

# 阿托伐他汀联合多奈哌齐对血管性认知功能障碍患者脑血管及认知功能的影响研究

卓伟东, 李伟仕

**【摘要】** **目的** 探讨阿托伐他汀联合多奈哌齐对血管性认知功能障碍 (VCI) 患者脑血管及认知功能的影响。**方法** 选取 2014 年 2 月—2015 年 7 月惠州市仲恺高新区人民医院收治的 VCI 患者 74 例, 随机分为对照组与试验组, 每组 37 例。对照组患者予以多奈哌齐治疗, 试验组患者在对照组基础上加用阿托伐他汀治疗; 两组患者均连续治疗 24 周。比较两组患者治疗前后简易精神状态评价量表 (MMSE) 评分、日常生活能力量表 (ADL) 评分、脑血管 [左侧大脑中动脉 (LMCA)、右侧大脑中动脉 (RMCA)、左侧大脑前动脉 (LACA)、右侧大脑前动脉 (RACA)、左侧大脑后动脉 (LPCA)、右侧大脑后动脉 (RPCA)] 搏动指数 (PI) 和阻力指数 (RI) 及不良反应发生情况。**结果** 治疗前两组患者 MMSE 评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后试验组患者 MMSE 评分高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗前两组患者 ADL 评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后试验组患者 ADL 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗前两组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 PI 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后试验组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 PI 低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗前两组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 RI 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后试验组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 RI 低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者局部肌肉疼痛、转氨酶升高、消化道症状、失眠发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 阿托伐他汀联合多奈哌齐能明显改善 VCI 患者脑血管功能及认知功能, 降低脑血管 PI 及 RI。

**【关键词】** 脑血管障碍; 阿托伐他汀; 多奈哌齐; 治疗结果

**【中图分类号】** R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.08.008

卓伟东, 李伟仕. 阿托伐他汀联合多奈哌齐对血管性认知功能障碍患者脑血管及认知功能的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (8): 32-35. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

ZHUO W D, LI W S. Impact of atorvastatin combined with donepezil on cerebral vascular function and cognitive function of patients with vascular cognitive impairment [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (8): 32-35.

**Impact of Atorvastatin Combined with Donepezil on Cerebral Vascular Function and Cognitive Function of Patients with Vascular Cognitive Impairment** ZHUO Wei-dong, LI Wei-shi. Department of Neurology, the People's Hospital of Zhongkai High-tech Industrial Development District, Huizhou 516000, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the impact of atorvastatin combined with donepezil on cerebral vascular function and cognitive function of patients with vascular cognitive impairment. **Methods** A total of 74 patients with vascular cognitive impairment were selected in the People's Hospital of Zhongkai High-tech Industrial Development District from February 2014 to July 2015, and they were randomly divided into control group and experiment group, each of 37 cases. Patients of control group received donepezil, while patients of experiment group received atorvastatin combined with donepezil; both groups continuously treated for 24 weeks. MMSE score, ADL score, pulsatility index (PI) and resistance index (RI) of cerebral vessel [including left middle cerebral artery (LMCA), right middle cerebral artery (RMCA), left anterior cerebral artery (LACA), right anterior cerebral artery (RACA), left posterior cerebral artery (LPCA) and right posterior cerebral artery (RPCA)], and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** No statistically differences of MMSE score was found between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ), while MMSE score of experiment group was statistically significantly higher than that of control group after treatment ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of ADL score was found between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ), while ADL score of experiment group was statistically significantly lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of PI of LMCA, RMCA, LACA, RACA, LPCA

or RPCA was found between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ), while PI of LMCA, RMCA, LACA, RACA, LPCA and RPCA of experiment group was statistically significantly lower than that of control group, respectively ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of RI of LMCA, RMCA, LACA, RACA, LPCA or RPCA was found between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ), while RI of LMCA, RMCA, LACA, RACA, LPCA and RPCA of experiment group was statistically significantly lower than that of control group, respectively ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of incidence of local muscle pain, transaminase elevation, gastrointestinal symptoms or apynea was found between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Atorvastatin combined with donepezil can effectively improve the cerebral vascular function and cognitive function of patients with vascular cognitive impairment, reduce the PI and RI of cerebral vessel.

