

· 临床研究 ·

低频电刺激联合盐酸多奈哌齐治疗 血管性痴呆的疗效观察

郑凯 史庭慧 刘晓晴 沈迎念

【摘要】目的 探讨低频电刺激联合盐酸多奈哌齐对血管性痴呆(VaD)患者的治疗效果。**方法** 将 64 例确诊为血管性痴呆的患者随机分治疗组(33 例)及对照组(31 例),2 组患者均在常规内科处理基础上给予盐酸多奈哌齐口服治疗,治疗组患者同时于双侧乳突区加用低频电刺激干预。治疗前及治疗 12 周后分别采用简易精神状态痴呆量表(MMSE)、临床痴呆量表(CDR)及 Barthel 指数评分进行疗效判定。**结果** 经 12 周治疗后,2 组患者的 MMSE 和 Barthel 指数评分均显著增高,CDR 评分明显下降($P < 0.05$),且以治疗组患者的改善幅度更为显著,与对照组比较,差异具有统计学意义($P < 0.01$);同时治疗组患者的定向力、注意力及记忆力评分均显著增加($P < 0.05$ 或 0.01),而对照组患者仅有记忆力评分较治疗前改善显著($P < 0.05$)。**结论** 低频电刺激联合盐酸多奈哌齐治疗 VaD 患者疗效显著,患者经治疗后其总体认知功能、日常生活活动能力及记忆力均显著改善。

【关键词】 血管性痴呆; 低频电刺激; 盐酸多奈哌齐

The therapeutic effects of low frequency electrical stimulation associated with donepezil for vascular dementia patients ZHENG Kai*, SHI Ting-hui, LIU Xiao-qing, SHEN Ying-nian. * Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
Corresponding author: ZHENG Kai, Email: diazna2002@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effects of low frequency electrical stimulation (LFES) of the bilateral mastoid processes associated with donepezil in treating vascular dementia (VaD) patients. **Methods** Sixty-four VaD patients were randomly divided into a treatment group (33 cases) and a control group (31 cases). All patients were treated with donepezil (15 mg/d) as their basic, routine internal medicine treatment. The treatment group also received low frequency electrical stimulation of the bilateral mastoid processes. The therapeutic effects were assessed with the mini-mental state examination (MMSE), the clinical dementia rating (CDR) and a Barthel index examination (BI) before and 12 w after treatment. **Results** MMSE and BI scores were improved in both groups, while CDR scores had decreased significantly at 12 w after treatment, especially in the treatment group. Orientation and concentration had significantly improved in the treatment group, as well as the memory scores in both groups. **Conclusion** The therapeutic effects of LFES associated with donepezil in VaD patients were obvious, and cognition, ability in daily living activities and memory can be improved.

【Key words】 Vascular dementia; Low frequency electrical stimulation; Donepezil

随着全球人口老龄化趋势的日益明显,老年期痴呆患者数量亦随之增多,痴呆已成为全人类共同关注的公共卫生难题之一。血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是我国最为常见的痴呆病因之一,目前临床上仍缺乏有效的防治措施,对其进行积极的干预治疗是延缓痴呆进展的重要策略之一。近年来研究发现,低频电刺激双侧乳突区可能在调节脑血流方面具有重要作用,相关动物实验也证实低频电刺激对实验性脑梗死动物具有保护和治疗功效^[1],但目前关于低频电刺激对 VaD 的治疗研究仍主要停留在动物实验阶段,鲜见相关临床报道。因慢性脑灌注不足是 VaD 的主要病因之一,故本研究

采用低频电刺激联合乙酰胆碱酯酶抑制剂(盐酸多奈哌齐)对 VaD 患者进行干预,观察患者治疗前、后其认知功能及日常生活活动能力的改善情况,以期为临床治疗 VaD 患者提供新的思路。现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

共选取 2002 年 2 月至 2005 年 10 月间在我院神经内科住院的 VaD 患者 64 例,均符合以下标准:(1)患有缺血性脑血管病,符合 1995 年全国第四届脑血管病专题会议制定的相关诊断标准;(2)符合 NINDS AIREN 标准及美国精神病学会 DSM-IV 制定的 VaD 诊断标准;(3)采用简易精神状态量表(mini mental status examination, MMSE)对患者进行评分,文盲患者 MMSE

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科(郑凯、史庭慧),内科(刘晓晴),高干科(沈迎念)

