

# 卡巴拉汀治疗血管性认知障碍的研究现状

李晓莎 纪怡璠 李向雨 董艳红 靳玮 吕佩源

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)04-0496-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.04.033

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指由脑血管病危险因素(如高血压病、糖尿病和高脂血症等)、显性(如脑梗死和脑出血等)或非显性脑血管病(如白质疏松和慢性脑缺血)引起的从轻度认知损害到痴呆的一大类综合征<sup>[1]</sup>。该病包括了血管性的认知功能障碍从轻到重的完整的发病病程,依据严重程度可分为非痴呆性血管性认知障碍(vascular cognitive impairment not dementia, VCIND)和血管性痴呆(vascular dementia, VaD)<sup>[2]</sup>。根据国际阿尔茨海默病协会2018年公布的数据<sup>[3]</sup>,全球有5000万人罹患痴呆症,其中VCI占有痴呆类型的20%~30%,为仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的第二常见的痴呆类型,给家庭和社会造成较大的经济压力。然而VCI具有可防可治性,因此逐渐成为人们研究热点之一。

目前推荐用于治疗VaD的药物有胆碱酯酶抑制剂(主要有多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、石杉碱甲)、美金刚、银杏叶制剂、奥拉西坦等,但部分药物疗效尚存争议<sup>[1]</sup>。以往研究表明,与VCI相关的认知障碍是由于胆碱能神经传导受损,导致胆碱能缺乏所致,包括常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)患者胆碱能神经元缺陷、Binswanger脑病和多发脑梗死性痴呆患者脑脊液中乙酰胆碱下降等<sup>[4]</sup>。其分子生物学机制为胆碱能通路的缺血性损伤导致整体认知功能及执行功能下降,该机制为胆碱酯酶抑制剂成为治疗VCI的主要药物提供了理论基础。卡巴拉汀作为其中一种胆碱酯酶抑制剂,是乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的双重抑制剂,其代谢主要是被胆碱酯酶水解,因此多数细胞色素P450的同工酶对其代谢影响较小,可安全地与多种药物(尤其是心血管类和抗精神病类药物)合用,有胶囊和透皮贴剂两种类型,其中透皮贴剂可增加患者的依从性,并在不同程度上降低药物的不良反应。目前公认卡巴拉汀在治疗轻中度AD时在改善认知功能、总体印象和日常生活的疗效确切,同时多项研究显示卡巴拉汀对治疗中重度AD也有效果<sup>[4]</sup>。动物试验证据也支持胆碱能药物在治疗VCI中的应用<sup>[6]</sup>。除血管舒张功能外,卡巴拉汀治疗动物脑缺血后的良好效果也可能与改善缺血时代谢受损有关<sup>[7]</sup>。

目前,美国食品药品监督管理局已批准胆碱酯酶抑制剂

包括多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀用于治疗AD,而卡巴拉汀治疗VCI仍缺乏充分的循证医学证据。本研究通过在Pubmed, Cochrane library, Embase, 中国知网数据库、万方数据库检索“vascular cognitive impairment”, “vascular dementia”, “cognitive impairment of vascular origin”, “post-stroke cognitive impairment”, “vascular deficit”, “rivastigmine”等关键词,共检索出1652篇文献,经剔除重复文献、无关文献、个案报道等文献,剩余共9篇临床随机对照实验,现综述如下。

