

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.009

论著·临床

胞磷胆碱钠联合叶酸对缺血性脑卒中溶栓术后患者神经认知功能、免疫炎性指标的影响

华会, 李维强, 杨洋, 柏秋岑, 吴良良



基金项目: 吴阶平基金会临床科研专项资助基金(320.6750.2021-04-11)

作者单位: 239000 安徽省滁州市第一人民医院神经内科

通信作者: 华会, E-mail: weric77@163.com

【摘要】 **目的** 探究胞磷胆碱钠联合叶酸对缺血性脑卒中溶栓术后患者神经认知功能、卒中相关指标、炎性指标、日常生活能力的影响及临床安全性。**方法** 选取 2021 年 11 月—2023 年 1 月滁州市第一人民医院神经内科诊治缺血性脑卒中溶栓术后患者 84 例作为研究对象,随机数字表法分为常规康复组($n=42$)和联合康复组($n=42$),常规康复组给予常规溶栓术后抗凝及康复治疗,联合康复组在其基础上联合应用胞磷胆碱钠及叶酸治疗。比较 2 组患者治疗前及治疗 3 个月后神经认知功能[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、神经行为认知状态检测量表(NCSE)评分、简易智能状态量表(MMSE)评分]、卒中相关指标[D-二聚体(D-D)、同型半胱氨酸(Hcy)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)]、炎性指标[C 反应蛋白(CRP)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]及日常生活能力[Barthel 指数量表、改良 Rankin 量表(mRS)];比较 2 组患者治疗期间的不良事件发生率。**结果** 治疗 3 个月后,2 组患者 NCSE、MMSE 评分均高于治疗前,NIHSS 评分低于治疗前,且联合康复组患者升高/降低程度大于常规康复组($t/P=2.275/0.026, 4.371/ <0.001, 6.696/ <0.001$);Hcy、NSE 水平均显著低于治疗前,且联合康复组患者低于常规康复组($t/P=8.290/ <0.001, 3.236/0.002$),D-D 水平低于治疗前,但 2 组差异无统计学意义($P>0.05$);CRP、IL-6、TNF- α 水平均低于治疗前,且联合康复组患者低于常规康复组($t/P=3.250/0.002, 4.804/ <0.001, 6.273/ <0.001$);Barthel 指数显著高于治疗前,且联合康复组患者高于常规康复组($t/P=2.281/0.025$),mRS 评分低于治疗前,但 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$);联合康复组患者总不良事件发生率低于常规康复组患者,但 2 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 相比于常规康复治疗,联合应用胞磷胆碱钠及叶酸能够更显著地改善缺血性脑卒中溶栓术后患者神经认知功能,同时降低卒中相关指标及机体炎性反应,在保证临床安全性的同时提高患者日常生活能力。

【关键词】 缺血性脑卒中;胞磷胆碱钠;叶酸;神经认知功能;疗效**【中图分类号】** R743.3**【文献标识码】** A

Effects of citicoline sodium combined with folic acid on neurocognitive function and immune inflammation in patients with ischemic stroke after thrombolytic therapy Hua Hui, Li Weiqiang, Yang Yang, Bai Qiucen, Wu Gengen. Department of Neurology, Chuzhou First People's Hospital, Anhui Province, Chuzhou 239000, China

Funding program: Wu Jieping Foundation Clinical Research Special Support Fund (320.6750.2021-04-11)

Corresponding author: Hua Hui, E-mail: weric77@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of citicoline sodium combined with folic acid on neurocognitive function, stroke-related indicators, inflammation level, daily living ability and clinical safety of patients with ischemic stroke after thrombolysis. **Methods** Eighty-four patients with ischemic stroke after thrombolysis in Department of Neurology, the First People's Hospital of Chuzhou City from November 2021 to January 2023 were randomly divided into conventional rehabilitation group ($n=42$) and combined rehabilitation group ($n=42$): The conventional rehabilitation group was treated with routine thrombolytic therapy and rehabilitation therapy, and the combined rehabilitation group was treated with citicoline sodium and folic acid on the basis of conventional thrombolytic therapy. Neurocognitive function [NIHSS score, NCSE score, MMSE score], stroke-related indicators [D-dimer (D-D), homocysteine (Hcy), neuron-specific enolase (NSE)], inflammation level [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)] and activities of daily living [Barthel index scale, modified Rankin scale (mRS)] were compared between the two groups before and after 3 months of treatment. The incidence of adverse events during follow-up were compared between two groups. **Results** The NCSE and MMSE scores of

