

康复训练联合阿托伐他汀治疗皮质下缺血性血管性痴呆的疗效观察

翟志永, 安晶, 孙淼, 冯娟

【摘要】 目的:观察康复训练联合阿托伐他汀对皮质下缺血性血管性痴呆(SIVD)患者的认知功能及日常生活活动能力的改善作用。方法:56例 SIVD 患者随机分为2组各28例,观察组采用康复训练联合阿托伐他汀治疗,对照组采用多奈哌齐治疗。2组患者分别在治疗前、治疗后1及6个月时进行简易精神状态检查(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)及 Barthel 指数(BI)的评定。结果:治疗1个月时,2组 MMSE、MoCA 及 BI 评分组间及组内比较均差异无统计学意义;治疗6个月时,2组患者的 MMSE、MoCA、BI 指数均较治疗前及治疗1个月时显著升高($P<0.05$);且观察组各项评分更高于对照组($P<0.01$)。观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。结论:康复训练联合阿托伐他汀对 SIVD 患者的认知功能及日常行为能力有明显的远期疗效,且明显优于多奈哌齐治疗。

【关键词】 皮质下缺血性血管性痴呆;康复训练

【中图分类号】 R49;R749.1 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2015.01.004

Effectiveness of rehabilitation training combined with atorvastatin for subcortical ischemic vascular dementia Zhai Zhiyong, An Jing, Sun Miao, et al. Department of Neurology, Sheng Jing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effectiveness of rehabilitation training combined with atorvastatin in the treatment of subcortical ischemic vascular dementia (SIVD) on cognitive function and activities of daily living. **Methods:** A total of 56 patients with SIVD were enrolled consecutively and randomly divided into 2 groups: rehabilitation training combined with atorvastatin group (observation group) and donepezil group (control group). Mini-mental state examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA) and Barthel index (BI) were assessed and compared between the two groups before treatment, and at first and 6th month after treatment. **Results:** The cognitive function and behavioral abilities were similar in the two groups at the end of the first month. However, the MMSE, MoCA and Barthel indexes were significantly higher at the 6th month than those before treatment and at the first month in the two groups ($P<0.05$), and they were even higher in the observation group than in the control group ($P<0.01$). A higher effective rate was found in the observed group than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Rehabilitation training combined with atorvastatin showed an obvious long-term effectiveness on the cognitive function and activities of daily living recovery in patients with SIVD, and its effectiveness is superior to donepezil.

【Key words】 subcortical ischemic vascular dementia; rehabilitation training

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指脑血管病变引起的脑损害所致的痴呆。皮质下缺血性血管性痴呆(subcortical ischemic vascular dementia, SIVD)是 VD 最常见的神经病理类型,以脑小血管病和低灌注为主要发病和进展因素^[1]。但目前尚无认知功能症状治疗的标准方法,而且多奈哌齐、尼莫地平、银杏叶制剂等对其认知功能的改善作用有限,并且并不能阻

止疾病的进展。本研究从控制 SIVD 病因即脑小血管病角度出发,应用康复训练联合阿托伐他汀对 SIVD 患者进行治疗,观察患者认知功能及日常生活活动能力的改善情况,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年3月~2014年1月在我院神经内科住院的 SIVD 患者 56 例,均符合 VD 的诊断标准^[2]及 SIVD 的临床及影像学诊断标准^[1-2]。56 例随机分为2组各28例,①观察组,男16例,女12例;年龄(68.4 ± 6.6)岁;病程(3.2 ± 1.6)年。②对照组,男

收稿日期:2014-07-02

作者单位:中国医科大学附属盛京医院神经内科,沈阳 110004

作者简介:翟志永(1978-),男,在读博士,主要从事脑血管病基础及临床方面的研究。

通讯作者:冯娟,674976244@qq.com

13例,女15例;年龄(71.6 ± 6.9)岁;病程(2.9 ± 1.8)年。2组在一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 对照组给予每日1次口服多奈哌齐5mg治疗;观察组予以每日1次口服阿托伐他汀20mg及康复训练治疗。康复训练:采用以提高ADL能力为中心的作业疗法,包括床上翻身、坐起训练,上、下床运动,室内、室外运动等运动与转移训练;进食、洗澡、洗脸、刷牙、梳头、穿衣、控制大小便、上厕所、床椅转移、平地行走、上下楼梯等ADL训练;家务活动指导和训练;社会活动指导等;认知功能的康复治疗包括促进外显记忆、利用潜在记忆、利用外部记忆辅助工具等记忆力训练;利用日历、名片、钟表等使患者充分明白自己所处的状况,训练定向力障碍及现实认识障碍;根据患者喜好选择阅读、下棋、唱歌等训练注意力。每次治疗1h,每周4次。以上治疗2组均连续治疗6个月。