## 1 卡巴拉汀与空白对照

Narasimhalu<sup>[8]</sup>对50例VCIND患者进行为期24周的临床试验,观察卡巴拉汀组(25例)与安慰剂组(25例),以1.5 mg/d为起始剂量,逐渐增加至可耐受的剂量,最终以1.5、3、4.5 mg/d, 3种剂量水平实施试验;该研究主要结局指标是通过画钟试验(Ten-Point Clock Test, TPC)和颜色追踪测试(Color Trails Test 1 & 2, CTT)检验VCIND患者执行功能变化,次要结局指标为阿尔茨海默病评估量表-认知分量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale, ADAS-cog)评估总体认知功能,日常生活能力评定量表(Activities of Daily Living, ADL)评估日常生活能力,老年抑郁量表(Geriatric Depression Scale, GDS)评估情绪,神经精神量表(neuropsychiatric inventory, NPI)评估行为等;结果表明只有反映执行功能的言语流畅性试验动物范畴的测验在卡巴拉汀与对照组之间有显著差异,可能与其不受左/右手影响有关,也可能与基线时二者存在差异有关。该研究表明,在VCIND患者中使用卡巴拉汀不会增加发生不良事件的风险,并有可能改善执行功能。另一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照时长为24周的研究,对纳入的VaD患者采用的主要结局指标有血管性痴呆评估量表(Vascular Dementia Assessment Scale, VaDAS)和阿尔茨海默病合作研究-临床整体印象变化量表(Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change, ADCS-CGIC); VaDAS由ADAS-cog和5项额外测试组成,这5条对VCI患者更有特异性; ADCS-CGIC为病情变化的总体印象量表;次要标准为ADAS-cog, ADL, MMSE, GDS;将710例患者随机分为实验组(卡巴拉汀3~12 mg/d)和安慰剂组,24周研究结果显示卡巴拉汀组三项认知功能测试包括VaDAS, ADAS-cog, MMSE明显优于安慰剂组,且VaDAS与ADAS-cog无明显差异;主要不良反应为恶心和呕吐,卡巴拉汀组5.5%与安慰剂组0.9%的人因副作用及胃肠道疾

病中途退出;同时分析还表明内侧颞叶萎缩及 75 岁以上老年患者对卡巴拉汀反应性更好,可能与伴随阿尔茨海默症病理有关;提出未来对 VCI 研究都应包括神经病理学或生物标记物,以评估是否伴随的阿尔茨海默病病存在,从而更好帮助了解治疗效果<sup>[9]</sup>。皮质下血管性痴呆(subcortical vascular dementia, sVaD)主要特点是广泛的小血管病变,包括腔隙性脑梗死、脑白质病变等,尤其是连接皮质与皮质下白质通路的损害,前额叶下回路缺血尤其明显,从而引起执行功能障碍与行为异常<sup>[10]</sup>。Vincent<sup>[11]</sup>通过随访 40 例 sVaD 患者 26 周,研究对象被分为卡巴拉汀组(20 例)与空白对照组(20 例),研究指标包括 MMSE、额叶功能评定(frontal assessment battery, FAB)、NPI、工具性日常生活活动能力量表(instrumental activities of daily living, IADL)、临床痴呆量表(clinical dementia rating scale, CDR)评价总体认知功能,均未明显获益,主要不良反应类型(如恶心、呕吐、食欲不振、腿部抽筋)与使用乙酰胆碱酯酶抑制剂的情况类似。另外,陈霞等<sup>[12]</sup>对国内多地点多家医院行多中心、随机对照、开放性临床实验,实验组(48 例)给予卡巴拉汀与改善循环药物,对照组(37 例)仅给予改善循环药物;随访 12 周,采取 MMSE、VaDAS-cog、ADL、阿尔茨海默病评估量表-非认知分量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale Noncognitive Subscale, ADAS-noncog)、ADCS-CGIC 评估认知的各项指标;结果显示 MMSE、数字倒背、VaADS-cog 中记忆力、定向力、注意力、结构运算等能力改善,妄想减轻,余无明显差异。2007 年一项荟萃分析纳入了应用多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀等胆碱酯酶抑制剂和美金刚等药物于 VaD 患者的双盲、随机、安慰剂对照实验,结果显示这些药物均可改善 VaD 的认知功能,卡巴拉汀 ADAS-cog 得分改善 1.1 分,多奈哌齐 ADAS-cog 改善 2.17 分,其他药物改善效果居于两者中间。此外,仅多奈哌齐可提高阿尔茨海默病功能评定与改善量表评分,其他药物均对 VaD 患者的行为症状和日常功能的影响无统计学意义<sup>[13]</sup>。

