm$ 16.25	15	5	2	21	1
奥拉西坦组	65.48 $\pm$ 9.86	15	7	3	15	4	70.27 $\pm$ 14.56	14	5	3	20	2
对照组	65.32 $\pm$ 11.76	14	8	4	12	6	70.32 $\pm$ 13.28	17	4	1	20	2

1.2 治疗方法

三组患者均给予脑梗死恢复期常规治疗,包括控制血压、血糖,预防并发症,活血化瘀,康复治疗等。在此基础上,吸嗅组予以迷迭香精油吸嗅,奥拉西坦组予以奥拉西坦滴注,对照组不做其他处理。疗程均为21d。

①吸嗅组:取迷迭香复合精油(安徽医科大学神经生物研究所提供,安徽澳德瑞生物科技有限公司 迷迭香纯度100%)0.4ml,用20ml常温纯净水稀释后放入扩香仪托盘中,放在50cm $\times$ 40cm $\times$ 30cm的密闭塑料盒中,利用灯泡加热,使用鼻导管一端开口于塑料盒,另一端放在患者鼻孔内,吸入时间为30min^[8],每天3次。

②奥拉西坦组:给予奥拉西坦(广东世信药业有限公司,1.0g/5ml,批号:H20050860)4.0g加入250ml生理盐水/5%葡

萄糖溶液滴注,每天1次。

1.3 观察指标

干预前及干预开始后2周、4周采用MMSE和巴氏指数(Barthel index, BI)对三组患者进行比较,并观察干预期间不良反应。MMSE量表由定向力、记忆力、注意力及计算力、回忆能力、语言能力等5部分组成,11个小项,分项评分后求总分,满分为30分。MMSE各地分界值差别甚大,本文采用上海精神卫生中心制定的标准:文盲组 ≤ 17 分,小学组18—20分,初中组21—24分,初中以上组 > 24 分^[9]。BI用以评估患者进行日常活动的能力(activities of daily living, ADL)。总分范围0—100分:0—20分为极严重日常活动能力缺陷,20—40分为严重缺陷,40—70分为中度缺陷,70—100分为轻度缺陷,100分为正常。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.08.024

1 安徽医科大学第一附属医院康复医学科,230022;2 安徽医科大学神经生物研究所;3 通讯作者
作者简介:王冬,男,硕士研究生,住院医师;收稿日期:2014-01-02

1.4 疗效评价

MMSE 评分增加 ≥ 4 分为显效;MMSE 评分增加 1—3 分为有效;MMSE 评分不变或减分为无效^[10]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS17.0 进行统计学分析,实验结果用均数 $\pm$ 标准差表示,经方差齐性检验后,3 组间比较进行方差分析,多组间比较进行 q 检验。各组内比较进行两两之间秩和检验。取 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 3 组患者 MMSE 及 BI 评分比较

见表 2。3 组干预前 MMSE 评分进行方差分析,差异无显著性学($P>0.05$)。干预后 2 周、4 周,3 组间方差分析,差异有显著性意义($P<0.05$)。多组间 q 检验,前两组均较对照组差异有显著性($P<0.05$)。而吸嗅组和奥拉西坦组比较,差异无显著性($P>0.05$)。分别将吸嗅组和奥拉西坦组干预后 4 周与干预前比较,MMSE 评分均有不同程度增高,组内两两之间进行秩和检验,差异具有显著性意义($P<0.05$)。对照组干预前后进行秩和检验,差异无显著性意义($P>0.05$)。

3 组干预前 BI 评分进行方差分析,差异无显著性($P>0.05$)。干预后 2 周、4 周,3 组间方差分析,差异有显著性意义($P<0.05$)。多组间 q 检验,吸嗅组和奥拉西坦组较对照组评分差异均有显著性($P<0.05$),而两组之间差异无显著性($P>0.05$)。干预 4 周与干预前比较,3 组 BI 评分均有增高,各组内干预前后进行秩和检验,差异均有显著性意义($P<0.05$)。吸嗅组改变稍高于奥拉西坦组,但差异无显著性意义($P>0.05$)。

2.2 三组疗效比较

统计三组的干预有效例数,并将 MMSE 治疗前后增加值进行统计分析,三组方差分析,两两之间 q 检验。前两组 MMSE 增加值均较对照组有显著性差异($P<0.05$),奥拉西坦组较吸嗅组 MMSE 改善更为明显,但并无显著性差异($P>0.05$)。奥拉西坦组总有效率(86.36%)较吸嗅组(72.27%)高,奥拉西坦对于 MMSE 改善更加有效(表 3)。

