

## 尼麦角林联合加兰他敏治疗老年卒中后认知障碍的疗效及其对血清SOD、MDA、NSE水平的影响

刘璐, 张潇潇, 赵静, 孟会红, 刘永刚\*  
保定市第一中心医院 临床心理科, 河北 保定 071000

**摘要:** **目的** 探讨尼麦角林联合加兰他敏治疗老年卒中后认知障碍(PSCI)的临床疗效及其对血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平的影响。**方法** 选取2016年6月—2019年12月保定市第一中心医院收治的130例老年PSCI患者作为研究对象,根据治疗方法将患者随机分成对照组( $n=65$ )和观察组( $n=65$ )。对照组口服氢溴酸加兰他敏片,起始剂量为4 mg/次,2次/d,于早、晚餐后服用;当受试者能良好耐受时,在连用4周后将剂量调整至8 mg/次,2次/d。观察组在对照组的基础上口服尼麦角林片,20 mg/次,3次/d,餐前温开水送服。连续治疗8周后评估两组疗效。比较两组治疗前后认知功能[蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和简易精神状态检查表(MMSE)评分]、日常生活能力[日常生活能力量表(ADL)评分]、脑血流动力学参数[双侧大脑中动脉(MCA)及大脑前、后动脉(ACA和PCA)的平均血流速度( $V_m$ )]及血清SOD、MDA和NSE水平的变化情况。**结果** 治疗后,观察组总有效率为92.3%,显著高于对照组的76.9% ( $P<0.05$ )。治疗后,两组MoCA、MMSE评分均显著增高,ADL评分则显著降低 ( $P<0.05$ );治疗后,观察组相关量表(MoCA、MMSE、ADL)评分的改善效果均显著优于对照组 ( $P<0.05$ )。治疗后,观察组治疗后颅内各动脉(MCA、ACA和PCA)的 $V_m$ 均显著增快 ( $P<0.05$ ),且显著快于对照组 ( $P<0.05$ )。治疗后,两组血清SOD水平均显著高于治疗前,血清MDA、NSE水平显著下降 ( $P<0.05$ );且治疗后,观察组血清SOD水平较对照组显著升高,而血清MDA、NSE水平均显著降低 ( $P<0.05$ )。**结论** 尼麦角林联合加兰他敏治疗老年PSCI的整体疗效确切,可明显改善老年患者的认知功能障碍,提高其日常生活能力,其作用机制可能是通过显著改善老年患者局部脑血流灌注、纠正机体氧化应激状态的方式来实现的。

**关键词:** 尼麦角林; 加兰他敏; 卒中后认知障碍; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; 神经元特异性烯醇化酶

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)05-1041-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.021

## Effect of nicergoline combined with galanthamine in treatment of senile cognitive impairment after stroke and its effect on serum SOD, MDA and NSE levels

LIU Lu, ZHANG Xiaoxiao, ZHAO Jing, MENG Huihong, LIU Yonggang  
Department of Clinical Psychology, Baoding NO.1 Center Hospital, Baoding 071000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of nicergoline combined with galanthamine in treatment of senile cognitive impairment after stroke (PSCI) and its effects on serum levels of SOD, MDA, and NSE. **Methods** A total of 130 elderly PSCI patients admitted to Baoding NO.1 Center Hospital from June 2016 to December 2019 were selected as the research subjects, and the patients were randomly divided into control group ( $n=65$ ) and observation group ( $n=65$ ) according to the treatment methods. Patients in the control group were *po* administered with Galanthamine Hydrobromide Tablets at breakfast and after dinner with the initial dose of 4 mg/time, twice daily. When well tolerated, the dose was adjusted to 8 mg/time, twice daily after four weeks. Patients in the observation group were *po* administered with Nicergoline Tablets with warm water before meal, 20 mg/time, three times daily. The efficacy of the two groups was evaluated after 8 weeks of continuous treatment. The cognitive function (MoCA score, MMSE

收稿日期: 2020-12-16

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(20191491)