patients in the combined rehabilitation group were significantly higher than those in the control group, and NIHSS scores were significantly lower than those in the control group ($t/P=2.275/0.026, 4.371/<0.001, 6.696/<0.001$). The mean Hcy and NSE levels were significantly lower than those before treatment and in the conventional rehabilitation group ($t/P=8.290/<0.001, 3.236/0.002$), and the mean D-D level was lower than that before treatment, but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). CRP, IL-6 and TNF- α levels were significantly lower than those before treatment and in the conventional rehabilitation group ($t/P=3.250/0.002, 4.804/<0.001, 6.273/<0.001$). The average Barthel index was significantly higher than that before treatment and conventional rehabilitation group ($t/P=2.281/0.025$), and the average mRS score was lower than that before treatment, but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). There was no statistical difference between the incidence of adverse events in two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with conventional rehabilitation therapy, citicoline sodium combined with folic acid can significantly improve the neurocognitive function of patients with ischemic stroke after thrombolytic therapy, reduce stroke-related indicators and body inflammation level, and improve the daily living ability of patients while ensuring clinical safety. It has important clinical significance for the rehabilitation of stroke patients after thrombolytic therapy.

【Key words】 Ischemic stroke; Citicoline sodium; Folic acid; Neurocognitive function; Therapeutic effect

缺血性脑卒中是以脑组织缺血导致脑供血不足为特征的急性脑血管疾病, 不仅可能导致肢体功能残疾, 还可能造成持久性的认知功能障碍^[1]。尽管随着血管内取栓术、溶栓术等治疗手段的提高, 急性缺血性脑卒中患者的病死率有所降低, 但治疗后神经功能损伤及恢复仍是临床亟待解决的难题^[2]。胞磷胆碱是合成磷脂酰胆碱的关键酶, 外源性胞磷胆碱对大脑具有一定保护作用, 因此常用于神经认知功能损伤恢复^[3-4]。此外, 高水平同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 的个体往往表现出认知功能损害, 与脑血管病的风险也密切相关^[5]。而叶酸作为 Hcy 代谢的重要辅酶, 可能通过参与 Hcy 代谢、糖脂代谢等过程间接影响患者神经认知功能, 但关于胞磷胆碱联合叶酸的应用研究尚少^[6]。基于此, 现探究胞磷胆碱联合叶酸对缺血性脑卒中溶栓术后患者神经认知功能、卒中相关指标、炎症指标、日常生活能力的影响及临床安全性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 11 月—2023 年 1 月滁州市第一人民医院神经内科诊治缺血性脑卒中溶栓术后患者 84 例作为研究对象, 通过随机数字表法分为常规康复组 42 例和联合康复组 42 例。2 组患者性别比例、年龄、体质指数 (BMI)、起病时间、高血压患病率、2 型糖尿病患病率及高脂血症患病率等比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (202110-06), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《缺血性卒中基层诊疗指南 (2021 年)》中缺血性脑卒中的诊断标准^[7]; ②均具有溶栓治疗指征且自愿接受溶栓治

表 1 常规康复组与联合康复组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between conventional rehabilitation group and combined rehabilitation group patients

项目	常规康复组 (n=42)	联合康复组 (n=42)	t/χ^2 值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	25 (59.52)	24 (57.14)	0.049	0.825
女	17 (40.48)	18 (42.86)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.05 \pm 4.86	55.38 \pm 4.66	1.282	0.203
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.16 \pm 2.06	23.13 \pm 2.05	0.046	0.964
起病时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	2.63 \pm 0.67	2.69 \pm 0.77	0.380	0.705
高血压 [例 (%)]	27 (64.29)	25 (59.52)	0.202	0.653
2 型糖尿病 [例 (%)]	17 (40.48)	19 (45.24)	0.194	0.659
高脂血症 [例 (%)]	20 (47.62)	23 (54.76)	0.429	0.513