## 2 卡巴拉汀与药物对照

Moretti 团队就卡巴拉汀对 VCI 的影响进行了多项研究,包括卡巴拉汀对 VCI 的亚组的影响<sup>[14]</sup>及卡巴拉汀分别与阿司匹林<sup>[15-16]</sup>、阿司匹林 + 尼莫地平<sup>[17]</sup>对比研究。对亚组研究实施方案为将 200 例患者按照 VCI 的两个亚型分为 sVaD 和多发脑梗死性痴呆(multi-infarct dementia, MID),在 sVaD 患者中以执行功能障碍为核心症状,同时伴有记忆、注意力障碍、人格改变等;MID 最常见变化为认知和行为改变(包括淡漠、抑郁、自主意识丧失);观察者在 2 个亚组中随机给予卡巴拉汀(3~6 mg/d)和尼莫地平(30~60 mg/d),并随访 14 个月;主要检测阿尔茨海默病行为病理评定量表(Behavioral Pathology in AD Rating Scale, BEHAVE-AD)、MMSE、CDR、TPC、言语流利性、GDS、赖登攻击量表(Ryden Aggression Scale, RAS)评价攻击性;疾病累计评分表(Cumulative Illness Rating Scale, GIRS)评定药物安全性与耐受性;结果显示 2 组中卡巴拉汀组的主要指标 BEHAVE-AD 均优于尼莫地平组,并有统计学差异;除妄想外,

MID 和 sVaD 两种形式的行为症状均有明显改善,尼莫地平组下降,且攻击性和抑郁较前明显减弱;在 VaD 中尤其是在 MID 中卡巴拉汀可以减少抗精神病药和苯二氮卓类药物使用;sVaD 患者 CDR、TPC 分数较前明显升高,提示执行功能及总体认知改善。与阿司匹林对比实验设计为将 208 例 sVaD 患者随机分为卡巴拉汀组(3~6 mg/d)和阿司匹林组(100 mg/d),以 CDR、MMSE、TPC、言语流畅性测验、GDS、CIRS、BEHAVEAD 为结局指标;随访 12 个月后卡巴拉汀组在执行功能和行为上较阿司匹林组明显改善,同时抑郁也有所好转,差异具有统计学意义,但是对幻觉的治疗效果不佳;各组患者虽在调整剂量过程中有恶心、呕吐、厌食等副作用,但无人因此退出试验。Moretti 等的另一项研究也与其结果基本一致。对 32 例服用卡巴拉汀(3~6 mg/d)、32 例服用阿司匹林(100 mg/d) + 尼莫地平(60 mg/d)也进行了为期 16 个月的开放式研究,研究指标包括 MMSE、连线试验 A(Trail Making A test, TMA)、数字广度测试顺背与倒背评估注意力,言语流利性、TPC、IADL、RAS、GDS、CIRS、BEHAVE-AD,结果显示 TMA、数字广度测试顺背与倒背、IADL、BEHAVE-AD、RAS、GDS 分数较基线提高,提示注意力、执行功能、精神行为症状好转,且抗精神病药和苯二氮卓类药物使用减少,副作用方面与其实施的其他研究相似。

## 3 小结与展望

卡巴拉汀可能在总体认知功能、执行功能、注意力、精神行为症状等方面对血管性认知障碍有一定的疗效,虽有恶心、呕吐等不良反应,但可耐受,且其透皮贴剂可提高患者的依从性。因此,VCI 患者使用卡巴拉汀可能获益,但目前的多数临床研究暂缺乏统一性,难以进行大数据分析合并。建议将来在卡巴拉汀治疗血管性认知障碍的临床研究设计方案进一步规范与统一,包括纳入与排除标准、治疗剂量与疗程、结局指标等方面,进一步开展大样本、多中心、随机双盲对照的临床研究。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(2): 142-147.
- [2] 张雪玲, 王黎明, 陈念东, 等. 血管性认知功能障碍与 C-反应蛋白、同型半胱氨酸、维生素 B12 及叶酸的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 71-74.
- [3] Alzheimer's disease international. world alzheimer report 2018; the state of art of dementia research; new frontiers[M]. London: alzheimer[Z], 2018; 34.
- [4] Liu Q, Zhu Z, Teipel SJ, et al. White matter damage in the cholinergic system contributes to cognitive impairment in subcortical vascular cognitive impairment, no dementia[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 47.
- [5] 中国痴呆与认知障碍写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 971-977.