通讯作者:郑凯,Email: diazna2002@sina.com

评分 < 17 分, 小学文化程度患者 < 20 分, 中学及以上文化程度患者 < 24 分; (4) 均经头颅 CT 或磁共振成像检查证实脑内存在梗死灶。排除标准: 患者意识障碍; 其它神经系统损害所致的痴呆 (如阿尔茨海默病); 全身性疾病所致的痴呆; 精神障碍 (如抑郁症); 严重心、肾功能不全; 处于消化性溃疡活动期; 活动性癫痫; 对胆碱类药物过敏等。

将上述 64 例 VaD 患者随机分为低频电刺激组 (治疗组) 和对照组。治疗组 33 例, 其中男 29 例, 女 4 例; 年龄 52 ~ 84 岁, 平均 (67.5 ± 11.3) 岁; 病程 4 个月 ~ 3 年; 经颅脑 MRI 证实, 基底节区梗死 16 例, 额叶梗死 2 例, 顶叶梗死 1 例, 颞叶梗死 1 例, 多发性梗死 13 例; 有原发性高血压 21 例, 冠心病 7 例, 糖尿病 6 例。对照组 31 例, 其中男 28 例, 女 3 例; 年龄 55 ~ 83 岁, 平均 (68.2 ± 10.5) 岁; 病程 3 个月 ~ 5 年; 基底节区梗死 13 例, 额叶梗死 1 例, 顶叶梗死 1 例, 颞叶梗死 2 例, 多发性梗死 14 例; 伴有原发性高血压 23 例, 冠心病 6 例, 糖尿病 4 例。2 组患者文化程度均在中学以上, 其一般情况与病情组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

二、干预方法

2 组患者均检查合作, 其视力及听力功能均满足测试要求, 治疗期间有专人陪护。2 组患者均给予药物治疗, 治疗药物为盐酸多奈哌齐 [安理申, 日本卫材株式会社提供, 国药准字 (J20030014)], 每次 5 mg, 每晚 1 次; 常规基础用药包括脑血管活化剂及脑细胞赋活剂 (银杏叶萃取物 EGB761 和阿米三嗪-萝巴辛)。治疗组患者除给予上述盐酸多奈哌齐外, 还同时采用 CVFT010M 型脑循环功能治疗仪对患者双侧乳突区进行电刺激, 将刺激电极安置于患者两侧乳突位置, 每次通电 30 min, 每天刺激 1 次, 每月连续刺激 10 d 为 1 个疗程, 共治疗 3 个疗程。治疗仪刺激参数设置为模式 3, 比率为 1:2, 刺激频率为 198 Hz, 刺激强度为 90% ~ 110% (以患者能耐受为度)。在研究进行过程中, 各组患者均禁止使用其它抗胆碱类、抗惊厥类、抗抑郁类及抗精神病类药物治疗。

三、疗效判定标准

2 组患者治疗前及治疗 12 周后各检查 1 次, 采用 MMSE 检测患者的认知功能 (包括定向力、注意力、记忆力、回忆力、语言功能); 采用临床痴呆量表 (clinical dementia rating, CDR) 评定患者的痴呆程度; 采用 Barthel 指数评分法检测患者的日常生活活动 (activity of daily living, ADL) 能力, 满分为 100 分, 60 分以上者为良, 60 ~ 41 分表示中度功能障碍, 40 ~ 20 分表示重度功能障碍, 20 分以下为完全残疾。

四、统计学分析

所得数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 使用 SPSS for Windows 10.0 版统计学软件, 组间及组内治疗前、后比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

治疗组患者干预前其 MMSE 评分为 (17.33 ± 2.77) 分, 对照组患者 MMSE 评分为 (17.13 ± 2.51) 分, 2 组患者 MMSE 评分间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经 12 周相应治疗后, 2 组患者 MMSE 评分均较治疗前显著提高 ($P < 0.01$), 并且其痴呆程度亦较治疗前显著减轻, CDR 评分值明显减少 ($P < 0.05$); 2 组患者治疗后的 Barthel 指数评分值较治疗前也有明显提高 ($P < 0.01$), 其中以治疗组患者的改善程度更为显著 ($P < 0.01$), 提示治疗组患者疗效明显优于对照组。具体数据详见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后 MMSE 总分、CDR 评分及 Barthel 评分结果比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	MMSE 总分	CDR 评分	Barthel 评分
治疗组	33			
治疗前		17.33 ± 2.77	1.79 ± 0.69	28.61 ± 5.81
治疗后		18.61 ± 2.42^{ab}	1.27 ± 0.67^{ab}	46.64 ± 6.10^{ab}
对照组	31			
治疗前		17.13 ± 2.51	1.71 ± 0.68	26.71 ± 4.80
治疗后		17.81 ± 2.44^a	1.34 ± 0.65^a	29.81 ± 7.33^a

