

分类号：
学 号：2012409031

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



尼莫地平治疗脑卒中后非痴呆型血管性认知功能障碍疗效的系统评价

学 位 申 请 人	权恩莉
指 导 教 师	李华 教授
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	内科学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2015年6月

分类号：
学 号：2012409031

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



尼莫地平治疗脑卒中后非痴呆型血管性认知功能障碍疗效的系统评价

学 位 申 请 人	权恩莉
指 导 教 师	李华 教授
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	内科学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2015年6月

**Nimodipine for Vascular Cognitive Impairment of None dementia: A
Systematic View**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Quan En li

(Internal Medicine)

Supervisor: prof. Li Hua

June. 2015

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：权恩莉

时间：2015年6月12日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：权恩莉

时间：2015年6月12日

导师签名：



时间：2015年6月12日

摘要

目的：认知功能障碍的研究逐渐成为目前各国学者关注的疾病，本研究通过阅读大量文献发现对于尼莫地平治疗血管性认知障碍的疗效存在不同的结论，因此采用系统评价方法，全面纳入相关研究，对尼莫地平治疗非痴呆型血管性认知功能障碍的疗效与安全性进行具体分析，为尼莫地平在临床上应用于治疗早期血管性认知功能障碍治疗，有效控制轻度认知障碍向血管性痴呆的发展趋势提供循证医学证据。

方法：通过计算机及手工检索有关尼莫地平治疗非痴呆型血管性认知功能障碍的文献资料，互联网电子数据库主要有：中国知网数据库、中国维普数据库、中国万方数据库、The Cochrane Library、PubMed、EBSCO 数据库，并用百度等搜索引擎尽可能收集全面。检索时间均从 2003 年 1 月至 2014 年 12 月，经过严格筛选，所有文献均为单用尼莫地平治疗非痴呆型血管性认知功能障碍的随机或半随机对照试验，并由两名研究者独立评价文献质量，符合纳入标准的文献采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。

结果：按照严格的纳入标准和排除标准，共纳入 7 项研究，共 500 例，尼莫地平组 250 例，对照组 250 例。Meta 分析结果显示：（1）在 7 个研究中以 MoCA 量表为评价指标的有 6 个研究，合并相关数据后得 $WMD = 2.85, 95\% CI (1.41, 4.29), P = 0.0001$ 结果显示尼莫地平改善认知功能优于对照组；（2）在 7 个研究中以 MMSE 量表为评价指标的有 3 个研究，合并相关数据后得 $WMD = 2.59, 95\% CI (1.36, 3.81), P < 0.0001$ 结果显示尼莫地平改善试验组认知功能优于对照组；（3）在 7 个研究中以事件相关电位 P300 评价指标的有 1 个研究，分析文中数据，潜伏期的合并 $WMD = -24.34, 95\% CI (-35.73, -12.95), P < 0.0001$ ，尼莫地平组与对照组间治疗前后 P300 波幅的差异无统计学意义，提示尼莫地平对认知障碍的改善有一定疗效，但是不能增加参与认知的损伤细胞数目。（4）尼莫地平治疗非痴呆型认知障碍的用药时间与治疗效果未发现明显相关性。

结论：1.尼莫地平对非痴呆型血管性认知功能障碍的认知功能改善有一定效果，且安全性较好。2.尼莫地平的用药时间与治疗非痴呆型认知障碍的疗效未发现明显相关性。

关键词：尼莫地平，非痴呆型血管性认知功能障碍，系统评价

Abstract

Objective: Numbers of scholars pay close attention to the vascular cognitive impairment of no dementia. We found some of the study about Nimodipine had different conclusion on the effective of vascular cognitive impairment of no dementia. So the Systematic Review had been used to assess the effectiveness and safety of Nimodipine for vascular cognitive impairment of none dementia, in order to provide evidence to improve Nimodipine is good for VCIND .

Methods: The databases, such as CNKI, VIP, WanFang Data, The Cochrane Library, PubMed, EBSCO and Google scholar, were searched from 2003.1 to December of 2014.12, to collect randomized controlled trials or half- randomized controlled trials of nimodipine for patients with vascular cognitive impairment of none dementia. All of the literature were only use Nimodipine, and were randomized controlled study or half-randomized controlled study. RevMan5.2 software was used for data analyses.

Results: According to the strict inclusion criteria and exclusion criteria. Seven randomized controlled trails involved 500 patients were included. The results of Meta-analysis showed that: 1. Taken MoCA scale as assessment index, nimodipine group compared with the control groups could significantly improve the cognitive function[6 trails, 2.85, 95% CI (1.41, 4.29) , P=0.0001]; 2. There were significant different between the two groups, in which cognitive impairment were assessed by MMSE scale[WMD = 2.59, 95% CI (1.36, 3.81) , P <0.0001], 3. There is one trails talken about auditory event –related potential (AERP) P300, WMD = -24.34, 95% CI (-35.73, -12.95) , P <0.000, There were significant different between the two groups. 4. Nimodipine for the treatment of cognitive impairment of none dementia found no correlation between duration and treatment effect.

Conclusion: 1. Current evidence indicates that nimodipine is effective and safety for vascular cognitive impairment of none dementia. Because of the quality and sample size of included studies, this conclusion still needs to be further proved by conducting more high quality RCTs. 2. Nimodipine for the treatment of cognitive impairment of none dementia found no correlation between duration and treatment effect.

Key words: Nimodipine, Mild vascular cognitive impairment of None Dementia, Systematic Rview

目 录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	II
缩略词表.....	IV
前 言.....	1
资料与方法.....	3
1. 研究对象.....	3
2. 检索策略.....	3
3. 纳入标准与排除标准.....	3
4. 文献质量评价.....	4
5. 统计方法.....	4
结 果.....	5
1. 检索结果.....	5
2. 纳入文献的质量评价.....	6
3. 异质性检验及处理方法.....	7
4. 敏感性分析.....	9
5. Meta 分析详细结果.....	10
5. 漏斗图分析.....	11
讨 论.....	12
结 论.....	17
参考文献.....	18
文献综述.....	23
致 谢.....	31
作者简介.....	32
导师评语.....	33

缩略词表

英文缩写	英文全词	中文全称
VCI	Vascular cognitive impairment	血管性认知功能障碍
MID	Multi-infarct dementia	多发性梗死性痴呆
VCIND	Vascular cognitive impairment of none dementia	非痴呆性血管性认知障碍
VaD	Vascular dementia	血管性痴呆
AD	Alzheimer's disease	阿尔茨海默病
IL	interleukin	白细胞介素
CRP	C-reactive protein	C-反应蛋白
ACT	α 1-antichymotrypsin	血浆 α 1-抗糜蛋白酶
OR	odds ratio	优势比
RCT	Randomized controlled trial	随机对照试验
MoCA	The Montreal Cognitive Assessment	蒙特利尔认知评估
MMSE	Mini-Mental State Examination	简易精神状态检查
ApoE	Apolipoprotein E	载脂蛋白 E
ITT	intention to treat	意向性分析

前 言

血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI)^[1, 2]是指由各种脑血管病及危险因素因素导致的从轻度认知功能障碍到痴呆的一大类疾病的统称。此概念的形成经历的许多学者的多次研究总结修改,但是仍然没有一个确切的定义,少数学者对 VCI 有不同的认识和定义。1993 年, Bowler JV 和 Hachinski VC 提出 VCI 这一概念,应该代替过去的血管性痴呆 (vascular dementia, VaD), 开拓了对认知障碍的更进一步的理解,打破了传统的使用 VaD 解释脑血管病导致的认知障碍,同时使得医生和学者注意到了认知功能障碍程度未达到痴呆水平的大批患者。两位学者将 VCI 大致分为 3 个时期: 卒中危险期、围症状期、症状期。VCI 的提出,受到了广泛学者的关注,从认知障碍的发生机制中看,血管性因素是少有的能够通过药物或康复训练而得到缓解的,适合二级预防^[3]。从 VCI 在医学界受到关注的发展历程看,当时的多发性梗死性痴呆 (multi-infarct dementia, MID)^[4]和 VaD (如关键部位梗死性痴呆)实际上也包含了 VCI 的内容^[5]。Román GC 等^[6]认为, VCI 患者的临床表现中可能不包含由卒中导致的失语症、失用症、失认症,因此缺少对 VCI 公认的诊断标准。

一般认为,各种原因引起的脑血管疾病及危险因素是发生 VCI 的基础。Mok V, ChangC 等^[7]发现卒中造成的额叶损伤尤其以额叶前部为著,更容易发生认知障碍,与病灶的大小并无直接关系。此脑区有广泛的联络纤维,卒中的发生,使得大脑皮层与丘脑的纤维联系中断,由此记忆、判断、抽象思维及情感、冲动等行为发生异常,即表现为认知障碍。Tatemicki TK^[8], Liu CK^[9]等的研究证明,认知障碍的程度与脑卒中的部位、面积及脑室周围白质的损坏情况密切相关。大多数人的优势半球为左半球,语言、逻辑思维、计算能力、分析综合的能力相关的神经核团和神经纤维明显多于右半球,因此左半球损害势必会造成优势侧功能的障碍^[10]。有研究显示^[11], 75%的卒中患者有不同程度的认知障碍,而皮层下的卒中则仅有不足一半的患者出现认知障碍。我国学者研究发现^[12], 皮层梗死所致的认知障碍,以语言和视空间功能障碍显著。与国外的研究结果基本一致^[13], 皮层梗死导致患者失语和忽视。海马是颞叶中的重要部分,梗塞影响海马功能时记忆力、计算力、抽象思维等的障碍较其他部位更加突出,郑健^[14]等学者验证了这一结论。Hoffmann 和 Schmitt F^[15]提出,枕叶和脑干梗死导致的认知障碍与大脑半球损伤认知障碍的发生率的差异无统计学意义。

脑血管病是目前导致全球死亡和致残的三大疾病之一。流行病学调查显示,我国每年新发脑卒中病例大于 200 万,死亡病例数更是高达 150 万。卒中后发生认知功能障碍的比例达 50%-75%。Starkstein 等^[16]调查,卒中后高达 64% 的患者存在不同程度的认知障碍,1/3 的患者会进展为明显的痴呆。在 VCI 发病率的统计中,各学者所得的数据相差较大,发病率 6%到 27%不等^[17]。究其原因,可能是目前对与 VCI 的诊断,缺乏统一的标准,造成调查对象的纳入标准发生偏倚。Janca 等^[18]学者也调查发现,发生过脑卒中的患者,发生认知障碍的几率远远大于无卒中史的病人。VCI 的发病年龄一般于 50-60 岁高发,近年来逐渐趋向年轻化,性别构成方面,女性的发病率要低于男性^[19]。

Rostamian S 等^[20]采用 Meta 分析的方法,证明认知障碍的发生与脑卒中的发生率有相关性,因此要减少 VCI 的发病,必须从早期预防治疗脑卒中着手,从早期认知障碍着手。另外,也有解剖学证据^[21]显示至少 50%的痴呆属于 VCI 和 AD。

脑卒中后 VCI 的发生机制,目前仍没有一个确定的结论,早年的学者认为,VCI 的发生是基于神经解剖学的病变:1970 年 Tomlinson 等^[22]研究者提出认知功能的损害程度与脑损伤面积呈正比,但后来的许多科学家研究表明脑损伤面积的大小只能代表多种认知障碍的一小部分,脑梗死的部位才是 VCI 严重程度的重要因素^[23]。随着对发病机制研究的不断深入,过去认为的仅与 AD 相关的海马和内嗅皮层损伤,被发现也可能是 VCI 的发病机制之一,Szabo 等^[24]研究提出,大脑后动脉长期灌注不足,可以造成海马的缺血损伤,导致记忆持续受损。海马左侧的损害主要影响语言的长期记忆,海马右侧损伤则可能导致非语言的长期记忆缺陷。很快,有研究对 Szabo 的结论提出了质疑,Li 等^[25]学者认为,脑卒中后大脑中的 γ -氨基丁酸(GABA)能的神经递质活性增加,同时细胞外调节蛋白激酶的活性降低,从递质的层面解释缺血性卒中导致认知障碍的机制。也有研究提出,炎症反应机制参与了 VCI 的发展。炎症反应是把“双刃剑”,它既能在组织结构损伤时完成修复,同时其过度表达有可能使脑组织的损伤加重。Engelhart 等研究发现,白细胞介素(interleukin, IL)-6, C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和血浆 α 1-抗糜蛋白酶(α 1-antichymotrypsin, ACT)的浓度越高,发生 VD 的风险越高,其中 VaD 的发病率与 ACT、CRP 浓度呈正相关。目前,也有学者从遗传学的角度研究 VCI 的机制,得到普遍认可的基因为:Notch3 基因参与细胞内信号传递,其受体的表皮生长因子重复序列的突变,与 VaD 的发生有密切关系^[26];载脂蛋白 E 基因在调节脂代谢过程中维持胆固醇平衡,也参与神经系统的生长和损伤后修复^[27],齐伟静^[28]采用 Meta 分析的方法显示中国人群 apoE 基因与 VD 关系密切。

