

· 药物与临床 ·

## 盐酸美金刚改善缺血性脑卒中患者神经认知功能的回顾性研究

杨世畅, 何荆贵, 周素月, 李雪梅(解放军总医院, 北京 100853)

**[摘要]** **目的** 探讨盐酸美金刚(简称“美金刚”)改善缺血性脑卒中患者神经认知功能的效果。**方法** 对2016年6月至12月于解放军总医院干部诊疗科进行治疗的缺血性脑卒中患者进行回顾性研究,根据其是否规律服用美金刚,分为美金刚组和非美金刚组,对两组患者的年龄、性别、BMI、随访时间及神经认知功能评分进行统计,神经认知功能评分采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)。**结果** 两组患者的年龄、BMI、随访时间均无明显差异。初诊时,美金刚组 MoCA 评分( $19.19 \pm 3.23$ ),非美金刚组评分( $18.47 \pm 3.03$ ), $P=0.651$ ;2周时,美金刚组( $21.06 \pm 2.62$ ),非美金刚组( $19.19 \pm 2.87$ ), $P=0.038$ ;4周时,美金刚组( $23.50 \pm 2.00$ ),非美金刚组( $21.30 \pm 2.16$ ), $P=0.002$ ;末次随访时,美金刚组( $24.69 \pm 2.09$ ),非美金刚组( $23.22 \pm 2.08$ ), $P=0.031$ 。**结论** 美金刚可有效改善缺血性脑卒中患者的神经认知功能。

**[关键词]** 盐酸美金刚;缺血性脑卒中;神经认知功能;蒙特利尔认知评估量表

**[中图分类号]** R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)05-0457-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.017

## The retrospective study of the improvement of memantine hydrochloride on neuro-cognitive function in patients with ischemic stroke

YANG Shichang, HE Jingui, ZHOU Suyue, LI Xuemei (The General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of memantine hydrochloride on improving neurocognitive function in patients with ischemic stroke. **Methods** Patients with hemorrhagic stroke who were treated in the officer consultation department of General Hospital of PLA from June to December 2016 were retrospectively studied. According to whether or not they were taking memantine, the patients were divided into the memantine group and the control group. The data including age, sex, BMI, follow-up time, the neurocognitive function score were collected. The neurocognitive function score was assessed by the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). **Results** There was no significant difference in age, BMI, and follow-up time between the two groups. The MoCA score was ( $19.19 \pm 3.23$ ) in memantine group, ( $18.47 \pm 3.03$ ) in control group,  $P=0.651$ ; ( $21.06 \pm 2.62$ ) in memantine group, ( $19.19 \pm 2.87$ ) in control group,  $P=0.038$  at 2 weeks; ( $23.50 \pm 2.00$ ) in memantine group, ( $21.30 \pm 2.16$ ) in control group,  $P=0.002$  at 4 weeks; At the last follow-up, memantine group was ( $24.69 \pm 2.09$ ), control group was ( $23.22 \pm 2.08$ ),  $P=0.031$ . **Conclusion** Memantine could effectively improve neurocognitive function in patients with ischemic stroke.

**[Key words]** memantine hydrochloride; ischemic stroke; neurocognitive function; Montreal Cognitive Assessment Scale

缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)是临床上导致死亡的四大疾病之一,同时也是人类致残的首要原因<sup>[1]</sup>。尽管缺血性脑卒中在其流行病学、发病机制、治疗及转归方面都得到了较为广泛的研究,但其治疗时间窗仍十分紧迫,后期的治疗手段包括支持治疗、复健等,效果十分有限<sup>[2]</sup>。认知障碍(cognitive disorder)是缺血性脑卒中的常见并发症

之一,患者生活自理能力严重下降,给家庭和社会带来严重的经济及社会负担。因此,寻找能够有效治疗缺血性脑卒中神经认知障碍的方法,并改善其预后具有十分重要的临床意义。

盐酸美金刚(memantine hydrochloride)是一种非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体阻断剂,常用其盐酸盐,是治疗阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)的重要药物。近年来研究显示,其对脑血管事件后的神经细胞具有一定的保护作用<sup>[3,4]</sup>。美金刚可能具有改善轻-中度脑卒中引起的认知功能障碍的作用,但其临床效果尚未得到充分的验证。