注: 与组内治疗前比较, $^a P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $^b P < 0.05$

2 组患者分别经 12 周干预后, 治疗组患者定向力、注意力及记忆力评分均较治疗前显著增加 ($P < 0.05$), 对照组患者除单项记忆力评分显著增加 ($P < 0.05$) 外, 其余各项指标评分结果变化均不显著 ($P > 0.05$)。具体数据详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后 MMSE 各项认知功能指标检测结果比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	定向力	记忆力	注意力	回忆力	语言能力
治疗组	33					
治疗前		7.45 ± 1.23	1.21 ± 0.86	1.42 ± 0.71	1.24 ± 0.71	6.03 ± 2.01
治疗后		7.79 ± 1.36^a	1.85 ± 1.09^a	1.61 ± 0.57^a	1.30 ± 0.64	6.12 ± 1.95
对照组	31					
治疗前		6.71 ± 1.21	1.45 ± 0.72	1.42 ± 0.67	1.29 ± 0.64	6.39 ± 1.61
治疗后		6.81 ± 1.30	1.58 ± 0.71^a	1.58 ± 0.56	1.39 ± 0.67	6.58 ± 1.57

注: 与组内治疗前比较, $^a P < 0.05$

讨 论

随着全球脑血管疾病发病率的逐年增高, VaD 的发病率也日渐上升, 严重危害了人类的身体健康, 并且给患者、家庭及社会带来了巨大的精神和经济负担。VaD 是一种由于脑血管病变引起的以智力减退为主要症状的痴呆综合征。在欧洲和美国, VaD 是仅次于 Alzhei-

mer 病的第二大痴呆性疾病;在我国 VaD 患者占痴呆患者总数的 68.2%,位居首位。因此对 VaD 患者康复治疗的研究,无论对个人、家庭及社会都具有深远的意义。

有研究报道指出,中枢胆碱能神经系统(尤其是基底前脑及海马区胆碱能系统)与学习及记忆功能关系非常密切,如基底前脑部位的胆碱能神经元发出纤维投射至海马及大脑皮质的广泛区域。有研究发现,机体脑缺血后会出现相关区域乙酰胆碱能水平下降^[2],而脑局部乙酰胆碱水平下降则会引起记忆、学习等认知功能减退等痴呆表现,如在动物实验中发现,早期 VaD 大鼠脑组织中乙酰胆碱含量有所下降^[3,4],而 VaD 患者胆碱能系统亦存在一定程度的缺陷,因此推测胆碱酯酶抑制剂可能对机体认知功能的恢复具有一定治疗作用^[5],为乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗 VaD 提供了理论基础。近年来临床上多采用乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗 VaD 患者;而盐酸多奈哌齐是第二个经美国食品与药品管理局批准的一种可逆、相对特异性的乙酰胆碱酯酶抑制剂,它可以选择性地抑制中枢神经系统中乙酰胆碱的降解,提高神经细胞突触间隙乙酰胆碱的浓度。

本研究结果表明,经盐酸多奈哌齐治疗 12 周后,2 组 VaD 患者的 MMSE 评分均较治疗前明显提高,CDR 评分显著降低,充分说明了盐酸多奈哌齐能显著改善 VaD 患者的认知功能,可作为 VaD 患者的临床治疗用药。电刺激疗法作为一种重要的物理治疗手段,具有广泛的生物学效应。有研究发现,应用经皮电神经刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)作用于脑梗死患者时,发现患者大脑皮质内局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)明显增加^[6]。TENS 是一种神经肌肉电刺激技术,它通过低频脉冲电流刺激外周感受器向中枢神经系统传递信息。近期研究还显示, TENS 可改善 Alzheimer 病患者的认知功能^[7,8],那么低频电刺激乳突区对 VaD 患者是否具有相似的疗效值得进一步探讨。本研究结果表明,联合应用盐酸多奈哌齐及低频电刺激干预后,发现治疗组患者不仅 MMSE 总评分增加、CDR 评分降低,而且其定向力、记忆力及注意力各单项评分均有显著改善;随着治疗时间的延长,患者日常生活活动能力亦有明显提高,提示低频电刺激联合盐酸多奈哌齐治疗对 VaD 患者疗效肯定,低频电刺激可作为 VaD 患者的一项重要干预措施。