**【Key words】** Cerebrovascular disorders; Atorvastatin; Donepezil; Treatment outcome

血管性认知功能障碍 (VCI) 是指由脑血管疾病引起的认知功能障碍, 是一种与脑血管因素相关的由轻度认知功能障碍逐渐发展为痴呆的临床综合征<sup>[1]</sup>。血管病变是 VCI 的主要病理特征, 即缺血及血管壁异常<sup>[2]</sup>。目前, 临床将 VCI 分为 3 种类型: 血管性痴呆、伴有血管因素的 Alzheimer 病混合性痴呆以及血管性非痴呆性认知功能障碍。VCI 是中老年人的常见病、多发病, 随着世界人口老龄化进程逐渐加剧, VCI 发病率呈逐年上升趋势, 严重威胁中老年人的身体健康和生命质量, 给患者家庭和社会带来沉重负担<sup>[3]</sup>。流行病学调查显示,  $\geq 65$  岁老年人 VCI 发病率约为 8.6%, 且 VCI 发病率与年龄呈正相关<sup>[4-5]</sup>。早期诊断和治疗以有效减缓 VCI 患者血管性痴呆的发展进程具有重要的临床意义, 但目前采用单一药物治疗 VCI 的效果不理想, 故联合用药已成为国内外治疗 VCI 的临床诊疗共识。本研究旨在探讨阿托伐他汀联合多奈哌齐对 VCI 患者脑血管及认知功能的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月—2015 年 7 月惠州市仲恺高新区人民医院收治的 VCI 患者 74 例, 均符合美国国立神经病与卒中研究院 (NINDS) 制定的 VCI 诊断标准<sup>[6]</sup>, 美国精神障碍诊断统计手册第四版 (DSM-IV) 中痴呆的诊断标准<sup>[7-8]</sup>, PATIL 等<sup>[9]</sup>研究中的相关诊断标准; 经颅脑 CT 或 MRI 检查证实存在脑血管疾病。排除标准: (1) 近 3 个月内有急性脑血管病史, 合并心、肝、肾功能不全患者; (2) 治疗过程中出现严重不良反应患者; (3) 有严重抑郁或焦虑等精神疾病患者; (4) 存在活动性癫痫患者; (5) 脑源性全身性疾病 (如 Alzheimer 病) 引起的痴呆, 消化性溃疡活动期患者。将所有患者随机分为试验组与对照组, 每组 37 例。试验组中男 21 例, 女 16 例; 年龄 59~83 岁, 平均年龄 ( $67.4 \pm 12.4$ ) 岁; 病程 ( $3.2 \pm 1.5$ ) 年; 基础疾病: 动脉粥样硬化 23 例, 血管畸形 14 例。对照组中男 19 例, 女 18 例; 年龄 61~82 岁, 平均年龄 ( $66.1 \pm 13.1$ ) 岁; 病程 ( $3.4 \pm 1.4$ ) 年; 基础疾病:

动脉粥样硬化 27 例, 血管畸形 10 例。两组患者性别 ( $\chi^2 = 2.348$ )、年龄 ( $t = 3.152$ )、病程 ( $t = 0.461$ )、基础疾病 ( $\chi^2 = 0.726$ ) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究患者家属均签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者均予以常规治疗和护理, 包括积极治疗基础疾病、控制血压和血糖、改善微循环、保护神经功能、抗血小板、抗凝、饮食疗法、心理疗法及积极的康复训练等。在此基础上, 对照组患者予以多奈哌齐 (重庆植恩药业有限公司生产) 治疗, 5 mg/次, 1 次/d, 夜间睡前口服; 试验组患者在对照组基础上加用阿托伐他汀 (辉瑞制药有限公司生产) 治疗, 10 mg/次, 1 次/d。两组患者均连续治疗 24 周。