疗; ③均为首次发病, 且发病至入院溶栓治疗时间 <4.5 h、术后在 ICU 观察时间 >48 h; ④患者溶栓术后一般状况良好, 可接受主观指标评估。(2) 排除标准: ①近 3 个月内发生过严重颅脑外伤或接受颅脑手术治疗; ②患者合并严重肝功能障碍或凝血功能障碍; ③入院前或溶栓术后处于深度昏迷状态; ④合并乙肝、艾滋病等慢性感染性疾病; ⑤不符合溶栓术治疗指征或拒绝接受术后康复治疗者。(3) 剔除标准: ①溶栓术后再次发生缺血性脑卒中; ②因个人原因要求退出研究队列者; ③溶栓术后全因性死亡。

1.3 治疗方法 常规康复组患者在接受溶栓治疗术后给予阿托伐他汀钙调脂、阿司匹林抗血小板凝聚等常规治疗, 在此基础上给予依达拉奉注射液 (购自南京先声东元制药有限公司) 30 mg 用生理盐水稀释后在 30 min 内静脉滴注完毕, 每日 2 次, 连续治疗 14 d。联合康复组患者在此基础上给予胞磷胆碱钠片 (购自四川梓潼宫药业股份有限公司) 每次 0.2 g 口服, 每日 3 次; 叶酸片 (购自扬州制药有限公司) 每次 5 mg 口

服,每日 3 次,均于饭后服用。所有患者均连续治疗 3 个月后来医院随访并进行相应实验室检查与评估。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 神经认知功能评估:分别于治疗前及治疗 3 个月通过美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale,NIHSS)评分、神经行为认知状态检测量表(neurobehavioral cognitive state examination scale,NCSE)评分、简易智能状态量表(mini-mental state examination,MMSE)评分评价患者神经认知功能程度^[8-10]。NIHSS 评分范围 0~42 分,NIHSS 评分越高表明患者神经认知功能缺损越严重;NCSE 评分范围 0~84 分,NCSE 评分越高表明患者神经认知功能恢复越好;MMSE 评分范围 0~30 分,MMSE 评分越高表明患者神经认知功能越正常。NIHSS、NCSE、MMSE 评分表的信度分别为 0.873、0.890、0.911,效度分别为 0.901、0.899、0.908。

1.4.2 卒中相关指标检测:分别于治疗前及治疗 3 个月收集患者外周静脉血 5 ml,离心获得上层血清,以酶联免疫吸附法测定血清 D-二聚体(D-dimer,D-D)、同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase,NSE)的表达水平。检测试剂盒均购自上海信裕生物科技有限公司,货号:XY-D2D-Hu、XY-HCy-Hu、XY-NSE-Hu,所有检测均由同一名实验员严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4.3 炎症指标检测:分别于治疗前及治疗 3 个月以上述血清并通过酶联免疫吸附法测定 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、白介素 6(interleukin 6,IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)的表达水平。检测试剂盒均购自上海信裕生物科技有限公司,货号:XY-CRP-Hu、XY-IL6-Hu、XY-TNF α -Hu,所有检测均由同一名实验员严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4.4 日常生活能力评分:分别于治疗前及治疗 3 个月通过 Barthel 指数量表及改良 Rankin 量表(modified Rankin scale,mRS)评价患者日常生活能力^[11-12]。其中 Barthel 指数评分范围 0~100 分,分值越高表明患者日常生活能力越好;mRS 评分范围为 0~6 分,分值越高表明患者生活自理能力越差。Barthel 指数量表及 mRS 量表的信度分别为 0.877、0.898,效度分别为 0.903、0.890。

