

## • 临床研究 •

## 艾地苯醌联合倍他司汀治疗脑梗死后认知功能障碍的临床研究

崔丽霞<sup>1</sup>, 郭丽云<sup>2</sup>, 刘红<sup>1\*</sup>

1. 长治医学院附属和平医院 神经内科, 山西 长治 046000

2. 长治医学院附属和平医院 康复科, 山西 长治 046000

**摘要:** **目的** 分析艾地苯醌联合倍他司汀治疗脑梗死后认知功能障碍的临床疗效。**方法** 选取2020年1月—2021年10月长治医学院附属和平医院98例脑梗死后认知功能障碍患者,采用区组随机分组法分为对照组(49例)和治疗组(49例)。对照组口服盐酸倍他司汀片,8 mg/次,3次/d。治疗组在对照组基础上口服艾地苯醌片,30 mg/次,3次/d。两组患者均治疗2个月。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者血液流变学指标血细胞比容(HCT)、纤维蛋白原(FIB)和血小板黏附率(PAR)水平,氧化应激指标超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平,神经功能指标视锥蛋白样蛋白-1(VILIP-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平。**结果** 治疗后,治疗组总有效率(95.92%)较对照组(79.59%)明显升高( $P < 0.05$ )。治疗1、2个月,两组HCT、FIB、PAR、MDA、VILIP-1水平明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),且治疗2个月时低于治疗1个月( $P < 0.05$ );治疗1、2个月,治疗组这些指标低于同期对照组( $P < 0.05$ );治疗1、2个月,两组简易智能精神状态量表(MMSE)评分、SOD、IGF-1及BDNF水平高于治疗前( $P < 0.05$ ),且治疗2个月高于治疗1个月( $P < 0.05$ );治疗1、2个月,治疗组这些指标高于同期对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 艾地苯醌联合倍他司汀用于脑梗死后认知功能障碍可提高疗效,加快恢复认知功能,促进神经功能、血液流变学改善,抑制氧化应激损伤,安全可靠。

**关键词:** 艾地苯醌片; 盐酸倍他司汀片; 脑梗死; 认知功能障碍; 简易智能精神状态量表; 氧化应激; 神经功能

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)01-0085-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.012

## Clinical study on idebenone combined with betahistine in treatment of cognitive dysfunction after cerebral infarction

CUI Li-xia<sup>1</sup>, GUO Li-yun<sup>2</sup>, LIU Hong<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China

2. Department of Rehabilitation, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the effect of idebenone combined with betahistine in treatment of cognitive dysfunction after cerebral infarction. **Methods** Patients (98 cases) with cognitive dysfunction after cerebral infarction in Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College from January 2020 to October 2021 were divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) group according to block randomization. Patients in the control group were administered with Betahistine Hydrochloride Tablets, 8 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were administered with Idebenone Tablets on the basis of the control group, 30 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the levels of blood rheological indicators HCT, FIB and PAR, the oxidative stress indexes SOD and MDA levels, the levels of neurological function indicators VILIP-1, IGF-1 and BDNF in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (95.92%) was significantly higher than 79.59% of the control group ( $P < 0.05$ ). After 1 and 2 months of treatment, the levels of HCT, FIB, PAR, MDA and VILIP-1 in two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), the levels of 2 months after treatment was lower than that at 1 month ( $P < 0.05$ ), and which in the treatment

收稿日期: 2022-07-15

基金项目: 山西省2020年研究生创新项目(2020SY447)

作者简介: 崔丽霞,女,副主任医师,硕士,研究方向为脑血管病与认知障碍。E-mail: 502218215@qq.com

\*通信作者: 刘红,女,主任医师,研究方向为脑血管病、帕金森与运动障碍性疾病。

group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment for 1 and 2 months, the MMSE scores, SOD, IGF-1 and BDNF in two groups were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and which after the two-month treatment was higher than that after the first month ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the treatment group was higher than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Idebenone combined with betastine in treatment of cognitive impairment after cerebral infarction can improve the therapeutic effect, accelerate the recovery of cognitive function, promote the improvement of neurological function and hemorheology, inhibit oxidative stress injury, and which is safe and reliable.

