

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.01.019

❖ 临床医学研究 ❖

# 尼麦角林联合经皮耳迷走神经电刺激治疗脑卒中患者认知功能障碍的疗效及其作用机制分析

陈兰英<sup>1</sup>, 张旭<sup>2</sup>, 肖志娟<sup>1</sup>, 闫昆<sup>1</sup>, 刘敏肖<sup>1</sup>, 唐进松<sup>1</sup>, 赵鹏<sup>1</sup>, 李伟<sup>3</sup>

(河北北方学院附属第二医院, 1. 神经内二科; 2. 消化内科; 3. 康复医学科, 河北 张家口 075100)

**【摘要】目的:** 探讨尼麦角林联合经皮耳迷走神经电刺激(taVNS)治疗脑卒中患者认知功能障碍(PSCI)的疗效及其作用机制分析。**方法:** 纳入104例PSCI患者作为研究对象,按照治疗方式的不同分为观察组( $n=52$ )与对照组( $n=52$ )。对照组给予常规治疗;观察组在对照组的基础上给予尼麦角林联合taVNS治疗。干预4周后,比较两组患者认知功能、神经功能、神经递质及炎症因子水平。**结果:** 干预4周后,相较于对照组,观察组各维度蒙特利尔认知评估量表均升高( $P<0.05$ ),美国国立卫生研究院卒中量表及血清神经元特异性烯醇化酶、中枢神经特异蛋白S100 $\beta$ 水平均降低( $P<0.05$ ),血清5-羟色胺、多巴胺及去甲肾上腺素水平均升高( $P<0.05$ ),血清白细胞介素1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素6水平均降低( $P<0.05$ )。**结论:** 尼麦角林联合taVNS治疗PSCI疗效确切,推测其作用机制可能与改善神经递质及炎症因子水平相关。

**【关键词】** 尼麦角林;迷走神经电刺激;脑卒中;认知功能障碍;神经递质;炎症因子

**【中图分类号】** R749.1;R454.1 **【文献标志码】** A

## Therapeutic effect and mechanism analysis of nimergoline combined with taVNS in the treatment of cognitive impairment in patients with stroke

CHEN Lan-ying<sup>1</sup>, ZHANG Xu<sup>2</sup>, XIAO Zhi-juan<sup>1</sup>, YAN Kun<sup>1</sup>, LIU Min-xiao<sup>1</sup>, TANG Jin-song<sup>1</sup>, ZHAO Peng<sup>1</sup>, LI Wei<sup>3</sup>

(1. Department of Neurology II; 2. Department of Gastroenterology; 3. Department of Rehabilitation Medicine, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075100, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the therapeutic effect and mechanism analysis of nimergoline combined with transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) in the treatment of post-stroke cognitive impairment (PSCI). **Methods:** 104 PSCI patients were selected as the study subjects and divided into a research group ( $n=52$ ) and a control group ( $n=52$ ) according to different treatment methods. The control group was given a conventional treatment plan, while the observation group was given a combination of nimergoline and taVNS on the basis of the control group. After 4 weeks of intervention, the levels of cognitive function, neurological function, neurotransmitters, and inflammatory factors were compared between the two groups of patients. **Results:** After 4 weeks of intervention, compared with the control group, the research group showed an increase in MoCA scores in all dimensions ( $P<0.05$ ), a decrease in NIHSS scores, neuron-specific enolase (NSE) and S100 calcium binding protein  $\beta$  (S100 $\beta$ ) levels ( $P<0.05$ ), an increase in serum 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA), and norepinephrine (NE) levels ( $P<0.05$ ), and a decrease in serum interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) levels ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The combination of nimergoline and taVNS has a definite therapeutic effect on PSCI, and it is speculated that its mechanism of action may be related to improving the levels of neurotransmitters and inflammatory factors.