1.4.5 临床安全性:记录并比较 2 组患者治疗期间出现的药物相关不良反应,包括发热、呕吐、腹泻、肝功能异常、皮疹等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件处理及分析

数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后神经认知功能变化比较 治疗前 2 组患者平均 NIHSS、NCSE、MMSE 评分比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 3 个月后 2 组患者平均 NCSE、MMSE 评分均高于治疗前,且联合康复组高于常规康复组,NIHSS 评分低于治疗前,且联合康复组低于常规康复组(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 常规康复组与联合康复组患者治疗前后神经认知功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

Tab.2 Comparison of neurocognitive function scores before and after treatment between the conventional rehabilitation group and the combined rehabilitation group patients

组别	时间	NIHSS	NCSE	MMSE
常规康复组 (n=42)	治疗前	12.29 ± 3.57	51.40 ± 13.34	14.14 ± 3.40
	治疗 3 月	7.62 ± 1.85	61.29 ± 10.00	18.05 ± 4.20
联合康复组 (n=42)	治疗前	13.21 ± 3.74	52.86 ± 14.44	13.43 ± 4.35
	治疗 3 月	4.76 ± 2.06	66.81 ± 12.15	22.60 ± 5.27
<i>t/P</i> 常规康复组内值		7.781/ <0.001	3.645/ 0.001	4.671/ <0.001
<i>t/P</i> 联合康复组内值		13.349/ <0.001	5.474/ <0.001	9.631/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		6.696/ <0.001	2.275/ 0.026	4.371/ <0.001

2.2 2 组治疗前后卒中相关指标比较 治疗前 2 组患者平均 D-D、Hcy、NSE 水平比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 3 个月后 2 组患者平均 Hcy、NSE 水平均低于治疗前,且联合康复组低于常规康复组(*P* < 0.01),平均 D-D 水平低于治疗前,但 2 组间差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。

表 3 常规康复组与联合康复组患者治疗前后卒中相关指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of changes in stroke related indicators between the conventional rehabilitation group and the combined rehabilitation group before and after treatment

组别	时间	D-D(mg/L)	Hcy(μ mol/L)	NSE(U/ml)
常规康复组 (n=42)	治疗前	1.25 ± 0.21	19.36 ± 5.31	33.00 ± 5.28
	治疗 3 月	1.12 ± 0.21	17.39 ± 4.35	22.15 ± 6.25
联合康复组 (n=42)	治疗前	1.22 ± 0.22	19.72 ± 5.65	33.96 ± 5.52
	治疗 3 月	1.08 ± 0.18	13.18 ± 4.50	18.00 ± 5.49
<i>t/P</i> 常规康复组内值		2.747/0.009	3.563/ 0.001	8.177/ <0.001
<i>t/P</i> 联合康复组内值		3.535/0.001	6.151/ <0.001	15.146/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		0.811/0.420	8.290/ <0.001	3.236/ 0.002

2.3 2 组治疗前后炎症指标比较 治疗前 2 组患者

平均 CRP、IL-6、TNF- α 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月后 2 组患者平均 CRP、IL-6、TNF- α 水平均低于治疗前,且联合康复组低于常规康复组 ($P < 0.01$),见表 4。

表 4 常规康复组与联合康复组患者治疗前后炎症指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of changes in inflammatory indicators before and after treatment between patients in the conventional rehabilitation group and the combined rehabilitation group

组别	时间	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (μ g/L)
常规康复组 (n=42)	治疗前	5.98 \pm 1.54	56.65 \pm 14.39	0.95 \pm 0.24
	治疗 3 月	4.18 \pm 1.88	31.44 \pm 10.75	0.58 \pm 0.18
联合康复组 (n=42)	治疗前	5.54 \pm 1.24	60.48 \pm 17.52	0.95 \pm 0.22
	治疗 3 月	2.96 \pm 1.54	21.49 \pm 8.04	0.37 \pm 0.11
t/P 常规康复组内值		4.735/ <0.001	8.941/ <0.001	8.779/ <0.001
t/P 联合康复组内值		8.837/ <0.001	13.081/ <0.001	14.399/ <0.001
t/P 治疗后组间值		3.250/ 0.002	4.804/ <0.001	6.273/ <0.001