国内外对于尼莫地平治疗 VCI 有不同的结论。臧卫周^[29]等进行的一项随机对照研究显示,尼莫地平可以改善轻度 VCI 患者的智能水平,使 P300 潜伏期显著缩短、波幅显著增高。宾敏^[30]等将 70 例血管性痴呆病人随机分为尼莫地平组与对照组,治疗 30d 后,尼莫地平组患者记忆力、计算力、语言、运用能力显著提高,日常生活能力也有较明显改善。赵剑婷^[31]等研究显示,尼莫地平对急性脑梗塞后血管性认知障碍的患者,治疗 3 个月后,日常生活能力和智能水平都显著提高。徐晓云^[32]等观察尼莫地平治疗 VCI 的效果,结果未显示尼莫地平的明显干预作用。另有一项包含 4 个试验^[33],409 例认知障碍患者的 meta 分析结果表示,尼莫地平在延缓症状发生发展中作用不明显。Jess López-Arrieta 等^[34]学者研究于 2002 年在 The Cochrane Library 发表了一篇尼莫地平治疗未分类痴呆症的系统评价,研究发现尼莫地平短期疗效较好,耐受性好且不良反应很少,但不能改善血管性痴呆患者的日常生活能力。

由于单一的小规模研究纳入的病例数有限,研究结果常常不一致,尼莫地平对脑卒中后 VCI 的治疗效果仍存在一定争议。而通过循证医学中系统评价的方法,能够将已有资料综合分析,更加全面评价随机对照试验的总体效应,得到确切证据。

资料与方法

(Materials and Methods)

1. 研究对象

1.1 研究对象类型

所有公开发表的关于尼莫地平治疗 VCIND 的文献，以及未公开发表的硕士、博士论文。

1.2 病例的选择

既往有脑卒中病史和（或）影像学证实有相应病灶，认知障碍的发生与病灶有时间相关性（3 个月内）。由其他疾病导致的认知障碍，包括阿尔茨海默病等，不纳入此次研究。

1.3 干预方法与对照

试验组除常规治疗外，给予尼莫地平治疗，对照组患者仅采用常规治疗。以上两组均不使用其他促智药物，如多奈哌齐、加兰他敏、美金刚等。

1.4 结局指标

比较尼莫地平治疗前后评价认知障碍的神经心理学量表的数值、神经电生理指标的变化，以及不良反应。

2. 检索策略

检索方法为计算机检索中国知网数据库、中国维普数据库、中国万方数据库、The Cochrane Library、PubMed、EBSCO 数据库，并用 百度等搜索引擎在互联网上查找相关的文献。检索日期为：2003 年 1 月至 2014 年 12 月。外文数据库以“nimodipine, vascular cognitive impairment, randomized controlled or clinical trials”为关键词检索；中文数据库以“尼莫地平、认知功能障碍、非痴呆型”为关键词进行检索。各关键词之间使用布尔逻辑运算符连接，采用自由词与主题词结合的方法检索。人工检索相关期刊，无法获取全文时可向作者索要相关资料，尽量保证资料完整和全面。

3. 纳入标准与排除标准

3.1 纳入标准

本研究旨在探讨尼莫地平对治疗 VCI 疗效及安全性，因此纳入研究需符合以下几点：1.文献类型为 RCT、半随机对照试验或病例对照研究；2. 试验组与对照组均不采用其他促智药物治疗，单用尼莫地平，增加两组间的可比性；3.病例选择既往有脑卒中病史，或影像学发现与认知障碍相关的责任病灶的患者，不限年龄、性别、种族。4.各

纳入文献的研究方法及内容相近,有可比性;5.文献提供的数据包括优势比(odds ratio, OR)值及95%可信区间(confidence interval, CI)或能够转化为OR值及95%CI的数据。

3.2 排除标准

排除标准为:1.排除尼莫地平与其他促智药物联合治疗血管性认知障碍的文献;2.重复发表、数据资料不完整的文献;3.描述性综述或病例报道;4.不符合纳入标准的文献。

3.3 数据提取

由2名研究者根据纳入排除标准独立筛选文献,建立资料库,按预先设计的资料提取数据,包括:第一作者,出版年份,病例组和对照组样本量,病例组和对照组干预措施,随访时间,测量指标。提供信息不全面的文献可联系作者索要关键数据。如有多次报道的研究结果,取资料最完整的一篇纳入本研究中。当2名研究者独立完成筛选后,相互交换比较,如遇分歧可寻求相关专家指导评价,最终达到统一。

4. 文献质量评价

Meta分析的本质是把相同问题的研究结果综合分析视为大样本多中心研究的结果,因此每篇纳入文献的质量,决定了Meta分析报告结果的可靠性。本研究文献质量评价参照Cochrane Handbook 5.1.0^[7]关于随机对照试验质量评价标准:(1)随机序列产生方法是否正确;(2)是否描述隐藏随机分配序列的方法;(3)是否实施盲法;(4)有无结局指标,包括失访与退出及其原因;(5)如有失访或退出时,有无采用意向性(intention to treat, ITT)分析。

5. 统计方法

使用CochraneRevMan5.2软件进行Meta分析。二分类变量采用OR作为统计量,数值变量可采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD)作为分析统计量,用来描述单个研究的结果。区间估计采用95%CI, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 χ^2 检验进行纳入研究结果间异质性的检验,以 $P < 0.1$ 为显著性水平,异质性大小用 I^2 统计量表示, I^2 反映的是存在异质性的结果占效应量总变异的比例, $I^2 > 50\%$,说明异质性较明显^[35]。若研究结果间无异质性($P > 0.10, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型合并;若存在异质性($P > 0.10, I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型;若异质性过大导致研究结果不能合并,则采用描述性分析,必要时对其进行敏感性分析。合并分析结果后,若 $P \leq 0.05$,表示多个研究的合并效应量有统计学意义;若 $P > 0.05$,则表示多个研究的合并效应量无统计学意义。

结 果

(Results)

1. 检索结果

根据检索策略，在已选定数据库中输入检索词，初步检索出 2003 年 1 月-2014 年 12 月间国内外公开发表有关尼莫地平治疗 VCI 的文献共 214 篇，其中中文文献 179 篇，外文文献 17 篇（已排除重复文献）。详细阅读题目和摘要后，剔除与本研究不相关文献 142 篇，共余 52 篇。阅读全文后排除 42 篇，其中不符合纳入标准的 37 篇，重复发表数据 2 篇，病例报道和综述性文献 4 篇，试验设计类文献 1 篇，最终 7 篇文献纳入本次研究。具体筛选流程见图 1。入选研究 VCI 患者 500 例(病例组 250 例，对照组 250 例)，其中评价指标为 MoCA 值的共纳入 6 篇^[36-41]，病例组 205 例，对照组 205 例；评价指标为 MMSE 值的共纳入 3 个研究^[38-40]，病例组 83 例，对照组 80 例；评价指标为 P300 的共纳入 1 篇^[29]，试验组 45 例，对照组 45 例。

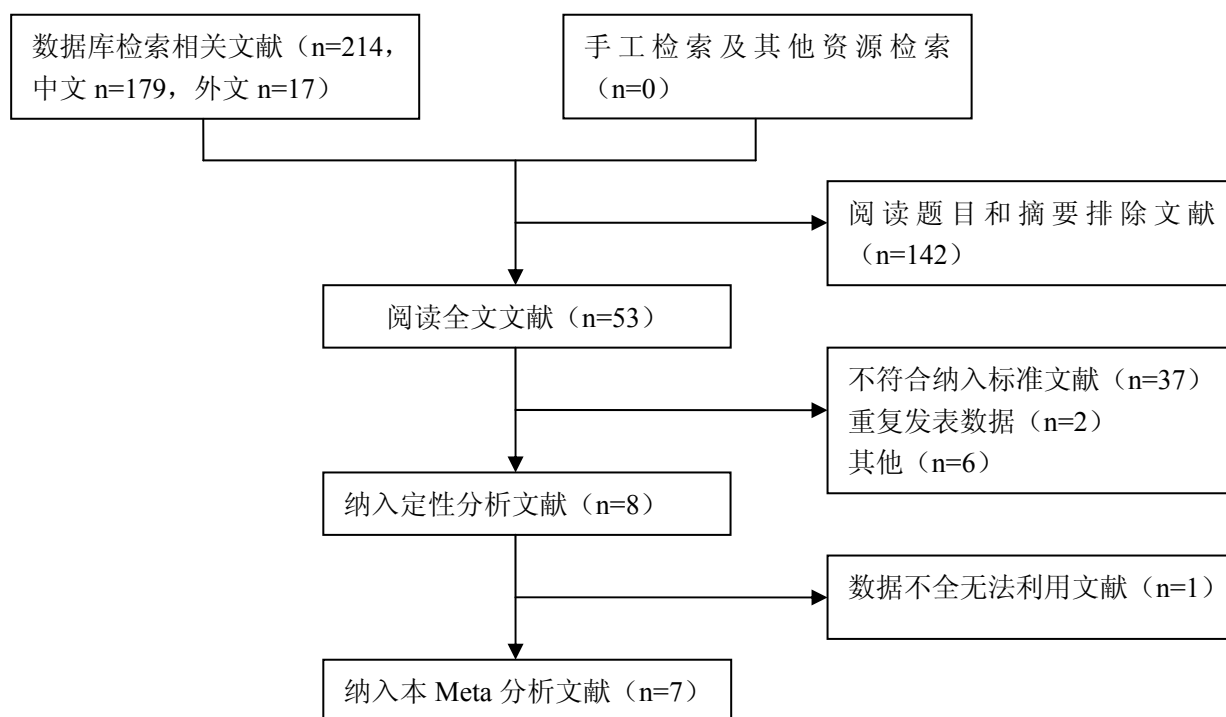


图 1 检索流程及结果

表 1 纳入研究的一般特征

作者及年份	RCT	样本 (T/C)	干预措施		随访 时间	测量 指标
			尼莫地平组	对照组		
臧卫周 2009	否	44/40	常规治疗+尼莫地平 30mg,tid	常规治疗	1 年	P300
穆胜军 2012	否	25/25	常规治疗+尼莫地平 30mg,tid	常规治疗	24 周	MoCA
陈 建 2012	否	24/24	常规治疗+尼莫地平 40mg,tid	常规治疗	24 周	MMSE MoCA
林楚卿 2012	否	70/75	常规治疗+尼莫地平 30mg,tid	常规治疗	4 周	MoCA
吴修信 2012	否	30/30	常规治疗+尼莫地平 30mg,tid	常规治疗	24 周	MoCA
阎 烁 2012	是	17/14	常规治疗+尼莫地平 30mg,tid	常规治疗	12、24 周	MMSE MoCA
杜远敏 2014	否	39/37	常规治疗+尼莫地平 30mg,tid	常规治疗	12 周	MMSE MoCA

