

脑小血管病相关认知功能障碍 中国诊疗指南(2019)

中华医学会老年医学分会老年神经病学组 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组

通信作者:彭丹涛,Email:pengdantao@medmail.com.cn

【摘要】 脑小血管病相关认知功能障碍是临床中常见的认知障碍的一种,发病率高,社会负担重,在临床实践中给予合理诊疗至关重要。我们根据国内外临床研究结果和相关文献,结合我国实际情况,提出脑小血管病认知功能障碍的诊治指南,供临床医生参考。

【关键词】 脑小血管病; 认知障碍

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.04.001

Clinical practice guideline for cognitive impairment of cerebral small vessel disease of China (2019)

Geriatric Neurology Group, Chinese Society of Geriatrics;
Clinical Practice Guideline for Cognitive Impairment of Cerebral Small Vessel Disease Writing Group

Corresponding author: Peng dantao, Email: pengdantao@medmail.com.cn

【Key words】 Cerebral small vessel disease;
Cognition Disorders

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.04.001

目前国际上围绕血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的指南主要包括:1993年美国国立神经疾病卒中研究所和瑞士神经科学研究国际学会(NINDS-AIREN)^[1]、2006年美国国立神经疾病和卒中研究院-加拿大卒中网(NINDS-CSN)^[2]、2011年美国心脏协会和美国卒中协会(AHA/ASA)^[3]、2014年国际血管性行为与认知障碍学会(Vas-Cog)^[4]和2011年我国发布的VCI指南^[5]及2018年由全球27个国家的专家共同制定的血管损伤认知障碍分类研究指南^[6]。在这些指南中,脑小血管病是引起VCI的重要亚型,也是临床上导致血管性痴呆的最常见原因。近些年,随着LADIS^[7]、RUN DMC^[8]和SPS3^[9]这三大经典研究的开展,越来越多的研究证据奠定了认知研究在脑小血管病临床研究中的核心地位。脑小血管病认知功能障碍是临床中常见认知障碍的一种,发病率高,社会负担重,在临床实践中给予合理诊疗至关重要。我们根据国内外临床研究结果和相关文献,结合我国实际情况,提出脑小血管病认知功能障碍的诊治指南,供临床医

生参考。

一、定义

脑小血管病是指各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像学 and 病理综合征。脑小血管病常见的病因类型包括:小动脉硬化性、脑淀粉样血管病、遗传性脑小血管病变、炎症和免疫介导的小血管病、静脉胶原病和其他小血管病等。脑小血管病可呈现典型的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)影像学改变,包括腔隙、新发皮质下小梗死、脑白质病变、扩大的血管周围间隙、脑微出血及脑萎缩^[10]。上述影像学表现也有可能是合并有大血管疾病导致的影像学表现,因考虑到临床的可操作性,我们仅讨论上述影像学表现相关的认知功能障碍。

认知功能障碍包括记忆力、执行功能、注意力、语言及视空间功能等认知域的损害。轻度认知功能障碍是指记忆力或其他认知功能进行性减退,尚未影响日常生活能力,未达到痴呆的诊断标准。痴呆是指认知功能损害已导致患者日常生活能力、学习能力、工作能力及社会交往能力明显减退的综合征。

脑小血管病认知功能障碍可呈现出相似的认知减退模式,常累及注意力、加工速度和执行功能等领域,而记忆任务受损相对较轻^[4]。

二、流行病学

脑小血管病是与年龄相关的高患病率疾病。在我国,脑小血管病变所引起的腔隙性梗死占缺血性脑卒中的25%~50%,高于西方国家^[11]。脑白质高信号的患病率在45~80岁从50%上升至95%^[12]。脑微出血患病率为24%,并随年龄增长逐渐增加,60~69岁人群为17.8%,年龄≥80岁可达38.8%^[13]。脑小血管病是认知障碍最常见的原因之一,脑小血管病引起的认知功能障碍可占血管性痴呆的36%~67%^[14]。

三、诊断

脑小血管病认知功能障碍的诊断需结合临床评估、神经影像学检查和实验室检查等进行全面检查,综合支持脑小血管病认知功能障碍症状和体征,并排除其他病因相关的认知功能障碍后做出相应的诊断。

(一)临床特点和评估

1. 临床特点:多数脑小血管病患者起病隐匿,临床表现多样,主要包括无症状性脑小血管病、腔隙性卒中和认知功能障碍。患者症状的有无和严重程度取决于病灶的部位、程度及数量等。脑小血管病认知功能障碍可出现特征性的认知减退模式,即在注意力、加工速度和执行功能领域具有特征性的早期受累,记忆功能相对完整,可进展为轻度认知损害和血管性痴呆^[4]。可伴随的其他非认知障碍临床表现^[15],如步态障碍、情绪和行为障碍、膀胱功能障碍等。临床中应注重非认知症状的识别以协助鉴别诊断。

详细采集脑小血管病相关血管因素、卒中症状及认知障碍的起病时间、起病形式、具体临床表现、疾病进展、诊疗经过及转归;日常生活能力是否下降。脑小血管病和认知障碍间的关系。同时,仍需要采集其他可能导致认知障碍的病史,排除其他病因导致认知障碍的因素。

应进行详细的神经系统查体,脑小血管病常伴随括约肌功能障碍、步态异常和假性延髓性麻痹等,但早期局灶体征不明显。临床中应重视非认知障碍症状的识别,对认知障碍的病因鉴别诊断具有重要作用。

2. 神经心理学评估:脑小血管病认知功能障碍神经心理学评估可协助诊断及鉴别诊断,需全面的认知评估量表进行评测。执行功能障碍被认为是脑小血管病认知功能障碍最为突出的临床特征,但也常存在记忆等其他认知域损害,应对脑小血管病患者进行全面的认知功能评估。

