

重视血管性认知障碍的临床康复与机制研究*

胡昔权¹

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)已经成为老年期认知障碍的第二大原因,仅次于神经变性病所致的认知障碍,其受关注程度逐渐提高^[1]。近年来,VCI概念的更新、临床及基础研究的深入,为规范VCI的评估、康复并了解其康复机制提供了越来越多的证据。现阶段,进一步重视VCI的临床康复与机制研究具有重要的临床价值和社会意义。

1 VCI的概述

早在1985年Loeb首先提出了血管性痴呆(vascular dementia, VaD)的概念,泛指脑血管病后的获得性智能损害^[2],这一概念虽然强调了VaD的重要性,但其存在明显的局限性。1993年Hachinski和Bowlerl提出了VCI这个更广泛的概念^[3]并被普遍接受。随着神经病理、生理、神经影像学及流行病学研究的进展,VCI的概念也逐渐更新。

目前认为,VCI是指由脑血管病危险因素(如高血压、糖尿病和高血脂等)、显性(如脑梗死和脑出血等)或非显性(如白质疏松和慢性脑缺血)脑血管病(包括遗传性脑血管病)引起的从轻度认知损害到痴呆的一大类认知损害综合征,即由血管因素引起的不同程度的认知障碍,这个概念涵盖了VCI从轻到重的整个发病过程^[2]。其中,脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是指急性脑血管病导致的各种类型和程度的认知障碍,是VCI的重要组成部分,也是目前受关注且研究最多的VCI类型。VCI的概念提出有助于强调血管性因素与认知功能障碍之间的密切联系,有助于提高VCI的检出率,从而尽早对血管性因素进行干预。

VCI有多种分类方式,常用的分类方式有^[2]:①根据临床特征分类:非痴呆型血管认知障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VCIND)、血管性痴呆(vascular dementia, VaD)和混合型痴呆(mixed dementia, MD);②根据病因分类:危险因素相关性VCI、缺血性VCI、出血性VCI、其他脑血管病性VCI等;③根据疾病程度分类:VCI轻度阶段即血管性轻度认知障碍(vascular mild cognitive impairment, VaMCI),其严重阶段即VaD。

与其他类型的认知障碍相比,VCI的临床表现更为复杂且多变^[4-6],因其常存在皮质下血管病变,损伤额叶纹状体环路,主要引起注意力、信息处理和执行功能的损伤^[1];VCI患者的情感障碍主要表现为抑郁和淡漠^[1]。VCI尤其是PSCI因常合并运动、言语、吞咽等功能障碍,其康复评估及治疗更加困难,认知障碍不但影响患者的社会适应能力,而且影响患者的全面康复^[7]。VCI进展至VaD的患者,更容易发生心脑血管事件,平均生存年限在3—5年^[8]。



胡昔权教授

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.07.001

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372107);广东省自然科学基金项目(2017A030313493)

1 中山大学附属第三医院康复医学科,广州,510630

作者简介:胡昔权,男,教授,主任医师;收稿日期:2018-05-08

2 VCI的临床康复现状

VCI的干预原则包括及时诊断、功能评估、药物和康复治疗,危险因素干预,处理合并疾病,提高患者的独立生活能力,对患者及其家属照顾者提供支持和帮助^[1]。目前有临床证据显示胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂可以改善VaD患者的认知和行为^[9-10],且多奈哌齐能改善VaD患者的日常生活活动能力(ADL)^[2,9]。尽管如此,目前对VCI的治疗研究仍局限于VaD阶段,尚无药物批准用于VCIND^[2],而且药物仅可以轻微改善VaD患者的认知功能,其对整体功能、ADL和行为能力的有利影响尚无一致性的报道^[9-11]。考虑到其疗效机制和可能的副作用,部分指南甚至建议VaD患者也不使用胆碱酯酶抑制剂和兴奋性氨基酸受体拮抗剂^[12]。在Finger研究中,针对高危人群,通过采取血管性危险因素的控制、营养咨询、认知训练和运动等干预措施,可观察到2年后干预组的认知功能下降较慢^[13]。因此,VCI的治疗应该是综合治疗和管理。