**【Key words】** Nimergoline; Vagus nerve electrical stimulation; Post stroke; Cognitive impairment; Neurotransmitter; Inflammatory factor

脑卒中是一种常见的急性脑血管疾病<sup>[1]</sup>,多发于中老年人群,发病率和死亡率均较高,严重影响人们的健康和生活质量。脑卒中后认知功能障碍(post stroke cognitive impairment, PSCI)包括轻度认知障碍和痴呆,是脑卒中后最常见的并发症之一<sup>[2-3]</sup>。尼麦角林是一种半合成的麦角碱衍生物,

具有 $\alpha$ 受体阻滞和血管扩张的作用,可以改善脑血管和脑细胞功能<sup>[4]</sup>,目前已用于急慢性脑血管病、血管性痴呆等疾病的临床治疗中<sup>[5]</sup>。迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)是一种通过电脉冲刺激颈部迷走神经,影响大脑活动的物理治疗方法<sup>[6-7]</sup>。然而,直接迷走神经刺激术需要手术植入

基金项目:河北省张家口市科技计划项目(2221046D)

作者简介:陈兰英(1967-),女,主任医师。E-mail:chenlanying6759@163.com

刺激器和电极,费用高且风险大。经皮耳迷走神经电刺激(transcutaneous auricular vagal nerve stimulation, taVNS)是一种非侵入性VNS,通过耳甲区的迷走神经耳支进行刺激,无需手术且费用低,安全性高<sup>[8]</sup>。近期研究发现,尼麦角林和 taVNS 均具有改善认知功能的作用,但二者联合治疗 PSCI 尚未见报道。基于此,本研究以 PSCI 患者为研究对象,拟探讨尼麦角林联合 taVNS 的治疗效果,并分析其作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2022 年 1 月至 2022 年 12 月河北北方学

院附属第二医院收治的 104 例 PSCI 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 PSCI<sup>[9]</sup> 诊断标准;(2)年龄 40~75 岁;(3)首次发病,病程 < 6 个月;(4)脑卒中恢复期,预计生存期 ≥ 3 个月;(5)临床资料完整。排除标准:(1)存在其他颅内病变;(2)重要脏器功能严重受损者;(3)严重的视听障碍、失语症患者;(4)存在心脏起搏器、金属置入、电子耳蜗、癫痫者;(5)合并精神类疾病患者;(6)相关药物过敏史;(7)合并出血性疾病;(8)合并恶性肿瘤、全身感染性疾病。按照治疗方式的不同分为观察组( $n = 52$ )与对照组( $n = 52$ )。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究符合《世界医学学会赫尔辛基宣言》。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	年龄(岁)	性别		受教育年限(年)	病程(月)	卒中类型	
		男	女			缺血性卒中	出血性卒中
观察组( $n = 52$ )	63.88 ± 8.09	30(57.69)	22(42.31)	8.50 ± 2.36	3.44 ± 1.73	31(59.62)	21(40.38)
对照组( $n = 52$ )	63.69 ± 7.30	28(53.85)	24(46.15)	8.56 ± 2.40	3.32 ± 1.70	33(63.46)	19(36.54)
$t/\chi^2$ 值	0.126	0.156		0.124	0.681		0.163
$P$ 值	0.900	0.693		0.902	0.732		0.687

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方案 对照组患者接受常规治疗,包括药物抗血小板聚集、改善血液循环、常规控糖、降压、调脂以及神经营养支持;此外,开展认知训练,包括识别与使用日常生活用品、数字计算等。观察组在对照组治疗基础上接受尼麦角林联合 taVNS 治疗:口服尼麦角林片(昆山龙灯瑞迪制药有限公司),每次 2 片(20 mg),3 次/d;采用便携式电刺激仪器(无锡神平心泰医疗科技有限公司),将耳夹电极置于患者左耳耳屏处,参数设置为电脉冲频率 25 Hz、脉冲宽度 500  $\mu$ s(电流强度根据患者主观感受适当调整)、模式 30 s 开关交替,单次刺激 30 min,1 次/d,每周 5 次。两组均于治疗 4 周后评估治疗效果。

1.2.2 观察指标 (1)一般资料:收集两组患者年龄、性别、受教育年限、病程、卒中类型并比较。(2)认知功能:评估蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分。(3)神经功能:评估美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,测定血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、中枢神经特异蛋白[S100 calcium binding protein, beta (neural), S100 $\beta$ ]蛋白水平。(4)神经递质水平:测定血清 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)及去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平。(5)炎症因子水平:测定血清白细胞介素 1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ),肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )及白细胞介素 6(interleukin-6,