(1)总体认知功能筛查、评估:简易智能精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)是国内外常用的认知功能筛查量表,由于耗时短、容易操作,作为鉴别健康老人和痴呆的初筛量表广泛应用于社区和医院。

蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)在我国广泛用于筛查轻度认知功能损害。

血管性痴呆评估量表(Vascular dementia assessment scale-cog, VaDAS-cog)侧重注意/执行

功能等总体认知功能的评测,对脑小血管相关认知功能障碍具有较好的评估作用,值得进一步推广和使用^[16]。

美国神经病学和卒中协会/加拿大卒中网络(national institute of Neurological disorders and stroke. Canadian stroke network, NINDS/CSN)提出了3套 VCI 神经心理评估草案:60 min 草案、30 min 草案和 5 min 草案^[2]。3套草案均包括执行能力和记忆力的评估,选用了耗时短、容易操作的测验,力求评估简短易行。

(2)各认知亚相神经心理评估:临床上记忆力评估主要集中于情景记忆检测,包括听觉词语学习测验、韦氏记忆量表、逻辑记忆测验等。听觉词语学习测验检查内容包括瞬时回忆、短时延迟回忆、长时延迟回忆、长时延迟再认等,可反映记忆编码、储存和提取能力,有助于鉴别正常生理衰老与病理性认知障碍。注意力/执行功能的评估量表主要为连线测验、数字符号测验、词语分类流畅性测验、数字广度测验、色词干扰测验等。语言功能障碍最常用的评估量表有波士顿命名测验(Boston naming test, BNT)和词语流畅性测验(verbal fluency test, VFT)及汉语失语成套测验等。目前在国内常用检测视空间结构功能的量表有 Rey-Osterrieth 复杂图形测验、画钟实验、积木实验等。我国的研究结果表明,联合听觉词语学习测验、语义分类流畅性测验、数字符号测验和积木测验对识别血管性认知障碍患者有很好地敏感度和特异度^[5]。

(3)日常生活能力:日常能力检测包括两个方面,基本日常能力(basic activities of daily living, BADL)和工具性日常生活能力(instrumental activities of daily living, IADL),前者指独立生活所必需的基本功能,如穿衣、吃饭、如厕等,后者包括复杂的日常或社会活动能力,如出访、工作、家务能力等。评价日常能力量表包括日常能力量表(activities of daily living, ADL)和社会功能问卷(functional activities questionnaire, FAQ)。

(4)精神行为评估:2006年 NINDS/CSN 关于 VCI 统一标准中推荐使用神经精神调查表-问卷版(NPI-Q)检查 VCI 及其他疾病受累的多数行为问题^[2]。专门针对抑郁症状的量表,可应用国立精神卫生所制定的抑郁量表(CES-D)。如时间允许,考虑进行情感淡漠的评定,可应用 Starkstein 情感淡漠量表。

[推荐]应采用适合我国的神经心理测验对脑小血管病患者进行全面的认知功能域评估,评估的认知功能域包括记忆功能、执行/注意功能、语言功能、视空间结构功能、日常生活能力及精神行为等。着重进行注意/执行功能的评估。

(二)影像学检查

神经影像学方法可有效辅助临床医生判别老年认知功能障碍患者的神经退行性病理和脑小血管病性损伤的因素。目前,以 MRI 为主要的影像学评价依据。

1. MRI:对脑小血管病患者进行脑结构影像学检查时,首选头颅 MRI, MRI 是目前检测脑小血管病认知功能障碍最重要的工具。常规 MRI 检查序列应当包括 T1 加权成像(T1WI)、T2 加权成像(T2WI)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、T2 液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)、T2 加权梯度回波序列(gradient-recalled echo, GRE)或磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)和海马冠状位。CT 对腔隙性脑梗死和脑白质病变诊断不敏感,不能显示脑的微出血和微梗死。

根据 2013 年国际血管改变神经影像标准报告小组发表的脑小血管病研究影像诊断标准^[10]并结合 2015 年《中国脑小血管病诊治共识》^[17],脑小血管病主要影像学特征包括新发小的皮质下梗死、血管源性脑白质高信号、血管源性腔隙、血管周围间隙、脑微出血和脑萎缩。

(1)新发小的皮质下梗死:新发小的皮质下梗死影像学上表现为近期位于穿动脉分布区的小梗死,即 T1WI 低信号, T2WI、DWI 和 FLAIR 高信号,轴位切面显示急性期梗死直径小于 20 mm。影像或临床症状提示病变发生于过去数周。

有研究表明,新发的皮质下小梗死患者发生痴呆的风险较皮层和小脑梗死高,提示小血管疾病起源的梗死比大血管疾病的起源的梗死对痴呆的贡献更大^[18]。

(2)可能为血管起源的白质高信号(white matter hyperintensity, WMH):可能为 WMH 在 MRI 表现为脑白质中病变范围大小不等的异常信号。影像学特征为 T2 或 T2 FLAIR 序列中呈高信号。皮层下灰质或脑干的高信号不包含在内。临床上最为常用的人工阅片定性或半定量分析包括 Fazeka 直观评分量表、Scheltens 量表及年龄相

关脑白质改变(age related white matter change, ARWMC)量表 3 种方法。

较多前瞻性研究为脑白质高信号与认知障碍间的相关性提供了明确的证据,脑白质高信号可导致认知功能下降,且主要影响信息处理速度和执行功能。多数老年人均存在 WMH,因此确定 WMH 的严重程度对存在的认知障碍或痴呆的影响具有很高的挑战性。在临床实践中,经常应用临床经验来确定 WMH 存在与临床表现间的因果关系。与 WMH 相关的认知障碍的性质和严重程度还取决于病变的体积和位置,也可能取决于其他因素,如认知储备。一般界定广泛和融合的脑白质病变是引起认知障碍的原因。因此,引起认知功能障碍的 WMH 确切阈值很难确定或获得统一标准。