2. 纳入文献的质量评价

参照 Cochrane Handbook 5.1.0^[7]的随机对照试验质量评价标准, 纳入文献的质量评价详见表 2。其中 2 篇^[29, 38]文献描述了具体的随机方法, 4 篇^[29, 36, 38, 39]文献报道了失访和退出情况, 所有研究均未描述分配隐藏的具体方法。根据表 2 中纳入研究质量评价详情, 所有纳入文献质量均为 C 级。纳入研究中有 5 篇文献提供了研究对象的性别、年龄等基线资料, 这些资料在试验组和对照组的对比中差异无统计学意义。2 篇^[37, 38]文献对研究对象入院时认知障碍测量数据进行分析, 两组之间的数值在统计学意义上无明显差异, 即具有可比性。2 篇^[29, 38]文献明确提出研究对象的选择采用随机抽样, 但均不属于严格的随机抽样, 其选择的总体均为一定时期在某个医院查明患有 VCI 的患者, 总体样本代表性不强, 这可能也会导致偏倚的产生。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

研究	随机方法	分配隐藏	盲法	有无失访或退出	意向性分析
臧卫周 2009	分层匹配	未描述	不清楚	有	否
穆胜军 2012	不清楚	未描述	不清楚	无	否
陈 建 2013	不清楚	未描述	不清楚	未描述	否
林楚卿 2012	不清楚	未描述	不清楚	未描述	否
阎 烁 2012	不清楚	未描述	双盲	无	否
吴修信 2012	不清楚	未描述	否	未描述	否
杜远敏 2014	随机数字表	未描述	不清楚	无	否

3. 异质性检验及处理方法

3.1 以 MoCA 量表为评价工具

纳入文献中有 6 项研究^[36-41]是以 MoCA 量表评价使用尼莫地平后认知障碍改善情况的,以 I^2 为检验统计量,各研究间存在明显异质性($Chi^2=128.99, P<0.00001, I^2=96%$),采用随机效应模型(见图 1),但异质性检验结果 I^2 仍然大于 50%,则需要采取一定措施减少异质性对研究带来的不稳定因素。通过详细阅读文献,发现研究对象口服尼莫地平的时间长短不一致,因此,可根据治疗时间的不同进行亚组分析:研究中治疗时间为 4 周的仅 1 篇文献,无法分析其异质性;治疗时间为 12 周的研究,分组后 $I^2=50%$,异质性明显降低;治疗 24 周的研究, $I^2=98%$,仍有较高异质性,为了研究之间的可比性,可以采用敏感性分析处理,具体方法下文详述(图 2)。

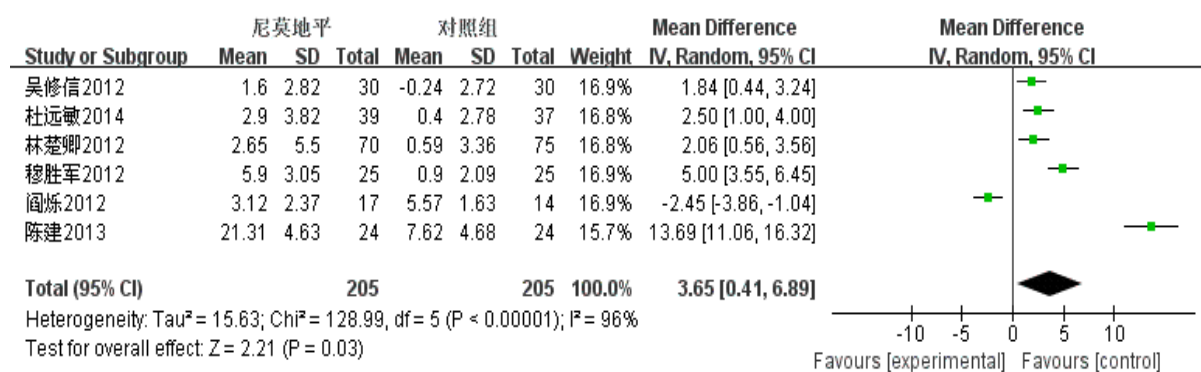


图 1 尼莫地平治疗 VCI 的疗效的 Meta 分析 (MoCA)

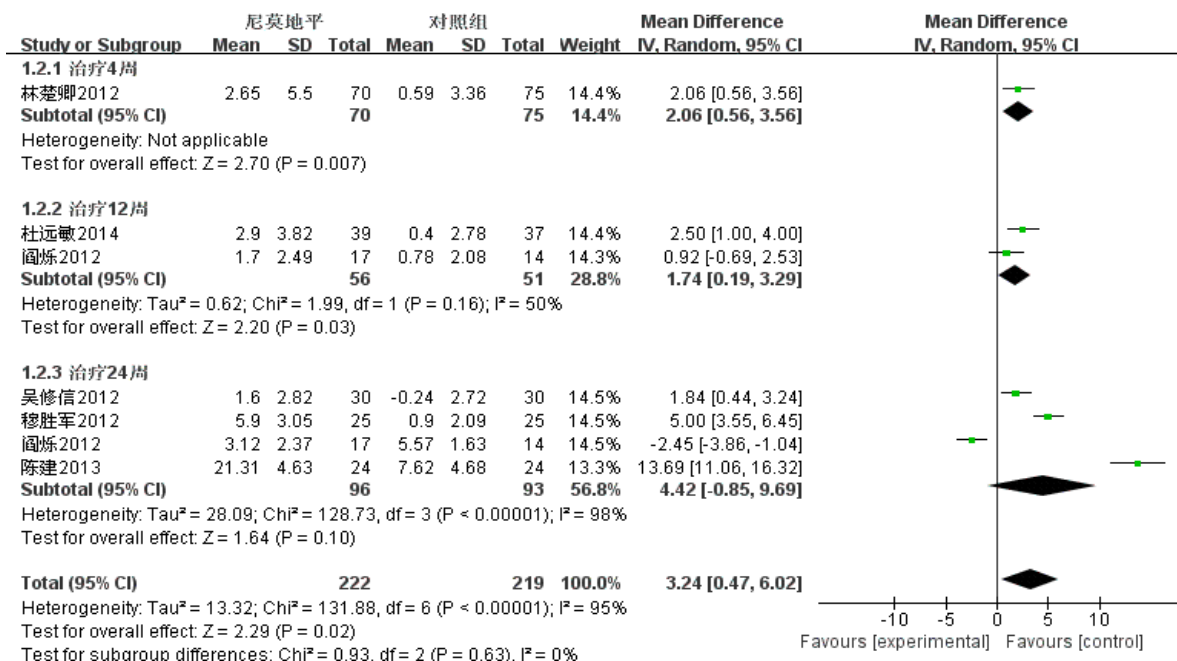


图 2 尼莫地平治疗 VCI 的疗效按时间亚组分析 (MoCA)

3.2 以 MMSE 量表为评价工具

纳入文献中有 3 个研究^[38-40]以 MMSE 量表为评价工具, Chi²=4.59, P=0.10, I²=56%, 属中度异质性, 采用随机效应模型 (图 3)。3 个研究中, 治疗时间的长短也有所不同, 根据治疗时间进行亚组分析: 治疗 12 周时, 2 个研究^[38, 39]的异质性 I²=94%, 分析其原因可能为阎烁^[39]对研究对象的选择病例数过少, 导致样本的代表性有所欠缺, 分析结果与其他研究相差较大, 采用随机效应模型 (图 4); 治疗 24 周时, 2 个研究^[39, 40]具有很好的同质性, I²=0%, 可采用固定效应模型进行 Meta 分析 (图 5)。由于此项研究纳入文献数少, 不进行敏感性分析。

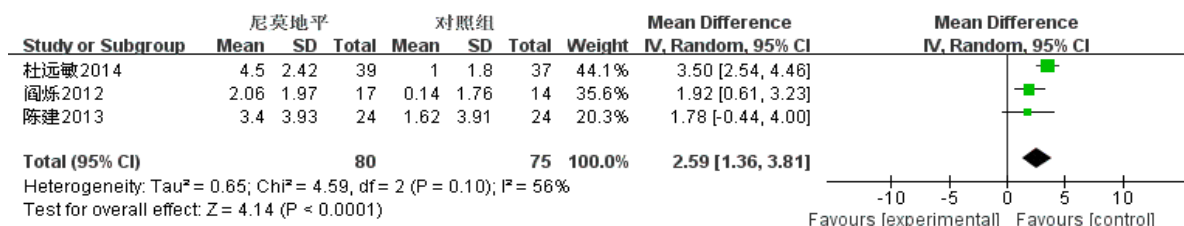


图 3 尼莫地平治疗 VCI 的疗效的 Meta 分析 (MMSE)

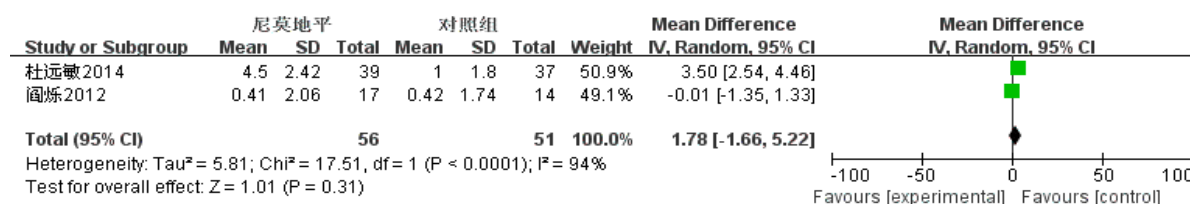


图 4 尼莫地平治疗 12 周的亚组分析 (MMSE)

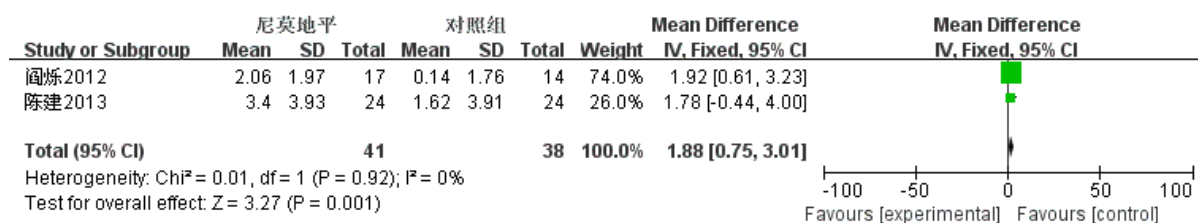


图 5 尼莫地平治疗 24 周的亚组分析 (MMSE)

4. 敏感性分析

在以 MoCA 量表为测量工具的 6 项研究中, 异质性较高, 采用随机效应模型和亚组分析的方法仍不能消除异质性对 Meta 分析结果造成的影响, 则将分析结果与其他结果相差较大的 2 个研究^[39, 40]剔除后重新分析, 结果显示 I² 明显降低, Chi²=11.73, I²=74%, P=0.008, 增加了研究的稳健性。(见图 6)