IL-6)水平。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者干预前后 MoCA 评分比较

干预前,两组患者 MoCA 评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。干预后,两组患者各维度 MoCA 评分及总分均高于干预前( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组患者干预前后神经功能比较

干预前,两组患者 NIHSS 评分及 NSE、S100 $\beta$  水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。干预后,两组患者 NIHSS 评分及 NSE、S100 $\beta$  水平均低于干预前( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组患者干预前后神经递质水平比较

干预前,两组患者 5-HT、DA、NE 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。干预后,两组患者 5-HT、DA、NE 水平均高于干预前( $P < 0.05$ ),且观察组均高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表2 两组患者干预前后 MoCA 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	注意与集中		延迟记忆		语言		视空间/执行	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组( $n=52$ )	3.27 ± 1.36	4.62 ± 1.37 <sup>①</sup>	1.85 ± 0.78	3.58 ± 1.04 <sup>①</sup>	1.19 ± 0.74	2.37 ± 0.69 <sup>①</sup>	2.46 ± 1.23	4.60 ± 1.00 <sup>①</sup>
对照组( $n=52$ )	3.04 ± 1.47	3.88 ± 1.31 <sup>①</sup>	1.90 ± 0.80	3.06 ± 1.07 <sup>①</sup>	1.02 ± 0.75	1.94 ± 0.78 <sup>①</sup>	2.38 ± 1.11	3.71 ± 0.94 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.832	2.777	0.373	2.510	1.180	2.941	0.336	4.669
$P$ 值	0.408	0.007	0.710	0.014	0.241	0.004	0.738	<0.001

续表2

组别	抽象思维		命名		定向力		总分	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组( $n=52$ )	1.1 ± 0.77	1.65 ± 0.62 <sup>①</sup>	1.58 ± 1.07	2.60 ± 0.75 <sup>①</sup>	3.21 ± 1.42	4.77 ± 1.32 <sup>①</sup>	14.65 ± 2.51	24.17 ± 2.62 <sup>①</sup>
对照组( $n=52$ )	1.12 ± 0.83	1.35 ± 0.59 <sup>①</sup>	1.54 ± 1.18	2.21 ± 0.72 <sup>①</sup>	3.27 ± 1.43	3.92 ± 1.4 <sup>①</sup>	14.27 ± 2.77	20.08 ± 2.71 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.122	2.586	0.174	2.666	0.207	3.170	0.741	7.833
$P$ 值	0.903	0.011	0.862	0.009	0.837	0.002	0.460	<0.001

① $P < 0.05$ ,与同组干预前比较。表3 两组患者干预前后神经功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NIHSS (分)		NSE (ng/L)		S100 $\beta$ (ng/L)	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组( $n=52$ )	9.37 ± 1.01	7.52 ± 1.36 <sup>①</sup>	26.66 ± 2.61	22.85 ± 2.44 <sup>①</sup>	1.25 ± 0.16	1.04 ± 0.20 <sup>①</sup>
对照组( $n=52$ )	9.21 ± 1.35	8.13 ± 1.33 <sup>①</sup>	27.05 ± 2.17	23.81 ± 2.40 <sup>①</sup>	1.22 ± 0.18	1.12 ± 0.19 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.684	2.312	0.826	2.023	0.898	2.091
$P$ 值	0.495	0.023	0.411	0.046	0.371	0.039

① $P < 0.05$ ,与同组干预前比较。表4 两组患者干预前后神经递质水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/L)

组别	5-HT		DA		NE	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组( $n=52$ )	160.67 ± 11.40	177.16 ± 11.33 <sup>①</sup>	94.38 ± 15.18	112.24 ± 16.13 <sup>①</sup>	78.91 ± 5.10	83.56 ± 5.02 <sup>①</sup>
对照组( $n=52$ )	159.66 ± 11.73	171.44 ± 12.39 <sup>①</sup>	93.83 ± 16.59	105.78 ± 15.58 <sup>①</sup>	78.99 ± 5.11	81.59 ± 5.03 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.446	2.457	0.176	2.077	0.080	1.999
$P$ 值	0.657	0.016	0.860	0.040	0.937	0.048