2000 年 Erkinjuntti 等^[19]提出皮层下血管性痴呆的 MRI 标准包括:广泛的缺血性脑白质损伤和腔隙状态。其中广泛的缺血性脑白质损伤界定为广泛的脑室周围及深部脑白质损伤,广泛性地帽(平行脑室测量 >10 mm)或不规则的晕(>10 mm 宽,不规则边缘并延伸到深部白质)及弥漫融合性的白质高信号(>25 mm,形状不规则),或广泛的白质变化(无局灶性损伤的弥漫性白质高信号)及深部灰质的腔隙梗死(1 个或以上)。2014 年 VASCOG 指南中指出脑白质脑小血管病认知障碍的 MRI 影像学表现为广泛或融合的白质高信号^[4]。

(3)可能为血管起源的腔隙梗死:血管起源的腔隙梗死在 MRI 上表现为圆形或卵圆形的位于皮质下的充满液体的腔隙(信号类似脑脊液)。影像学特征为 T1WI 低信号, T2WI 和 FLAIR 低信号,其直径在 3~15 mm,腔边缘高信号,多位于穿支动脉供血区,常与急性皮质下小梗死或出血部位伴行。

腔隙性梗死被认为与认知功能障碍相关性^[20],2000 年 Erkinjuntti 等^[19]提出皮层下血管性痴呆的 MRI 标准包括广泛的缺血性脑白质损伤和腔隙状态,其中腔隙状态界定为深部灰质中的多个腔隙梗死(病灶数 >5 个)合并中重度脑白质损伤,即延伸的帽或不规则晕或弥漫性融合的高信号或广泛的白质变化。腔隙性梗死和脑白质高信号引起的认知功能障碍即皮层下 VCI 多见于存在 2 个以上脑干外的腔隙性梗死,1~2 个关键部位的腔隙性梗死同时合并有广泛脑白质高信号^[4]。

(4)脑微梗死:脑微梗死直径为 0.05~3.00

mm, 常规的 MRI 一般无法发现, 有时在高磁场 MRI 中可见。微梗死急性期在 DWI 可表现为高信号, 在表观弥散系数成像中则表现为低信号圆形或卵圆形病灶。

微梗死数量和认知障碍程度相关^[21]。单个大脑中微小梗死的总数就可达到数百至数千。脑微梗死的定量存在一定的挑战性, 最好的检查方式是超高场强的 7T-MRI^[22], 超过 3 个脑微梗死的患者可出现认知功能下降, 包括语言、视空间和执行功能^[23]。

(5) 脑微出血: 脑微出血在 MRI 中的典型表现为 T2 * GRE 或 SWI 序列中可见的圆形或卵圆形小灶信号缺失 (通常直径通常 2~5 mm), 而在 CT、FLAIR、T1 和 T2 序列上为不可见。脑淀粉样血管病是引起脑微出血的最常见病因。

脑微出血的数量是认知障碍严重程度的独立预测因子^[24]。且与微出血部位存在相关性。脑微出血的类型、部位、数量与认知障碍的影响目前仍在研究中。2017 有研究纳入 2 602 名受试者, 随访 5.2 年, 结果表明脑微出血数量 ≥ 3 个, 不论位置, 均与痴呆和血管性痴呆相关^[25]。

(6) 血管周围间隙: 血管周围间隙的影像学表现为包绕血管、沿着血管走行的间隙, 在平行于血管走行时呈线样, 垂直于血管走行时, 呈现圆形或卵圆形, 直径通常小于 3 mm, 病灶在 T1 低信号、T2 高信号、FLAIR 低信号, 类似脑脊液。

扩大的血管周围间隙与认知功能障碍间存在相关性。基于 2 612 例老年人的 5 年的随访研究表明, 扩大的血管周围间隙发生率为 16.2%。表现为在皮质下区域短轴大于 3 mm, 圆形或卵圆形信号缺失。扩大的血管周围间隙使血管性痴呆的风险增加 4 倍多^[26]。

(7) 脑萎缩: 脑小血管病引起的脑萎缩指的是脑体积减小, 不包括脑梗死所致的局部体积减小。脑小血管病中出现的脑萎缩主要是因为脑小血管病除了引起局部组织损伤, 继发性引起远端脑组织的神经退行性改变^[27]。

脑小血管病引起的脑萎缩是脑小血管病患者中出现认知障碍的预测因子^[18], 且越来越多的证据表明, 皮质下缺血性损伤对认知功能的影响是由皮层灰质损伤介导^[28]。

2. 其他影像学标志物: 除了传统的 MRI 平扫, 其他的新型影像学标记物可给予一定的指导价值。

弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 是一种基于 MRI 的技术, 旨在通过测量水分子扩散检测超微结构组织损伤^[29]。在脑小血管病患者中可出现 DTI 参数的异常, 且与认知功能障碍和疾病进展相关^[29]。

动脉自旋标记 (arterial spin labeling, ASL) 通过直接将血液磁标记为“内源性”示踪剂而测量脑血流量^[30]。ASL 可评估脑小血管病患者中的脑血流量, 并与乙酰唑胺激发试验结合评估血管储备。在脑小血管病患者及其相关认知功能障碍患者中, 存在脑血流量的下降。对脑小血管病及其相关认知功能障碍的诊断价值和标准仍需进一步研究和探讨。

应用 FDG-PET 的研究结果显示, 阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 和血管性认知障碍间的低代谢模式存在差异^[31]。在血管性认知障碍患者中, FDG-PET 显示局部的皮层和皮层下的某些散在区域存在代谢减退, 比 AD 更大程度地影响皮质下区域和感觉运动皮质, 且关联区域的程度低于 AD^[32]。但对这些结果的解释是有限的, 仍需进一步研究。