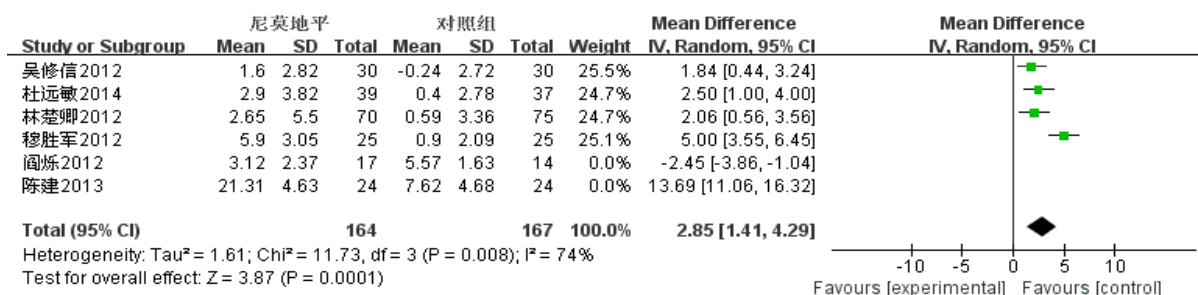


图 6 采用 MoCA 量表研究间的敏感性分析

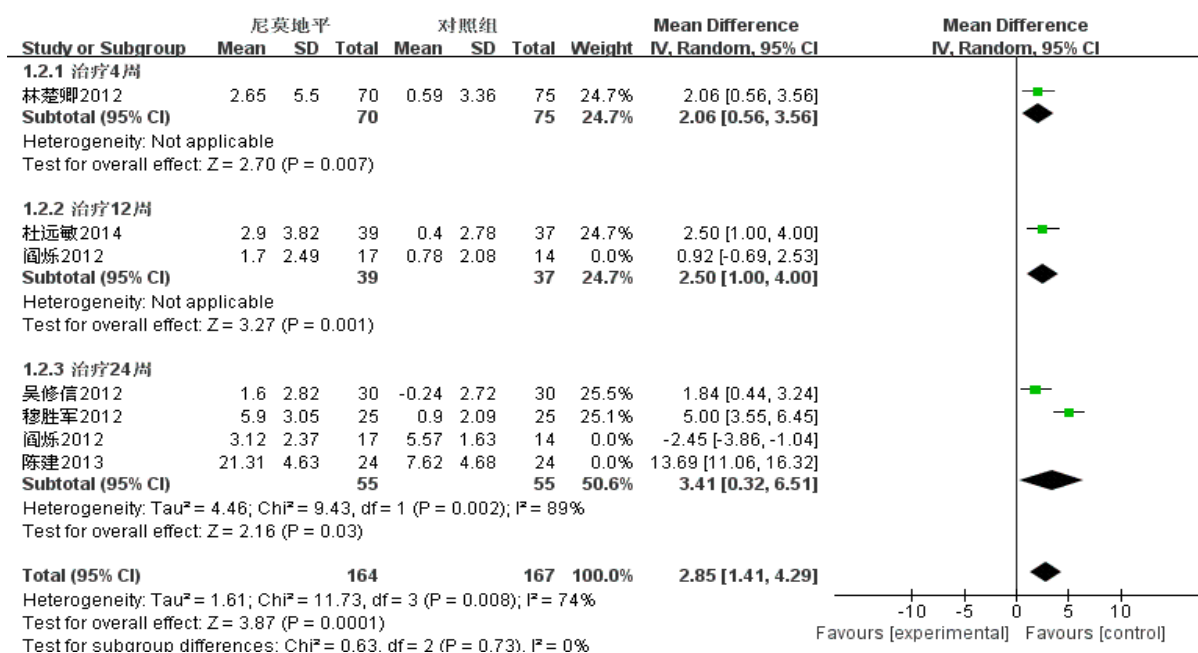


图 7 敏感性分析后采用 MoCA 量表的亚组分析

5. Meta 分析详细结果

4.1 以 MoCA 量表为评价工具

研究对象认知功能的改善情况的研究经敏感性分析后,有 4 篇文献纳入最终的 Meta 分析,结果显示:合并 WMD 值为 2.85, 95% CI 为 1.41~4.29, $P=0.0001$, 尼莫地平组的疗效要优于对照组, 两组之间的差异具有统计学意义(如图 6)。在以治疗时间为亚组的分析中, Meta 分析结果显示: 治疗时间为 4 周的仅 1 个研究, WMD 值为 2.06, 95% CI 为 0.56~3.56, $P=0.007$; 治疗时间为 12 周的有 1 个研究, WMD 值为 2.5, 95% CI 为 1.00~4.00, $P=0.001$; 治疗时间为 24 周的有 2 个研究, 合并 WMD 值为 3.41, 95% CI 为 0.32~6.51, $P=0.03$ 。治疗时间的长短在试验组和对照组之间的差异不明显。(见图 7)

4.2 以 MMSE 为评价工具

3 个研究纳入 Meta 分析, 结果表明尼莫地平治疗 VCI 的效果优于对照组, 合并 WMD 值为 2.59, 95% CI 为 1.36~3.81, $P<0.0001$, 两组间的差异有统计学意义(图 3)。根据不同治疗时间分为 2 个亚组: 治疗时间为 12 周时, 尼莫地平组与对照组 MMSE 分值的差异无统计学意义, 合并 WMD 值为 1.78, 95% CI 为 -1.66~5.22, $P=0.31$ (图 4); 治疗时间为 24 周时, 两组的差异也无统计学意义, WMD 为 1.88, 95% CI 为 0.75~3.01, $P=0.001$ (图 5)。对时间进行的亚组分析结果提示, 口服尼莫地平治疗 VCI 时间的长短对认知功能的改善并不明显。

4.3 以 P300 为评价指标

只有 1 个研究采用 P300 描述认知功能改善情况, 从 P300 的潜伏期和波幅两方面进行分析, 治疗时间为 1 年, 尼莫地平组与对照组 P300 潜伏期的差异有统计学意义, WMD 值为 -24.34, 95% CI 为 -35.73~-12.95, $P<0.0001$; 尼莫地平组与对照组 P300 的波幅的差异无统计学意义, WMD 为 0.86, 95% CI 为 0.47~1.25, $P<0.0001$ 。(图 8)

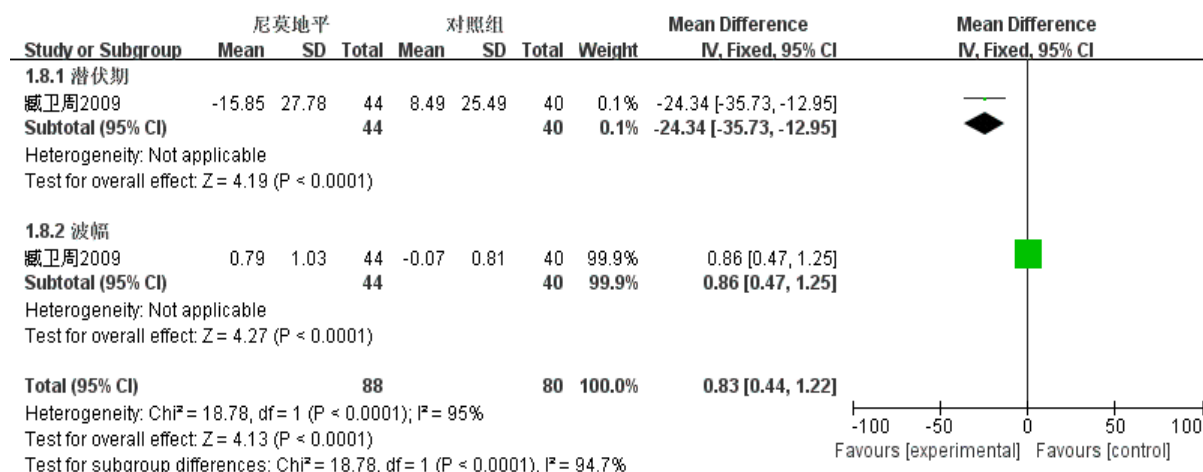


图 8 尼莫地平治疗 VCI 疗效的 Meta 分析 (P300)

5.4 不良反应情况

共有2个研究对研究过程中发生的不良反应和失访退出情况进行了统计，杜敏^[38]在研究过程中监测两组患者的血压、血液学指标、心电图等，两组患者均未出现明显异常，且无不良反应发生。臧卫周^[29]等记录了试验期间的失访退出情况，终止试验的6名患者均因再发缺血性卒中无法继续，其余患者在治疗过程中没有发现由尼莫地平带来的不良反应。其余的纳入文献也并未描述尼莫地平带来的不良反应，因此可以推断得出，尼莫地平在VCI的治疗中安全性较好。

5. 漏斗图分析

漏斗图是 Meta 分析中识别和控制发表偏倚的一种方法，多于 Meta 分析的结果有统计学意义时使用。有学者^[42]提出纳入文献大于等于 5 篇时，做漏斗图才有意义，因此本研究中仅有采用 MoCA 量表评价 VCI 疗效的文献符合此标准。如图 9 显示，各散点基本对称，只有 1 个散点偏离漏斗中央，此结果与之前异质性检验的结果基本吻合，可初步判断以 MoCA 量表为评价工具的研究中，存在发表偏倚的可能性。

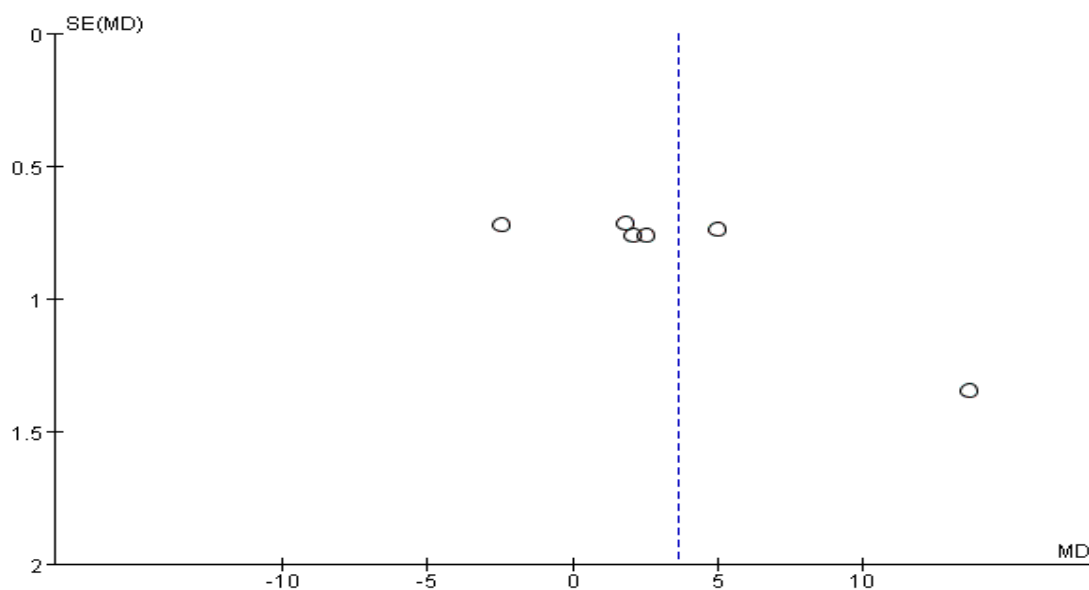


图 9 采用 MoCA 量表评价尼莫地平治疗 VCI 疗效的漏斗图

讨 论

(Discussion)

本研究采用 Meta 分析的方法对尼莫地平治疗 VCI 的疗效做了系统评价, 主要从不同的神经心理学量表的测量结果、不同治疗时间, 以及应用尼莫地平后的不良反应等方面探讨尼莫地平对 VCI 的疗效。系统评价 (systematic review, SR) 是循证医学中经常使用的重要证据, 通过全面收集与计划研究的内容相关的文献及资料进行严格评价和分析, 或对文中数据定量合成, 得出综合结果的研究过程。在循证医学的证据等级中, 高质量的系统评价为最高级别之一^[43]。Meta 分析包含在系统评价之中, 从广义上看, Meta 分析是系统评价的定量分析方法。当纳入研究具有足够的相似性时, 可做 Meta 分析; 若纳入研究同质性较低, 则仅进行描述性分析, 即描述性系统评价, 也称为定性系统评价。近年来, 循证医学得到广大医务工作者的普遍支持, 世界医学的发展经历了相当长的过程, 大量的信息让繁忙的医务工作者们应接不暇, 而 Meta 分析的推广, 为医生的知识更新提供了相对系统简易的方法, 对于临床中研究结果不同的信息, 能够更加直观的得出相对可靠的结论。Meta 分析研究对象主要是针对一次文献的二次分析, 减少了多中心大型临床试验消耗的人力、财力和时间, 更快更确切的获得临床决策证据。Meta 分析基本原理: 将来自不同研究者的相同问题的研究看做从同一总体中进行抽样得到的一个随机样本, 把具有同质性的文章内数据进行合并分析, 实质上扩大了研究的样本量, 增加了研究的可信度, 并能够解决各单个研究结果不一致的问题。在本课题中, 不同研究者对尼莫地平治疗 VCI 的效果得出了不同的结论, 因此符合系统评价的应用条件。