2.4 2 组治疗前后日常生活能力评分比较 治疗前 2 组患者平均 Barthel 指数、mRS 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月后 2 组患者平均 Barthel 指数高于治疗前,且联合康复组高于常规康复组 ($P < 0.05$),平均 mRS 评分低于治疗前,但在 2 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 5。

表 5 常规康复组与联合康复组患者治疗前后日常生活能力变化比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

Tab. 5 Comparison of changes in daily living ability between patients in the conventional rehabilitation group and the combined rehabilitation group before and after treatment

组别	时间	Barthel 指数	mRS 评分
常规康复组 (n=42)	治疗前	62.95 \pm 15.04	3.43 \pm 0.50
	治疗 3 月	71.93 \pm 11.07	1.93 \pm 0.26
联合康复组 (n=42)	治疗前	61.45 \pm 13.00	3.55 \pm 0.63
	治疗 3 月	77.48 \pm 11.22	1.79 \pm 0.42
t/P 常规康复组内值		2.985/ 0.005	16.346/ <0.001
t/P 联合康复组内值		5.665/ <0.001	17.418/ <0.001
t/P 治疗后组间值		2.281/ 0.025	1.888/ 0.063

2.5 2 组临床安全性比较 联合康复组患者总不良

反应发生率为 11.90%, 低于常规康复组患者的 16.67%, 但 2 组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.389, P = 0.533$), 见表 6。

3 讨论

缺血性脑卒中患者即使在接受溶栓术治疗后, 仍有发生认知功能障碍的风险。不同程度的认知功能障碍会直接导致患者生活自理能力、社会功能降低, 给患者生理、心理及家庭均带来严重的负担, 部分患者若不及时进行干预甚至可能发展为血管性痴呆, 严重影响患者预后^[13-14]。针对已发生认知功能损伤或存在较高风险的溶栓术后缺血性脑卒中患者实施早期干预, 是减少血管性痴呆发生的重要方法。

胞磷胆碱为重要的内生化合物, 也是细胞膜磷脂合成中神经递质乙酰胆碱的重要来源之一^[15]。既往研究发现, 外源性胞磷胆碱可增加患者磷脂合成速度, 进而促进损伤的神经元细胞膜修复, 对于改善神经认知功能具有一定应用价值^[16]。叶酸是 Hcy 代谢过程中重要的辅酶, 可通过调节 Hcy 的表达水平间接调控 Hcy 引起的血管内皮损伤及氧化应激反应, 由于缺血性脑卒中患者脑血管内皮功能异常也会增加认知功能障碍的发生率, 因此叶酸可能通过维持血管内皮稳态促进血管性认知功能损伤患者的恢复^[17]。本研究发现治疗 3 个月后联合康复组患者平均 NCSE、MMSE 评分及 Barthel 指数均显著高于治疗前, 且高于常规康复组, NIHSS 评分显著低于治疗前, 且低于常规康复组; 平均 Hcy、NSE、CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著低于治疗前, 且低于常规康复组; 而联合康复组患者总不良事件发生率也低于常规康复组患者, 提示该联合治疗方案的临床安全性较好。分析原因, 胞磷胆碱作为细胞膜结构性磷脂生物合成过程中的关键物质, 具有较高的细胞膜修复作用。既往研究发现, 给予脑卒中患者外源性胞磷胆碱, 可通过促进受损神经元或内皮细胞膜修复及线粒体膜功能, 通过重建细胞膜完整性及细胞正常能量代谢促进细胞功能恢复及患者症状缓解, 这与本研究结论具有一致性^[18]。此外, 由于胞磷胆碱能透过血脑屏障, 直接稳定神经元细胞膜并抑制自由脂肪酸, 因此也能间接抑制细胞损伤导致的局部氧化应激反应及炎症反应, 促进患者神经功能恢复。

表 6 常规康复组与联合康复组患者临床安全性比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of clinical safety between conventional rehabilitation group and combined rehabilitation group patients

