

脑卒中后认知功能障碍的康复评估与治疗进展

张丽, 卞立, 陈煜, 苏彬

【关键词】 脑卒中; 认知障碍; 康复评估; 康复治疗

【中图分类号】 R49; R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2020.12.011

《中国心血管病报告 2018》显示我国心脑血管病人数已经高达 2.9 亿^[1], 其中脑卒中 1300 万。脑卒中年轻化趋势明显, 男性易患病^[2], Jokinen 等^[3] 研究指出约 83% 的脑卒中存在一个及以上认知域的功能减退。然而, 在临床检查中, 我们倾向于关注脑卒中的躯体表现, 而忽视神经心理学方面的检查^[4]。这可能与患者即使认知恢复不佳, 仍能保持一定程度的个人独立有关^[5]。脑卒中后认知障碍亦影响躯体、行为和情绪等多方面的康复, 对患者的远期影响超过躯体障碍, 所以对脑卒中患者认知的及时评估与治疗很重要。

1 脑卒中后认知功能障碍的评估工具

卒中后认知障碍尚没有统一的诊断标准, 目前使用较多的是中国卒中学会 2017 年发布的《卒中后认知障碍管理专家共识》^[6]。基于年龄、教育程度、急性皮质梗死、白质高信号、慢性腔隙、全脑皮质萎缩和颅内大血管狭窄的 15 分风险评分, 可高度预测卒中后认知障碍^[7]。另外没有特定的生物标志物可以区分脑卒中后危险人群和预后较好的人群^[8], 炎症标志物与认知功能存在密切联系^[9], 还需要进一步评估应用风险模型。由于患者的神经功能可在住院期间得到不同改善, 所以入院评估就应关注认知方面, 并进行不定时的动态评估。

1.1 神经心理学量表评估

1.1.1 快速筛查 临床上多以整体认知筛查量表作为初步筛查, 如简易精神状态检查量表 (Mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognition assessment, MoCA)、洛文斯顿作业认知测试量表 (Loewenstein occupational therapy

cognition assessment, LOTCA)、神经行为认知状态测试 (neurobehavioral cognition status examination, NCSE) 等^[10-11]。其中 MMSE 耗时较短, 但所涵盖的认知域较少, 具有一定的地板效应。MoCA 和 LOTCA 量表所涵盖的认知域较全面, 但耗时较长, 且患者需要一定的文化水平。也有研究提出 5min 神经心理学方案评价急性缺血性脑卒中的认知功能, 这可能是一种早期识别高危人群的有效筛查方法^[12]。

1.1.2 专项评估 根据初筛结果, 可选择特定认知域的量表再次评估。一般记忆测验分为成套、单项及日常生活记忆三类。韦氏记忆量表是目前国内最重要的成套记忆测验之一; 单项的有中国听觉词汇学习测验, 可提供有关记忆过程的多种指标, 主要反映测试者瞬时记忆和学习新事物的记忆功能^[13]; Rivermead 行为记忆测验可评估患者日常生活中的记忆困难。数字广度测试患者的注意力, 分为数字顺背和倒背, 符号数字转换测验可评估注意转移能力^[14]。连线测试是评估执行功能的主要工具之一, 分为 A 和 B 两种^[15]。执行缺陷综合征行为评价测验可通过应用真实问题的环境来检查和预测日常生活中的执行功能障碍^[16]。

1.2 神经电生理评估 近年来, 事件相关电位 (event related potentials, ERP) 逐渐应用于大脑认知功能的检测。P300 (ERP 的主力波) 由认知任务产生, 评估皮质信号处理和大脑功能状态的非侵入性工具^[17]。Salvo 等^[18] 发现, P300 ERPs 组件可能是评估亚急性卒中认知恢复的一项敏感措施。有研究显示^[19], 脑卒中认知障碍患者的 P300 潜伏期较正常组明显延长, 且 P300 潜伏期与 MMSE 分数呈负相关。另外, 脑电图对于鉴别卒中后轻度认知障碍和痴呆也有一定的辅助价值^[20]。

1.3 功能影像评估 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 可根据脑部神经元活动时的血流动力学改变, 确定反应区域, 来定位脑功能区。一项基于 MRI 对大脑皮质和皮质下灰质的认知能力进行定

基金项目: 无锡市卫生计生委青年项目基金 (Q201635), 南京医科大学面上项目 (2017NJMU178)