目前, 尚无公认的 VCI 的分类标准, 最常用的是将 VCI 分为三个亚型^[44]: 1. VCIND; 2. VaD; 3. 伴有血管因素的混合性痴呆 (Mixed AD/VaD)。按病变部位分型: 1. 皮质型 (包括大血管性、栓塞、低灌注型); 2. 重要部位型 (包括大血管性、栓塞、小血管性、低灌注性); 皮质下型 (包括小血管性、低灌注性、不完全梗死性)。按功能损害程度分型^[45]: 1. 血管性轻度认知功能障碍; 2. 血管性认知损害非痴呆型; 3. VaD。按有遗传因素分型: 1. 散发型; 2. 遗传型 (包括脑白质病变的常染色体显性遗传性脑动脉病, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)。

由于 VCI 并不是一个单独的疾病, 而是认知障碍到痴呆的一个过程, 因此尚无统一的诊断标准。但是无论采用哪种诊断标准, 都必须满足两方面: 1. 神经心理学量表显示认知障碍; 2. 患者有脑卒中病史或影像学检查存在脑血管性疾病, 且认知障碍的发生与此次发病存在联系。诊断 VCI, 首先要进行详细的病史采集, 包括既往史、家族史、受教育程度、认知障碍的特点、发病形式, 同时向知情家属验证病史的真实性; 其次对患者进行详细的体格检查, 明确是否有神经功能缺损; 再次, 使用神经心理学量表检查患者整体的认知功能情况, 了解记忆、语言、视空间能力等有无异常; 然后可根据患者情况评估精神行为症状, 包括抑郁、人格改变和其他异常精神行为等; 影像学检查也常用

于VCI的辅助诊断，能够从病因方面着手，找到确切的脑损伤证据，帮助临床医生制定治疗方案。与脑血管疾病相关的认知综合征的所有诊断标准都必须基于2个方面：1. 神经心理学测试显示存在认知障碍；2. 临床卒中病史或神经影像学检查显示的血管性疾病，提示认知障碍与血管性疾病之间存在联系。过去的标准标准强调了记忆缺损的表现，这来自于AD的诊断方法，并不适用于与脑血管病相关的认知障碍，因为脑卒中后与记忆有关的颞叶内侧和丘脑可能保持相对完整，记忆功能可能不会受到过多影响^[46, 47]。因此，记忆力减退或缺损不能作为目前诊断VCI或VaD的必要条件^[48]。

诊断VCI的常用的量表有MMSE，应用于诊断认知障碍中MMSE具有良好的效度和信度^[49]，但其结果受性别、年龄和受教育程度影响^[50]，对非痴呆的认知功能障碍的筛查有局限性，敏感性低^[51]。MMSE量表总分范围为0-30分。测量成绩与文化水平密切相关，正常界值划分标准为：文盲>17分，小学>20分，初中及以上>24分。本研究纳入的文献中，适用MMSE量表的3篇文章，均对研究对象的年龄、性别等基线资料进行分析，具有可比性。MoCA量表诊断认知障碍中被全世界的医学工作者广泛应用，根据每个国家语言的不同，被译为适合本国的多种语言版本。MoCA量表不仅在VCI的诊断中得到广泛应用，在AD或精神疾病患者的认知障碍诊断中也同样适用。Louisa Burton^[52]等学者于2015年发表了一篇关于筛查卒中后认知障碍的系统评价，结果显示MoCA和MMSE对于不同程度的认知功能障碍有很好的检测作用，MMSE在23/24分为界值时敏感性更好；MoCA则能更准确的判断认知程度的严重程度，有研究显示^[53]，MoCA量表能筛查出73%的未被MMSE量表筛查出的MCI患者，其信度可达0.9以上，内部一致性0.83，对与阳性和阴性结果的预测值也较MMSE高。我国也有类似研究^[54]，证明MoCA比MMSE在筛查VCI中的敏感性更高。张彦红等^[55]表示MoCA 量表在早期VCI的检测上优于MMSE 量表，但对于VaD的患者，两种量表之间差异无统计学意义。Pendlebury ST等^[56]研究发现MoCA量表比MMSE 量表在脑卒中患者的回忆延迟、抽象、视空间能力和执行、注意力方面的损害敏感度更高。事件相关电位P300也被应用于认知障碍的诊断中。P300是Sutton于1965年发现的，是被试在接受靶刺激时记录到的潜伏期越300ms的正波，研究认为P300能够反映大脑的认知活动过程^[57]，因此越来越多的研究者将其用于认知障碍的辅助诊断。欧小凡等^[58]和国外学者Pelosi L等^[59]试验证明P300电位的潜伏期在一定程度上能够反映大脑的功能状态，包括注意力、记忆力、抽象思维、认知加工速度、执行功能等。事件相关电位P300的波幅的高低提示的是参与反映过程中的脑神经数目的变化^[60]。潜伏期延长和波幅降低，从电生理的角度反应了VCI的患者认知功能的障碍情况^[61]。

在本研究中，臧卫周^[29]对尼莫地平组和对对照组的VCI患者治疗1年后的P300进行测量，尼莫地平组P300的潜伏期显著缩短，波幅增高也有统计学意义，而对照组的患者这两组数据改变无统计学意义。这就说明，尼莫地平对认知障碍的改善是有一定效果的，P300的诊断结果也较为可靠。

对于VCI的治疗，由于无法从发病机制入手，目前尚无明确有效的治疗手段，尽管一些促智药物对于VCI有改善作用，但很难评估临床上的应用价值^[62]。国内主要使

用药物治疗和传统中医疗法（如针刺疗法）。现有临床证据证明，脑血管的病变损伤，导致中枢神经系统的胆碱能功能异常，胆碱等神经递质浓度减小，因此直接或间接的增加胆碱递质可能成为一种有效方法。胆碱酯酶抑制剂能够选择性抑制中枢神经系统的乙酰胆碱分解，增加乙酰胆碱浓度，多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀等药物已被批准应用于阿尔茨海默病的治疗。以多奈哌齐为例，改善血管性痴呆患者的认知功能和日常生活能力，很少出现不良反应^[63]，事实上，此类药物的应用针对的是 AD 而并不是血管病变，对于 VCI 的发生机制目前没有得到确切的科学证据证明与乙酰胆碱的减少有关，很难使其在这一大类疾病中得到推广，大量的患者也就不能因此受益。其次，多奈哌齐价格比较昂贵，对于一般家庭的患者来说是一笔不小的开销，临床上很少有病人愿意选择这种药物，当患者发生脑卒中后，更多的将对疾病的关注放在躯体化症状上，对认知障碍的认识不到位，加上认知障碍的恢复需要一个漫长的过程，患者的依从性不好。另外，也有使用美金刚治疗 VD，美金刚广泛一个用与中重度 AD，具有促进多巴胺释放、非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂作用，对于小血管病变引起的 VD 治疗效果比较显著，但是由大血管病变导致的认知功能障碍，则无明显作用^[64]。有研究指出美金刚改善 VCI 患者的认知功能以思维、语言和视空间能力为主。因为缺乏明确的循证医学证据，美金刚的使用也只是试验性的治疗。根据 VCI 的诊断标准，不可忽略产生认知障碍的血管性因素，大脑缺血损伤后造成细胞内 Ca^{2+} 转运障碍，能量过度消耗产生大量自由基，加重脑损伤，因此，钙离子拮抗剂逐渐被学者所关注。尼莫地平为选择性二氢吡啶类钙通道阻滞剂，其双氢吡啶环的酯基结构决定了它对脑血管有高度选择性，其高脂溶性的特点，是能顺利通过血脑屏障的基础，减少细胞外 Ca^{2+} 内流，有效缓解脑血管痉挛，明显增加大脑受损区的血流量却对正常脑血管的灌注量无明显影响，这就不会产生盗血现象。尼莫地平应用于认知障碍的治疗有充分的循证医学证据，Jess López-Arrieta^[65]等在 The Cochrane Library 发表了尼莫地平治疗未分类痴呆的系统评价，证据显示尼莫地平治疗 VCI 短期的疗效好，一定程度改善认知功能，且少有不良反应。陈建^[40]等认为，使用尼莫地平的治疗组，在治疗前后时间定向力、记忆力、计算力、执行力项目上治疗差异有显著性，提示尼莫地平对血管性认知功能障碍治疗的有效性。Cochrane 中心权威结论证实了尼莫地平 90mg/d，治疗 12-24 周，安全有效防治认知障碍，降低认知功能衰退的危险达 39%。改善指标包括：记忆力、注意力、定向力和情绪波动等。但是，也有一项包含 4 个试验的 409 例患者的 meta 分析显示，尼莫地平治疗 12 周、24 周时，对认知功能的改善并不理想，且未见日常生活能力提高^[66]。国外亦有很多指南推荐尼莫地平用于认知功能障碍的治疗。如《澳大利亚痴呆的流行病学对经济的影响以及积极的解决方案》中提出，尼莫地平可以用于治疗脑血管疾病、痴呆、混合性痴呆伴脑血管疾病等；在欧洲，医生将尼莫地平用于血管性认知功能障碍和痴呆的治疗，欧洲的学者对尼莫地平的大型临床试验也多于其他国家；《意大利卒中预防与管理指南》明确指出：推荐所有血压升高的患者降压治疗防止认知功能障碍的发生，尼莫地平可以改善卒中患者的认知功能和总体临床表现；美国神经学会《痴呆治疗指南》

中推荐尼莫地平用于治疗痴呆，30 mg，一天三次，可以改善记忆力，提高混合性痴呆患者的总体功能，但在这一指南中并未提示服药疗程的长短。

本研究对尼莫地平治疗血管性非痴呆型认知障碍的研究进行收集，采用 Meta 分析的方法明确尼莫地平对于 VCIND 的治疗效果和对认知障碍发展的控制作用。VCIND 作为认知障碍的早期阶段，认知功能损害程度未达到痴呆的标准，但是若不及时干预，部分 VCIND 会逐渐演变为 VaD，导致患者脑功能发生不可逆转的损害^[67]。因此，早期识别、干预和治疗 VCIND 成为国内外的一个研究热点，如果能够有效控制其向痴呆发展，将使患者及家属减少很多不必要的痛苦和开销。本研究通过对中外常用的几个数据资料相对全面的数据库进行检索，根据严格的纳入、排除标准，最终纳入本研究的有 7 个研究，根据其采用的不同神经心理学量表和不同治疗时间将其分成若干亚组进行分析，分析结果显示，以治疗前后 MoCA 量表改变的分值为测量指标时，发现尼莫地平组治疗 VCIND 的疗效较对照组有明显的改善，但是将其按照治疗时间的不同进行分析，则发现治疗 3 个月和 6 个月的疗效之间并没有显著的改变，但是仅以一种衡量方式得出的结论不足以说明研究结果的可靠性。因此，我们又将纳入研究中以 MMSE 量表为评价工具的研究单独进行分析，同样尼莫地平的治疗效果要优于对照组，按照治疗时间不同分为 12 周和 24 周两个亚组进行分析时，结果显示治疗时间不同并没有影响尼莫地平的治疗效果，那么我们能得到一个这样的结论呢，即假如此研究结果成立，说明在治疗时间上，3 个月已经能够起到改善的效果，是否可以将 3 个月定为一个疗程。由于纳入文献中缺乏 12 周与 24 周疗效的对比数据，我们不能用具体的数值来衡量治疗时间的长短究竟对认知障碍的改善效果的差别多大，如果 3 个月后治疗效果不理想，那么接下来采取如何的方式改善病人的认知障碍将成为今后重点研究的方向。临床科研主要是用来服务临床治疗的，进行研究的目的是为了更多的患者尽早远离疾病带来的痛苦。我国国内对于尼莫地平治疗 VCIND 的研究仅限于小样本量的实施，研究结果的代表性和准确性都无法保障，因此在今后的研究中，可以考虑多地多机构联合，严格按照随机双盲对照试验的要求，进行大型的临床试验，当然所有的试验设计都必须符合伦理学的要求。本研究中，有一篇文献采用事件相关电位 P300 来测量认知功能改善情况，由于缺乏能够合并的研究，无法进行 Meta 分析，但从结果上看，治疗为期一年的结果，使试验组 P300 的潜伏期有明显的改善，这就说明患者的认知功能得到了部分恢复，但是 P300 的波幅并没有得到提高，说明从脑组织损伤的情况看，损伤的脑组织恢复情况并不理想。