① $P < 0.05$ ,与同组干预前比较。

## 2.4 两组患者干预前后炎症因子水平比较

干预前,两组患者血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均无统计学差异( $P > 0.05$ )。干预后,两组患者血

清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均低于干预前( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组患者干预前后炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/L)

组别	IL-1 $\beta$		TNF- $\alpha$		IL-6	
	干预前	干预4周后	干预前	干预4周后	干预前	干预4周后
观察组( $n=52$ )	3.14 ± 0.33	2.74 ± 0.22 <sup>①</sup>	29.49 ± 5.16	24.09 ± 5.44 <sup>①</sup>	22.58 ± 1.89	20.36 ± 1.84 <sup>①</sup>
对照组( $n=52$ )	3.11 ± 0.34	2.85 ± 0.27 <sup>①</sup>	30.46 ± 5.03	26.91 ± 6.41 <sup>①</sup>	22.88 ± 1.54	21.09 ± 1.87 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.473	2.278	0.971	2.419	0.887	2.007
$P$ 值	0.637	0.025	0.334	0.017	0.377	0.047

① $P < 0.05$ ,与同组干预前比较。

## 3 讨论

PSCI 作为脑卒中患者的常见并发症之一,发生率高达 50% ~ 70%<sup>[10]</sup>。目前 PSCI 仍缺乏特效的干预手段,临床传统的治疗方式主要以药物结合认知训练为主,但长期服药可能引起一系列不良反应;而认知训练康复进程较长、见效慢,患者往往依从性较差。研究<sup>[11]</sup>指出,PSCI 发生发展的关键为脑血管病变引起的胆碱能损伤和海马环路损害,脑血流减

少、淀粉样蛋白沉积和神经元缺失。尼麦角林是一种半合成麦角生物碱衍生物,主要作为血管活性药物用于治疗脑血管疾病<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13]</sup>发现,尼麦角林可改善脑血流和脑代谢,增加神经传导,促进记忆和注意力,调节认知和情感。迷走神经是一条连接大脑和身体多个器官的重要神经,与心率、血压、呼吸、消化、免疫和情绪等功能密切相关<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>指出,taVNS 可通过耳甲区电脉冲刺激迷走神经,从而调节大脑神经活动,目前主要用于脑卒中后上肢

功能障碍的治疗。

本研究中,观察组患者治疗后各维度 MoCA 评分及总分均高于治疗前及对照组,NIHSS 评分及 NSE、S100 $\beta$  水平均低于治疗前及对照组。提示尼麦角林联合 taVNS 可有效改善患者认知功能及神经功能。最近的一项研究<sup>[16]</sup>证实,taVNS 在老年大鼠模型中的抗炎作用,提出了 taVNS 治疗可通过减轻大鼠的神经炎症与神经退行性病变预防手术诱导的认知功能障碍。此外,研究<sup>[17]</sup>指出,尼麦角林可抑制继发于脑中小胶质细胞和星形细胞功能障碍的促炎免疫过程。本研究中,相较于对照组,研究组血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均降低,再次证实了上述观点。李永格等<sup>[18]</sup>通过构建癫痫大鼠模型发现,VNS 可通过减轻其神经炎症改善其认知功能;顾育明等<sup>[19]</sup>以脑梗死患者为研究对象,提出加用尼麦角林片有利于改善患者血清中炎症因子水平,均与本文结论一致。除神经炎症外,PSCI 的发生还与神经递质的失衡相关,本研究中,观察组患者 5-HT、DA、NE 水平高于对照组,提示二者联合改善了神经递质水平。分析可能原因:(1)尼麦角林可通过抑制 ATP 酶活性使得局部 ATP 的浓度上升,从而促进神经细胞的能量代谢,增加大脑内多巴胺的合成和释放;并可通过对乙酰胆碱酶活性进行抑制、促进脑细胞的新陈代谢、修复受损的神经细胞等效果。(2)耳部神经支配具有独特性,taVNS 经由耳部将迷走神经传入纤维传送至脑干的孤束核等区域,孤束核接收到信号将其整合并继续投射至其他区域,从而引起相关神经递质的改变。Fioravanti 等<sup>[20]</sup>指出,尼麦角林可以增强大脑某些区域的 NE 和 DA 的转换。彭琼等<sup>[21]</sup>以癫痫合并抑郁患者为研究对象,指出 VNS 可调节其神经递质水平。

综上,尼麦角林联合 taVNS 治疗 PSCI 疗效确切,推测其作用机制可能与改善神经递质及炎症因子水平相关。

#### 参考文献

[1] Morotti A, Poli L, Costa P. Acute stroke [J]. *Seminars in Neurology*, 2019, 39(1): 61 - 72.