[推荐] 目前临床上无直接显示脑小血管病的检查方法。头颅 MRI 是检查脑小血管病最重要的手段。推荐常规检查序列包括 T1、T2、T2 * GRE、T2-FLAIR、SWI 和 DWI。这种序列组合可满足诊断脑小血管病变引起的腔隙性脑梗死、脑微出血和脑白质病变。如果条件允许可进行 DTI、FDG-PET、ASL 等多模态影像学检查以协助识别脑小血管病相关的病理损伤。

(三) 实验室检查

实验室检查也可协助寻找脑小血管病的危险因素, 并且与其他病因导致的认知障碍相鉴别, 有助于脑小血管病认知障碍的病因诊断和鉴别诊断。

1. 血液检测: (1) 寻找脑小血管病的危险因素: 检测血糖、血脂、血同型半胱氨酸、凝血功能及抗心磷脂抗体等; (2) 排除其他可能导致认知功能障碍的病因: 电解质检测、肝肾功能、叶酸、维生素 B12、甲状腺功能、梅毒、人类免疫缺陷病毒、重金属、药物或毒物检测、肿瘤标志物、副肿瘤抗体、免疫功能等。

2. 脑脊液 (cerebro-spinal fluid, CSF) 检测: 多数脑小血管病认知障碍患者脑脊液中 A β 40、A β 42 水平正常, 而脑淀粉样血管病患者中脑脊液中 A β 40、A β 42 水平下降。多数脑小血管病认知障碍

患者脑脊液中 T-tau 和 P-tau 水平正常^[33]。

除此之外,其他几种生物标志物可协助将脑小血管病认知功能障碍与 AD 鉴别。在脑小血管病相关的认知功能障碍患者中,升高的 CSF/血液白蛋白比率可反映血脑屏障破坏,CSF 基质金属蛋白酶改变可反映与血管病相关的细胞外基质分解,CSF 神经细胞可反映轴突损伤;血液炎性细胞因子和黏附分子可反映炎性损伤^[34]。这些标记物对脑小血管病认知功能障碍无特异性,但单独或联合应用可提高诊断的准确性。

3. 基因检测:相关基因检测可辅助脑小血管病认知障碍病因诊断,如常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和自质脑病(CADASIL)中携带 Notch3 基因突变、遗传型脑淀粉样血管病携带 APP、CYSTATIN 等基因突变^[35]、镰状细胞病携带 HBB 和其他血红蛋白基因的基因突变^[36]、Fabry 病携带 GLA 突变^[37]、高胱氨酸尿症携带 CBS 和其他基因的基因突变^[38]。

[推荐]所有首次就诊的患者应进行血液学检测以协助脑小血管病的病因诊断和鉴别诊断,包括血糖、血脂、血电解质、肝肾功能,有些患者常需要进行更多的检测,如:VitB、甲状腺素水平、梅毒血

清学检测、人类免疫缺陷病毒、伯氏疏螺旋体等。

怀疑变性疾病或需要鉴别诊断时可行脑脊液检查,总 tau 蛋白、异常磷酸化 tau 蛋白和 A β 。

基因检测可辅助脑小血管病性认知障碍病因诊断。

(四)诊断标准

目前国内外 VCI 相关指南中,均将脑小血管病作为分类或病因学诊断^[4-5]。因此,结合目前国内外指南,诊断脑小血管病认知功能障碍,需满足以下要素:(1)证实存在有认知功能障碍;(2)证实存在有脑小血管病;(3)确定脑小血管病是引起认知功能障碍的主要因素。但目前关于脑小血管病认知功能障碍尚未形成统一的标准。我们在目前国内外关于认知功能障碍病因分类的基础上,提出以下关于脑小血管病认知功能障碍的诊断标准,见表 1。

[推荐]应详细询问病史及神经系统查体,寻找脑小血管病的证据及与认知功能障碍间的相关性,并排除其他引起认知功能障碍的疾病。

四、治疗

(一)预防性干预措施

预防性干预措施可能在个人水平上作用显著

表 1 脑小血管病认知功能障碍诊断标准

项目	证 据
认知功能障碍:主观报告的认知功能下降和客观检查存在认知功能损害	轻度认知功能障碍:(1)出现一个或多个认知功能域的认知下降;(2)认知功能障碍不足以影响生活独立性。
确定有脑小血管病,存在以下证据之一	痴呆或重度认知功能障碍:(1) ≥ 2 个认知域的障碍;(2)认知缺陷足以导致生活独立性受损。
确定脑小血管病是引起认知功能损害的相关证据	(1)白质和深部灰质中有多处腔隙性梗死;(2)缺血性白质改变;(3)血管周围间隙扩大;(4)皮质微梗死和微出血。 (1)临床证据:①或②。①认知损害与脑小血管病事件具有时间、部位相关性,脑血管事件证据:卒中病史记录,卒中体征;② 无脑血管病事件发生但信息处理速度、复杂注意、执行功能显著受损,且同时存在以下至少 1 项症状:早期步态障碍、早期排尿控制障碍(无法被泌尿系统疾病所解释)、人格情感障碍。 (2)脑小血管病的影像学证据足以解释存在的认知功能障碍,①或②。①存在 2 个以上脑干以外的腔隙性梗死,1~2 个关键部位的腔梗同时合并有广泛脑白质高信号;②广泛严重 WML:广泛的脑室周围及深部脑白质损伤,广泛性的帽(平行脑室测量 > 10 mm),或不规则的晕(垂直脑室测量 > 10 mm 宽,脑室周白质病变呈不规则边缘并延伸到深部)及弥漫融合性的白质高信号(> 25 mm,不规则形状)或广泛的白质变化(无局灶性损伤的弥漫性白质高信号)及深部灰质的腔梗;③血管周围间隙扩大:界定仍需大样本研究提供相应证据(有研究结果显示:皮质下直径短轴 > 3 mm 的扩大血管周围间隙使血管性痴呆的风险增加);④皮质微梗死和微出血:界定仍需大样本研究结果提供相应证据(有研究显示: > 3 个脑微梗死的患者可出现显著的认知功能下降;脑微出血数量 ≥ 3 个,不论位置,均与痴呆和血管性痴呆相关)。
排除标准	排除足以解释记忆或其他认知损害的其他影像学改变或疾病,如:无皮质和(或)皮质下的非腔隙性梗死、脑出血;脑白质特殊原因(多发性硬化、结节病、脑部放疗);脑部病变(如阿尔茨海默病、路易体痴呆、额颞叶痴呆、帕金森病、肿瘤、脑积水、外伤、梅毒、获得性免疫缺陷综合征、克雅氏病等);严重精神疾病及癫痫、酒精及药物滥用、中毒和代谢异常等。