第一作者: 刘璐(1989—),女,本科,研究方向为临床心理。

\*通信作者: 刘永刚 E-mail: lyg9335@163.com

score), daily life ability scale (ADL) score, cerebral hemodynamic parameters (the average blood flow velocity of MCA, ACA, and PCA), and the serum levels of SOD, MDA and NSE in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of observation group was 92.3%, which was significantly higher than 76.9% of control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, MOCA and MMSE scores in two groups were significantly increased, while ADL scores were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement effect of related scales (MOCA, MMSE, ADL) scores in observation group was significantly better than those in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the  $V_m$  of intracranial arteries (MCA, ACA and PCA) in the observation group increased significantly ( $P < 0.05$ ), and was significantly faster than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum SOD level was significantly higher than that before treatment, and the serum MDA and NSE levels were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum SOD level in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the serum MDA and NSE levels were significantly lower ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The overall efficacy of nicergoline combined with galanthamine in treatment of elderly patients with PSCI is definite, which can significantly improve the cognitive dysfunction of elderly patients, and improve their ability of daily living, the mechanism of which may be achieved by significantly improving the local cerebral blood perfusion of elderly patients and correcting the oxidative stress state of the body.

**Key words:** nicergoline; galanthamine; PSCI; SOD; MDA; NSE

目前卒中已成为中国成人首位致死/致残性疾病,其中认知功能障碍是其最常见的并发症,近年来在神经内科和康复科逐渐得到重视,患者主要表现为记忆力、注意力和执行力障碍及失认、失用、失语、视空间障碍等。据统计,卒中后3个月发生认知功能障碍的比例达24%~39%,卒中后认知障碍(PSCI)不仅增加患者病死率,亦严重影响病人的生活质量<sup>[1]</sup>。高龄既是卒中发生的危险因素,亦是导致PSCI发生的危险因素之一。既往研究表明老年(年龄 $\geq 65$ 岁)卒中患者发生PSCI的风险显著增加<sup>[2]</sup>。由于PSCI最终可能会逐渐发展为痴呆,因此早期诊治是该病临床防治的重点。加兰他敏为胆碱酯酶抑制剂,是临床治疗PSCI的常用药,可明显改善病人的认知功能及日常生活能力<sup>[3]</sup>。尼麦角林是一种被广泛用于治疗情感、行为及认知异常等疾患的半合成麦角碱衍生物,具有改善脑缺血状态、促进脑内乙酰胆碱(Ach)合成与释放、减轻神经细胞损伤等药理作用<sup>[4-5]</sup>。因此,本研究采取尼麦角林联合加兰他敏进行治疗PSCI,通过观察其临床疗效以及其对患者脑血流动力学和血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平的影响,探讨该用药方案治疗老年PSCI的作用及可能机制,以期为扩大其临床应用提供客观依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年6月—2019年12月保定市第一中心医院收治的130例老年PSCI患者作为研究对象,其中男75例,女55例;年龄60~85岁,平均年龄(70.9 $\pm$ 6.1)岁;受教育年限0~19年,平均年

限(10.5 $\pm$ 3.0)年;卒中类型:梗死88例,出血42例。

### 1.2 诊断、纳入和排除标准

**1.2.1 诊断标准** 脑卒中诊断标准参照《各类脑血管疾病诊断要点》<sup>[6]</sup>标准执行,病程处于恢复期(发病2周~6个月),病情稳定,出现认知障碍,简易精神状态检查表(MMSE)评分 $\leq 26$ 分。

**1.2.2 纳入标准** (1)符合PSCI诊断标准;(2)无失语症、无意识障碍;(3)年龄60~85岁,性别不限;(4)能够口服药物;(5)卒中前无认知功能障碍史;(6)患者及家属签订知情同意书;(7)神志清楚,能完成简单的指令动作。

**1.2.3 排除标准** (1)研究期间禁止使用其他认知增强剂及其他相关药物治疗;(2)有氢溴酸加兰他敏片和尼麦角林片禁忌症或慎用情况者;(3)伴有重要器官功能不全者;(4)合并癫痫或精神异常无法合作者。

### 1.3 治疗方法

所有患者均予以相同的早期康复训练,包括记忆力、注意力、计算力、视空间忽略、逻辑思维、定向力及执行功能训练。对照组患者口服氢溴酸加兰他敏片(浙江金华康恩贝生物制药有限公司,规格:5 mg/片,产品批号160304、170502、180805),起始剂量为4 mg/次,2次/d,于早、晚餐后服用;当受试者能良好耐受时,在连用4周后将剂量调整至8 mg/次,2次/d。观察组在对照组的基础上口服尼麦角林片(辉瑞制药有限公司,规格10 mg/片,产品批号160405、171203、190306)治疗,20 mg/次,3次/d,餐前温开水送服。连续治疗8周后评估两组疗效。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[7]</sup>