收稿日期: 2019-12-10

作者单位: 无锡市同仁康复医院康复治疗部, 江苏 无锡 214151

作者简介: 张丽 (1995-), 女, 技师, 主要从事神经疾病的康复治疗。

通讯作者: 苏彬, 13951585359@163.com

位的研究显示^[21],不同的认知测试与不同但重叠的大脑区域(主要在左半球)灰质密度显著相关;与总体认知显著相关的体素簇分布于左侧杏仁核、海马、顶叶、颞上回、岛叶和后颞叶等区域;皮层下形状分析主要在尾状核、壳核、丘脑腹侧部和伏隔核的头部和尾部,左右半球分布更均匀,在尾状核内,观察到正(头)和负(尾)联系都与总体认知有关。功能近红外光谱(functional near infrared spectroscopy, fNIRS)也是研究脑认知功能的新技术,Matsui等^[22]通过fNIRS检测发现前额叶皮质在单词记忆任务中有功能激活后的典型血氧代谢改变。

2 脑卒中后认知障碍的康复治疗

2.1 传统康复治疗 脑卒中后认知功能障碍属中医“健忘”、“呆病”、“善忘”等范畴。蔡光先等^[23]将其分为髓海不足证、痰浊瘀阻证、脾肾两虚证等,临床多以补精填髓养神为主,祛痰开窍、活血化瘀等为辅辨证论治。针刺治疗呆病早有论述,《针灸甲乙经》:“失智,内关主之。”头者,诸阳之会也,头针既能刺激头部经络,也能刺激大脑皮质功能投射区。有研究显示,针刺神庭、百会、头部穴位、督脉经穴等对认知障碍有明显改善作用^[24-26]。“督脉者-上至风府,入属于脑”,可见督脉与脑联系密切。周瑞等^[26]将60例卒中后轻度认知障碍患者分为试验组(调任通督针刺)和对照组(普通针刺),治疗后试验组的MMSE和MoCA评分明显高于对照组。临床还多见以针刺为主,配合灸法、中药或西药同时治疗,亦取得良好的效果。李芙英等^[27]将70例卒中后认知障碍患者分为2组,对照组给予常规药物和认知康复训练,试验组在其基础上给予头穴按摩(顶颞前斜线、顶颞后斜线),治疗后试验组的MMSE评分显著高于对照组,说明头穴按摩对认知障碍患者有积极作用。因为其样本量较小,仍需进一步验证。中医药在治疗认知障碍发挥着重要的作用,常用的中成药有养血清脑颗粒、银杏叶片、复方丹参滴丸等。迟晓玲等^[28]用补肾活血益智汤从肾论治,能有效改善中风后轻度认知障碍患者的认知功能。Qin等^[29]纳入1143篇文章,讨论中药对血管性痴呆的影响,分析了其中31篇,结果显示治疗组的中草药比对照干预更有效;服用中草药的患者MMSE得分明显高于对照组;与对照组相比,治疗组患者的不良反应也明显减少。

2.2 现代康复治疗 现代医学认为,脑卒中发生部位在认知相关的脑区,直接引起认知功能改变。或脑卒中发生后,由于动脉狭窄或闭塞,脑灌注减少,神经兴奋性降低,引起认知功能下降。现代康复的基础在于脑的可塑性^[30],促进病灶周围组织或健侧大脑的重塑

或代偿,恢复认知功能。

2.2.1 运动疗法 研究显示躯体训练、有氧运动能有效改善认知障碍患者的认知功能,提升注意力、信息处理速度、决策功能和记忆力^[31-32]。也有研究指出将有氧运动联合抗阻训练改善认知功能的作用显著大于各自单独的效果^[33],与男性卒中相比,女性可能对选择性注意和解决冲突的运动反应更大,表明运动对中风患者的认知功能可能有性别特异性^[34]。另有报道运动可促进大脑细胞因子的表达,提供一个良好的环境,将运动与刺激神经元再生结合,可缓解 β 淀粉样蛋白沉积,改善AD小鼠的认知功能^[35]。

2.2.2 认知训练 认知干预是通过增加树突数目,形成新的神经传导通路,加强大脑皮质活跃度等一系列效应,改善患者认知功能,提高日常生活能力和生活质量^[36]。认知训练会增加静息状态下海马、额叶及顶叶的功能连接,这可能是卒中后认知功能恢复的重要机制^[37]。Meta分析显示,包括加工速度、语言、记忆、执行功能等多认知域的综合性训练能够有效提升整体认知功能^[38]。计算机辅助认知训练具有丰富的视、听、触多种感觉刺激,其直观、规范的训练方法广泛应用于脑卒中^[39]。计算机辅助工作记忆训练相比人工训练,可更明显改善患者的MoCA评分^[40]。另外,团体治疗因其“一对多”的经济性和有效性被提倡,作业治疗师实践了团体治疗模式,可改善目标人群的认知能力^[41]。近来,王明^[42]将认知训练结合计算机辅助小组治疗患者,相较于其他组的认知功能改善更多。随着科技的发展,未来认知康复的形式将更加多元化。