组别	例数	发热	呕吐	腹泻	肝功能异常	皮疹	总发生率 (%)
常规康复组	42	1(2.38)	2(4.76)	1(2.38)	2(4.76)	1(2.38)	16.67
联合康复组	42	1(2.38)	1(2.38)	2(4.76)	1(2.38)	0	11.90

除了应用主观评价指标评估缺血性脑卒中患者的神经认知功能损伤程度外,血清学指标也是客观反映疾病严重程度、提示疾病恢复情况的重要依据。以往研究表明,Hcy 水平升高容易引起血管内皮细胞凋亡,同时激活局部或全身氧化应激反应并刺激过氧化物、超氧化物大量释放,在脑卒中患者中加重疾病严重程度及对血管内皮损伤程度^[19-21]。NSE 为神经元和神经内分泌细胞中的可溶性蛋白质,在神经细胞大量坏死时被释放入血,因此常作为直接反映人体神经元损伤程度的血清学指标,以往研究也发现 NSE 表达水平与发生神经认知功能损伤的患者中炎性因子水平呈正相关^[22]。TNF- α 、IL-6 等作为经典的炎性细胞因子,在缺血性脑卒中发生、发展过程中其表达水平均会发生变化,是免疫—炎性反应参与调控疾病的重要指示物,也与脑卒中患者神经认知功能损伤的严重程度具有一定相关性^[23]。本研究发现治疗 3 个月后联合康复组患者平均 Hcy、NSE、CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著低于治疗前,且低于常规康复组。当人体缺乏叶酸时,甲硫氨酸合成酶活性会降低并上调 Hcy 的表达及释放,而外源性摄入叶酸可有效抑制该途径,使 Hcy 恢复至正常水平。持续服用叶酸可能通过抑制 Hcy 合成,降低其介导的细胞神经兴奋性损伤敏感性,同时减少超氧化物等物质的合成及释放,进而减轻脑组织受到的氧化应激损伤^[24]。此外,Hcy 还可能介导血管结构发生变化,进而引起脂代谢紊乱及 IL-6、CRP 等炎性因子水平增高,而服用叶酸使缺血性脑卒中患者 Hcy 水平降低也会间接抑制局部炎症反应,最终通过多种方式减轻患者神经认知功能损伤。

本研究的局限性在于缺少对胞磷胆碱钠及叶酸协同作用下改善缺血性脑卒中患者认知功能的机制研究,需要在后期构建疾病的动物模型进行更深入的研究及论证。尽管如此,本研究仍认为相比于常规康复治疗,联合应用胞磷胆碱钠及叶酸能够更显著地改善缺血性脑卒中溶栓术后患者神经认知功能,同时降低卒中相关指标及机体炎症反应,在保证临床安全性的同时提高患者日常生活能力,对于卒中患者溶栓后康复具有重要临床意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

华会:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李维强、栢秋岑、吴良良:实施研究过程,分析试验数据,资料搜集整理;杨洋:进行统计学分析

参考文献

[1] 杨帆,李兴义,满劲进,等.卒中后认知障碍早期预测因素的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2022,17(4):218-221. DOI:10.

16780/j.cnki.sjssgncj.20210858.

[2] 许明军,穆敬平,邱良玉,等.脑卒中后认知障碍的国内外研究进展[J].按摩与康复医学,2021,12(24):73-78. DOI:10.19787/j.issn.1008-1879.2021.24.023.

[3] 孟妍妍,卜淑芳,刘喜灿.胞磷胆碱胶囊治疗血管性认知障碍患者的疗效及对认知功能的影响[J].深圳中西医结合杂志,2023,33(12):119-121. DOI:10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.12.037.

[4] Nakazaki E, Yabuki Y, Izumi H, et al. Combined citicoline and docosahexaenoic acid treatment improves cognitive dysfunction following transient brain ischemia[J]. J Pharmacol Sci, 2019, 139(4):319-324. DOI:10.1016/j.jpsh.2019.02.003.