目前VCI的临床康复存在诸多问题,具体包括:①重视程度不足:无论神经病学或康复医学指南,都没有明确指出包括认知训练、运动治疗在内的VCI综合干预的重要性^[2,14-15];部分康复机构及康复科开展认知康复的条件有限,甚至没有单独的认知康复室及训练的硬件软件设备;患者及其家属对于认知障碍的认识不足,对于认知康复不够重视。②规范、系统的认知评估及康复培训短缺:评估量表选用不恰当、评估及康复治疗不规范、认知评估与康复介入的时间过晚。③新技术、新理念的推广欠佳:目前大多数康复机构及康复科干预VCI的手段过于单一,无创性脑刺激技术、计算机辅助的认知康复训练(computer assistant cognitive rehabilitation, CACR)等方法未得到充分应用;运动训练对于VCI的改善作用已被大量研究证实^[13,18-21],但国内尚未得到重视。④早期筛查滞后:早期筛查不应仅限于就诊及住院病人的筛查,应该进一步关注具有脑血管病危险因素的社区潜在VCI患者。这种做法不仅有利于VCI的早期诊断、评估,更有利于VCI的危险因素干预及一级预防。

3 重视并规范地开展VCI的临床康复

认知障碍是神经康复领域的主要功能障碍之一,VCI尤其是PSCI是康复科认知障碍治疗的主要对象,因此,规范VCI的评估和康复势在必行。

3.1 规范应用认知评估量表

早期康复评定是认知障碍干预和治疗的基础和关键。选择恰当的量表对VCI的筛查、诊断及判断疗效至关重要。常用于筛查AD的方法比如简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)用于筛查VCI敏感性降低^[1]。血管性痴呆评估量表(vascular dementia assessment scale-cog, VaDAS-cog)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)主要侧重于注意力和执行功能,更容易筛查出VCI患者^[1]。此外,还可以采用根据患者的情况,开展针对某一认知域的评估,比如针对注意力、记忆力及执行功能进行专项评定。ADL评估有利于判断VCI的严重程度是否达到VaD的诊断标准,尤其是使用IADL,可以早期发现患者的ADL功能受损情况。对于存在精神行为症状的患者,还应进行精神行为症状评定。

3.2 系统开展认知康复训练

认知训练是VCI康复的主要手段。认知训练已从传统的、面对面的、纸、笔和图卡等实物训练发展成为计算机辅助的认知康复训练,后者更受VCI患者的欢迎。认知障碍的康复分为功能性恢复和代偿两大策略。恢复性策略(recovery strategy)旨在通过反复训练以恢复丧失的功能,代偿性策略(compensatory strategy)侧重于改善某种特定的功能^[16]。我们的研究发现,认知干预不仅能改善脑卒中患者的认知功能障碍,也能促进患者运动功能与ADL的恢复^[7]。认知康复训练的疗效已获循证医学证据的支持^[1]。

3.3 重视运动训练在VCI康复中的应用

运动训练能够改善脑损伤引起的认知障碍^[17-19]。一项随机对照的临床研究发现,6个月的有氧运动训练可以显著改善脑卒中患者的运动学习能力^[20]。运动与耐力训练还能够改善慢性脑卒中患者的记忆力及执行

功能^[21]。我们的基础研究发现,运动训练能够促进脑白质损伤的修复,改善慢性脑缺血大鼠的认知功能^[19];降低自发性高血压大鼠的血压值,并改善其认知损害^[18];促进内侧颞叶的神经新生和突触可塑性,改善脑梗死大鼠的新物体识别能力^[17]。以上研究结果说明,运动训练可以改善由脑血管病危险因素、显性脑血管病及非显性脑血管病引起的认知障碍,是VCI干预的重要手段。运动训练改善VCI的具体方案及其优化仍有待进一步研究确定。