**Key words:** Idebenone Tablets; Betahistine Hydrochloride Tablets; cerebral infarction; cognitive dysfunction; hemorheology; oxidative stress; neurological function

脑梗死后认知功能障碍是慢性进行性疾病, 由于脑功能降低出现思维能力、记忆力、智力等认知损害, 可进展为血管性痴呆, 严重威胁患者健康<sup>[1]</sup>。认知活动贯穿脑梗死患者恢复期全过程, 认知功能障碍对脑梗死患者功能康复具有直接影响, 同时是导致脑梗死患者致残的重要因素<sup>[2]</sup>。因此, 及早干预脑梗死后认知功能障碍具有重要意义。倍他司汀是扩张脑血管药物, 可改善脑梗死导致的脑灌注不足, 通过缓解脑组织缺氧、缺血症状以降低脑组织损伤, 对认知功能恢复有积极作用<sup>[3]</sup>。艾地苯醌是辅酶 Q10 类似物, 具有改善脑能量代谢作用, 其对中枢神经退化性疾病的效果在多个研究中得到证实, 对改善认知功能有积极作用<sup>[4-6]</sup>。本研究旨在分析艾地苯醌联合倍他司汀治疗脑梗死后认知功能障碍的效果, 为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 10 月长治医学院附属和平医院收治的 98 例脑梗死后认知功能障碍患者, 其中男性 59 例, 女性 39 例; 年龄 57~75 岁, 平均年龄 ( $65.88 \pm 7.64$ ) 岁, 脑梗死分型: 前循环梗死 26 例, 后循环梗死 47 例, 腔隙性梗死 25 例; 体质量 50~72 kg, 平均体质量 ( $61.85 \pm 8.96$ ) kg; 脑梗死病程 5~12 个月, 平均病程 ( $8.63 \pm 2.51$ ) 个月; 合并症: 糖尿病 21 例, 高血压 36 例, 高血脂 41 例; 受教育年限 6~16 年, 平均年限 ( $10.33 \pm 3.09$ ) 年。

纳入标准: 符合认知功能障碍诊断标准<sup>[7]</sup>; 有明确脑梗死史, 且经颅脑 CT 或 MRI 检查发现明确梗死灶; 简易智能精神状态量表 (MMSE) 评分  $< 24$  分; 知情本研究、签订同意书。

排除标准: 帕金森病、额颞叶变性、自身免疫性脑炎、亨廷顿病等其他因素导致的认知功能障碍; 颅内压增高; 本研究药物过敏; 消化道溃疡史; 肝肾功能障碍; 近 1 个月服用对本研究有影响药物; 脑梗死急性期; 药物依赖史; 合并失明、失聪等感

觉障碍。

### 1.2 药物

盐酸倍他司汀片由上海上药中西制药有限公司, 规格 4 mg/片, 产品批号 2001051; 艾地苯醌片由齐鲁制药有限公司, 规格 30 mg/片, 产品批号 20200105。

### 1.3 分组及治疗方法

采用区组随机分组法分为对照组 (49 例) 和治疗组 (49 例)。其中对照组男性 31 例, 女性 18 例; 年龄 57~75 岁, 平均年龄 ( $65.88 \pm 7.64$ ) 岁, 脑梗死分型: 前循环梗死 12 例, 后循环梗死 25 例, 腔隙性梗死 12 例; 体质量 50~72 kg, 平均体质量 ( $62.44 \pm 9.06$ ) kg; 脑梗死病程 5~11 个月, 平均病程 ( $7.90 \pm 2.73$ ) 个月; 合并症: 糖尿病 10 例, 高血压 19 例, 高血脂 20 例; 受教育年限 7~16 年, 平均年限 ( $10.61 \pm 3.02$ ) 年。治疗组男性 28 例, 女性 21 例; 年龄 58~74 岁, 平均年龄 ( $66.29 \pm 7.25$ ) 岁, 脑梗死分型: 前循环梗死 14 例, 后循环梗死 22 例, 腔隙性梗死 13 例; 体质量 51~72 kg, 平均体质量 ( $60.57 \pm 8.42$ ) kg; 脑梗死病程 5~12 个月, 平均病程 ( $8.15 \pm 2.44$ ) 个月; 合并症: 糖尿病 11 例, 高血压 17 例, 高血脂 21 例; 受教育年限 7~15 年, 平均年限 ( $10.26 \pm 3.14$ ) 年。两组患者性别、年龄、脑梗死分型等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组均给予常规干预: 加强控制血压、血脂、血糖, 进行智力、记忆力、计算能力等认知功能康复训练, 预防并发症。对照组患者口服盐酸倍他司汀片, 8 mg/次, 3 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服艾地苯醌片, 30 mg/次, 3 次/d。两组患者均治疗 2 个月。