**[基金项目]** 科技部重点课题(2017YFC1307700);军队保健专项课题(17BJZ39)

**[作者简介]** 杨世畅,硕士,医师,研究方向:脑血管病和神经系统变性病, Tel: (010)66939432

**[通讯作者]** 李雪梅,硕士,副主任医师, Tel: (010)66939432

本研究通过对存在认知功能障碍的轻-中度缺血性脑卒中患者进行回顾和随访,发现美金刚可能具有改善该类患者认知功能的效果,其应用相对安全有效,供临床参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

对2016年6月至12月于解放军总医院干部诊疗科进行治疗的缺血性脑卒中患者进行回顾性研究。纳入标准:①影像学检查确定为急性脑梗死,从发病到就诊的时间 $<48$  h;②症状表现为认知功能障碍;③按照《中华医学会缺血性脑卒中指南》接受标准的神经内科治疗,用药方案包括:阿司匹林100 mg口服1次/d,氯吡格雷75 mg口服1次/d,连续应用21 d后,改用阿司匹林100 mg 1次/d长期口服;阿托伐他汀20 mg 1次/d长期口服;长春西汀30 mg静脉滴注1次/d,前列地尔10  $\mu$ g 静脉滴注1次/d,马来酸桂哌齐特320 mg 静脉滴注1次/d,连续应用2周。排除标准:①发生二次脑血管事件;②重度脑梗死;③发病前既往存在神经认知功能障碍;④症状主要表现为其他脑功能障碍;⑤合并AD;⑥年龄大于80岁;⑦其他可能影响研究的疾病。

对患者神经认知功能的评价采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA)。MoCA是Nasreddine等<sup>[5]</sup>制定用于筛查神经认知功能障碍的一种简便、快捷的工具,根据不同的文化背景,各个国家和地区又演化出不同的版本。北京版MoCA包含了视空间/执行能力(5分)、命名(3分)、注意力与计算力(6分)、语言(3分)、抽象能力(2分)、延迟回忆(5分)、定向力(6分)等认知领域,总分30分,得分 $\geq 26$ 分为正常<sup>[6]</sup>。

### 1.2 研究方法

对纳入本研究的患者根据其发病后是否规律服用美金刚,分为美金刚组及非美金刚组,对两组患者的年龄、性别、BMI、随访时间(初诊、2周、4周)及末次神经认知功能评分进行统计,神经认知功能评分采用MoCA。本研究获得解放军总医院伦理委员会批准,使用SPSS 22.0统计学软件对数据进行统计学分析。组间比较采用独立样本 $t$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

共有43名患者纳入本研究,其中,美金刚组15人,男性7人,女性8人,平均年龄(74 $\pm$ 2)岁,平均

BMI(23.63 $\pm$ 3.12),平均随访时间(6 $\pm$ 2)月;非美金刚组28人,男性9人,女性19人,平均年龄(74 $\pm$ 3)岁,平均BMI(23.81 $\pm$ 3.38),平均随访时间(7 $\pm$ 2)月。两组患者在年龄、BMI、随访时间方面均无明显差异。MoCA评分方面,初诊时,美金刚组(19.19 $\pm$ 3.23),非美金刚组(18.47 $\pm$ 3.03), $P=0.651$ ;2周时,美金刚组(21.06 $\pm$ 2.62),非美金刚组(19.19 $\pm$ 2.87), $P=0.038$ ;4周时,美金刚组(23.50 $\pm$ 2.00),非美金刚组(21.30 $\pm$ 2.16), $P=0.002$ ;末次随访时,美金刚组(24.69 $\pm$ 2.09),非美金刚组(23.22 $\pm$ 2.08), $P=0.031$ 。两组均无严重并发症发生。

## 3 讨论

缺血性脑卒中是引起血管性认知功能障碍的主要原因,相当一部分缺血性脑卒中患者主要表现为认知功能损害。其与AD不同,早期及时的干预治疗,能够在一定程度上改善这部分患者的神经认知功能<sup>[7]</sup>。目前常规的治疗手段是及时改善脑供血、避免功能细胞损伤及预防二次损伤,但其治疗时间窗较短。可见寻找一种副作用小、能够针对缺血性脑卒中后神经认知功能障碍的联合药物,以安全、有效地治疗缺血性脑卒中患者神经认知功能障碍是十分重要的。