- [6] Katyal A, Kumaran D, Udayabanu M. Behavioural dysfunction and delayed neuronal death associated with cholinergic hypofunction during global cerebral ischemia and the effect of rivastigmine, galantamine and choline[J]. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2012, 30(8): 670.
- [7] Farooq MU, Min JY, Goshgarian CA. Pharmacotherapy for vascular cognitive impairment[J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(9): 759-776.
- [8] Narasimhalu K, Effendy S, Sim CH, et al. A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(4): 217-224.
- [9] 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]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(9): 2561-2574.
- [10] Ye Q, Bai F. Contribution of diffusion, perfusion and functional MRI to the disconnection hypothesis in subcortical vascular cognitive impairment[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(3): 131-139.
- [11] Mok V, Wong A, Ho S, et al. Rivastigmine in Chinese patients with subcortical vascular dementia[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2007, 3(6): 943-948.
- [12] Chen X, Zhang Z, Qian C, et al. Clinical efficacy and safety of rivastigmine in treatment of vascular dementia: a multi-center, open-label, randomized, controlled trial[J]. 2005, 38(8): 483-487.
- [13] Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 782-792.
- [14] Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Different responses to rivastigmine in subcortical vascular dementia and multi-infarct dementia[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2008, 23(2): 167-176.
- [15] Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2003, 18(5): 265-272.
- [16] Moretti R, Torre P, Antonello R M, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study[J]. *J Neurol Sci*, 2002, 203-204: 141-146.
- [17] Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine superior to aspirin plus nimodipine in subcortical vascular dementia: an open, 16-month, comparative study[J]. *Int J Clin Pract*, 2004, 58(4): 346-353.

(2019-04-13 收稿)

## (上接第 492 页)

- [12] Maruishi M, Shima T, Okada Y, et al. Involvement of fluctuating high blood pressure in the enlargement of spontaneous intracerebral hematoma[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2001, 41(6): 300-304.
- [13] Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(5): 391-399.
- [14] Mirsen T. Acute treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2010, 12(6): 504-517.
- [15] Anderson C, Heeley E, Heritier S, et al. Statistical analysis plan for the second INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral hemorrhage Trial (INTERACT2): a large-scale investigation to solve longstanding controversy over the most appropriate management of elevated blood pressure in the[J]. *International Journal of Stroke*, 2013, 8(5): 327-328.
- [16] Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2015, 46(7): 2032-2060.
- [17] Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11): 1033-1043.
- [18] Chung PW, Kim JT, Sanossian N, et al. Association between hyperacute stage blood pressure variability and outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2018, 49(2): 348-354.
- [19] Rabinstein AA. Optimal blood pressure after intracerebral hemorrhage: still a moving target[J]. *Stroke*, 2018, 49(2): 275-276.
- [20] Hilkens NA, Algra A, Greving JP. Prediction models for intracranial hemorrhage or major bleeding in patients on antiplatelet therapy: A systematic review and external validation study[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 14(1): 167-174.
- [21] Collyer TC, Gray DJ, Sandhu R, et al. Assessment of platelet inhibition secondary to clopidogrel and aspirin therapy in pre-operative acute surgical patients measured by Thrombelastography(R) Platelet MappingTM[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 102(4): 492-498.
- [22] Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(138): 2605-2613.
- [23] Kottapally M, Kuramatsu JB, Kuramatsu JB, et al. anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* (10)[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(2): 211-212.
- [24] Vanderwerf J D, Kumar M A. Management of neurologic complications of coagulopathies[J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2017, 141: 743-764.
- [25] Al-Shahi Salman R, Law ZK, Bath PM, et al. Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 1994, 4(5951): 51-52.
- [26] Lim-Hing K, Rincon F. Secondary hematoma expansion and perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage: from bench work to practical aspects[J]. *Front Neurol*, 2017, 8(74): 1-12.
- [27] Cusack TJ, Carhuapoma JR, Ziai WC. Update on the treatment of spontaneous intraparenchymal hemorrhage: medical and interventional management[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2018, 20(1): 1-22.

(2019-01-04 收稿)