以治疗前后MMSE评分的改善率(以下记

为“N”)作为临床疗效的疗效指数。临床基本控制: $N \geq 85\%$ ;显著进步: $50\% \leq N < 85\%$ ;进步: $20\% \leq N < 50\%$ ;无变化: $N < 20\%$ ;恶化: $N > -20\%$ 。

$$N = (\text{治疗后积分} - \text{治疗前积分}) / \text{治疗前积分}$$

$$\text{总有效率} = (\text{临床基本控制} + \text{显著进步} + \text{进步}) / \text{总例数}$$

## 1.5 观察指标

**1.5.1 蒙特利尔认知评估量表(MoCA)<sup>[8]</sup>** 该评估工具由视空间及执行功能、注意力、计算力、语言流畅性、命名、记忆力等12项内容组成,总分范围为0~30分;以22分为分界值,当MoCA评分<22分时,得分越低则患者认知功能障碍越严重。

**1.5.2 MMSE评分<sup>[9]</sup>** 此测评工具共包括注意力、记忆力、复述、反应、三项理解指令、定向力等11项内容,总分范围为0~30分;以26分为分界值(按受教育程度调整),当MMSE评分 $\leq 26$ 分时,分值越低则患者认知功能障碍越严重。

**1.5.3 日常生活能力量表(ADL)<sup>[10]</sup>** 量表包括躯体生活自理量表(包含上厕所、穿衣、洗澡等6项)和工具性日常生活能力量表(共有购物、做家务、使用交通工具、自理经济等8项)2部分内容,每项计1~4分,ADL总分范围为14~56分,分数越高则病人日常生活能力越低。

**1.5.4 经颅多普勒超声(TCD)检查** 分别于治疗前后使用德国DWL公司产的Doppler-Box型经颅多普勒血流分析仪及其配套2.0 MHz脉冲探头对受检者行常规TCD检查,具体是经颞窗探测双侧大脑中动脉(MCA)及大脑前、后动脉(ACA和PCA),主要观察并记录其血流频谱形态和平均血流速度( $V_m$ )。

**1.5.5 实验室指标** 采受检者空腹肘静脉血5 mL,常规分离血清备用;选用日本HITACHI公司产的7600-110型生化分析仪,分别采用黄嘌呤氧化酶法和硫代巴比妥酸法测定血清氧化应激指标:超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平;运用美国BIO-RAD公司产的550型酶标仪,采用酶联免疫法分析血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,试剂盒均购自上海沪震实业有限公司,操作按说明书进行。

**1.5.6 安全性观察** 详细记录两组受试者药物相关的副作用发生情况,包括胃肠道反应、失眠、头晕头痛等。

## 1.6 统计学分析

运用统计软件SPSS 19.0处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内和组间对比分别行配对样本 $t$ 检验和独立样本 $t$ 检验,计数资料以百分比表示,行 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

根据治疗方法将患者随机分成对照组( $n=65$ )和观察组( $n=65$ )。其中对照组男36例,女29例;年龄60~83岁,平均年龄( $70.2 \pm 5.8$ )岁;受教育年限0~18年,平均年限( $10.1 \pm 2.8$ )年;卒中类型:梗死43例,出血22例。观察组男39例,女26例;年龄60~85岁,平均年龄( $71.5 \pm 6.3$ )岁;受教育年限0~19年,平均年限( $10.7 \pm 3.1$ )年;卒中类型:梗死45例,出血20例。两组基线资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

### 2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率为92.3%,显著高于对照组的76.9%( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.3 两组相关量表评分比较

治疗后,两组MoCA、MMSE评分均显著增高,ADL评分则显著降低( $P < 0.05$ );治疗后,观察组相关量表(MoCA、MMSE、ADL)评分的改善效果均显著优于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.4 两组脑血流动力学参数比较

治疗后,观察组颅内各动脉(MCA、ACA和PCA)的 $V_m$ 均显著增快( $P < 0.05$ ),且显著快于对照组( $P < 0.05$ );但对照组治疗前后改变均不明显,见表3。