1.3 评定标准 ①简易智力状况检查法(mini-mental state examination, MMSE):主要用于总体认知功能损害的评价,检测时间定向、地点定向、语言即刻记忆、语言理解和表达、注意力、计算力等。文盲(未受教育)组17分;小学(受教育年限 ≤ 6 年)组20分;中学或以上(受教育年限 > 6 年)组24分。分界值以下为有认知功能缺陷,以上为正常。②蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA):主要从注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力方面进行评估。总分30分, < 26 分为异常。③ADL评定采用Barthel指数(Barthel Index, BI):主要用于检测患者的日常生活自理能力及执行功能。完全自理为100分,轻度残疾为75~95分,中度残疾为50~70分,重度残疾为25~45分。④临床疗效:根据组内治疗前后MMSE的测定分值变化,治疗后较治疗前评分 ≥ 5 分则为显效,2~4分为有效, ≤ 1 分为无效,显效与有效之和为总有效例数。⑤安全性评价:随时记录患者在治疗过程中出现的任何不良事件,治疗前后均常规检查血常规、尿常规、肝功能、肾功能、肌酸激酶、凝血功能、血清离子及心电图。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,t检验,计数资料用百分率表示, χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2组治疗前MMSE、MoCA、BI评分均差异无统计学意义。治疗1个月时,2组的各项认知功能量表评分均较治疗前均有所升高,但差异无统计学意义,2组间比较差异也无统计学意义;治疗6个月时,2组患者的MMSE、MoCA、BI指数均较治疗前及治疗1个月

时显著升高($P < 0.05$);且观察组各项评分更高于对照组($P < 0.01$)。见表1。

治疗1个月时,2组显效率、有效率及总有效率比较差异无统计学意义;治疗6个月时,观察组的显效率、有效率及总有效率均较对照组明显升高($P < 0.05$)。见表2。

2组患者在治疗过程中均未出现严重不良事件。观察组出现1例转氨酶升高,给予保肝药物后下降,未影响用药。对照组在用药初期出现1例轻度腹泻及1例恶心症状,对症处理后消失。

表1 2组治疗前后MMSE、MoCA、BI评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	时间	MMSE	MoCA	BI
观察组 (n=28)	治疗前	16.22 $\pm$ 2.32	14.36 $\pm$ 2.25	48.67 $\pm$ 12.44
	治疗后1个月	17.43 $\pm$ 3.01	15.01 $\pm$ 2.43	55.18 $\pm$ 14.31
	治疗后6个月	20.15 $\pm$ 3.14 ^{ab}	20.68 $\pm$ 3.16 ^{ab}	69.37 $\pm$ 17.30 ^{ab}
对照组 (n=28)	治疗前	16.07 $\pm$ 2.38	14.04 $\pm$ 2.10	50.35 $\pm$ 12.71
	治疗后1个月	17.29 $\pm$ 3.45	15.19 $\pm$ 2.21	54.95 $\pm$ 13.82
	治疗后6个月	18.26 $\pm$ 3.07 ^a	17.20 $\pm$ 3.05 ^a	60.26 $\pm$ 14.25 ^a

与治疗前及治疗1个月时比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.01$

表2 2组治疗后临床疗效比较 例(%)

组别	时间	显效	有效	无效	总有效
观察组 (n=28)	1个月	2(7.14)	2(7.14)	24(85.71)	4(14.29)
	6个月	8(28.57) ^a	15(53.57) ^a	5(17.86)	23(82.14) ^a
对照组 (n=28)	1个月	1(3.57)	2(7.14)	25(89.29)	3(10.71)
	6个月	2(7.14)	11(39.29)	15(53.57)	13(46.43)

与对照组比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

SIVD与小血管病变有关,以腔隙性梗死、局灶和弥散的缺血性白质病变和不完全性缺血性损伤为特征。皮质下综合征是其主要临床表现^[3],可表现为纯运动性偏瘫、延髓体征和构音障碍、步态障碍、抑郁和情绪不稳,执行功能缺失明显等。影像学常表现为多灶腔隙和广泛的白质损害。SIVD由皮质下缺血损伤所致,脑小血管受累在SIVD发展中起主要作用,又称小血管性痴呆^[4]。SIVD的治疗包括改善认知功能障碍和减缓疾病进展两方面。有关改善认知功能的很多药物如多奈哌齐等被证实有一定改善作用,但疗效有限,且这些药物并不能有效抑制SIVD病情的进展,停药后痴呆症状很快再现。Cramer等^[5]经过长期随访发现他汀类药物能降低患者发生痴呆或认知功能损害的风险。李森等^[6]进行meta分析显示,他汀类药物在3或6个月疗程后可以改善血管性认知障碍患者的认知功能,提高患者日常生活能力。而且提示他汀类药物抗痴呆的疗效不需要强化降脂80mg/d(按阿托伐他汀计)那样大的剂量,但他汀类药物改善血管性认知功能的具体机制还不清楚。有研究发现他汀类药物