### 1.4 疗效评价标准

以治疗前后 MMSE 评分变化情况进行评估<sup>[8]</sup>。MMSE 评分包括定向力 (10 分)、记忆力 (3 分)、注意力和计算力 (5 分)、回忆能力 (3 分)、语言能

力(9分),总计30分,分值越高表明认知功能状态越好。显效:治疗后MMSE评分提高20%及以上;有效:提高12%~19%;无效:提高幅度不足12%,治疗1个月、2个月记录MMSE评分,并与治疗前比较。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

### 1.5 观察指标

抽取空腹静脉血4 mL,分为2份,每份2 mL,1份肝素抗凝,另1份离心处理(转速3 000 r/min,共10 min),取上层清液低温保存,检测时间均为治疗前及治疗1、2个月。血液流变学指标:以日立7600系列全自动生化分析仪检测肝素抗凝血,包括血细胞比容(HCT)、血小板黏附率(PAR)、纤维蛋白原(FIB)。氧化应激指标:以改良硫代巴比妥酸法检测血清丙二醛(MDA)水平,以黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平。神经功能:以酶联免疫法检测血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、脑源性神经营养因子(BDNF)、视锥蛋白样蛋白-1(VILIP-1)水平。

### 1.6 不良反应观察

统计两组治疗期间不良反应发生情况,包括胃肠道反应、皮疹、头晕、口干等。

### 1.7 统计学分析

通过SPSS 22.0处理数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 $t$ 检验,两组间比较以独立样本 $t$ 检验,不同组间、时间的计量资料的比较采用重复测量方差分析;计数资料以百分数表示, $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

治疗后,治疗组总有效率(95.92%)明显高于对照组79.59%( $P < 0.05$ ),见表1。治疗1、2个月,两组MMSE评分明显高于治疗前,且同组治疗2个月时高于治疗1个月( $P < 0.05$ );治疗1、2个月,治疗组高于同期对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.2 两组血液流变学指标比较

治疗1、2个月,两组HCT、FIB、PAR水平低于治疗前( $P < 0.05$ ),且治疗2个月时低于治疗1个月( $P < 0.05$ );治疗1、2个月,治疗组血液流变学指标明显低于同期对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

### 2.3 两组氧化应激指标比较

治疗1、2个月,两组SOD水平明显高于治疗前,而MDA水平低于治疗前( $P < 0.05$ ),且治疗2个月SOD和MDA水平明显好于治疗1个月( $P < 0.05$ );治疗1、2个月,治疗组SOD高于同期对照组、MDA低于同期对照组( $P < 0.05$ ),见表4。

### 2.4 两组神经功能指标比较

治疗1、2个月,两组VILIP-1水平低于治疗前,而IGF-1及BDNF水平高于治疗前( $P < 0.05$ );同组治疗2个月VILIP-1低于治疗1个月、IGF-1及BDNF高于治疗1个月( $P < 0.05$ );治疗1、2个月,治疗组VILIP-1低于同期对照组,IGF-1及BDNF高于同期对照组( $P < 0.05$ ),见表5。

### 2.5 两组不良反应比较

治疗期间,治疗组不良反应发生率(10.20%)与对照组(6.12%)比较差异无统计学意义,见表6。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 49  | 9    | 30   | 10   | 79.59  |
| 治疗 | 49  | 16   | 31   | 2    | 95.92* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组MMSE评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on MMSE scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | MMSE 评分          |                                |                                |
|----|-----|------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|    |     | 治疗前              | 治疗1个月                          | 治疗2个月                          |
| 对照 | 49  | 19.25 $\pm$ 2.88 | 21.23 $\pm$ 2.52*              | 23.15 $\pm$ 2.06*#             |
| 治疗 | 49  | 18.86 $\pm$ 3.04 | 22.86 $\pm$ 2.61* <sup>▲</sup> | 24.44 $\pm$ 2.21* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与同组治疗1个月比较: # $P < 0.05$ ; 与对照组同期治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs same group after treatment for 1 month; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment at the same period