### 2.5 两组血清SOD、MDA和NSE水平比较

治疗后,两组血清SOD水平均显著高于治疗前,血清MDA、NSE水平显著下降( $P < 0.05$ );且治疗后,观察组SOD水平较对照组显著升高,而血清MDA、NSE水平均显著降低( $P < 0.05$ ),见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 临床基本控制/例 | 显著进步/例 | 进步/例 | 无变化/例 | 恶化/例 | 总有效率/% |
|----|-----|----------|--------|------|-------|------|--------|
| 对照 | 65  | 7        | 21     | 22   | 15    | 0    | 76.9   |
| 观察 | 65  | 10       | 31     | 19   | 5     | 0    | 92.3*  |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组相关量表评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of scores of related scales between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | MoCA 评分      | MMSE 评分      | ADL 评分       |
|----|-----|------|--------------|--------------|--------------|
| 对照 | 65  | 治疗前  | 14.97±3.06   | 17.89±3.40   | 36.71±8.19   |
|    |     | 治疗后  | 19.53±3.82*  | 22.18±2.97*  | 28.85±6.48*  |
| 观察 | 65  | 治疗前  | 14.48±3.30   | 18.47±3.25   | 34.45±6.52   |
|    |     | 治疗后  | 22.75±4.09*# | 25.36±2.61*# | 22.53±5.16*# |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组颅内动脉  $V_m$  比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of  $V_m$  of intracranial arteries between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | $V_m / (\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$ |               |              |
|----|-----|------|---|---------------|--------------|
|    |     |      | MCA                                     | ACA           | PCA          |
| 对照 | 65  | 治疗前  | 57.95±9.36                              | 47.20±8.89    | 35.87±6.94   |
|    |     | 治疗后  | 58.66±9.83                              | 49.31±9.24    | 36.79±7.35   |
| 观察 | 65  | 治疗前  | 56.79±8.84                              | 48.33±9.57    | 36.62±7.18   |
|    |     | 治疗后  | 63.32±7.87*#                            | 54.76±10.13*# | 39.70±6.51*# |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组血清 SOD、MDA 和 NSE 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of serum SOD, MDA and NSE levels between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | SOD / ( $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | MDA / ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | NSE / ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |
|----|-----|------|---|---|---|
| 对照 | 65  | 治疗前  | 77.96±12.85                               | 6.49±1.53                                     | 36.73±10.08                                 |
|    |     | 治疗后  | 86.74±13.60*                              | 5.58±1.47*                                    | 30.52±8.49*                                 |
| 观察 | 65  | 治疗前  | 75.84±13.52                               | 6.87±1.66                                     | 34.95±9.63                                  |
|    |     | 治疗后  | 97.39±10.71*#                             | 4.98±1.35*#                                   | 23.67±7.14*#                                |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.6 两组不良反应比较

治疗期间,对照组出现胃肠道反应、失眠各1例;观察组出现胃肠道反应2例,头晕1例。所有患者均未见严重不良事件。

## 3 讨论

截至2017年底,我国 $\geq 60$ 岁人口已达2.4亿。据推算我国 $\geq 40$ 岁居民脑卒中现患人数达1242万,40~74岁居民首次脑卒中标化发病率正以平均每年8.3%的速度增长,而每年因卒中致死达196万<sup>[11]</sup>。卒中是导致老年人遗留身体残疾和死亡率增高的最常见病因,PSCI作为卒中后常见的并发症之一,严重影响着患者的社会功能和日常生活能力。随着年龄的增长,PSCI可能逐渐发展为痴呆。因此早期防治PSCI应成为广大临床医生的共识。胆碱酯酶抑制剂是各国指南一致推荐治疗阿尔茨

海默病(AD)的首选药物之一,而这类药物亦可作为PSCI治疗的一线用药,主要基于血管性痴呆(VaD)和AD在神经化学和神经病理机制上存在一定重叠性,尤其是胆碱能缺失方面。《卒中后认知障碍管理专家共识》推荐加兰他敏可用于PSCI的治疗,有助于患者认知功能和日常生活能力的改善<sup>[12]</sup>。加兰他敏是一种菲啶类生物碱,提取自石蒜科植物,该活性成分极易通过血-脑屏障,能特异性、可逆性和竞争性地抑制脑内胆碱酯酶活性,阻止中枢神经系统内ACh的降解,从而提高神经突触间隙内ACh的浓度,以纠正脑内因ACh含量不足所致的空间定位能力受损、学习记忆障碍等认知功能障碍。此外研究<sup>[13]</sup>发现加兰他敏还可通过上调抗凋亡基因B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)表达、激活烟碱样ACh受体等途径,产生神经保护作用。另外加兰他敏也具有抗