2.2.3 非侵入性脑刺激 近年来,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等无创刺激大脑皮层的方法逐渐成为脑损伤治疗的热点。TMS是一种利用时变的脉冲磁场作用于中枢神经系统,改变皮质神经细胞的膜电位,使之产生感应电流,影响脑内代谢和神经电活动,从而引起一系列生理生化反应的磁刺激技术^[43]。TMS具有安全、无创的特点,为认知功能、神经网络等研究提供了方便而有力的工具^[44]。丁巧方等^[45]将60例患者随机分为高频组、低频组、联合组和对照组,分别接受5Hz的rTMS、1Hz的rTMS、患侧5Hz的rTMS联合健侧1Hz的rTMS和假刺激。干预2周及随访8周后显示,相比单一频率刺激,联合刺激改善认知功能和日常生活能力出现早且持续效应显著。tDCS是一种通过持续在头皮上施加弱直流电来调节大脑皮质神经细胞活动的技术,与自下而上的传统康复理念不同,它通过改善突触可塑性调节大脑功能,自上而下的调节大脑功

能^[46]。Yun 等^[47]将 45 例右利手患者分为左前额叶刺激组、右前额叶刺激组、假刺激组,使用 tDCS 干预 3 周,每周 6 次,结果显示左侧刺激组的言语学习测试有显著改善。另有研究显示,tDCS 作用于患侧背外侧前额皮质区域可改善认知功能的注意力、图形记忆、逻辑推理及反应等^[48]。

2.2.4 高压氧治疗 高压氧可增加组织内氧含量和储氧量,加速组织、血管、细胞的再生和修复。Tal 等^[49]发现高压氧可通过诱导大血管生成,修复受损脑组织、改变脑灰质、白质微结构、促进神经纤维再生等途径改善认知功能。种玉飞等^[50]将高压氧联合认知训练治疗,4 周后联合治疗组的 MMSE 及 MoCA 评分较治疗前均明显提高,且 MoCA 评分优于单一治疗组。一项高压氧治疗对阿尔茨海默病 APP/PS1 转基因(TG)小鼠脑 β -淀粉样蛋白(A β)相关病理改变及认知障碍的研究显示,高压氧可通过增加 Sirt1 蛋白表达、降低 BACE1 蛋白水平而减少 APP 裂解产生 A β 及老年斑形成,进而减轻 A β 的神经毒性损伤,最终发挥神经保护作用^[51]。

2.2.5 西药治疗 临床主要采用抗氧化药物、抗炎药和相关酶的抑制剂治疗认知障碍,比如乙酰胆碱酯酶抑制剂、促神经细胞代谢剂、钙通道阻滞剂、抗谷氨酸能药物、非类固醇类抗炎剂等。胡春伟等^[52]将奥拉西坦治疗患者,发现治疗后试验组的 MMSE、MoCA 及 ADL 评分相对于对照组明显提高。

3 总结与思考

早期的预防、评定和及时治疗,对卒中后认知障碍患者的后期功能恢复很重要。临床评估以神经心理学量表为主,神经影像学及电生理检查等客观工具多用在课题研究。随着科学的进步,脑卒中的神经心理学量表评估逐渐转向标准化,临床应结合各种检查技术,互相补充,来预测及优化评估认知障碍。另外,我们不应该忽略患者和照顾者的声音,可通过定性研究来确定哪些神经心理学方面最重要。

中医药作为一种有效的治疗手段正逐渐被人们接受,且前景广阔,未来中药复方、单味药及中成药的疗效还需要大量的实验与临床研究。针灸是治疗认知功能障碍的有效途径之一,但具体操作的标准性、统一性、可重复性尚有待提高。现代药物主要是对症治疗,存在一定的副作用。尽管多形式的运动改善脑卒中认知功能得到证实,但其运动量较大,过程中需消耗较大体力,患者的锻炼依从性及参与性可能较差。认知训练临床应用效果较好,但认知障碍患者会习得一些错误模式,治疗师必须认识到患者初始动作是低级及不