[5] 路粉蕾,王惠娟,王梁,等.PD 与维生素 B₁₂、叶酸、Hcy 水平研究进展[J].脑与神经疾病杂志,2022,30(9):585-588.

[6] 郭凤.脑心血管病患者轻度认知损害与高同型半胱氨酸的相关性研究进展[J].基层医学论坛,2021,25(7):990-992. DOI:10.19435/j.1672-1721.2021.07.050.

[7] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(9):927-946. DOI:10.3760/cma.j.cn114798-20210804-00590.

[8] Roushdy T, Abdel Nasser A, Nasef A, et al. A clinical comparative analysis between expanded NIHSS and original NIHSS in posterior circulation ischemic stroke[J]. J Clin Neurosci, 2023, 114:77-80. DOI:10.1016/j.jocn.2023.06.006.

[9] Othman AS, Meletti S, Giovannini G. The EEG diagnosis of NCSE: Concordance between clinical practice and Salzburg Criteria for NCSE[J]. Seizure, 2020, 79:1-7. DOI:10.1016/j.seizure.2020.04.010.

[10] Yuan XF, Zhang Y, Zhang Y, et al. Reliability and validity of the Brief Assessment of Impaired Cognition (Chinese version) for stroke patients[J]. Appl Neuropsychol Adult, 2023, 30(1):27-33. DOI:10.1080/23279095.2021.1908287.

[11] Yang CM, Wang YC, Lee CH, et al. A comparison of test-retest reliability and random measurement error of the Barthel Index and modified Barthel Index in patients with chronic stroke[J]. Disabil Rehabil, 2022, 44(10):2099-2103. DOI:10.1080/09638288.2020.1814429.

[12] Liu F, Tsang RC, Zhou J, et al. Relationship of Barthel index and its short form with the modified rankin scale in acute stroke patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(9):105033. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105033.

[13] 师千与,程成全,陈春花.缺血性脑卒中与血管性痴呆在发病机制上的联系[J].解剖学报,2021,52(5):834-838. DOI:10.16098/j.issn.0529-1356.2021.05.025.

[14] 肖伟,余巨明.缺血性卒中后认知障碍相关可控因素的研究进展[J].医学信息,2020,33(21):35-38. DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.21.011.

[15] 胡耀凯,张凯.胞磷胆碱辅助治疗帕金森病患者的效果及其对神经功能的影响[J].临床研究,2022,30(2):83-86. DOI:10.12385/j.issn.2096-1278(2022)02-0083-04.

(下转 696 页)