美金刚是3,5-二甲基-1-氨基-金刚烷盐酸盐,为低-中度亲和力、电压依赖、非竞争性NMDA受体拮抗药,目前主要用于治疗AD,有临床研究结果显示,其可有效改善AD患者的神经认知功能,并发病较少见<sup>[4]</sup>。但将美金刚用于治疗缺血性脑卒中引起的认知功能障碍,目前国内尚未见相关报道。本研究结果显示,美金刚不仅可用于治疗AD的认知功能障碍,对缺血性脑卒中引起的血管性认知功能障碍也有较好的效果,其起效快、并发症少,具有很好的安全性和时效性。美金刚在脑卒中发生后给予脑保护的详细机制并不明确,在相关文献报道中,美金刚可能的脑保护机制为:①脑卒中发生后,通过阻断突触外NMDAR兴奋介导的钙离子内流避免神经细胞的凋亡,以拮抗病理性谷氨酸兴奋带来的神经细胞毒效应,起到保护神经元的作用。同时由于其亲和力,且具有快速结合及快速解离的特性,可在生理条件下快速解离,避免影响其生理功能<sup>[8]</sup>。②增强神经突触的可塑性<sup>[9]</sup>。③促进脑源性神经营养因子的表达,保护神经细胞<sup>[10]</sup>。④减少神经胶质细胞的增生<sup>[11,12]</sup>。⑤通过减少钙离子的内流,下调calpain-caspase-3信号通路的表达,避免神经细胞

死亡<sup>[13]</sup>。

美金刚改善脑卒中患者的认知功能障碍可能由多种因素协同完成。其作用可能通过保护缺血缺氧条件下的脑组织实现,相当一部分动物实验验证了其有效性。美金刚可以通过非竞争性拮抗 NMDA 受体,减弱过量谷氨酸递质释放引起的神经毒作用,减少神经细胞凋亡,部分逆转神经突触的变性<sup>[14]</sup>。Trotman 等<sup>[15]</sup>建立小鼠脑梗死模型,在围脑缺血期采用微量泵静脉给予美金刚,证实适当剂量的美金刚可以减小急性期脑梗死面积,促进脑梗死后神经功能的恢复。Chen 等<sup>[16]</sup>建立了小鼠大脑中动脉缺血模型,给予美金刚干预,结果发现美金刚组梗死面积较小,应用美金刚降低了神经细胞及内皮细胞的损伤程度,抑制胶质细胞的增生,保护血-脑屏障的完整性。其进一步研究发现,美金刚抑制细胞凋亡的作用是通过下调 calpain-caspase-3 信号通路的表达实现的<sup>[13]</sup>。相似的结果亦为多项研究证实<sup>[4,17,18]</sup>。然而,美金刚又存在促进神经再生、抑制胶质细胞增生、促进血管生成等作用。López-Valdés 等<sup>[11]</sup>对实验小鼠给予 30 mg/kg 的美金刚,观察结果发现,相比对照组,实验组小鼠的运动与感觉恢复均较好,进一步实验室检查发现,实验组神经生长因子较对照组多,周围的胶质细胞激活较少,同时病灶处的血管再生较快。同样的结果亦为 Wang 等<sup>[19]</sup>的研究所证实。综上所述,美金刚促进缺血性脑卒中后神经功能恢复的效果可能是由多种作用共同起效所致的。

临床试验方面,Kafi 等<sup>[20]</sup>在一项前瞻性随机临床对照研究中发现,在缺血性脑卒中患者发病 24 h 以内,给予标准神经内科干预基础上加用美金刚,5 d 后可明显改善患者的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,明显提高患者的神经功能。同时,另外两项前瞻性随机队列研究提示,美金刚也可在脑出血、创伤性脑损伤的患者中发挥类似的保护作用<sup>[21,22]</sup>。Orgogozo 等<sup>[23]</sup>在一项单中心前瞻性随机对照研究中发现,对轻-中度脑卒中患者,在发病 24 h 之内应用美金刚,可改善患者的卒中神经功能评分,持续改善患者的认知水平,保护患者神经功能。邓娜等<sup>[24]</sup>在一项前瞻性临床研究中,对缺血性脑卒中失语的患者给予美金刚,随访期限为 12 周,结果发现:①两组患者在治疗 4 周末、12 周末,失语各分项目评分均较治疗前有不同程度的提高。②在治疗 4 周末、12 周末,试验组患者在听理解、复述、自发语言、出声读、阅读理解 5 个方面的评分均较对照组明显提高,且差异具有统计学意义,提示美金刚