不但能降血脂,还能稳定动脉粥样硬化斑块、改善内皮功能、增加脑血流量和促进侧支循环等^[7]。还有研究发现他汀类药物能上调 NOS,促进内皮原始细胞分化,在动物卒中模型上有剂量依赖的神经保护作用^[8]。因此,他汀类药物可能是通过促进血管性认知功能障碍患者脑的小血管生成来发挥作用,从而改善认知功能的。

大量研究表明,康复锻炼可能对脑血管病、血管性痴呆起到预防作用^[9-10]。运动锻炼可能通过诱导血管再生过程来提高脑血管储备,从而影响脑卒中或 TIA 事件。康复训练对神经变性痴呆、血管性痴呆和轻度认知功能损害都有有益的作用^[11]。各种血管机制被用来解释运动维持和改善脑血流灌注的作用,包括侧支循环的建立和微血管再生^[12-15]。

本研究从 SIVD 的小血管病病因的角度联合应用康复训练和他汀类药物来改善 SIVD 的认知功能,并与多奈哌齐的疗效进行比较,结果显示,无论是观察组应用康复训练联合阿托伐他汀还是对照组的阿托伐他汀治疗 SIVD,在 1 个月时其 MMSE、MoCA、Barthel 指数较治疗前均无明显升高。这可能与治疗后短期内不能形成明显的血管再生、神经重组及再生有关。在治疗 6 个月后观察组的 MMSE、MoCA、Barthel 指数较治疗前及多奈哌齐组均提高,提示康复训练联合阿托伐他汀对 SIVD 患者有较好疗效,能改善患者的远期认知功能,使患者生活质量提高,无明显不良反应。这可能和康复训练及他汀类药物的多靶点作用有关。而多奈哌齐作用的机制为单一的抑制脑内乙酰胆碱的降解,并且某些 VD 患者存在胆碱能缺陷,影响了其疗效的充分发挥^[16]。

血管性认知障碍患者都存在引发痴呆的血管性因素,因此无论从防治脑血管病的角度,还是从防治血管性痴呆的角度,相关研究结果都提示:血管性认知障碍患者使用他汀类药物的疗程应适当延长^[6]。康复锻炼以神经可塑性及功能重组为基础。现代神经发育理论已不再将注意力集中在损伤的部位和丧失的功能上,而是强调什么功能尚保留,什么功能可通过训练重新获得。针对 SIVD 的小血管病变特点,通过康复训练联合他汀类药物促进内源性神经干细胞的激活、小血管再生,加强神经可塑性及神经功能重组,有望改善 SIVD 的认知功能并抑制其进展,而达到治疗 SIVD 的目的。同时针对 SIVD 的病因,脑血管病的一级和二级预防也是干预 SIVD 的重要措施。

【参考文献】

[1] Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research cri-

- teria for subcortical vascular dementia in clinical trials [J]. *J Neural Transm Suppl*, 2000, 59(1): 23-30.
- [2] 中华医学会神经病学分会. 血管性痴呆诊断标准草案 [J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35(4): 246-248.
- [3] 吴江. 神经病学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2012, 190-191.
- [4] Erkinjuntti T. subcortical vascular dementia [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13(2): 58-60.
- [5] Cramer C, Haan MN, Galea S, et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study [J]. *Neurology*, 2008, 71(5): 344-350.
- [6] 李森, 徐万鹏. 他汀类药物治疗血管性认知障碍的 Meta 分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(50): 8769-8774.
- [7] Reeves MJ, Gargano JW, Luo Z, et al. Effect of pre-treatment with statins on ischemic stroke outcomes [J]. *Stroke*, 2008, 39(15): 1779-1785.
- [8] Liao JK. Beyond lipid lowering: The role of statins in vascular protein [J]. *Int J Cardiol*, 2002, 86(1): 5-18.
- [9] Rolland Y, Kan GA, Vellas B. Healthy brain aging: role of exercise and physical activity [J]. *Clin Geriatr Med*, 2010, 26(1): 75-87.
- [10] Leung FP, Yung LM, Laher I, et al. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update. Part 1 [J]. *Sports Med*, 2008, 38(9): 1009-1024.
- [11] Aarsland D, Sardaheer FS, Anderssen S, et al. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review [J]. *Aging Ment Health*, 2010, 14(5): 386-395.
- [12] Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(11): 5638-5643.
- [13] Borght K, Nyakas DE, Klauke K, et al. Physical exercise leads to rapid adaptations in hippocampal vasculature: temporal dynamics and relationship to cell proliferation and neurogenesis [J]. *Hippocampus*, 2009, 19(7): 928-936.
- [14] Laufs U, Werner N, Link A, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis [J]. *Circulation*, 2004, 109(3): 220-226.
- [15] Gertz K, Priller J, Kronenberg G, et al. Physical activity improves long-term stroke outcome via endothelial nitric oxide synthase-dependent augmentation of neovascularization and cerebral blood flow [J]. *Circ Res*, 2006, 99(10): 1132-1140.
- [16] 赵静, 苟云久, 彭小兰, 等. 多奈哌齐治疗老年血管性痴呆的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(11): 1280-1289.