性不明显,但在群体水平上可使负担显著降低。干预措施主要包括改善生活方式、控制血管危险因素、治疗原发血管疾病等。

1. 生活方式干预:低教育水平与任何原因的痴呆包括血管性、神经退行性或混合性相关。然而,无确切证据表明教育、认知训练及其他认知干预措施对血管性或神经退行性脑损伤的保护作用。现有证据表明,教育程度可减弱大脑病理对临床表现的影响,而不是影响大脑病理的出现或进展^[39](II b 级证据)。

体育锻炼对神经发生、突触形成及血管健康具有有益的作用,因此可降低认知障碍风险。观察性研究结果表明,体育锻炼对血管性痴呆、阿尔茨海默病和其他类型痴呆具有降低风险的作用^[40](II b 级证据)。

2. 血管性危险因素和伴随的血管疾病:降低血压预防老年人卒中后认知功能障碍的有效性目前仍存在争议。然而鉴于降压治疗对血管性结局存在益处,因此建议存在血管性危险因素的人群控制高血压^[3](II b 级证据)。

治疗糖尿病和高血糖降低血管性认知障碍和痴呆风险的证据水平较低^[41]。但是对多个靶器官的保护作用,建议严格控制血糖,血糖控制可减轻糖尿病患者的脑血量下降^[42](II b 级证据)。

将评估认知水平作为次要终点的他汀类药物试验中,无证据表明他汀类药物可降低认知下降或痴呆的风险^[43],这些研究并不能完全地解释这个问题,因其随访时间过短(II b 级证据)。

3. 脑小血管病:很少有关于脑小血管病的初级或二级预防干预研究将认知作为终点。SPS3 试验(Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes)中,3 020 例患皮质下小梗死的患者纳入研究,进行多中心、随机对照双盲试验,随访 12 个月,双重抗血小板效果与单纯阿司匹林比较、强化降压与常规治疗比较,双重抗血小板治疗或强化降压治疗对于认知终点均无明显治疗效果^[44](II b 级证据)。

4. 多因素干预常采用综合方法:目前尚缺乏针对脑小血管病认知障碍进行同时针对多个危险因素和生活方式(合理膳食、运动、认知训练、控制血管性危险因素)的综合干预临床试验。但有针对血管性认知障碍高危人群,进行综合干预措施的研究。FINGER 试验纳入 1 260 例 60~77 岁的血管性认知障碍高危人群进行随机、双盲、对照试验,随

机分配到两年的综合干预方式(合理膳食、运动、认知训练、控制血管性危险因素)或一般健康建议的分组中,结果表明综合干预方式较对照组可获得更好的认知结果^[45](II b 级证据)。

[推荐]控制血管性危险因素对于脑小血管病认知障碍预防可能有益,但需要进一步大规模临床试验证实(II b 级证据、B 级推荐)。

(二)脑小血管病认知功能障碍治疗

尽管脑小血管病认知功能障碍的发病率高、造成的社会负担较重,但单独针对脑小血管病认知障碍的治疗研究较少。目前的治疗研究主要集中于血管性痴呆(vascular dementia, VaD)患者,仅有少量研究针对皮层下血管性认知障碍和 CADASIL 患者。

1. 抗痴呆治疗药物:(1)胆碱酯酶抑制剂:胆碱酯酶抑制剂可增加神经突触间隙的乙酰胆碱含量,并减少 A β 蛋白的生成和沉积,药物主要包括多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏。在 VaD 患者中,皮层下缺血病变破坏了乙酰胆碱通路,因此应用胆碱能抑制剂可改善 VaD 患者的认知功能^[46]。一项关于 VaD 患者的 Meta 分析结果提示,纳入 5 项多奈哌齐的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验,多奈哌齐 5 mg/d 组和 10 mg/d 组阿尔茨海默病评估量表认知部分(ADAS-cog)评分显著优于安慰剂组^[47](II a 级证据)。另外两项较大的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验在给予轻到中重度 VaD 患者 10 mg 多奈哌齐 6 个月后,可改善 VaD 患者的认知功能、临床整体印象和 ADL 评分^[48-49](II a 级证据)。一项针对 168 例 CADASIL 患者(平均年龄 54.8)的多奈哌齐双盲随机安慰剂对照试验结果显示,VaDAS-cog 评分为中性结果,但在次要分析中执行功能显著获益,如执行访谈量表、连线试验的时间明显改善^[50](II a 级证据)。一项为期 6 个月的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验针对 396 例 VaD 患者进行加兰他敏 24 mg/d 的研究中,可改善 VaD 患者的认知功能和总体印象^[51](II a 级证据)。

一项为期 22 个月卡巴拉汀的研究,选取 65~80 岁间皮层下 VaD 的患者,给予每天 3~6 mg 卡巴拉汀,可改善皮层下 VaD 患者的执行功能和精神行为症状,且无明显的不良反应和撤药反应^[52]。但此项研究样本量较少,仅 16 例患者(III 级证据)。(2)非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(美金刚):两个关于美金刚的多中心、随机、双盲、安慰