表 3 两组血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on blood rheological indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间    | HCT/%         | FIB/(g·L <sup>-1</sup> ) | PAR/%         |
|----|-----|---------|---------------|--------------------------|---------------|
| 对照 | 49  | 治疗前     | 51.94±4.02    | 4.28±0.68                | 79.64±6.85    |
|    |     | 治疗 1 个月 | 48.57±3.72*   | 3.73±0.62*               | 70.21±6.27*   |
|    |     | 治疗 2 个月 | 45.66±3.29*#  | 2.96±0.49*#              | 62.92±5.74*#  |
| 治疗 | 49  | 治疗前     | 52.69±3.78    | 4.43±0.76                | 81.54±6.48    |
|    |     | 治疗 1 个月 | 46.84±3.41*▲  | 3.38±0.59*▲              | 66.75±6.33*▲  |
|    |     | 治疗 2 个月 | 43.68±3.15*#▲ | 2.58±0.45*#▲             | 57.32±5.28*#▲ |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与同组治疗 1 个月比较: # $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs same group after treatment for 1 month; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment at the same period

表 4 两组氧化应激指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on oxidative stress indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | SOD/(U·L <sup>-1</sup> ) |              |                 | MDA/(nmol·mL <sup>-1</sup> ) |             |              |
|----|-----|--------------------------|--------------|-----------------|------------------------------|-------------|--------------|
|    |     | 治疗前                      | 治疗 1 个月      | 治疗 2 个月         | 治疗前                          | 治疗 1 个月     | 治疗 2 个月      |
| 对照 | 49  | 78.62±6.75               | 91.05±7.69*  | 104.75±10.33*#  | 5.09±1.12                    | 3.97±0.85*  | 2.82±0.64*#  |
| 治疗 | 49  | 78.62±6.75               | 99.34±8.17*▲ | 117.53±10.64*#▲ | 5.28±1.02                    | 3.15±0.79*▲ | 2.13±0.58*#▲ |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与同组治疗 1 个月比较: # $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs same group after treatment for 1 month; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment at the same period

表 5 两组神经功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison on neurological function indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间    | IGF-1/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | BDNF/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | VILIP-1/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|---------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 对照 | 49  | 治疗前     | 91.79±7.91                   | 4.12±0.67                   | 702.48±51.27                   |
|    |     | 治疗 1 个月 | 98.48±9.03*                  | 4.76±0.58*                  | 602.04±48.12*                  |
|    |     | 治疗 2 个月 | 114.65±10.26*#               | 5.14±0.79*#                 | 510.75±46.84*#                 |
| 治疗 | 49  | 治疗前     | 90.54±8.36                   | 4.04±0.71                   | 711.65±54.39                   |
|    |     | 治疗 1 个月 | 108.69±8.59*▲                | 5.11±0.62*▲                 | 546.95±50.78*▲                 |
|    |     | 治疗 2 个月 | 121.42±10.73*#▲              | 5.76±0.82*#▲                | 481.63±43.08*#▲                |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与同组治疗 1 个月比较: # $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs same group after treatment for 1 month; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment at the same period

表 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 胃肠道反应/例 | 皮疹/例 | 头晕/例 | 口干/例 | 发生率/% |
|----|-----|---------|------|------|------|-------|
| 对照 | 49  | 1       | 0    | 1    | 1    | 6.12  |
| 治疗 | 49  | 2       | 2    | 0    | 1    | 10.20 |

### 3 讨论

脑梗死是一种严重的脑血管疾病, 可造成脑部慢性缺血, 促使丘脑、海马、基底节等部位出现血管源性损害, 通过释放氧自由基、一氧化氮诱发氧化损伤, 导致脑神经元及神经细胞凋亡, 表现为行为异常、定向功能障碍、记忆力减退等症状<sup>[9]</sup>。临床治疗脑梗死后神经功能障碍主要以给予神经元保护