氧化应激、促进多巴胺释放等药理作用。

尼麦角林作为一种临床上广泛使用的麦角类衍生物,(1)可通过拮抗 $\alpha_1$ -肾上腺素受体,来扩张脑血管,增加局部脑血流量,从而改善大脑供血供氧;(2)能抑制神经元突触的胆碱酯酶活性,促进海马区ACh的合成与释放,显著升高大脑皮质和纹状体ACh的浓度,具有类胆碱能作用;(3)能加强脑细胞能量代谢,增加大脑对葡萄糖和氧气的摄取和利用;(4)此外本品还具有提高大脑行为机动脑区蛋白质的生物合成、增强中枢多巴胺能神经递质的传导、减少兴奋性氨基酸积聚等作用。另外Zang等<sup>[14]</sup>研究发现尼麦角林可通过抑制AD小鼠模型磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路的途径来恢复小鼠记忆能力、改善其认知功能及修复其神经缺损等。这些均提示尼麦角林对全面改善认知功能障碍具有积极促进作用。1项Meta分析显示,尼麦角林单用或联合胆碱酯酶抑制剂治疗认知障碍均有确切的临床疗效<sup>[15]</sup>。欧春影等<sup>[4]</sup>报道表明,急性脑梗死患者采取尼麦角林早期干预有助于降低PSCI的发生风险。本研究显示,观察组总有效率为92.3%,显著高于对照组的76.9%;同时治疗后,观察组相关量表评分均显著优于对照组同期,提示尼麦角林联合加兰他敏用药方案在改善认知功能和日常生活能力、减缓总体病情恶化方面占优势。

研究发现,PSCI患者存在明显的局部脑血流动力学异常及MCA、ACA、PCA供血不足的表现,颈内动脉系统供血不足可能参与了PSCI的发生发展<sup>[16]</sup>。Im等<sup>[17]</sup>研究表明尼麦角林可能通过增加早期AD患者额叶和顶叶的血流灌注的方式,起到延缓或防止病人认知功能进行性恶化的作用。另外有文献指出,氧化应激损伤在PSCI中起关键作用,是加速病情发展的重要因素。卒中患者体内氧自由基能改变神经元细胞膜表面 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶活性,激活N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR),使得神经元在其介导的神经毒性作用下遭受损伤,进而出现认知功能障碍。同时大量产生的氧自由基会过度消耗脑组织中抗氧化剂SOD,引起SOD活性下降,膜脂过氧化产物MDA则大量形成<sup>[18]</sup>。NSE是一种广泛存在于神经组织及神经内分泌组织中的特异酶,参与脑内糖酵解,其水平与PSCI的严重程度密切相关,可作为判断老年PSCI患者病情严重程度的特异性标志物之一<sup>[19]</sup>。本研究显示,治疗后,观察组颅内各动脉(MCA、ACA和PCA)的 $V_m$ 较本组治

疗前均显著增快,而对照组治疗前后变化并不明显。且治疗后,观察组血清SOD水平较对照组显著更高,血清MDA和NSE水平则显著更低。另外,从安全性方面分析,两组副反应均少而轻微。

综上所述,尼麦角林联合加兰他敏可能通过改善老年PSCI患者局部脑血流灌注、抑制氧化应激的方式,来提高认知功能,其控制和减轻认知功能缺损的疗效确切,且安全性较好。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Merriman N A, Sexton E, Donnelly N A, et al. Managing cognitive impairment following stroke: protocol for a systematic review of non-randomised controlled studies of psychological interventions [J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (1): e019001.
- [2] 张晓玲,刘佳.卒中后认知功能障碍研究进展[J].*浙江医学*,2018,40(21):2303-2306.  
Zhang X L, Liu J. Research progress of cognitive dysfunction after stroke [J]. *Zhejiang Med J*, 2018, 40 (21): 2303-2306.
- [3] 林鸿,高宏章,陈荣平,等.加兰他敏治疗轻度认知障碍的临床研究[J].*中国实用医药*,2015,10(14):1-2.  
Lin H, Gao H Z, Chen R P, et al. Clinical research of galanthamine in the treatment of mild cognitive impairment [J]. *China Pract Med*, 2015, 10(14): 1-2.
- [4] 欧春影,李传玲,安晓雷,等.尼麦角林早期干预PSCI高危人群的初步研究[J].*中国医学创新*,2019,16(17):32-35.  
Ou C Y, Li C L, An X L, et al. Preliminary study on early intervention of nicergoline in high risk population of PSCI [J]. *Med Innov China*, 2019, 16(17): 32-35.
- [5] 贾小寒.尼麦角林对血管性认知障碍患者认知功能及脂蛋白相关磷脂酶A2的影响[J].*陕西医学杂志*,2016,45(7):899-901.  
Jia X H. Effect of nimergholin on cognitive function and lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with vascular cognitive impairment [J]. *Shaanxi Med J*, 2016, 45(7): 899-901.
- [6] 全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].*中华神经科杂志*,1996,29(6):379.  
The 4th National Cerebrovascular Disease Academic Conference. Diagnostic points of various cerebrovascular diseases [J]. *Chin J Neurol*, 1996, 29(6): 379.
- [7] 田金洲,韩明向,涂晋文,等.血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J].*北京中医药大学学报*,2000,23(5):16-24.  
Tian J Z, Han M X, Tu J W, et al. TCM diagnosis, differentiation, and criteria of clinical effectiveness in