4 加快VCI临床康复的新技术应用

近年来,无创脑刺激技术,包括经颅磁刺激(TMS)技术和经颅直流电刺激(tDCS)技术已被广泛的应用于临床^[22-24]。有研究证实,tDCS对于改善卒中后注意力、单侧忽略等方面有较为明显的效果,并且在3h后效果依然维持^[23-24]。我们的研究发现,10Hz高频rTMS作用于左侧前额叶背外侧区较常规认知训练可更有效地促进PSCI患者认知功能及日常生活活动能力的恢复^[26]。干细胞(stem cell)目前已用于神经系统疾病的康复治疗。有研究发现,脐带源间充质干细胞(HUC-MSC)可以改善VaD患者的认知功能及ADL^[25]。此外,虚拟现实技术(VR)、远程认知康复(tele-CR)、脑机接口技术及物联网等新技术已有应用于临床上VCI的康复治疗。这些新技术、新进展虽然为VCI的康复带来了新的希望^[14-15],但仍需进一步临床验证。

5 加强VCI的康复机制研究

脑血管病及血管病危险因素虽然与VCI的发生密切相关,但VCI的发病机制目前尚不明确^[1],这也是神经科学研究者一直关注和研究的问题;另一方面,我们康复界针对VCI的康复机制研究更加缺乏。目前虽然有研究认为,认知训练、运动训练及新型康复技术改善认知功能的机制,可能与促进脑的可塑性有关,但其具体机制尚不清楚。康复不仅要重视临床疗效,更要重视机制研究。康复机制研究可为康复治疗提供理论依据,并为进一步优化康复治疗策略提供指导。

我们的系列基础研究发现:运动训练可以通过调节自噬,减少A β 沉积,改善PSCI^[17];运动训练可以调节脑内小胶质细胞由M2型向神经保护型(M1型)转变,修复慢性脑缺血引起的脑白质损伤,进而改善慢性缺血病变引起认知功能障碍^[19];运动训练可以降低高血压大鼠的血压,并通过调节血管内皮一氧化氮合成酶,改善高血压引起的认知功能障碍^[18]。以上研究说明,运动训练可以改善包括脑血管病危险因素、显性及非显性脑血管病引起的认知障碍。然而,运动训练应用于临床VCI的治疗,尚需更进一步的疗效及机制研究。

参考文献

- [1] O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia [J]. Lancet, 2015,386(10004):1698—1706.
- [2] 贾建平主编. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(2015年版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.
- [3] Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia [J]. Neurology, 1993,43(10):2159—2160; author reply 2160—2161.
- [4] Deramecourt V, Pasquier F. Neuronal substrate of cognitive impairment in post-stroke dementia [J]. Brain, 2014,137(Pt 9):2404—2405.
- [5] 胡昔权, 窦祖林, 万桂芳,等. 脑卒中患者认知功能障碍的发生率及其影响因素的探讨[J]. 中华物理医学与康复杂志,2003, 25(4):219—222.
- [6] 胡昔权, 兰月, 郑海清,等. 初发脑卒中后认知功能障碍的相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(41):2920—2923.
- [7] 胡昔权, 窦祖林, 朱洪翔,等. 认知干预对脑卒中患者认知功能障碍的随机单盲法研究[J]. 中国临床康复,2003, 7(10):1521—1523.
- [8] Kua EH, Ho E, Tan HH, et al. The natural history of dementia [J]. Psychogeriatrics, 2014,14(3):196—201.
- [9] Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, et al. Donepezil in vascular dementia: Combined analysis of two large-scale clinical trials [J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2005,20(6):338—344.
- [10] Orgogozo JM, Rigaud AS, Stofler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: A randomized, placebo-controlled trial (mmm 300) [J]. Stroke, 2002,33(7):1834—1839.
- [11] Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: A meta-