剂对照临床试验研究主要针对轻到中度的 VaD 患者,结果显示可轻度改善认知功能,但不能改善整体印象^[53-54](II a 级证据)。目前尚无美金刚关于脑小血管病认知障碍的药物研究。

2. 我国研制的抗血管性认知障碍药物:丁苯酞(dl-3-n-butylphthalide, NBP)对大鼠的缺血性脑损伤记忆障碍有保护作用,还可增加慢性低灌注高龄大鼠海马区域的 NR2B 和突触素的表达,从而提高脑内乙酰胆碱的水平。一项 NBP 治疗非痴呆型血管性认知障碍临床中,采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心的方法,包括中国 15 家医疗中心,纳入了 281 例皮层下非痴呆型血管性认知障碍的 50~70 岁患者,为期 24 周,主要评价指标 ADAS-cog 和 CIBIC-plus 变化情况,结果显示与安慰剂比较 NBP 组患者 ADAS-cog 和 CIBIC-plus 评分改善显著优于安慰剂组^[55]。证实 NBP 能够改善皮质下非痴呆型血管性认知障碍患者的认知功能和整体功能,且具有良好的安全性和耐受性(II a 级证据)。

3. 我国研制的抗血管性认知障碍中药养血清脑颗粒:一项纳入 8 个试验,579 例 VCI 患者的荟萃分析研究显示,养血清脑颗粒治疗组 MMSE 评分、长谷川痴呆量表评分、日常生活能力量表评分均优于对照组,提示养血清脑颗粒的疗效优于对照组,养血清脑颗粒治疗 VCI 有效^[56](II b 级证据)。

4. 其他有循证学依据的抗血管性认知障碍药物:(1)奥拉西坦:针对 100 例卒中后认知功能障碍患者进行随机、双盲临床试验,经奥拉西坦治疗后应用 MoCA、MMSE 及 ADL 量表进行疗效及安全性研究,治疗 1、2、4、6 个月其认知障碍评分改善情况及总有效率均随用药时间的延长而提升,提示奥拉西坦对 VCI 患者的认知功能和总体临床均有改善^[57](II b 级证据)。亦有 Meta 分析结果表明,奥拉西坦对 VCI 患者的临床疗效、认知功能、总体功能均有改善作用^[58](II b 级证据)。(2)胞磷胆碱:一项纳入了 14 项随机、双盲、安慰剂对照试验的荟萃分析评价了胞磷胆碱对于治疗 1 051 例伴有记忆障碍主诉、VCI(轻至中度)、血管性痴呆或 AD(轻至中度)老年患者的认知、情感和和行为障碍的疗效,能够改善伴有认知功能障碍老年患者(血管性认知功能障碍或 AD)的记忆力、行为、整体认知功能^[59](II b 级证据)。(3)银杏叶制剂:一项关于银杏叶提取物的随机、双盲、安慰剂对照试验来确定银杏叶提取物对 90 例 VCI 患者,观察 6 个月治疗

的疗效和安全性,银杏叶制剂被对于 VCI 患者可以延缓其认知功能下降^[60],但其有效性和安全性仍需要进一步的研究证实(II b 级证据)。(4)尼莫地平:小样本随机、双盲、安慰剂对照临床试验表明,尼莫地平可以改善皮层下 VaD 患者的大部分神经心理测验和功能量表^[61](III 级证据)。

[推荐]抗痴呆治疗药物胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏)临床研究证实对脑小血管病认知功能障碍患者有明确治疗作用(II a 级证据、A 级推荐)。美金刚可改善轻中度血管性痴呆的认知功能,但在脑小血管病认知功能障碍中的作用仍需大样本临床试验进行研究和证实(II b 级证据、B 级推荐)。其他有循证医学证据治疗 VCI 的药物有丁苯酞、养血清脑颗粒、奥拉西坦、胞磷胆碱、银杏叶制剂及尼莫地平等,仍需进一步临床试验证实(II b 级证据、B 级推荐)。

执笔:彭丹涛、邵文

顾问专家:董强(复旦大学附属华山医院神经内科)、王鲁宁(解放军总医院神经内科)、王荫华(北医一院神经内科)

专家组成员(按姓氏拼音顺序排列):陈蕾(天津市环湖医院神经内科)、陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科)、陈中鸣(浙江宁波康宁医院老年精神科)、杜怡峰(山东省立医院神经内科)、郭起浩(上海市第六人民医院老年病科)、何金彩(温州医学院附属第一医院神经内科)、黄勇华(解放军总医院第七医学中心神经内科)、李锐(陕西省人民医院神经内科)、李小鹰(解放军总医院老年心内科)、李新(天津医科大学第二医院神经内科)、纪勇(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、贾建军(解放军总医院神经内科)、罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)、吕佩源(河北省人民医院神经内科)、彭丹涛(中日友好医院神经内科)、单培彦(山东大学齐鲁医院干部保健科)、邵文(中日友好医院神经内科)、石静萍(南京脑科医院神经内科)、谭东(山东大学齐鲁医院(青岛)干部保健科兼全科医学科)、王柠(福建医科大学附属第一医院神经内科)、王伊龙(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心)、汪凯(安徽医科大第一附属医院神经内科)、汪银洲(福建省立医院神经内科)、魏文石(复旦大学附属华东医院神经内科)、徐俊(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、叶钦勇(福建医科大学附属协和医院神经内科)、张杰文(河南省人民医院神经内科)、章军建(武汉大学中南医院神经内科)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、周玉颖(天津市环湖医院神经内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop[J]. Neurology, 1993, 43(2): 250-260. DOI: 10.1212/WNL.43.2.250.
- [2] Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive

- impairment harmonization standards [J]. *Stroke*, 2006, 37 (9): 2220-2241. DOI: 10.1161/01.str.0000237236.88823.47.
- [3] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2011, 42 (9): 2672-2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- [4] Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28 (3): 206-218. DOI: 10.1097/wad.0000000000000034.
- [5] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.201. Study Group and Writing Group of Dementia and Cognitive Impairment in Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment[J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44 (2): 142-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.201.
- [6] Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14 (3): 280-292. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.09.007.
- [7] Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease—the LADIS Study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27 (4): 384-391. DOI: 10.1159/000207442.
- [8] van Norden AG, de Laat KF, Gons RA, et al. Causes and consequences of cerebral small vessel disease. The RUN DMC study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 29. DOI: 10.1186/1471-2377-11-29.
- [9] Benavente OR, White CL, Pearce L, et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6 (2): 164-175. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00573.x.
- [10] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (8): 822-838. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70124-8.
- [11] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81 (3): 264-272. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829bfde3.
- [12] Wen W, Sachdev PS, Li JJ, et al. White matter hyperintensities in the forties: their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44-48 [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30 (4): 1155-1167. DOI: 10.1002/hbm.20586.
- [13] Pinter D, Enzinger C, Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction [J]. *J Neurol*, 2015, 262 (11): 2411-2419. DOI: 10.1007/s00415-015-7776-6.
- [14] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52 (10): 893-896. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.10.030. Expert Consensus Group on Diagnosis and Treatment of Cerebral Small Vessel Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of cerebral small vessel diseases[J]. *Chin J Intern Med*, 2013, 52 (10): 893-896. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.10.030.
- [15] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (7): 689-701. DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70104-6.
- [16] Ylikoski R, Jokinen H, Andersen P, et al. Comparison of the Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale and the Vascular Dementia Assessment Scale in differentiating elderly individuals with different degrees of white matter changes. The LADIS Study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24 (2): 73-81. DOI: 10.1159/000103865.
- [17] 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. 中国脑小血管病诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (10): 838-844. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.004. Chinese Medical Association of Neurology, Chinese Medical Association of Neurology, Cerebrovascular Group. Consensus on diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases in China [J]. *Chin J Neurol*, 838-844. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.004.
- [18] Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL [J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31 (9): 1629-1636. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.001.
- [19] Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials[J]. *J Neural Transm Suppl*. 2000, 59 (1): 23-30. DOI: 10.1007/978-3-7091-6781-6-4.
- [20] Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (13): 1215-1222. DOI: 10.1056/NEJMoa022066.
- [21] Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, et al. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems[J]. *Stroke*, 2011, 42 (3): 722-727. DOI: 10.1161/strokeaha.110.595082.
- [22] van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Engelen-Lee J, et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33 (3): 322-329. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.196.
- [23] van Veluw SJ, Hilal S, Kuijf HJ, et al. Cortical microinfarcts on 3T MRI: Clinical correlates in memory-clinic patients[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11 (12): 1500-1509. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.12.010.
- [24] Seo SW, Hwa Lee B, Kim EJ, et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia[J]. *Stroke*, 2007, 38 (6): 1949-1951. DOI: 10.1161/strokeaha.106.477315.
- [25] Ding J, Sigurdsson S, Jonsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community[J]. *Neurology*, 2017, 88

- (22) : 2089-2097. DOI: 10. 1212/wnl.0000000000003983.
- [26] Ding J, Sigurethsson S, Jonsson PV, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: The age, gene/environment susceptibility-reykjavik study [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74 (9) : 1105-1112. DOI: 10. 1001/jamaneurol. 2017.1397.
- [27] Duering M, Righart R, Csanadi E, et al. Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions [J]. *Neurology*, 2012, 79 (20) : 2025-2028. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182749f39.
- [28] Tuladhar AM, Reid AT, Shumskaya E, et al. Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition[J]. *Stroke*, 2015, 46 (2) : 425-432. DOI:10.1161/strokeaha.114.007146.
- [29] Holtmannspotter M, Peters N, Opherk C, et al. Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL: a two-year follow-up study[J]. *Stroke*, 2005, 36 (12) : 2559-2565. DOI: 10. 1161/01. STR. 0000189696.70989.a4.
- [30] Hendrikse J, Petersen ET, Golay X. Vascular disorders: insights from arterial spin labeling [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2012, 22 (2) : 259-269. DOI:10.1016/j.nic.2012.02.003.
- [31] Pascual B, Prieto E, Arbizu J, et al. Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: differentiation from Alzheimer disease[J]. *Stroke*, 2010, 41 (12) : 2889-2893. DOI: 10. 1161/strokeaha.110.591552.
- [32] Heiss WD, Zimmermann-Meinzingen S. PET imaging in the differential diagnosis of vascular dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322 (1-2) : 268-273. DOI: 10. 1016/j. jns.2012.09.023.
- [33] Rosenberg GA, Prestopnik J, Adair JC, et al. Validation of biomarkers in subcortical ischaemic vascular disease of the Binswanger type: approach to targeted treatment trials [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86 (12) : 1324-1330. DOI: 10. 1136/jnnp-2014-309421.
- [34] Wallin A, Kapaki E, Boban M, et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease-A consensus report[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17 (1) : 102. DOI: 10. 1186/s12883-017-0877-3.
- [35] Revesz T, Holton JL, Lashley T, et al. Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118 (1) : 115-130. DOI: 10. 1007/s00401-009-0501-8.
- [36] Badat M, Davies J. Gene Therapy in a patient with sickle cell disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (21) : 2093-2094. DOI:10.1056/NEJMc1704009.
- [37] Lelieveld IM, Bottcher A, Hennermann JB, et al. Eight-year follow-up of neuropsychiatric symptoms and brain structural changes in Fabry disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9) : e0137603. DOI: 10. 1371/journal.pone.0137603.
- [38] Wang X, Sun W, Yang Y, et al. A clinical and gene analysis of late-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, in China[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 318 (1-2) : 155-159. DOI: 10. 1016/j. jns.2012.04.012.
- [39] Dichgans M, Zietemann V. Prevention of vascular cognitive impairment [J]. *Stroke*, 2012, 43 (11) : 3137-3146. DOI:10.1161/strokeaha.112.651778.
- [40] Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment [J]. *Circulation Research*, 2017, 120 (3) : 573-591. DOI:10.1161/circresaha.116.308426.
- [41] Areosa Sastre A, Vernooij RW, Gonzalez-Colaco Harmand M, et al. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia [CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6; Cd003804. DOI: 10. 1002/14651858. CD003804.pub2.
- [42] Cosentino F, Battista R, Scuteri A, et al. Impact of fasting glycemia and regional cerebral perfusion in diabetic subjects: a study with technetium-99m-ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography [J]. *Stroke*, 2009, 40 (1) : 306-308. DOI: 10. 1161/strokeaha.108.520627.
- [43] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 360 (9346) : 1623-1630. DOI: 10. 1016/S0140-6736(02)11600-X.
- [44] Huang Y, Cheng Y, Wu J, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7 (6) : 494-499. DOI: 10. 1016/s1474-4422(08)70094-2.
- [45] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9984) : 2255-2263. DOI: 10. 1016/s0140-6736(15)60461-5.
- [46] Roman GC, Kalaria RN. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27 (12) : 1769-1785. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2005. 10.004.
- [47] Chen YD, Zhang J, Wang Y, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in vascular dementia: An updated Meta-analysis [J]. *Eur Neurol*, 2016, 75 (3-4) : 132-141. DOI:10.1159/000444253.
- [48] Black S, Roman GC, Geldmacher DS, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Stroke*, 2003, 34 (10) : 2323-2330. DOI: 10. 1161/01.str.0000091396.95360.e1.
- [49] Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Neurology*, 2003, 61 (4) : 479-486. DOI: 10. 1212/01.WNL.0000078943.50032.FC.
- [50] Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in