- 2021.02.012.
- [7] 沈杰,钟明,罗永杰.急性缺血性脑卒中患者血清基质金属蛋白酶-9、血管生成素 1 与神经功能缺损及近期预后的关系研究[J].实用医院临床杂志,2021,18(6):95-99. DOI:10.3969/j.issn.1672-6170.2021.06.027.
- [8] 刘神幼,周天玖,曾莹.依那普利叶酸片治疗 H 型高血压患者的疗效及对血清同型半胱氨酸的影响[J].北京医学,2021,43(5):466-468. DOI:10.15932/j.0253-9713.2021.05.023.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [10] 韩冰,王鑫,徐亚南,等.不同 TOAST 分型老年急性脑梗死患者血脂谱的变化[J].中国老年学杂志,2018,38(10):2340-2342. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.10.015.
- [11] 赵晓晶,李群喜,刘英,等.美国国立卫生院脑卒中量表评分与脑出血患者预后的相关性探讨[J].中国临床医生杂志,2019,47(6):712-714. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2019.06.028.
- [12] 王赛华,施加加,孙莹,等.简体版改良 Barthel 指数在脑卒中恢复期中的信度与效度研究[J].中国康复,2020,35(4):179-182. DOI:10.3870/zgkf.2020.04.003.
- [13] Václavík D, Volný O, Cimřová P, et al. The importance of CT perfusion for diagnosis and treatment of ischemic stroke in anterior circulation[J]. J Integr Neurosci, 2022, 21(3):92. DOI:10.31083/j.jin2103092.
- [14] 刘秀梅,华之卉,魏炳飞,等.临床药师主导的药学强化干预对高血压患者缺血性脑卒中风险的影响[J].中国药房,2023,34(2):228-232. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2023.02.19.
- [15] Gasecki D, Kwarciany M, Kowalczyk K, et al. Blood pressure management in acute ischemic stroke[J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 23(1):3. DOI:10.1007/s11906-020-01120-7.
- [16] 乔娜,耿德勤.早期降压治疗对不同 TOAST 分型 AIS 合并血压升高患者疗效及预后的影响[J].中南医学科学杂志,2022,50(5):687-690. DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.05.015.
- [17] 聂慧,禹玲.老年急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者 NIHSS 评分与不良预后的相关性研究[J].老年医学与保健,2021,27(5):955-958. DOI:10.3969/j.issn.1008-8296.2021.05.015.
- [18] 卢蕾,张宏博,田亚楠,等.LAA 与 CES 发展为进展性脑卒中的相关危险因素及其对病情转归的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(18):4400-4405. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.18.003.
- [19] 严克琼,吴绮思,杨军.血压变异性可能是缺血性脑卒中发生及预后的新预测因子[J].中国医学科学杂志:英文版,2023,38(3):242-249,中插 8. DOI:10.24920/004219.
- [20] 郝吉轮,付怀栋.急性缺血性脑卒中病人血清 Netrin-1 水平与 NIHSS 评分、预后的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(21):3782-3786. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2021.21.034.
- [21] Zhai Y, Shi M, Liu Y, et al. Magnitude of systolic blood pressure reduction and early achieved blood pressure and clinical outcomes after acute ischemic stroke[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(20):e030692. DOI:10.1161/JAHA.123.030692.
- [22] He M, Wang H, Tang Y, et al. Blood pressure undulation of peripheral thrombolysis period in acute ischemic stroke is associated with prognosis[J]. J Hypertens, 2022, 40(4):749-757. DOI:10.1097/HJH.0000000000003070.

(收稿日期:2023-12-11)

(上接 691 页)

- [16] Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT) [J]. JAMA, 2012, 308(19):1993-2000. DOI:10.1001/jama.2012.13256.
- [17] 刘洋,袁向珍.同型半胱氨酸与动脉粥样硬化的研究进展[J].中国现代医生,2022,60(31):122-126.
- [18] Almeria M, Alvarez I, Molina-Seguín J, et al. Citicoline may prevent cognitive decline in patients with cerebrovascular disease [J]. Clin Interv Aging, 2023, 18:1093-1102. DOI:10.2147/CIA.S409994.
- [19] 杨月君,孙坤钰,余兰,等.缺血性脑卒中患者血清 dp-ucMGP、骨钙素水平与颈内动脉颅内段钙化的相关性[J].疑难病杂志,2023,22(7):708-713. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.007.
- [20] 刘源,刘星,禹红,等.急性缺血性脑卒中患者血清 CKLF1、claudin-5 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系[J].疑难病杂志,2023,22(9):902-908. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.002.
- [21] Yuan D, Chu J, Lin H, et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 9: 1109445. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1109445.
- [22] Gao P, Jin Z, Wang P, et al. Effects of intracranial interventional embolization and intracranial clipping on the cognitive and neurologic function of patients with intracranial aneurysms [J]. Arch Clin Neuropsychol, 2022, 37(8):1688-1698. DOI:10.1093/arclin/aca030.
- [23] Magalhaes CA, Ferreira CN, Loures CMG, et al. Leptin, hsCRP, TNF- α and IL-6 levels from normal aging to dementia: Relationship with cognitive and functional status [J]. J Clin Neurosci, 2018, 56:150-155. DOI:10.1016/j.jocn.2018.08.027.
- [24] Hama Y, Hamano T, Shirafuji N, et al. Influences of folate supplementation on homocysteine and cognition in patients with folate deficiency and cognitive impairment [J]. Nutrients, 2020, 12(10):3138. DOI:10.3390/nu12103138.

(收稿日期:2024-01-31)