1.3 观察指标 比较两组患者治疗前后简易精神状态评价量表 (MMSE) 评分、日常生活能力量表 (ADL) 评分、脑血管 [左侧大脑中动脉 (LMCA)、右侧大脑中动脉 (RMCA)、左侧大脑前动脉 (LACA)、右侧大脑前动脉 (RACA)、左侧大脑后动脉 (LPCA)、右侧大脑后动脉 (RPCA)] 搏动指数 (PI) 和阻力指数 (RI) 及不良反应发生情况。(1) 采用 MMSE 评分判定患者的认知功能, ①认知功能障碍: 27~30 分为正常,  $< 27$  为认知功能障碍; ②痴呆的标准: 文盲患者 MMSE 评分  $\leq 17$  分为痴呆, 小学文化水平患者 MMSE 评分  $\leq 20$  分为痴呆, 中学及以上文化水平患者 MMSE 评分  $\leq 22$  分为痴呆, 大学文化水平 (包括大专) 患者 MMSE 评分  $\leq 23$  分为痴呆; ③痴呆的严重程度分级: 21~30 分为轻度痴呆, 10~20 分为中度痴呆,  $\leq 9$  分为重度痴呆。(2) 采用 ADL 评分判定患者日常生活能力,  $\leq 14$  分为正常, 15~16 分为基本正常, 17~21 分为日常生活能力出现不同程度下降, 2 项以上  $\geq 3$  分或总分  $\geq 22$  分为日常生活能力障碍。(3) 采用经颅多普勒 (TCD) 检测患者双侧大脑前动脉 (ACA)、大脑中动脉 (MCA) 和大脑后动脉 (PCA) 的血流情况, 分别测定左右两条动脉收缩峰期血流速度 ( $V_s$ )、舒张末期血流速度 ( $V_d$ )、平均血流速度 ( $V_m$ ), 计算各动脉的 PI

和 RI,  $PI = (Vs - Vd) / Vm$  和  $RI = (Vs - Vd) / Vs$ 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MMSE 评分 治疗前两组患者 MMSE 评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后试验组患者 MMSE 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 1)。

表 1 两组患者治疗前后 MMSE 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 1 Comparison of MMSE score between the two groups before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	37	14.4 ± 4.3	16.3 ± 3.7
试验组	37	14.6 ± 4.0	20.2 ± 4.0
<i>t</i> 值		0.238	5.477
<i>P</i> 值		0.812	0.000

2.2 ADL 评分 治疗前两组患者 ADL 评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后试验组患者 ADL 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

2.3 脑血管 PI 治疗前两组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 PI 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后试验组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 PI 低于对照组, 差异

有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 3)。

2.4 脑血管 RI 治疗前两组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 RI 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后试验组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 RI 低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 4)。

2.5 不良反应 两组患者局部肌肉疼痛、转氨酶升高、消化道症状、失眠发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 见表 5)。

表 2 两组患者治疗前后 ADL 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 2 Comparison of ADL score between the two groups before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	37	40.7 ± 6.0	38.9 ± 6.2
试验组	37	41.2 ± 5.9	34.9 ± 6.2
<i>t</i> 值		0.501	-3.507
<i>P</i> 值		0.617	0.001

表 5 两组患者不良反应发生率比较 [ $n$  (%) ]

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups

组别	例数	局部肌肉疼痛	转氨酶升高	消化道症状	失眠
对照组	37	3(8.11)	5(13.51)	9(24.32)	2(5.41)
试验组	37	2(5.41)	5(13.51)	11(29.73)	3(8.11)
$\chi^2$ 值		0.214	0.000	0.274	0.214
<i>P</i> 值		0.643	1.000	0.601	0.643

表 3 两组患者治疗前后脑血管 PI 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of PI of cerebral vessel between the two groups before and after treatment