- treating vascular dementia [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2000, 23(5): 16-24.
- [8] Tan H H, Xu J, Teoh H L, et al. Decline in changing Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores is associated with post-stroke cognitive decline determined by a formal neuropsychological evaluation [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173291.
- [9] Razali R, Jean-Li L, Jaffar A, et al. Is the Bahasa Malaysia version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-BM) a better instrument than the Malay version of the Mini Mental State Examination (M-MMSE) in screening for mild cognitive impairment (MCI) in the elderly? [J]. *Compr Psychiatry*, 2014, 55: S70-S75.
- [10] 郭起浩, 洪震. 神经心理评估(第二版) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 352-362.
- Guo Q H, Hong Z. *Neuropsychological Assessment (2nd Edition)* [M]. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 2016: 352-362.
- [11] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战: «中国脑卒中防治报告 2018» 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 105-119.
- Wang L D, Liu J M, Yang Y, et al. The prevention and treatment of stroke still face huge challenges: Brief Report on Stroke Prevention and Treatment in China, 2018 [J]. *Chin Circ J*, 2019, 34(2): 105-119.
- [12] 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.
- Chinese Stroke Society, Expert Committee on Management of Post-Stroke Cognitive Disorders. Expert consensus on the management of cognitive impairment after stroke [J]. *Chin J Stroke*, 2017, 12(6): 519-531.
- [13] Castillo W O, Aristizabal-Pachon A F, de Lima Montaldi A P, et al. Galanthamine decreases genotoxicity and cell death induced by  $\beta$ -amyloid peptide in SH-SY5Y cell line [J]. *Neurotoxicology*, 2016(57): 291-297.
- [14] Zang G Y, Fang L Z, Chen L Y, et al. Ameliorative effect of nicergoline on cognitive function through the PI3K/AKT signaling pathway in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 7293-7300.
- [15] 郝敏锋, 任秀, 郭生龙, 等. 尼麦角林治疗认知障碍疗效的 Meta 分析 [J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(5): 479-484.
- Hao M F, Ren X, Guo S L, et al. A Meta analysis on nicergoline in the treatment of cognitive impairment [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2017, 48(5): 479-484.
- [16] 郗欧, 焦富英, 马进, 等. 头皮针联合康复训练对卒中后轻度认知障碍患者脑血流动力学及血管内皮功能的影响 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(2): 477-480.
- Xi O, Jiao F Y, Ma J, et al. Effects of scalp acupuncture combined with rehabilitation training on the changes of cerebral hemodynamics and vascular endothelial function in patients with post-stroke mild cognitive impairment [J]. *World Chin Med*, 2019, 14(2): 477-480.
- [17] Im J J, Jeong H S, Park J S, et al. Changes in regional cerebral perfusion after nicergoline treatment in early Alzheimer's disease: a pilot study [J]. *Dement Neurocogn Disord*, 2017, 16(4): 104-109.
- [18] 张小鹏. 缺血性脑卒中患者血清 HMGB1、sTLT-1 含量与氧化应激反应、内皮损伤程度的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(21): 3021-3024.
- Zhang X P. The correlation of serum HMGB1 and sTLT-1 contents with oxidative stress response and endothelial injury in patients with ischemic stroke [J]. *J Hainan Med Coll*, 2017, 23(21): 3021-3024.
- [19] 黄维, 霍秋玉, 阳世宇. 缺血性脑卒中患者血清 S100 $\beta$  及 NSE 水平与神经缺损程度、认知障碍的相关性分析 [J]. *浙江医学*, 2019, 41(18): 1967-1970.
- Huang W, Huo Q Y, Yang S Y. Correlation of serum S100 $\beta$  and NSE levels with degree of neurological deficit and cognitive impairment in patients with ischemic stroke [J]. *Zhejiang Med J*, 2019, 41(18): 1967-1970.

[责任编辑 高源]