[2] Huang YY, Chen SD, Leng XY, et al. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, risk factors, and management [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2022, 86(3): 983 - 999.

[3] 魏淑琦, 孟心怡, 阎文静, 等. 急性轻型缺血性脑卒中患者扩大的血管周围间隙与脑卒中后认知功能障碍的相关性 [J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21(1): 20 - 27.

[4] 刘大鹏, 许哲鑫, 吴博. 尼麦角林联合氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效观察 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(3): 168 - 170.

[5] Lee S, Na SH, Chung YA, et al. Efficacy of nicergoline treatment in Parkinson's disease associated with dementia [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019, 70: 136 - 139.

[6] Capilupi MJ, Kerath SM, Becker LB. Vagus nerve stimulation and the cardiovascular system [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2020, 10(2): a034173.

[7] 程俊凯, 邓艳春, 杨欣伟, 等. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫的临床疗效 [J]. *临床神经病学杂志*, 2023, 36(3): 216 - 219.

[8] Wang Y, Li SY, Wang D, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: from concept to application [J]. *Neuroscience Bulletin*, 2021, 37(6): 853 - 862.

[9] 汪凯, 董强. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(4): 376 - 389.

[10] 吴丹, 罗欢欢, 黄柯, 等. 高频重复经颅磁刺激及高压氧对脑卒中后认知功能障碍患者的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(17): 13 - 17.

[11] Zhang X, Bi X. Post-stroke cognitive impairment: a review focusing on molecular biomarkers [J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2020, 70(8): 1244 - 1254.

[12] Im JJ, Jeong HS, Park JS, et al. Changes in regional cerebral perfusion after nicergoline treatment in early Alzheimer's disease: a pilot study [J]. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 2017, 16(4): 104 - 109.

[13] 陈晨, 汪凯. 尼麦角林在脑血管病中的应用 [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(11): 1239 - 1243.

[14] Hilz MJ. Transcutaneous vagus nerve stimulation - A brief introduction and overview [J]. *Autonomic Neuroscience*, 2022, 243: 103038.

[15] 章晓峰, 刘勇, 金振华. 经外耳皮肤迷走神经电刺激联合双侧上肢训练对脑卒中上肢运动功能的效果 [J]. *中国康复理论与实践*, 2023, 29(3): 280 - 285.

[16] Cai L, Lu K, Chen X, et al. Auricular vagus nerve stimulation protects against postoperative cognitive dysfunction by attenuating neuroinflammation and neurodegeneration in aged rats [J]. *Neuroscience Letters*, 2019, 703: 104 - 110.

[17] 樊润润, 胡俊祥, 郝永茂, 等. 尼麦角林、帕罗西汀联合认知干预对缺血性脑卒中后抑郁患者抑郁状态和炎症因子的影响 [J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45(6): 1081 - 1083.

[18] 李永格, 周舒, 刘庆春, 等. 迷走神经刺激通过调控 M1/m<sup>2</sup> 小胶质细胞极化减轻神经炎症改善癫痫大鼠认知功能 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2023, 41(5): 550 - 556.

[19] 顾育明, 许春立. 尼麦角林联合长春西汀治疗对脑梗死患者血液流变学炎症反应的影响 [J]. *河北医学*, 2019, 25(5): 783 - 787.

[20] Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, 2001(4): CD003159.

[21] 彭琼, 杨萍, 黄红星, 等. 迷走神经刺激对癫痫合并抑郁患者血清细胞因子及神经递质的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(7): 1005 - 1008.

(收稿日期: 2024 - 05 - 08

修回日期: 2024 - 09 - 01)