低频电刺激乳突区治疗 VaD 可能有以下原因:一方面,有研究发现低频电刺激双侧乳突区可能通过作用于小脑顶核发挥效应,临床上观察到的小脑病变患者除主要表现共济失调外,还可表现为智力低下、视空间功能障碍、学习及记忆功能减退等^[8]。Kim 等^[9]用功能磁共振对正常人进行认知活动测验时,发现受试者小脑齿状核处反应明显,其进行复杂认知活动时的反应较进

行简单认知活动时的反应强烈,这也从侧面证实小脑参与认知及语言学习过程。人类大脑与小脑不仅在解剖结构上相互关联,在神经功能方面也有紧密联系。采用 SPECT 检查 VaD 患者时,发现其小脑病变区在放射性示踪剂摄入量减少的同时,还可出现对侧基底节、额叶、顶叶皮质摄入量减少,说明小脑可能通过齿状核-多巴胺神经元-红核-黑质-纹状体-皮质这条经典的神经传导通路参与认知过程^[10]。这条从小脑顶核到大脑皮质的固有神经传导通路,可通过脑干网状结构及纹状体到达大脑血管舒张中枢,当小脑顶核受低频电刺激后,其脑血管扩张、局部脑血流量增加。已有研究证明,局部脑血流量可以直接反映脑细胞的能量代谢水平,脑的能量代谢又可反映其脑活动的功能状况;随着脑细胞功能活动的不断增强,脑局部血流量也不断增加,因此可以认为脑局部血流量的变化是反映脑细胞功能活动的重要客观证据之一。相关研究发现低频电刺激双侧乳突区后,可使大脑血流量即刻增加,其中以大脑皮质的增加幅度最为明显(可达 300%),提示低频电刺激可能主要通过增加大脑皮质的血供而促进脑细胞功能提高,从而改善 VaD 患者的认知功能。在另一方面,低频电刺激除可增加局部脑血流量外,还可能通过调节乙酰胆碱神经递质的释放和乙酰胆碱受体的表达而发挥作用^[11],如协同乙酰胆碱酯酶抑制剂可进一步增加神经细胞突触间隙乙酰胆碱的浓度而提高疗效。

除上述两方面作用机制外,我们推测低频电刺激改善 VaD 患者认知功能还可能与电刺激引发局部内源性神经保护剂释放、降低神经元兴奋性、影响细胞内钙超载及细胞凋亡等有关^[11],但其中具体的作用机制尚待继续深入研究。综上所述,本研究结果表明,早期联合盐酸多奈哌齐及低频电刺激综合治疗 VaD 患者,可降低患者致残率、减少并发症,同时还能进一步提高 VaD 患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 1994, 21:458-461.
- [2] Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging the rapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*, 2004, 35:1010-1017.
- [3] Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from preclinical and clinical studies. *Clin Exp Hypertens*, 2002, 24:697-713.
- [4] 谭兴林,董为伟,杨期东. 电刺激小脑顶核防治血管性痴呆的实验研究. *卒中与神经疾病*, 2004, 11:349-352.
- [5] 黄敬,梅元武,孙麓. 盐酸多奈哌齐对低灌注大鼠中枢胆碱能系统的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27:84-87.
- [6] Lee JD, Chon JS, Jeong HK, et al. The cerebrovascular response to traditional acupuncture after stroke. *Neuroradiology*, 2003, 45:780-784.
- [7] Cooper EB, Scherder EJ, Cooper JB. Electrical treatment of reduced

- consciousness; experience with coma and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15: 389-405.
- [8] van Dijk KR, Scheltens P, Lui MW, et al. Peripheral electrical stimulation in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19: 361-368.
- [9] Kim SG, Ugurbil K, Strick PL. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science*, 1994, 265: 949-951.
- [10] Clower DM, West RA, Lynch JC, et al. The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *J Neurosci*, 2001, 21: 6283-6291.
- [11] Braak H, Rub U, Del Tredici K. Involvement of precerebellar nuclei in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2003, 29: 60-76.

(修回日期: 2006-07-19)

(本文编辑: 易 浩)

全肘关节置换术后综合康复的临床疗效观察

孙鹏飞 贾玉华

【摘要】目的 探讨肘关节置换术后早期系统康复治疗对于肘关节功能恢复的影响。**方法** 入选 13 例于我院行肘关节置换的患者, 其中康复组 7 例患者于术后 1~3 周内进行系统康复治疗, 对照组 6 例患者未行系统的康复治疗, 2 组患者均于治疗前、后测定肘关节活动范围, 采用美国特种外科医院(HSS)评分法评定肘关节功能, 采用目测类比评分法进行疼痛评分。**结果** 康复组经过系统的康复治疗, HSS 肘关节功能评分、肘关节活动范围和疼痛缓解情况均优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肘关节置换术后早期系统康复治疗可最大限度地预防肌肉萎缩和关节粘连, 最大程度地恢复肢体功能, 应作为肘关节置换术后的常规康复手段。