剂、胆碱酯酶抑制剂、改善脑循环药物等缓解临床症状、促进认知功能恢复, 但目前临床尚缺乏特异性治疗方案。

倍他司汀是扩充脑血管药物, 可改善椎动脉血流速度, 具有改善脑部微循环作用, 对缓解脑缺血症状有积极效果。艾地苯醌是新型脑代谢剂, 具有较强抗氧化作用, 研究表明, 艾地苯醌具有神经保

护作用,可缓解神经组织损伤<sup>[10]</sup>。本研究采用艾地苯醌联合倍他司汀治疗脑梗死后认知功能障碍患者,结果显示治疗组总有效率明显较高,且治疗 1、2 个月 MMSE 评分上升幅度更大,说明艾地苯醌联合倍他司汀治疗脑梗死后认知功能障碍具有良好效果。同时本研究发现,治疗后治疗组 IGF-1 及 BDNF 水平持续升高、VILIP-1 水平持续降低,且较对照组变化幅度更大。IGF-1 可促进细胞分化、增殖,对脑组织生长有积极影响,可预防早期脑组织细胞凋亡,对提高认知功能有积极作用<sup>[11]</sup>。BDNF 可促进受损神经元再生,一般在海马区呈高水平表达,脑组织受损后其水平明显降低<sup>[12]</sup>。VILIP-1 参与神经元信号传导,有研究证实,VILIP-1 在痴呆病变过程中可通过驱动 tau 蛋白聚集产生细胞毒性作用,损害神经组织<sup>[13]</sup>。上述数据从微观层面证实艾地苯醌联合倍他司汀对改善患者认知功能障碍有积极作用。倍他司汀可通过扩张血管缓解脑组织缺氧、缺血症状,脑血流量增加可减轻脑白质病变,减少神经元凋亡,有助于改善神经功能<sup>[14]</sup>。艾地苯醌具有直接改善神经营养因子作用,进而刺激下游信号通道,促使受损海马神经元修复,且能通过激活线粒体功能改善脑功能代谢,提高脑组织葡萄糖利用率,促进生成腺嘌呤核苷三磷酸,以恢复记忆能力、学习能力,达到改善认知功能的目的<sup>[15-16]</sup>。因此,艾地苯醌联合倍他司汀治疗脑梗死后认知功能障碍效果优异。

研究证实,缺血性脑血管疾病是导致血管性认知功能障碍的重要因素,当血流量减少、血液黏度提高促使脑组织缺氧缺血,造成脑组织受损,在这一过程中氧化应激反应发挥重要作用<sup>[17-18]</sup>。氧化应激反应会造成体内抗氧化作用与氧化作用失衡,增加中性粒细胞炎症浸润,其中 SOD 属酶抗氧化系统,其水平降低表明机体抗氧化能力削弱;MDA 是脂质代谢产物,其水平升高表明机体过氧化速度加快、强度提高<sup>[19]</sup>。本研究发现,治疗组血液流变学指标及 SOD 水平持续降低、MDA 水平持续升高,表明艾地苯醌联合倍他司汀有助于改善血流流变学、缓解氧化应激反应。倍他司汀可通过改善脑灌注减少氧自由基产生,对缓解氧化应激损伤有积极作用。艾地苯醌可通过降低 p53 蛋白表达抑制细胞凋亡,对 2-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噻唑丙酸诱导的神经细胞损伤具有保护作用;同时可通过改善脑神经递质 5-羟色胺代谢增强抗氧化作用,清除氧自由基,缓解氧化应激损伤<sup>[20-21]</sup>。艾地苯醌联合倍他司

汀可进一步改善脑循环,缓解缺血、缺氧性损伤,通过拮抗氧自由基抑制氧化应激损伤,最终促进认知功能改善。另外,两组不良反应发生率比较无明显差异,提示在倍他司汀基础上联合艾地苯醌具有较高安全性。