协调的,通过不同的干预手段来加强任务学习,如改变环境、口头指导、结合计算机辅助等,但专业的作业治疗师较少,可推广团体治疗模式提高治疗效率。应根据患者的自身能力,结合传统康复及现代康复两大技术的优势,选择适当的、有效的、综合的治疗方法。

【参考文献】

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] 王丽萍,陈真,李梅,等.我国 6 省市脑卒中流行病学调查及危险因素分析[J]. 中国病案,2017,18(3):97-100.
- [3] Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognition impairment is common even after successful clinical recovery[J]. Eur J Neurol,2015,22(9):1288-1294.
- [4] Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research[J]. Eur J Neurol,2015,22(2):229-238.
- [5] Prevo AJ, Dijkman MM, Le Fèvre FA. Impairment and disability in patients with a severe ischemic cerebral infarction at admission to the rehabilitation center and six months after stroke[J]. Ned Tijdschr Geneesk,1998,142(12):637-640.
- [6] 中国卒中学会.卒中后认知障碍管理专家委员会.卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志,2017,12(6):519-531.
- [7] Kandiah N, Chander RJ, Lin X, et al. Cognitive impairment after mild stroke: development and validation of the SIGNAL2 risk score[J]. J Alzheimers Dis,2016,49(4):1169-1177.
- [8] Mijajlovic MD, Pavlovic A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia-a comprehensive review[J]. BMC Med,2017,15(1):11-11.
- [9] Kliper E, Bashat DB, Bornstein NM, et al. Cognitive decline after stroke: relation to inflammatory biomarkers and hippocampal volume[J]. Stroke,2013,44(5):1433-1435.
- [10] Burton L, Tyson SF. Screening for cognition impairment after stroke: A systematic review of psychometric properties and clinical utility[J]. J Rehabil Med,2015,47(3):193-203.
- [11] 方云华,陈善佳,周小炫,等. MoCA、MMSE、NCSE 等 6 个脑卒中认知康复评价工具的使用现状调查[J]. 中国康复,2014,29(1):40-42.
- [12] Lim JS, Oh MS, Lee JH, et al. Prediction of post-stroke dementia using NINDS-CSN 5-minute neuropsychology protocol in acute stroke[J]. Int Psychogeriatr,2017,29(5):777-784.
- [13] Geffen GM, Butterworth P, Geffen LB. Test-retest reliability of a new form of the auditory verbal learning test (AVLT)[J]. Arch Clin Neuropsychol,1994,9(4):303-316.
- [14] Koh CL, Lu WS, Chen HC, et al. Test-retest reliability and practice effect of the oral-format Symbol Digit Modalities Test in patients with stroke[J]. Arch Clin Neuropsychol,2011,26(4):356-363.
- [15] Arbuthnott K, Frank J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm[J]. J Clin Exp Neuropsychol,2000,22(4):518-528.
- [16] Wilso BA, Alderman N, Burgess PW. Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) [J]. J Occup Psychol, Employ Disabil,2003,5(2):33-37.
- [17] Faugeras F, Rohaut B, Weiss N. Probing consciousness with event-