组别	例数	LMCA		RMCA		LACA		RACA		LPCA		RPCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	1.31 ± 0.35	1.30 ± 0.38	1.32 ± 0.33	1.31 ± 0.44	1.35 ± 0.31	1.29 ± 0.43	1.36 ± 0.31	1.31 ± 0.46	1.32 ± 0.30	1.29 ± 0.43	1.34 ± 0.34	1.29 ± 0.42
试验组	37	1.32 ± 0.38	1.12 ± 0.49	1.35 ± 0.34	1.12 ± 0.54	1.33 ± 0.29	1.11 ± 0.47	1.33 ± 0.31	1.13 ± 0.50	1.34 ± 0.34	1.11 ± 0.53	1.34 ± 0.33	1.12 ± 0.49
<i>t</i> 值		0.151	-2.267	0.495	-2.130	-0.368	-2.207	-0.534	-2.069	0.344	-2.060	0.000	-2.057
<i>P</i> 值		0.880	0.025	0.622	0.035	0.714	0.029	0.594	0.041	0.731	0.042	1.000	0.042

注: LMCA = 左侧大脑中动脉, RMCA = 右侧大脑中动脉, LACA = 左侧大脑前动脉, RACA = 右侧大脑前动脉, LPCA = 左侧大脑后动脉, RPCA = 右侧大脑后动脉

表 4 两组患者治疗前后脑血管 RI 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of RI of cerebral vessel between the two groups before and after treatment

组别	例数	LMCA		RMCA		LACA		RACA		LPCA		RPCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	0.81 ± 0.21	0.77 ± 0.20	0.81 ± 0.23	0.76 ± 0.18	0.83 ± 0.24	0.78 ± 0.21	0.82 ± 0.21	0.78 ± 0.20	0.81 ± 0.22	0.77 ± 0.22	0.83 ± 0.23	0.79 ± 0.19
试验组	37	0.79 ± 0.22	0.66 ± 0.25	0.81 ± 0.24	0.67 ± 0.27	0.81 ± 0.21	0.69 ± 0.26	0.83 ± 0.23	0.68 ± 0.27	0.80 ± 0.22	0.67 ± 0.26	0.83 ± 0.25	0.69 ± 0.25
<i>t</i> 值		-0.514	-2.683	0.000	-2.166	-0.490	-2.103	0.251	-2.324	-0.251	-2.293	0.000	-2.487
<i>P</i> 值		0.608	0.008	1.000	0.032	0.625	0.038	0.802	0.022	0.802	0.024	1.000	0.014

### 3 讨论

20 世纪 50 年代以前,中老年人出现严重记忆力减退、视空间障碍、生活不能自理后常诊断为痴呆。部分中老年人虽记忆力减退,但日常生活能完全自理,且无视空间等障碍,与痴呆的诊断标准不相符。20 世纪 90 年代,有学者在此基础上提出“轻度认知功能障碍(MCI)”的说法,并制定了相关诊断标准。近年来,随着医学的发展,尤其是颅脑 CT 与 MRI 的临床应用,有学者提出了“VCI”的说法。VCI 是指存在脑血管疾病危险因素或脑血管疾病,并与认知功能损伤间存在因果关系的疾病。VCI 的诊断标准:(1)有脑血管病;(2)有认知功能障碍,可能已有痴呆表现;(3)两者间有因果关系。

他汀类药物具有降低总胆固醇(TC)、保护血管内皮细胞、抗炎、抗血栓以及抗氧化等作用。有研究表明,服用他汀类药物能降低 VCI 患者痴呆发生率,改善患者的认知功能,延缓患者的病情进展<sup>[10-11]</sup>。有研究对 65 岁以上老年人进行 MMSE 评分和 ADL 评分测定,结果显示,他汀类药物能提高 MMSE 评分,降低 ADL 评分<sup>[12-13]</sup>。多奈哌齐是一种中枢胆碱酯酶抑制剂,其能选择性地作用于中枢神经系统,抑制中枢神经系统乙酰胆碱(Ach)的降解,增加神经突触 Ach 含量,进而改善痴呆患者的定向力、记忆力、抽象思维能力和高级精神活动,具有高选择性、可逆性和非竞争性等优点<sup>[14-15]</sup>。近年来有研究表明,单用多奈哌齐治疗的 VCI 患者的 MMSE 评分提高不明显,且患者失眠发生率高于联合用药患者<sup>[14]</sup>。与单独用药相比,阿托伐他汀联合多奈哌齐治疗 VCI 的临床疗效好,对患者认知功能的恢复及病情预后积极影响,且不增加不良反应的发生风险<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,治疗前两组患者 MMSE 评分间无差异,治疗后试验组患者 MMSE 评分高于对照组;治疗前两组患者 ADL 评分间无差异,治疗后试验组患者 ADL 评分低于对照组;治疗前两组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 PI 间无差异,治疗后试验组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 PI 低于对照组;治疗前两组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 RI 间无差异,治疗后试验组患者 LMCA、RMCA、LACA、RACA、LPCA、RPCA 的 RI 低于对照组;两组患者局部肌肉疼痛、转氨酶升高、消化道症状、失眠发生率间无差异。说明阿托伐他汀联合多奈哌齐治疗 VCI 的疗效确切,能有效改善患者的认知功能和脑血管功能。