综上所述,艾地苯醌具有缓解脑神经损伤、增强抗氧化作用,倍他司汀可改善脑循环,二者联合治疗脑梗死后认知功能障碍患者效果显著,可促进认知功能恢复,降低神经功能损伤,改善脑部血液流变学,缓解氧化应激损伤,安全可靠。本研究局限性在于未进行远期随访,其长期治疗效果仍需临床进一步证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Yoon J H, Ahn Y, Kim S H, et al. Neuroanatomical correlates of hypophonia in subcortical vascular cognitive impairment [J]. *Eur Neurol*, 2017, 78(1/2): 93-104.
- [2] Zuo L J, Li Z X, Zhu R Y, et al. The relationship between cerebral white matter integrity and cognitive function in mild stroke with basal Ganglia region infarcts [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8422.
- [3] 张晓阳. 倍他司汀联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中的疗效 [J]. *西藏医药*, 2021, 42(5): 82-83.
- [4] Kosa P, Wu T, Phillips J, et al. Idebenone does not inhibit disability progression in primary progressive MS [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 45: 102434.
- [5] 李超, 狄丽丽, 佟久芬, 等. 艾地苯醌联合奥拉西坦治疗老年阿尔茨海默病的疗效观察 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(12): 2481-2484.
- [6] Yan A J, Liu Z H, Song L, et al. Idebenone alleviates neuroinflammation and modulates microglial polarization in LPS-stimulated BV2 cells and MPTP-induced Parkinson's disease mice [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 529.
- [7] 王拥军. 中国血管性认知障碍诊疗指导规范 (2016 年) [J]. *全科医学临床与教育*, 2016, 14(5): 484-487.
- [8] 田荣, 贾秀丽. 简易智能精神状态检查量表检测对痴呆患者临床护理的指导作用 [J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(17): 159-160.
- [9] Lu Z H, Li J, Li X L, et al. Hypertension with hyperhomocysteinemia increases the risk of early cognitive impairment after first-ever ischemic stroke [J]. *Eur Neurol*, 2019, 82(4/5/6): 75-85.
- [10] Lei D W, Shao Z B, Zhou X R, et al. Synergistic neuroprotective effect of rasagiline and idebenone against retinal ischemia-reperfusion injury via the Lin28-let-7-Dicer pathway [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(15): 12137-12153.

- [11] Nylander E, Zelleröth S, Nyberg F, *et al.* The protective and restorative effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on methadone-induced toxicity *In vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3627.
- [12] Ko Y H, Kwon S H, Lee S Y, *et al.* Liquiritigenin ameliorates memory and cognitive impairment through cholinergic and BDNF pathways in the mouse hippocampus [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(10): 1209-1217.
- [13] Babić Leko M, Krbot Skorić M, Klepac N, *et al.* Event-related potentials improve the efficiency of cerebrospinal fluid biomarkers for differential diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(13): 1244-1260.
- [14] 王寅龙, 杨丽英, 边娜. 倍他司汀联合盐酸氟桂利嗪治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕症的临床疗效及 TCD 动态变化的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(1): 43-46.
- [15] 刘娜, 路学荣, 赵云东. 血清 BuChE、IFN- $\gamma$ 、Hcy 水平与血管性痴呆的关系及艾地苯醌干预作用 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(2): 150-154.
- [16] 张爱莲, 陈夏, 黄晨, 等. 艾地苯醌联合抗抑郁药对急性脑梗死后抑郁患者的情绪及脑功能的影响 [J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(5): 982-984.
- [17] Ershadi A S B, Amini-Khoei H, Hosseini M J, *et al.* SAHA improves depressive symptoms, cognitive impairment and oxidative stress: Rise of a new antidepressant class [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(5): 1252-1263.
- [18] Zarbato G F, de Souza Goldim M P, Giustina A D, *et al.* Dimethyl fumarate limits neuroinflammation and oxidative stress and improves cognitive impairment after polymicrobial Sepsis [J]. *Neurotox Res*, 2018, 34(3): 418-430.
- [19] Dai C F, Liu Y N, Dong Z F. Tanshinone I alleviates motor and cognitive impairments via suppressing oxidative stress in the neonatal rats after hypoxic- ischemic brain damage [J]. *Mol Brain*, 2017, 10(1): 52.
- [20] 高娟娟, 符纯美, 刘义成, 等. 艾地苯醌-PLGA 纳米粒的制备及其对过氧化氢诱导 RAW264.7 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 江苏医药, 2020, 46(5): 464-468.
- [21] 高玲, 唐红. 艾地苯醌抑制氧化应激所致皮层神经细胞凋亡的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 899-901.

[责任编辑 金玉洁]