- CADASIL[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(4): 310-318. DOI:10.1016/s1474-4422(08)70046-2.
- [51] Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2002, 359(9314): 1283-1290. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)08267-3.
- [52] Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study[J]. *J Neurol Sci*, 2002, 203-204: 141-146. DOI: 10.1016/S0022-510X(02)00280-0.
- [53] Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial(MMM 300)[J]. *Stroke*, 2002, 33(7): 1834-1839. DOI: 10.1161/01.STR.0000020094.08790.49.
- [54] Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia(MMM500)[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17(6): 297-305. DOI:10.1097/00004850-200211000-00005.
- [55] Jia J, Wei C, Liang J, et al. The effects of DL-3-n-butylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(2): 89-99. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.04.010.
- [56] 刘泰, 曾佩佩, 张青萍. 养血清脑颗粒治疗血管性认知功能障碍疗效的 Meta 分析[J]. *药学研究*, 2016, 35(1): 49-52. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2016.01.014. Liu T, Ceng PP, Zhang QP. Meta analysis of Yangxue Qingnao Granule in the treatment of vascular cognitive dysfunction[J]. *Pharm Res*, 2016, 35(1): 49-52. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2016.01.014.
- [57] 张微微, 李小刚, 王默力, 等. 奥拉西坦治疗卒中后认知功能障碍的有效性及安全性[J]. *Chin J Neurol*, 2013, 46(7): 489-493. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.07.013. Zhang WW, Li XG, Wand ML, et al. A clinical trial evaluating the efficacy and safety of oxiracetam in the treatment of patient with post-stroke cognitive impairment[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(7): 489-493. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.07.013.
- [58] 方兴, 聂莎, 江颖, 欧俐羽. 奥拉西坦治疗卒中后认知功能障碍的 Meta 分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(10): 1165-1169. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.10.005. Fang X, Nie S, Jiang Y. Oxiracetam in the treatment of cognition impairment after stroke: a meta analysis [J]. *Chin J Integrative Med Cardio/Cerebrovasc Dis*, 2017, 15(10): 1165-1169. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.10.005.
- [59] Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (4): Cd000269. DOI: 10.1002/14651858.cd000269.
- [60] Demarin V, Bašić Kes V, Trkanjec Z, et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba standardized extract in the treatment of vascular cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2017, 13: 483-490. DOI: 10.2147/ndt.s120790.
- [61] Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian multi-infarct dementia trial[J]. *J Neurol Sci*, 2000, 175(2): 124-134. DOI: 10.1016/S0022-510X(00)00300-2.

(收稿日期: 2019-03-06)
(本文编辑: 段春波)

· 消息 ·

老年医学全新开放获取期刊《Aging Medicine》现面向全球征稿

北京医院、国家老年医学中心、Wiley 出版社宣布共同推出一本同行评议、开放获取、跨学科的期刊 *Aging Medicine* (官方网站 www.agingmed.org, Email: editor@agingmed.org), 由王建业教授和 Kenneth Rockwood 教授担任共同主编。

本刊将力争打造成国际老年医学领域的主流期刊, 希望成为中国老年医学与国际合作交流的重要平台。Aging Medicine 旨在刊登全球老年医学研究人员的先进研究成果: 老年医学的临床、基础、转化和预防医学、姑息医学、药理学和新技术等。在此特向同行征集稿件。稿件内容要求反映老年医学最新进展的高水平论著或综述, 语言流畅, 字数在 3 000 ~ 4 000 个单词。稿件请登录 www.agingmed.org 上“Scholarone Manuscript”: <https://mc.manuscriptcentral.com/agm2>。经评审后优质稿件将优先免费发表。另外, 本刊将从高水平稿件作者遴选一定数量的编委, 请同行积极提交或推荐稿件。