从纳入文献之间的异质性来分析，采用的国内文献质量普遍较低，不论测量工具如何，各研究间异质性均非常显著，采用亚组分析和敏感性分析寻找异质性的来源后，部分异质性降低非常明显，如以 MMSE 量表、治疗时间为 12 周的分析，分析其来源，考虑与入组患者数量偏少，并未严格按照随机双盲对照试验的设计进行，采用的对照组一般都是同院同时间段的患者，选择偏倚风险较高。但由于原始文献中对发生异质性可能因素的描述较少，无法从中提取高度怀疑的数据进行分析，消除潜在的异质性来源，增

加研究的可靠度。

Meta 分析的结果常用森林图表示，本研究纳入的数据为连续性的变量，选择 WMD 作为合并统计量，能够消除多个研究间绝对值大小的影响。在森林图的表示中，WMD 的无效竖线在横坐标刻度为 0 处，当 WMD 为零或研究的 95%CI 包含 0 或在森林图中 95%CI 与无效应线相交时，则表示试验组与对照组均数间的差异无统计学意义；森林图中各短横线表示研究结果的 95%CI，当此线位于无效应线右侧，且不与无效应线相交，则表明试验组均数大于对照组；当 95%CI 落于无效应线左侧时，可认为试验组与对照组数据间差异无统计学意义。短横线的方块代表研究结果的点值估计，即该研究在 Meta 分析中的权重。从文中 Meta 分析的森林图观察，其数值结果与图像所表示的意义保持一致。漏斗图在 Meta 分析中主要用于识别发表偏倚，本研究的数据属于二分类变量，漏斗图的横轴以标准化均数差表示，主要呈倒置的漏斗状，有学者认为，做漏斗图的条件为至少需要 5 个以上的独立研究^[68]，本研究仅以 MoCA 量表为测量工具的分析能够满足这个条件，图形中的点代表了每个纳入研究，图形对称则说明发表偏倚较小，点分布的不对称或图形不完整，那么就可能存在发表偏倚，本文的漏斗图中 1-2 个研究与其他研究分布不均，在之后的敏感性分析后，排除了 2 篇文献后，异质性就明显降低，说明漏斗图能够大致反映出偏倚情况。

然而，本研究也有很多不足之处。首先，纳入文献的质量均较低，均为国内报道的研究结果，对于没有查找到国外相关文献的原因要深思。每个纳入的研究中样本数量均不超过 100 例，对于随机方法，少有资料进行详细描述，对于盲法的控制更是不理想，由于研究的对象都为 VCI 的患者，因此不能完全按照试验的设计而违背伦理学的要求对患者进行区别诊治。纳入的研究数量较少，按照不同的亚组分析时样本量更少，这样的结果代表性不够强。其次，纳入研究间的异质性过高，究其原因可能为纳入研究对象时并没有及时排除一些混杂因素，如对可能影响患者认知功能的危险因素进行分类。此外，一些未发表的阴性结果的文献可能未被发现，除中、英文外的其他语种的文献可能也会被我们忽略。总之，根据目前有限资料得出的 Meta 分析结果，可以赞同的是尼莫地平对于 VCIND 确实有比较良好的疗效，且安全性和经济效应比较好，但是在治疗时间上，我们无法做出明确的提示。因此在今后的研究工作中，可以进行大规模、多中心的设计严格的研究，尽可能搜集全面资料和信息，找出 VCI 发生的机制，为今后的临床工作提供确切的临床证据，有效防止认知障碍进展为严重的痴呆，减轻患者及家庭的负担。

结 论

(Conclusion)

1. 尼莫地平治疗 VCIND 的效果，不论以 MMSE、MoCA 或是事件相关电位 P300 均证明治疗有效，为临床用药提供参考依据。
2. 尼莫地平用药时间长短与治疗效果未发现有直接的相关关系。
3. 尼莫地平不良反应少，安全性好。

参考文献

(Reference)

- [1] Hachinski V, Iadecola C, Petersen R C, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards [J]. *Stroke*, 2006, 37(9):2220–2241.
- [2] Bowler J V, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia [J]. *Bailliere's Clinical neurology*, 1995, 4(2): 357-376.
- [3] Bowler J V. The concept of vascular cognitive impairment [J]. *Journal of the neurological sciences*, 2002, 203: 11-15.
- [4] Hachinski V C, Lassen N A, Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly [J]. *The Lancet*, 1974, 304(7874): 207-209.
- [5] Loeb C, Gandolfo C. Methodological problems of clinical trials in multi-infarct dementia [J]. *Neuroepidemiology*, 1990, 9(4): 223–227.
- [6] Roman G C, Sachdev P, Royall D R, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia [J]. *Journal of the neurological sciences*, 2004, 226 (1): 81-87.
- [7] Mok V, Chang C, Wong A, et al. Neuroimaging determinants of cognitive performances in stroke associated with small vessel disease [J]. *Journal Neuroimaging*, 2005, 15(2): 129-137.
- [8] Tatemichi T K, Foulkes M A, Mohr J P. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings [J]. *Stroke*, 1990, 21(6): 858-866.
- [9] Liu CK MBL, Cummings T L, et al. A quantitative MRI study of vascular dementia [J]. *Neurology*, 1992, 42:138.
- [10] Nash DT, Fillit H. Cardiovascular disease risk factors and cognitive impairment [J]. *The American journal of cardiology*, 2006, 97(8): 1262-1265.
- [11] Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(1): 38-45.
- [12] 张娟, 李见, 陈文瑞, 等. 脑梗死急性期梗死部位及白质病变与认知功能关系的临床分析[J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8(6): 459-463.
- [13] Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(1): 38-45.
- [14] 郑健, 赵莘瑜, 李凤鹏. 血管性痴呆患者颅脑影像学改变与认知功能障碍的关系探讨[J]. *第三军医大学学报*, 2004, 26(15): 1391-1394.
- [15] Hoffmann M, Schmitt F. Cognitive impairment in isolated subtentorial stroke [J]. *Acta*

- Neurologica Scandinavica, 2004, 109(1): 14-24.
- [16] Starkstein S E, Almeida O P. Understanding cognitive impairment and dementia: stroke studies [J]. *Current Opinion in Psychiatry*, 2003, 16(6): 615-620.
- [17] Madureira S, Guerreiro M, Ferro J M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2001, 8(6): 621-627.
- [18] Merino J G. Dementia after stroke: high incidence and intriguing associations [J]. *Stroke*, 2002, 33(9): 2261-2262.
- [19] 王玉芬, 王庆德. 尼莫地平与多奈派齐治疗血管性痴呆的随机对照研究[J]. *山东医药*, 2009, (29): 61-62.
- [20] Rostamian S, Mahinrad S, Stijnen T, et al. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1342-1348.
- [21] Jellinger K A. The enigma of mixed dementia [J]. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(1): 40-53.
- [22] Tomlinson B E, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people [J]. *Journal of the neurological sciences*, 1970, 11(3): 205-242.
- [23] Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy [J]. *Neurobiology of aging*, 2003, 24(2): 213-219.
- [24] Szabo K, Forster A, Jager T, et al. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: clinical and MRI findings [J]. *Stroke*, 2009, 40(6): 2042-2045.
- [25] Li W, Huang R, Shetty RA, et al. Transient focal cerebral ischemia induces long-term cognitive function deficit in an experimental ischemic stroke model [J]. *Neurobiology disease*, 2013, 59: 18-25.
- [26] Karlstrom H, Beatus P, Dannaeus K, et al. A CADASIL-mutated Notch 3 receptor exhibits impaired intracellular trafficking and maturation but normal ligand-induced signaling [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99(26): 17119-17124.
- [27] Kennelly S P, Lawlor B A, Kenny R A. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword [J]. *Ageing research reviews*, 2009, 8(2): 61-70.
- [28] 齐伟静. 中国人群载脂蛋白 E 基因多态性与血管性痴呆关系的 Meta 分析[D]. 河北医科大学, 2010.
- [29] 臧卫周, 徐军, 杨红旗, 等. 尼莫地平治疗轻度血管性认知障碍的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2009, 12(9): 29-31.
- [30] 宾敏. 尼莫地平片治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(31): 7535-7636.
- [31] 赵剑婷. 尼莫地平早期干预对预防急性脑梗塞后血管性痴呆的疗效观察[J]. *现代诊*

- 断与治疗, 2013, 24(9): 1992-1993.
- [32] 徐晓云, 黄蕾, 王德生, 等. 尼莫地平对脑梗死患者康复期认知功能干预的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2001, 16(4): 228-230.
- [33] Baskys A, Cheng J. Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: approaches and perspectives [J]. *Experimental gerontology*, 2012, 47(11): 887-891.
- [34] Birks J, Lopez-Arrieta. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia [J]. *The Cochrane Library*, 2002.
- [35] Higgins J P, Thompson S G, Deeks J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ: British Medical Journal*, 2003, 327(7414): 557.
- [36] 穆胜军. 尼莫地平治疗皮质下小血管病所致轻度血管性认知障碍的有效性研究[J]. 河北医药, 2012, 34(4): 522-523.
- [37] 林楚卿, 刘满芬, 王文峰. 尼莫地平治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(6): 863-864.
- [38] 杜远敏. 尼莫地平治疗血管性非痴呆认知障碍的疗效观察[J]. 中国药师, 2014, 12: 46.
- [39] 阎烁. 尼莫地平对急性缺血性卒中后轻度认知障碍干预的临床研究[D]: 大连医科大学, 2012.
- [40] 陈建, 李宗友, 许辉, 等. 尼莫地平对脑卒中后血管性认知功能障碍的防治[J]. 安徽医学, 2013, 34(2): 209-211.
- [41] 吴修信, 李立新, 黄志勇, 等. 尼莫地平与多奈哌齐治疗皮质下缺血性血管性认知功能障碍患者的临床疗效观察[J]. 血栓与止血学, 2012, 18(5): 205-207.
- [42] 王家良. 临床流行病学-临床科研设计、衡量与评价[M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001.
- [43] 刘鸣. 脑卒中临床研究的新方法 Meta-分析介绍[M]. 国外医学-脑血管病分册, 1996, 4(6): 352-356.
- [44] Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments [J]. *The Lancet Neurology*, 2008, 7(3): 246-255.
- [45] Desmond D W. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit [J]. *Journal of the neurological sciences*, 2004, 226(1): 3-7.
- [46] Benson D F, Cummings J L, Tsai S Y. Angular gyrus syndrome simulating Alzheimer's disease [J]. *Archives of Neurology*, 1982, 39(10): 616-620.
- [47] Damasio A R, Damasio H. The anatomic basis of pure alexia [J]. *Neurology*, 1983, 33(12): 1573-1583.
- [48] Lopez O L, Kuller L H, Becker J T, et al. Classification of vascular dementia in the Cardio-vascular Health Study Cognition Study [J]. *Neurology*, 2005, 64(9): 1539-1547.
- [49] Sze K, Wong E, Lum C M, et al. Factors predicting stroke disability at discharge: a

- study of 793 Chinese [J]. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2000, 81(7): 876-880.
- [50] Hachinski V. Commentary on "Vascular cognitive impairment: today and tomorrow." Vascular cognitive impairment: yesterday, today, and tomorrow [J]. Alzheimer's and Dementia, 2006, 2(3): 198-199.
- [51] O'Bryant S E, Humphreys J D, Smith G E, et al. Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals [J]. Archives of Neurology, 2008, 65(7): 963-967.
- [52] Burton L, Tyson S F. Screening for cognitive impairment after stroke: A systematic review of psychometric properties and clinical utility [J]. Journal of rehabilitation medicine, 2015, 47(3): 193 -203.
- [53] Nasreddine Z S, Phillips N A, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2005, 53(4): 695-699.
- [54] 成明强, 游咏, 唐细容, 等. 比较 MoCA 和 MMSE 在卒中后认知功能筛查中的应用 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(24): 4883-4885.
- [55] 张彦红, 梁伟雄, 朱磊, 等. 蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态量表用于筛查血管性认知障碍的比较 [J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(5).
- [56] Pendlebury S T, Cuthbertson F C, Welch S J V, et al. Underestimation of cognitive impairment by mini-mental state examination versus the montreal cognitive assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: A population-based study [J]. Stroke, 2010, 41(6): 1290-1293.
- [57] 张明岛, 陈兴时. 脑诱发电位学 [M]. 上海: 上海科技教育出版社: 258-262.
- [58] 欧小凡, 潘速跃, 黄英, 等. 事件相关电位 P300 与认知相关研究 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(6): 833-835.
- [59] Pelasi L, Holly M, WM, Slade T, et al. Event-related potential (EPR) correlates of performance of intelligence tests [J]. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials Section, 1992, 84(6): 515-517.
- [60] 张巧俊, 郭生龙, 向丽, 等. 血管性认知功能损害的 P300 特点及其相关因素 [J]. 中国临床康复, 2003, 7(7): 1090-1091.
- [61] Yamaguchi S, Tsuchiya H, Yamagata S, et al. Event-related brain potentials in response to novel sounds in dementia [J]. Clinical Neurophysiology, 2000, 111(2): 195-203.
- [62] Gorelick P B, Scuteri A, Black S E, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42(9): 2672-2713.
- [63] 马卓, 陈月, 冯婉玉. 多奈哌齐治疗血管性痴呆临床疗效的系统评价 [J]. 中国新药

杂志, 2013, 22(5): 569-569.