2.3 不良反应与其他反应

研究过程中吸嗅组有 1 位受试者有头晕症状,2 位受试者有失眠症状,均为短暂性,不影响研究进行。1 位受试者有疑似癫痫发作,之后退出。奥拉西坦组和对照组未出现严重不良反应。在研究过程中,吸嗅组有 7 位患者表示睡眠有改善,12 位受试者情绪得到改善。

3 讨论

3.1 脑梗死后认知障碍的发生及治疗方法

目前,脑梗死的发病率呈现上升趋势。脑梗死除造成肢

表 2 吸嗅组与对照组治疗前后 MMSE 及 BI 评分比较

组别	例数	MMSE 得分	BI 得分
干预前			
吸嗅组	22	13.18 $\pm$ 3.83	41.04 $\pm$ 6.33
奥拉西坦组	22	11.90 $\pm$ 4.15	39.18 $\pm$ 4.96
对照组	22	12.54 $\pm$ 3.20	39.31 $\pm$ 5.25
干预 2 周			
吸嗅组	22	16.72 $\pm$ 2.93 ^①	54.54 $\pm$ 6.70 ^①
奥拉西坦组	22	17.13 $\pm$ 4.34 ^①	53.50 $\pm$ 6.02 ^①
对照组	22	13.31 $\pm$ 3.42	48.31 $\pm$ 4.33 ^①
干预 4 周			
吸嗅组	22	18.50 $\pm$ 3.11 ^①	68.22 $\pm$ 5.98 ^①
奥拉西坦组	22	19.45 $\pm$ 3.71 ^①	66.45 $\pm$ 5.30 ^①
对照组	22	14.72 $\pm$ 3.46 ^②	59.04 $\pm$ 3.65 ^①

①与干预前比 $P<0.05$;②与干预前比 $P>0.05$

表 3 吸嗅组与奥拉西坦组疗效比较

组别	例数	显效 (例,%)	有效 (例,%)	无效 (例,%)	MMSE 增加值
吸嗅组	22	6(27.27%)	11(50.00%)	5(22.72%)	5.31 $\pm$ 2.29 ^①
奥拉西坦组	22	8(36.36%)	11(50.00%)	3(13.63%)	7.54 $\pm$ 2.38 ^①
对照组	22	4(18.18%)	6(27.27%)	12(54.54%)	2.47 $\pm$ 1.13

①与对照组比 $P<0.05$

体运动、感觉等功能障碍外,认知障碍亦是其常见表现。认知功能的改善,对于患者的运动功能、日常生活能力均有提高。路微波等^[11]研究发现在脑卒中患者的常规康复训练的同时加入认知训练,认知功能较单纯康复训练有明显改善。同时,认知功能的改善也促进运动功能及 ADL 的恢复。目前对于脑梗死后认知障碍的治疗有多种治疗方法,包括药物治疗,康复认知功能训练,物理因子治疗等等,各种方法均有其优点及局限性。

3.2 嗅觉通路与认知

大脑可通过嗅觉通路外界直接相连。嗅觉通路包括嗅上皮,嗅球,嗅皮质三部分组成。气味物质吸附于鼻腔黏膜,与嗅细胞上的气味受体结合,产生动作电位,信息通过嗅神经传递至嗅球,嗅球再传递到嗅前核、梨状前皮质、下丘脑、杏仁核、内侧嗅皮质,再由嗅中枢传递至海马,这样嗅觉感受器,嗅球及嗅中枢构成完整的嗅觉感受和传导路线^[2]。近年来针对阿尔兹海默病的研究证明,嗅觉通路的异常与认知功能障碍存在关系。Von Gunten 等^[12]研究 AD 中的病理变化,如神经元丢失、神经纤维缠结等最早见于内嗅皮质,并逐渐扩展至海马及其周围结构。

3.3 迷迭香吸嗅与认知障碍

迷迭香为常见的芳香物质。本课题组已在前期研究中证实,迷迭香提取物通过吸嗅的方式作用于 SD 大鼠,具有提高学习记忆、抗抑郁、改善行为学的作用^[5-6]。因此推测迷迭香可用临床,提高脑梗死患者的认知功能。本研究通过迷迭