可能对缺血性脑卒中后失语具有改善作用。在此项研究中,美金刚同样表现出对缺血性脑卒中患者神经认知功能的保护作用,应用美金刚后,患者神经认知功能改善较对照组快,且最终神经认知功能恢复较好。在其他两项类似的研究中,美金刚也表现出类似的促进神经功能康复的效果<sup>[25,26]</sup>,提示美金刚治疗缺血性脑卒中患者具有广阔的应用前景。

本研究结果对认知功能损害的轻-中度缺血性脑卒中患者的治疗具有重要意义,但受回顾性研究的性质所限,本研究的循证医学等级较低,同时,样本量较小也是本研究的不足之处。今后还需进行前瞻性、随机化、大样本的队列研究加以进一步证实。

### 【参考文献】

- [1] POORTHUIS MH, ALGRA AM, ALGRA A, *et al.* Female- and male-specific risk factors for stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(1): 75-81.
- [2] DETANTE O, JAILLARD A, MOISAN A, *et al.* Biotherapies in stroke[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2014, 170(12): 779-798.
- [3] DAY NL, CARLE MS, FLOYD CL. Post-injury administration of a combination of memantine and 17 $\beta$ -estradiol is protective in a rat model of traumatic brain injury [J]. *Neurochem Int*, 2017, 111: 57-68.
- [4] LANDUCCI E, FILIPPI L, GERACE E, *et al.* Neuroprotective effects of topiramate and memantine in combination with hypothermia in hypoxic-ischemic brain injury *in vitro* and *in vivo*[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 668: 103-107.
- [5] NASREDDINE ZS, PHILLIPS NA, BÉDIRIAN V, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [6] 孙洪吉, 谢越, 张晓红, 等. 蒙特利尔认知评估量表在健康体检人群中的应用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(2): 174-177.
- [7] DE LUCA R, LEONARDI S, SPADARO L, *et al.* Improving cognitive function in patients with stroke: can computerized training be the future? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(4): 1055-1060.
- [8] WILD AR, AKYOL E, BROTHWELL SL, *et al.* Memantine block depends on agonist presentation at the NMDA receptor in substantia nigra pars compacta dopamine neurones [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 73(5): 138-146.
- [9] VAN WAGENINGEN H, JØRGENSEN HA, SPECHT K, *et al.* The effects of the glutamate antagonist memantine on brain activation to an auditory perception task [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(11): 3616-3624.
- [10] MEISNER F, SCHELLER C, KNEITZ S, *et al.* Memantine upregulates BDNF and prevents dopamine deficits in SIV-infected macaques: a novel pharmacological action of memantine [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(9): 2228-