- [64]Orgogozo J M, Rigaud A S, Stoffler 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.
- [65]Birks J, Lopez-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia [J]. *The Cochrane Library*, 2002.
- [66]Baskys A, Hou A C. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives[J]. *Clinical interventions in aging*, 2007, 2(3): 327.
- [67]Pantoni L, Gorelick P. Advances in vascular cognitive impairment 2010 [J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 291-293.
- [68]王家良.临床流行病学-临床科研设计、衡量与评价[M]. 第2版. 上海:上海科学技术出版社, 2001.
- [69]Stewart R, Richards M, Brayne C, et al. Vascular risk and cognitive impairment in an Older, British, African-Caribbean Population [J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2001, 49(3): 263-269.

文献综述

(Review)

脑卒中后认知功能障碍的治疗进展

脑卒中是当今世界危害人类健康重要的疾病之一，极高的致残率和较高的致死率严重威胁人们的生存。中国每年新发卒中患者估计有 1.5~2 百万，按世界人口调整年龄构成比后的发病率为 115.87/10 万^[1]。随着人口老龄化以及我国居民生活水平的逐渐提高，环境气候影响，饮食结构、生活习惯改变，使得高血压、糖尿病、高脂血症等发病率逐渐升高，增加了脑卒中的发生风险，继而卒中后认知障碍的发生几率也就大大提高。脑卒中后认知功能障碍严重影响脑功能恢复，不利于卒中后的康复，对家庭和社会造成严重的负担。为提高脑卒中患者的生存质量，脑卒中后认知功能障碍的治疗受到越来越多学者的广泛关注。本文将着重介绍脑卒中后认知功能障碍的国内外治疗进展。

1. 概念

脑卒中后认知功能障碍指急性脑血管病导致的各种类型和程度的认知障碍，是轻度认知障碍（MCI）至痴呆的一大类综合征，是血管性认知障碍（VCI）的重要组成部分。Starkstein 等，研究表明，卒中后高达 64% 的患者存在不同程度的认知障碍，1/3 会发展为明显的痴呆^[2]。一般多于 50-60 岁发病，近年来研究发现有年轻化趋势，并且女性发病率低于男性^[3]。

2. 发展过程

脑卒中后认知功能障碍按程度可分为轻度、中度及严重（痴呆），各程度并不是孤立的，而是一个逐渐发展的过程。Wentzel 等^[4]研究认为，脑血管病导致的认知功能障碍并不是突然发生的，而是脑血管病变持续存在或加重造成脑损害逐步发展的结果，许多患者在最终发展成为痴呆之前就已经存在认知功能的损害，但在行为上没有明显表现，脑 CT/MRI 或其他神经生理检查中也不易发现，如能在早期发现认知功能障碍并采取积极的防治措施，可能减轻认知功能障碍程度或预防痴呆的发生。最新研究表明^[1]，脑损伤会加速大脑衰老的进程，这可能成为阿尔茨海默病和认知障碍的易感性因素。俄罗斯学者^[2]研究，卒中后的脑损伤影响松果体功能，可能是卒中伴随神经功能障碍的发展过程。认知障碍具体的病理生理过程目前仍无明确的结论。

3. 评定方法

Petersen 等^[5]提出，脑卒中后认知功能障碍的特点尚不能完整的描述，也就没有一个公认的统一诊断标准。临床上常用的评定脑卒中后认知功能障碍的方法有：①简易精神状态检查表（MMSE）；②蒙特利尔认知评估量表（MoCA）；③认知能力筛查量表（CASI）；④修订的长谷川痴呆量表（Revised Hasegawa's Dementia Scale, HDS-R）；

⑤洛文斯顿作业疗法认知成套测验 (LOTCA)；⑥神经行为认知状态测试 (NCSE)。另外,张巧俊等^[6]研究,事件相关电位P300能更早地客观反映患者的认知功能,为血管性认知功能障碍的早期诊断提供灵敏、特异性强的客观依据。杨海英等^[7]利用N400检查轻度认知功能障碍 (MCI) 病人的语义变化能力,结果提示MCI患者语言认知能力可能低于正常人,得出结论:事件相关电位N400也可为诊断轻度认知功能障碍提供客观参考依据。

4. 治疗方法

4.1 药物治疗

4.1.1 钙通道阻滞剂

尼莫同,其主要成分为尼莫地平,为选择性二氢吡啶类钙通道阻滞剂,其双氢吡啶环的酯基结构决定了它对脑血管有选择性扩张作用,逆转血管痉挛,明显增加血流量,且无盗血现象^[8]。其脂溶性高,容易通过血脑屏障,其活性物质在颅内组织的分布优于其他钙离子拮抗剂,在脑血管周围更易发挥作用^[9]。陈建^[10]等认为,使用尼莫地平的治疗组,在治疗前后时间定向力、记忆力、计算力、执行力项目上治疗差异有显著性,提示尼莫地平对血管性认知功能障碍治疗的有效性。Cochrane中心权威结论证实了尼莫地平90mg/d,治疗12-24周,安全有效防治认知障碍,降低认知功能衰退的危险达39%。改善指标包括:记忆力、注意力、定向力和情绪波动等。有研究提出,尼莫地平联合阿托伐汀不仅可以改善患者的认知功能,还可以降低脑卒中复发率,对轻度认知功能障碍的患者应尽早治疗,效果较显著^[11]。但是,也有一项包含4个试验的409例患者的Meta分析显示,尼莫地平治疗12周、24周时,对认知功能的改善并不理想,且未见日常生活能力提高^[12]。

4.1.2 胆碱酯酶抑制剂

胆碱酯酶抑制剂过去常用于阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的治疗,近年来研究发现^[13],血管性痴呆的病人也存在乙酰胆碱通路的破坏,因此胆碱酯酶抑制剂也用于血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 的治疗。目前常用药物有多奈哌齐 (Donepezil)、加兰他敏 (Galanthamine) 和卡巴拉汀 (Rivastigmine)。

(1)谷新医等研究^[14]显示,盐酸多奈哌齐能明显改善患者的认知功能及日常生活能力,表现为记忆力、计算力、语言运用及视空间能力均有提高。Dichgans 等^[15]报道,对 CADASIL 患者使用多奈哌齐进行治疗,18周后尽管患者认知功能改善未达预期效果,但其执行能力评估却得到明显提高。加兰他敏与多奈哌齐相比,更易透过血脑屏障,对中枢神经有较强的作用。

(2)高宏章等^[16]提出,对MCI患者在常规改善循环的基础上加用加兰他敏治疗,患者的认知功能、日常生活能力、精神状态、语言能力等就有明显改善,MMSE评分显著提高。

(3)卡巴拉汀是毒扁豆碱的氨基甲酸衍生物,为一种选择性作用于脑部的长效非竞争

性胆碱酯酶抑制剂，抑制中枢神经系统乙酰胆碱酯酶及丁酰胆碱酯酶。Ballard 研究小组进行了一项多中心双盲对照试验，发现经过 24 周卡巴拉汀(3-12 mg/d) 治疗，治疗组 VaD 患者的认知功能评分改善优于对照组；并且对于 75 岁以上可能伴发 AD 的 VaD 患者，卡巴拉汀对认知功能的改善更为明显^[17]。

4.1.3 改善脑细胞代谢药物

(1) 吡拉西坦 吡拉西坦属于 γ -氨基丁酸环形衍生物，能够通过血脑屏障到达脑和脑脊液，促进脑内 ATP 和乙酰胆碱合成增强神经兴奋传导，降低脑血管病变后物理因素和化学因素对脑组织的损伤。有研究表明，吡拉西坦能较好地提高 AD 病人的记忆功能，改善病人的认知和生活能力^[18]，但对脑卒中后认知功能障碍的患者的疗效还未明确。

(2) 奥拉西坦 奥拉西坦是一种新的环 GABA 衍生物，能够激活腺苷酸激酶，增加对胆碱摄取的亲和力，同时促进脑代谢，提高大脑对氧、葡萄糖的利用，有效改善记忆障碍，具有激活、保护和修复神经细胞的作用，对缺氧的大脑有保护作用，能提高记忆，改善思维，增强学习能力。华金宝等^[19]研究提出，奥拉西坦可明显增加梗死部位脑组织对葡萄糖的利用率，有利于脑卒中患者认知障碍的改善。李静，吴业新等^[20]，在患者卒中后立即给予奥拉西坦 4.0g/d 静脉滴注 30 d，治疗期间和 3 个月后 MMSE 评分显著改善。韩颖等^[21]认为，奥拉西坦能够有效改善血管性认知障碍患者的认知功能，对非痴呆的血管性认知障碍患者更为有效。

4.1.4 他汀类降脂药物

有报道，辛伐他汀可使血管性认知障碍患者的认知功能和日常生活能力得到显著改善^[22]。范祚君等^[23]研究表示，在治疗血管性痴呆时在常规治疗（给予抗血小板聚集作用的阿司匹林、促脑细胞代谢作用的脑复康或尼莫地平片用以保护神经等改善微循环）基础上加服辛伐他汀明显提高患者的日常生活能力和认知功能。

4.2 中药治疗

有学者把加味五子衍宗颗粒、双益平、天泰 1 号颗粒、健脾填精方、参银口服液、银杏叶制剂等^[24-28]中药应用在血管性认知障碍的治疗中，但由于中药方中药物种类复杂，选用的对照组药物也不同，故相对疗效结论不一，有待将来高质量的随机对照试验提供证据来进一步证实中药的疗效。

4.3 康复治疗

4.3.1 运动疗法

国内外多方面研究显示运动疗法可以明显改善脑卒中患者的认知功能，并能延缓认知障碍的进程^[29]，Quaney BM 等^[30]应用有氧运动疗法对脑卒中患者进行综合康复治疗，证明经治后患者的主动性及与学习相关的认知功能明显改善。运动疗法可以使神经元利用神经递质通过相关通路传递到同一神经元，然后由第二信使刺激特殊的蛋白激酶，活化特异的转录因子，使海马 N-甲基-D-门冬氨酸(NM-DA) 受体通道介导的谷氨酸转运增强，加快大脑对信息进行分类、编码、识别的速度，从而改善认知功能^[31]。

4.3.2 作业治疗

作业疗法是指应用有目的的、经过选择的作业活动，治疗因躯体、精神或发育上有功能障碍或残疾，导致不同程度地丧失生活自理和工作能力的患者，最大限度地改善其自理、工作及休闲娱乐等能力的一种治疗方法^[32]。脑卒中后认知功能障碍的患者，如有肢体功能障碍，需进行肢体功能锻炼外，还需有针对性的进行认知训练，包括以下几点①视空间与执行功能：拼图、临摹各种平面与立体图形、按图片拼积木等；物品分练；假设问题的处理等；②注意力与计算力训练：划销作业、数学游戏、视觉跟踪、电脑游戏等；③记忆力训练：指导患者利用联想法、编故事法、方位法、分段法等记忆技巧提高记忆效果；指导患者使用适合自己的辅助设备，如记事本、卡片等辅助日常事务的完成；④语言训练：短文复述、讲故事、读报纸或听歌曲学唱歌，训练语言的流畅性及表达的明确性；⑤时间和地点定向力训练等^[33]。