香吸嗅的方式治疗脑梗死后认知障碍患者,治疗2周及4周后,认知功能及ADL均有明显的提高,表明迷迭香吸嗅有改善认知近期效果的作用。同时在实验过程中有受试者表示情绪、睡眠亦有改善。奥拉西坦是目前改善脑梗死认知功能效果明确的药物,故设为阳性对照,对照组作为阴性对照。实验结果表明,治疗2周及4周的MMSE和BI得分,吸嗅组与奥拉西坦组比较,没有显著性差异,而与对照组比较,有显著性差异,提示迷迭香吸嗅具有改善认知的近期疗效。

3.4 迷迭香吸嗅的作用机制

与认知相关的中枢神经递质有Ach,5-HT,GABA等。而目前认为大脑海马区与学习记忆功能密切相关。对于迷迭香改善认知的作用机制,可能与海马中5-HT含量变化有关。窦云龙等^[6]通过将迷迭香吸嗅后的VD大鼠,进行行为学及海马区5-HT免疫组化,发现吸嗅后的VD大鼠在学习记忆功能有明显的改善,并且海马区5-HT表达增高。

3.5 迷迭香吸嗅的临床价值及本研究的不足之处

临床中脑梗死的认知障碍问题影响了康复治疗的效果,但是目前针对认知问题的治疗方法有限。本文通过迷迭香吸嗅方式干预脑梗死后认知障碍的患者,发现其具有一定的改善认知障碍作用且具有安全性好,依从性高、方便、价格低廉等优点。从近期效果上看,迷迭香吸嗅可以达到和奥拉西坦相近的改善认知效果,但其有效率仍稍低于奥拉西坦组,可以作为一种潜在的治疗手段。其价格的优势,在临床治疗上,绝大多数患者可以负担且其为无创性治疗手段,患者可以更好的配合,更加适合院外进行。实验过程中发现吸嗅后的部分受试者的情绪、睡眠有改善,可以更加积极的配合康复治疗,这可能是导致BI评分较药物组稍高的原因。在实验过程中,也有部分受试者存在头晕、失眠等不良反应,并有诱发癫痫的可能。我们将会在进一步的研究中继续探讨,增大样本量,调整合适的吸嗅剂量和频次,观察其存在的副作用和不良反应等。同时延长观察及随访时间,以了解其远期效果。

参考文献

- [1] 郑书芳. 奥拉西坦治疗脑梗死恢复期患者认知功能障碍的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(9):43-44.
- [2] 杨天鹏,唐敏,刘巧琼,等. 丁香酚通过嗅觉通路改善昆明鼠学习记忆的机制[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 20(6):487—489, 508.
- [3] Fell J, Klaver P, Elger CE, et al. The interaction of rhinal cortex and hippocampus in human declarative memory formation[J]. Rev Neurosci, 2002, 13(4):299—312.
- [4] Pengelly A, Snow J, Mills SY, et al. Short-term study on the effects of rosemary on cognitive function in an elderly population[J]. J Med Food, 2012, 15(1):10—17.
- [5] 李建,高晓平,李光武,等. 迷迭香精油吸嗅对PSD大鼠的神经行为学影响[J]. 安徽医药, 2012, 16(12):1757—1759.
- [6] 窦云龙,高晓平,李光武. 迷迭香吸嗅对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马内5-羟色胺含量的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(7):647—649.
- [7] 中华神经科学会. 全国第四届脑血管病学术会议各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29:379—382.
- [8] Shjinaa Y, Funabashia N, Leea K, et al. Relaxation effects of lavender aromatherapy improve coronary flow velocity reserve in healthy men evaluated by transthoracic Doppler echocardiography[J]. Int J Cardiol, 2008, 129(2):193—197.
- [9] Okamura D, Ohtsuka M, Kimura F, et al. Ezrin expression is associated with hepatocellular carcinoma possibly derived from progenitor cells and early recurrence after surgical resection[J]. ModPathol, 2008, 21(7):847—855.
- [10] Ramirez M, Teresi JA, Holmes D, et al. Differential item functioning(DIF) and the Mini—Mental State Examination (MMSE). Overview, sample, and issues of translation[J]. Med Care, 2006, 4 (11 Suppl 3):S95—S106.
- [11] 路微波,胡永善,吴毅,等. 康复训练改善脑卒中患者认知障碍的临床观察[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(7):622—624.
- [12] Von Gunten A, K vari E, Bussi re T, et al. Cognitive impact of neuronal pathology in the entorhinal cortex and CA1field in Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2006, 27(2):270—277.