- analysis of randomised controlled trials [J]. Lancet Neurol, 2007,6(9):782—792.
- [12] Health NCCfM. Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care[M]. Leicester(UK): British Psychological Society, 2007.
- [13] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (finger): A randomised controlled trial [J]. Lancet, 2015,385(9984):2255—2263.
- [14] Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. Stroke, 2016,47(6):e98—e169.
- [15] 中华医学会神经病学分会神经康复学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. 中华神经科杂志,2017,50(6):405—412.
- [16] 胡昔权. 脑卒中后认知障碍评估与康复(专题笔谈)[J]. 中国实用内科杂志,2013, 33(8):598—601.
- [17] Pan X, Jiang T, Zhang L, et al. Physical exercise promotes novel object recognition memory in spontaneously hypertensive rats after ischemic stroke by promoting neural plasticity in the entorhinal cortex [J]. Front Behav Neurosci, 2017,11:185.
- [18] Zhang L, Zheng H, Luo J, et al. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase reverses the effect of exercise on improving cognitive function in hypertensive rats [J]. Hypertens Res, 2018,41(6):414—425.
- [19] Jiang T, Zhang L, Pan X, et al. Physical exercise improves cognitive function together with microglia phenotype modulation and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion [J]. Front Cell Neurosci, 2017,11:404.
- [20] Rand D, Eng JJ, Liu-Ambrose T, et al. Feasibility of a 6-month exercise and recreation program to improve executive functioning and memory in individuals with chronic stroke [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2010,24(8):722—729.
- [21] Marzolini S, Oh P, McIlroy W, et al. The effects of an aerobic and resistance exercise training program on cognition following stroke [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2013,27(5):392—402.
- [22] Rektorova I, Megova S, Bares M, et al. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: A pilot study of seven patients [J]. J Neurol Sci, 2005,229—230:157—161.
- [23] Ladavas E, Giulietti S, Avenanti A, et al. A-tDCs on the ipsilesional parietal cortex boosts the effects of prism adaptation treatment in neglect [J]. Restor Neurol Neurosci, 2015,33(5):647—662.
- [24] Yavari F, Jamil A, Mosayebi Samani M, et al. Basic and functional effects of transcranial electrical stimulation:an introduction [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018,85:81—92.
- [25] He Y, Jin X, Wang J, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for treating elderly vascular dementia [J]. Cell and Tissue Banking, 2017,18(1):53—59.
- [26] 尹明宇, 罗婧, 胡昔权,等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2018,33(7):763—769.

2018第二届中国康复医学会综合学术年会通知

为积极响应党的十九大健康中国战略部署,践行习近平总书记在全国卫生与健康大会上发出“让广大人民群众享有公平可及、系统连续的预防、治疗、康复、健康促进等健康服务”伟大号召,加强康复医学学术交流与合作,促进康复医学科技创新与成果转化,发挥高端学术会议引领辐射作用,打造国际化、精品化、特色化高端康复学术品牌,推动中国康复医学事业建设快速发展,2018年11月16—18日,中国康复医学会将在北京国家会议中心召开2018第二届中国康复医学会综合学术年会暨国际康复技术设备展览会。本届年会以“聚焦新时代,引领新康复”为主题,设立国际综合康复、中美康复主论坛及40余场分论坛,邀请国内外知名康复医学专家作专题学术报告,聚集全国康复、医疗、疗养、养老等领域机构的领导、专家和学者,预计超过5000余名专业代表参会。同期举办第二届国际康复技术设备展览会,展示分享新时代康复医学新技术、新产品,为专家搭建学术交流平台,为企业搭建技术推广平台,为用户搭建采购服务平台。注册参加本届大会正式代表将获国家级Ⅰ类继续教育学分。

会议注册: 参会人员注册费1200元/人,学会个人会员1100元/人,学生500元/人,预先网上注册缴费优惠价1000元/人(学会会员900元/人)。

会议征文: 学术年会期间将开展优秀论文评选奖励活动,组织安排优秀论文专场报告会及壁报展示。征文范围:康复医学基础研究、康复医学临床研究、康复机构管理、康复医学学科建设、中西医结合康复、运动康复研究、社区康复、康复与养老结合发展、康复医学质量控制、康复医学教育、康复设备器具研发与康复工程、康复医学信息化建设、康复医学政策研究。征文投稿邮箱 xueshubu@carm.org.cn,截止日期为2018年8月31日。

参加展览: 展览面积约10000平方米,设400个展位,参展商及产品信息将编入会刊向参会代表提供,并在中国康复医学网站公布,诚挚欢迎邀请广大企业同仁、朋友踊跃参展。

详情可登录中国康复医学会官网(<http://www.carm.org.cn/>)查询。

中国康复医学会