4.3.3 针刺治疗

傅建明等^[34]将脑卒中后认知障碍患者 84 例随机分为治疗组和对照组，治疗组予相应的对症药物（控制血压、血糖等）及常规运动康复训练，并采用头皮针长时间留针治疗，对照组采用单纯的康复训练。认知评定采用 LOT-CA，研究表明，早期采用头皮针长时间留针法同时结合认知功能训练，可明显改善脑卒中患者的认知功能。针灸作为中医的特色治疗方法，治疗脑卒中后认知障碍具有较好的临床疗效，但针刺治疗有效的现代医学机制尚不明确，有必要从现代科学的角度更深入的阐明针灸治疗脑卒中后认知障碍的作用机制，以充分发挥中医治疗该病的优势^[35]。

4.3.4 经颅刺激法

田洋等^[36]，应用经颅磁刺激配合作业治疗 60 例脑卒中认知功能障碍的患者随机分为经颅磁刺激（TMS）治疗组、作业治疗（OT）治疗组和 经颅刺激+作业治疗（TMS + OT）治疗组，分别运用磁刺激治疗、作业治疗、磁刺激治疗合并作业治疗进行临床观察治疗 7 周，治疗前后对患者的神经功能缺损程度（NIHSS）、神经心理学认知功能（HRB）、日常生活活动能力（ADL）进行评价，证明经颅磁刺激配合作业治疗改善脑卒中患者认知功能临床疗效显著。

4.3.5 无错性学习疗法

无错性学习疗法近年来被广泛应用于存在认知功能障碍患者的康复治疗，目前其机制尚不明确。Robinson S^[37]研究发现无错性学习疗法可以促进脑细胞功能修复，改善患者认知功能。Cohen 等^[38]应用无错性学习疗法可以显著提高认知功能障碍患者的日常生活活动能力，改善其认知功能。

5. 小结

目前对于脑卒中后认知功能障碍的治疗，尚无统一标准，胆碱酯酶抑制剂的相关研究已证明其在短期内可以使轻度认知功能障碍的患者的临床症状改善而使其获益，但其长期效果却未能得到肯定。中药、针刺治疗的效性需要大规模临床实验进一步证实。因

此，对卒中后认知障碍的病因机制需要更进一步的探索，在药物疗效不确定的情况下，尽量合理应用物理治疗方法减缓认知障碍的发展以及达到最佳治疗目标。

参考文献

(Reference)

- [1]杨红专. 脑卒中的康复治疗进展[J]. 中外医疗, 2011, 30(2): 182-184.
- [2]Starkstein S E, Almeida O P. Understanding cognitive impairment and dementia: stroke studies [J]. *Current Opinion in Psychiatry*, 2003, 16(6): 615-620.
- [3]王玉芬, 王庆德. 尼莫地平与多奈哌齐治疗血管性痴呆的随机对照研究[J]. 山东医药, 2009, 49(29): 61-62.
- [4]Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia [J]. *Neurology*, 2001, 57(4): 714-716.
- [5]Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. *Journal of internal medicine*, 2004, 256(3): 183-194.
- [6]张巧俊, 郭生龙, 向丽, 等. 血管性认知功能损害的 P300 特点及其相关因素[J]. 中国临床康复, 2003, 7(7): 1090-1091.
- [7]杨海英, 李秀艳, 许桂春, 孟庆慧, 等. 老年轻度认知功能障碍患者事件相关电位 N400[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(21): 4104-4106.
- [8]沈健. 尼莫地平治疗血管性痴呆的效果分析[J]. 中国中医药咨讯, 2010, (8): 168-168.
- [9]龙建庭, 鲁玲, 成明强, 等. 尼莫地平联合阿托伐他汀治疗血管性认知障碍的疗效观察[J]. 卒中与神经疾病, 2001, 18(1): 23-26.
- [10]陈建, 李宗友, 许辉, 等. 尼莫地平对脑卒中后血管性认知功能障碍的防治[J]. 安徽医学, 2013, 34(2): 209-211.
- [11]韩颖, 刘青蕊, 李来有, 等. 奥拉西坦对不同程度血管性认知障碍的疗效比较[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2012, 32(6): 845-845.
- [12]Baskys A, Hou A C. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspective [J]. *Clinical interventions in aging*, 2007, 2(3): 327.
- [13]Román GC. Cholinergic dysfunction in vascular dementia [J]. *Current Psychiatry reports*, 2005, 7(1): 18-26.
- [14]谷新医, 马强, 王久武, 等. 盐酸多奈哌齐治疗血管源性轻度认知功能障碍的疗效观察[J]. 吉林医学, 2012, 32(31): 6606-6608.
- [15]Dichgans M, Markus H S, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL [J]. *The Lancet Neurology*, 2008, 7(4): 310-318.
- [16]高宏章, 陈由, 魏演. 加兰他敏治疗轻度认知功能障碍疗效观察[J]. 海南医学, 2012, 23(3): 38-39.
- [17]Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study [J]. *Current*

- Medical Research and Opinion, 2008, 24(9): 2561-2574.
- [18]杜年铭, 徐嗣荪. 对比复方吡拉西坦与安慰剂治疗阿耳茨海默病[J], 新药与临床, 1996, 15(4): 225-228.
- [19]华金宝. 奥拉西坦用于高血压脑出血患者大脑认知功能恢复的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(14): 1200-1202.
- [20]李静, 吴业新. 奥拉西坦短期干预对卒中后认知障碍的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(9): 1293-1294.
- [21]Eckert A, Oster M, Forstl H, et al. Impaired calcium regulation in subcortical vascular encephalopathy[J]. Stroke, 1997, 28(7): 1351-1356.
- [22]金香兰, 张允岭, 侯小兵, 等. 脑白质疏松症伴认知障碍患者的认知障碍特点—附 155 例分析[J]. 新医学, 2009, 40(7): 443-445.
- [23]范祚君. 辛伐他汀改善血管性痴呆患者认知功能障碍效果的初步研究[J]. 中国实用神经疾病杂志.2013, 16(9): 52-53.
- [24]富宏, 王学美, 刘庚信, 等. 加味五子衍宗颗粒治疗轻度认知障碍的随访研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(2): 67-70.
- [25]林国荣, 陈秀英. 双益平对社区轻度认知功能障碍老年患者治疗的初步研究[J]. 中国中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(9): 1044-1045.
- [26]吴正治, 钟琪, 孙苏萍. 天泰 1 号治疗轻度认知障碍前瞻性多中心随机双盲对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 20(3): 255-258.
- [27]何迎春, 何焯, 李谨, 等. 健脾填精方治疗轻度认知障碍 21 例疗效观察[J]. 新中医, 2005, 37(12): 42-43.
- [28]周如倩, 林水淼, 袁泉. 参银口服液治疗轻度认知功能损害的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(9): 793-795.
- [29] Ana Verdelho et al. Physical Activity Prevents Progression for Cognitive Impairment and Vascular Dementia [J]. Stroke, 2012(43): 3331-3335.
- [30]Quaney BM, Boyd L A, McDowd J M, et al. Aerobic exercise improves cognition and motor function post-stroke [J]. Neurorehabilitation and neural repair, 2009, 23(9): 879-885.
- [31]Siette J, Westbrook R F, Cotman C, et al. Age-specific effects of voluntary exercise on memory and the older brain [J]. Biological Psychiatry, 2013, 73(5): 435-442.
- [32]Occupational therapy for physical dysfunction [M]. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [33]何雯, 林桦, 唐忆云, 等. 个体化作业疗法对老年脑卒中后认知障碍的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(9): 843-845.
- [34]傅建明, 顾旭东, 姚云海, 等. 头皮针长时间留针法结合康复训练对脑卒中认知障碍患者生存质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 796-798.

- [35]徐磊, 胡纪源, 阎兴洲, 等. 脑卒中后认知障碍的机理探讨及针刺治疗进展[J]. 中华全科医学 ISTIC, 2012, 10(5): 775-776.
- [36]田洋, 姜晓东, 刘新瑞, 等. 经颅磁刺激配合作业治疗改善脑卒中患者认知功能的研究[J]. 中国临床保健杂志. 2012, 15(6): 619-620.
- [37]Robinson S, Druks J, Hodges J, et al. The treatment of object naming, definition, and object use in semantic dementia: The effectiveness of errorless learning [J]. Aphasiology, 2009, 23(6): 749-775.
- [38]Cohen M, Ylvisaker M, Hamilton J, et al. Errorless learning of functional life skills in an individual with three aetiologies of severe memory and executive function impairment [J]. Neuropsychological rehabilitation, 2010, 20(3): 355-376.

致 谢

顿笔于此，感慨万千，三年的求学经历历历在目，终生难忘。值此论文完稿之际，谨以最诚挚的感谢献给三年来指导、帮助和关心我的师长、朋友和亲人。

首先衷心感谢导师李华教授三年来对我的悉心培养和和谆谆教诲，在我硕士学习的三年中，李华教授在我的课题、实验设计的实施以及论文修改等方面倾注了大量的心血和汗水，在学习、生活及成长等方面给予我无微不至的关怀。您对事业的执着追求，严谨的治学态度和勇于开拓的精神，是我终身学习的楷模；严谨务实的态度和乐观积极的处世风范使我受益匪浅；生活中的为人正直热情，宽以待人，是我一生学习的榜样！您的教诲我将永远铭记在心，终身难忘。

感谢神经科的谢院长、周明江、朱德坤、苏俊红主任、连护士长，蒲瑜老师，李新华老师，冯大勇、陈宇老师等神经科全体医护人员给予我的热情帮助和支持。真心感谢我的父母及家人给予的无私资助及对我学业的关心，使我解除了许多后顾之忧，有了前进的动力，并能顺利完成学业。最后谨向所有教导过我的师长、鼓励过我的前辈、帮助过我的老师和朋友、患难与共的同窗,支持我的大学和医学院的各级领导一并表示衷心的感谢。

作者简介

权恩莉，女性，生于 1989 年 4 月，籍贯山东，2007 年毕业于吉林医药学院临床医学专业，学习五年，获得医学学士学位。2012 年考入石河子大学医学院，主要研究方向神经系统疾病。

在学期间主要参与的研究项目


参加了兵团科技攻关项目《脑血管病系统研究及前瞻性研究技术路线图的建立》的部分研究工作。

学习期间发表的文章

1. 权恩莉, 李华, 韩静静. 尼莫地平治疗轻度认知功能障碍的系统评价[J]. 农垦医学(已录稿)
2. 权恩莉, 李华, 韩静静. 中国人群进展性卒中的危险因素的 Meta 分析[J]. 中国现在神经疾病杂志 (已投稿)

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	权恩莉	学制	三年
专业	内科学	研究方向	神经系统疾病
<p>学术评语:</p> <p>本论文使用了 Meta 分析方法, 对尼莫地平治疗非痴呆型血管性认知功能障碍疗效进行了具体分析, 纳入一次文献将其二次分析, 数据资料真实可靠, 论文逻辑较清晰, 写作水平有待提高。论文将不同测量指标 MMSE、MoCA 量表的文献进行分类, 发现存在异质性后, 根据治疗时间不同进行亚组分析, 敏感性分析, 对 Meta 分析的方法掌握较好, 但仍存在不足: 纳入文献均为中文文献, 设计类型随机方法不够严谨, 文献质量较低, 未来仍需要进一步大样本的研究。</p> <p>该课题选题正确, 思路清晰, 论文严谨, 研究目的和意义明确, 实验结果真实可信。论文编写逻辑性强, 思路清晰, 达到全日制专业型硕士研究生论文要求。</p>			
<p>指导教师签字: </p> <p>2015 年 6 月 12 日</p>			