综上所述,阿托伐他汀联合多奈哌齐能有效改善 VCI 患者脑血管功能及认知功能,降低脑血管 PI 及 RI,值得临床推广应用。

作者贡献:卓伟东进行实验设计与实施、资料收集

整理、撰写论文、成文并对文章负责;卓伟东、李伟仕进行实验实施、评估、资料收集;卓伟东进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] PARK H K, KIM B J, YOON C H, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Ischemic Stroke: Functional and Vascular Outcomes [J]. *J Stroke*, 2016, 18 (2): 195-202.
- [2] 张行丰. 阿托伐他汀联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效与安全性研究 [J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36 (16): 28-30.
- [3] HAUGHEY N, BOOTH K, PARISSIS H. Post - cardiomy open chest management. A single - unit experience [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2016, 24 (6): 530-534.
- [4] MOROTTI A, GAMBA M, COSTA P, et al. Infective Endocarditis Presenting with Intracranial Bleeding [J]. *J Emerg Med*, 2016, 51 (1): 50-54.
- [5] 尹义臣, 徐武华, 王幕真, 等. 不同类型他汀类药物联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效观察 [J]. *中国基层医药*, 2013, 20 (18): 2721-2723.
- [6] RAMAN J, BALLAL A, HOTA B, et al. Reconstructive valve surgery within 10 days of stroke in endocarditis [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2016, 24 (6): 523-529.
- [7] 张黎, 李燕. 尼莫地平片联合多奈哌齐对血管性认知功能障碍的治疗 [J]. *中国临床实用医学*, 2014, 8 (3): 42-43.
- [8] FALCONE G J, ROSAND J. Genetic Determinants of Risk, Severity, and Outcome in Intracerebral Hemorrhage [J]. *Semin Neurol*, 2016, 36 (3): 298-305.
- [9] PATIL V C, PATIL H V. Clinical manifestations and outcome of patients with human immunodeficiency virus infection at tertiary care teaching hospital [J]. *Indian J Sex Transm Dis*, 2016, 37 (1): 38-45.
- [10] LATTANZI S, CAGNETTI C, PROVINCIALI L, et al. Neutrophil - to - Lymphocyte Ratio Predicts the Outcome of Acute Intracerebral Hemorrhage [J]. *Stroke*, 2016, 47 (6): 1654-1657.
- [11] SANTOS G A, PETERSEN N, ZAMANI A A, et al. Pathophysiologic differences in cerebral autoregulation after subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurology*, 2016, 86 (21): 1950-1956.
- [12] 张新兰, 边双义. 盐酸多奈哌齐联合丁苯酞软胶囊治疗轻度认知功能障碍的临床疗效 [J]. *北方药学*, 2015, 12 (6): 86-87.
- [13] PÅLSSON S, SALIBA G, SANDBLOM G. Outcome after cholecystectomy in the elderly: a population - based register study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51 (8): 974-978.
- [14] 李斌, 张奇峰. 阿托伐他汀对老年急性冠脉综合征患者血脂、血清炎症因子和心脑血管事件的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33 (3): 518-520.
- [15] KELLERT L, KLOSS M, PEZZINI A, et al. Prognostic significance of pulsatile tinnitus in cervical artery dissection [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23 (7): 1183-1187.

(收稿日期: 2016-03-05; 修回日期: 2016-07-30)

(本文编辑: 李洁晨)