【关键词】 术后康复; 肘关节置换; 功能障碍

全肘关节置换术可以用于类风湿性或者创伤性肘关节炎患者的肘关节功能重建, 这一新的手术方式虽然历时较短, 但是已经取得了较好的临床疗效。关于全肘关节置换术后的康复治疗一直未见报道。我科于 2001 年 3 月至 2005 年 12 月共行肘关节置换 13 例, 最初的 6 例没有进行系统的康复锻炼, 随着认识的提高和经验的总结, 对后来 7 例患者于术后 1~3 周内采取系统的康复治疗, 并进行对比分析, 现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

选择 2001 年 3 月至 2003 年 3 月于我院行肘关节置换术的患者 6 例, 术后未行系统康复治疗, 作为对照组; 2003 年 7 月至 2005 年 12 月于我院行肘关节置换术的患者 7 例, 于术后早期给予系统的康复治疗, 作为康复组。术前患者肘关节功能均大部分丧失, 肘关节强直于不同的屈曲位, 活动范围 $< 10^\circ$, 术前肘关节疼痛明显, 严重影响患者生活。2 组患者年龄、病因、病程等比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

二、治疗方法

(一) 手术治疗

臂丛麻醉或者气管插管全身麻醉患者, 取肘关节的后内侧切口(Bryan-Morrey 切口), 解剖并显露尺神经, 将其前置保护。将肱三头肌的尺骨止点剥离后向上显露, 在肱骨鹰嘴窝处开口进入髓腔, 插入髓内定位杆, 安放肱骨切骨模块。肱骨切骨使其成特定的 V 形骨槽, 以适应假体形状, 自尺骨鹰嘴窝处进入尺骨髓腔, 扩大髓腔, 植入并复位试模, 活动范围满意后取出试模, 以骨水泥填充尺骨和肱骨髓腔, 植入假体。在骨水泥凝固前, 将肱骨

和尺骨髓腔内的假体复位并用锁钉锁定。将肱三头肌牢固缝合, 固定于尺骨鹰嘴上, 重建伸肘功能, 将尺神经前置, 逐层缝合。

表 1 2 组患者临床资料比较

组别	例数	年龄(岁)	病因(例)		病程(月)
			类风湿性 关节炎	创伤性 关节炎	
康复组	7	42.5 ± 11.6	5	2	17.2 ± 5.6
对照组	6	40.5 ± 13.5	4	2	14.5 ± 6.1

(二) 康复治疗

1. 物理因子治疗: 包括短波疗法、石蜡疗法和超声波疗法。短波疗法输出功率为 200 W, 频率为 13.56 MHz, 波长为 22 m, 将 2 个 20 cm × 12 cm 的电容电极对置于患侧肘关节处, 电极与皮肤间隙 3~4 cm, 温热量, 每次治疗 30 min。然后采用石蜡疗法进行透热治疗, 盘蜡敷于患者肘关节处, 每次 30 min。超声波治疗频率为 1 MHz, 声头置于患者肘关节处, 采用移动法, 治疗强度为 0.75~1.50 W/cm², 每次治疗 20 min。上述治疗均为每日 1 次, 7 d 为 1 个疗程, 1 个疗程结束后休息 2 d, 然后继续下 1 个疗程的治疗。在上述治疗的间隙对患者肘关节进行冷敷, 减轻局部出血和肿胀, 可以采用冰块或冷敷带, 局部冷敷治疗持续到术后 1 周。

2. 手法治疗: 关节置换后的最初 1~2 周主要采用关节松动术, 由小幅度起逐渐增大肘关节活动度。治疗以被动活动为主, 根据关节的解剖结构及运动受限方向, 施以方向相反的手法, 如对构成肘关节的肱尺关节、肱桡关节及桡尺近端关节进行分离牵引、长轴牵引、后前向滑动以及侧方滑动等。同时嘱患者进行肘关节伸、屈、旋前、旋后训练, 如果上述方法引起患者明显疼痛, 则适当减轻患者的被动活动力度。上述康复锻炼每日 2~3 次, 每次 30 min。

3. 主动功能锻炼: 关节置换后 2~3 周开始鼓励患者使用

作者单位: 250012 济南, 山东大学齐鲁医院骨科

通讯作者: 贾玉华, Email: jiayuhua@medmail.com.cn