- 2236.
- [11] LOPEZ-VALDES HE, CLARKSON AN, AO Y, *et al.* Memantine enhances recovery from stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2093-2100.
- [12] LIU C, LIN N, WU B, *et al.* Neuroprotective effect of memantine combined with topiramate in hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Brain Res*, 2009, 1282: 173-182.
- [13] CHEN B, WANG G, LI W, *et al.* Memantine attenuates cell apoptosis by suppressing the calpain-caspase-3 pathway in an experimental model of ischemic stroke[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 351(2): 163-172.
- [14] KUMAR A, SINGH A, EKAVALI. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management; an update[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(2): 195-203.
- [15] TROTMAN M, VERMEHREN P, GIBSON CL, *et al.* The dichotomy of memantine treatment for ischemic stroke: dose-dependent protective and detrimental effects[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(2): 230-239.
- [16] CHEN ZZ, YANG DD, ZHAO Z, *et al.* Memantine mediates neuroprotection via regulating neurovascular unit in a mouse model of focal cerebral ischemia[J]. *Life Sci*, 2016, 150: 8-14.
- [17] TAKAHASHI H, XIA P, CUI J, *et al.* Corrigendum: Pharmacologically targeted NMDA receptor antagonism by NitroMemantine for cerebrovascular disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 20750.
- [18] 郭叶群. 盐酸美金刚对大鼠脑中动脉闭塞后同侧丘脑继发损害的保护作用及其机制研究[D]. 广州:暨南大学, 2015.
- [19] WANG YC, SANCHEZ-MENDOZA EH, DOEPPNER TR, *et al.* Post-acute delivery of memantine promotes post-ischemic neurological recovery, peri-infarct tissue remodeling, and contralesional brain plasticity[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(3): 980-993.
- [20] KAFI H, SALAMZADEH J, BELADIMOGHADAM N, *et al.* Study of the neuroprotective effects of memantine in patients with mild to moderate ischemic stroke[J]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13(2): 591-598.
- [21] MOKHTARI M, NAYEB-AGHAEI H, KOUCHEK M, *et al.* Effect of memantine on serum levels of neuron-specific enolase and on the glasgow coma scale in patients with moderate traumatic brain injury[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(1): 42-47.
- [22] BAKHSHAYESH B, HAJINORI M, SAADAT SMS, *et al.* Comparing the effect of memantine and placebo on clinical outcome of intracranial hemorrhage: a randomized double blind clinical trial[J]. 2015, 1(3):11-18.
- [23] 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.
- [24] 邓娜. 美金刚治疗缺血性脑卒中后失语的疗效观察[D]. 重庆:重庆医科大学, 2015.
- [25] BERTHIER ML, GREEN C, LARA JP, *et al.* Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(5): 577-585.
- [26] BARBANCHO MA, BERTHIER ML, NAVAS-SANCHEZ P, *et al.* Bilateral brain reorganization with memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia: an ERP study[J]. *Brain Lang*, 2015, 145-146: 1-10.
- [收稿日期] 2018-05-23 [修回日期] 2018-06-27  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 445 页)

缺血性脑损伤及其认知功能障碍的治疗提供新的实验基础,具有一定的社会及经济效益。

### 【参考文献】

- [1] CALABRESI P, CUPINI LM, CENTONZE D, *et al.* Antiepileptic drugs as a possible neuroprotective strategy in brain ischemia[J]. *Ann Neurol*, 2003, 53(6):693-702.
- [2] YI YH, GUO WC, SUN WW, *et al.* Neuroprotection of lamotrigine on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats: relations to administration time and doses[J]. *Biologics*, 2008, 2(2):339-344.
- [3] SHUAIB A, MAHMOOD RH, WISHART T, *et al.* Neuroprotective effects of lamotrigine in global ischemia in gerbils. A histological, *in vivo* microdialysis and behavioral study[J]. *Brain Res*, 1995, 702(1-2):199-206.
- [4] WIARD RP, DICKERSON MC, BEEK O, *et al.* Neuroprotective properties of the novel antiepileptic lamotrigine in a gerbil model of global cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 1995, 26(3): 466-472.
- [5] CALABRESI P, SINISCALCHI A, PISANI A, *et al.* A field potential analysis on the effects of lamotrigine, GP 47779, and felbamate in neocortical slices[J]. *Neurology*, 1996, 47(2): 557-562.
- [6] AHMAD S, FOWLER LJ, WHITTON PS, *et al.* Effects of combined lamotrigine and valproate on basal and stimulated extracellular amino acids and monoamines in the hippocampus of freely moving rats[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2005, 371(1):1-8.
- [7] WALKER MC, TONG X, PERRY H, *et al.* comparison of serum, cerebrospinal fluid and brain extracellular fluid pharmacokinetics of lamotrigine[J]. *Brit J Pharmacol*, 2000, 130(2):242-248.
- [8] LEE W, KIM JH, KIM HS, *et al.* Determination of lamotrigine in human serum by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Neurol Sci*, 2010, 31(6): 717-720.
- [9] 叶广仁,宋志彬,郑国俊,等. 中国成年人拉莫三嗪药代动力学及丙戊酸对其影响[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2007, 7(3):191-193.
- [收稿日期] 2017-08-30 [修回日期] 2018-09-03  
[本文编辑] 李睿旻