- related potentials in the vegetative state[J]. *Neurology*, 2011, 77(3): 264-268.
- [18] Salvo SD, Lo Buono V, Bonanno L, et al. Role of visual P300 in cognitive assessment of subacute stroke patients: a longitudinal study[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(7): 722-726.
- [19] 张芹. 事件相关电位 P300 对脑卒中后认知功能障碍的评价[J]. *现代诊断与治疗*, 2017, 28(19): 3660-3662.
- [20] Al-Qazzaz NK, Ali SHBM, Ahmad SA, et al. Discrimination of stroke-related mild cognitive impairment and vascular dementia using EEG signal analysis[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2018, 56(1): 137-157.
- [21] Zonneveld HI, Roshchupkin GV, Adams HHH, et al. High-dimensional mapping of cognition to the brain using voxel-based morphometry and subcortical shape analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(1): 141-152.
- [22] Matsui M, Tanaka K, Yonezawa M, et al. Activation of the prefrontal cortex during memory learning: near-infrared spectroscopy study[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007, 61(1): 31-38.
- [23] 蔡光先, 赵玉庸. 中西医结合内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 791-795.
- [24] Tao Wen, Xiufeng Zhang, Shengxiang Liang, et al. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment and spontaneous low-frequency brain activity in rats with ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(10): 2596-2605.
- [25] 王清华, 储照虎, 许业松, 等. 头针治疗对脑卒中认知障碍患者 Mo-CA 评分和血清 Hcy 水平的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(2): 165-169.
- [26] 周瑞, 皮敏, 蔡燕华, 等. 调任通督针刺法治疗脑梗死后轻度认知障碍疗效观察[J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(4): 511-515.
- [27] 李英英. 头穴按揉干预对治疗脑卒中认知障碍患者的临床效果观察[J]. *中国社区医师*, 2012, 14(23): 173-173.
- [28] 迟晓玲, 邱海丽, 黄鹏展, 等. 补肾活血益智汤对缺血性脑卒中患者轻度认知障碍的影响[J]. *中国中医药科技*, 2017, 24(1): 109-110.
- [29] Xiude Qin, Yu Liu, Yanqing Wu, et al. A meta-analysis of Chinese herbal medicines for vascular dementia[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(18): 1685-1692.
- [30] Ohanson BB. Brain plasticity in health and disease [J]. *Keio J Med*, 2004, 53(4): 231-246.
- [31] Oberlin LE, Waiwood AM, Cumming TB, et al. Effects of physical activity on poststroke cognitive function: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3093-3100.
- [32] Hsu CL, Best JR, Davis JC, et al. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment[J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52(3): 184-191.
- [33] 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.
- [34] Khattab S, Eng JJ, Liu-Ambrose T, et al. Sex differences in the effects of exercise on cognition post-stroke: Secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *J Rehabil Med*, 2020, 52(1): 00002.
- [35] Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model[J]. *Neuroscience*, 2018, 361 (6406): e8821.
- [36] 戴伟玲. 认知干预对轻度认知障碍患者认知功能及生活质量的影响[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(28): 52-54.
- [37] Lin ZC, Tao J, Gao YL, et al. Analysis of central mechanism of cognitive training on cognitive impairment after stroke: resting state functional magnetic resonance imaging study[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(3): 659-668.
- [38] Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL, et al. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(4): 329-340.
- [39] De Luca R, Leonardi S, Spadaro L, et al. Improving cognitive function in patients with stroke: can computerized training be the future? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(4): 1055-1060.
- [40] 蔡天燕, 冉春风, 钞强等. 计算机辅助工作记忆训练对脑卒中后认知障碍的影响[J]. *中国康复*, 2016, 31(5): 377-379.
- [41] Joosten WBLW, Roelofs SC, Vernooij DMJ, et al. Long-term effects of group therapy for patients with mild cognitive impairment and their significant others: a 6-to8-month follow-up study[J]. *Dementia (London)*, 2013, 12(1): 81-91.
- [42] 王明. 计算机辅助认知康复结合小组认知训练对脑卒中患者认知功能的疗效[J]. *微循环学杂志*, 2019, 29(1): 43-47.
- [43] Pell GS, Roth Y, Zanzen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 93(1): 59-98.
- [44] 魏强, 陈先文. 经颅磁刺激治疗神经系统疾病的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(5): 492-496.
- [45] 丁巧方, 李哲, 郭刚花, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中后认知障碍患者的影响[J]. *中国康复*, 2019, 34(10): 513-517.
- [46] 汪文静, 李甲笠, 张思聪等. 经颅直流电刺激的作用机制及在脑卒中康复中的应用进展[J]. *中国康复*, 2019, 34(10): 535-549.
- [47] Yun GJ, Chun MH, Kim BR. The effects of transcranial direct-current stimulation on cognition in stroke patients[J]. *J Stroke*, 2015, 17(3): 354-358.
- [48] Shaker HA, Sawan SAE, Fahmy EM, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on cognition function in stroke patients[J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2018, 54(1): 32-32.
- [49] Tal S, Hadanny A, Sasson E, et al. Hyperbaric oxygen therapy can induce angiogenesis and regeneration of nerve fibers in traumatic brain injury patients[J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11(10): 508-508.
- [50] 种玉飞, 夏文广, 徐婷, 等. 高压氧联合认知训练治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J]. *中国康复*, 2016, 31(4): 298-300.
- [51] 邓青山, 王东, 张超, 等. 高压氧通过调节 BACE1 蛋白水平改善 APP/PS1 模型小鼠 A β 相关病理改变及认知功能[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(7): 1219-1225.
- [52] 胡春伟, 张慧萍, 王聪, 等. 奥拉西坦治疗脑卒中后认知功能障碍疗效与不良反应观察[J]. *国际精神病学杂志*, 2017(3): 487-489.