

多奈哌齐联用奥氮平治疗脑血管病伴发精神行为症状的疗效分析

李晓宁, 张晨红*

咸阳市核工业二一五医院神经内科, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 探讨多奈哌齐联用奥氮平治疗脑血管病伴发精神行为症状的疗效。**方法** 2012年2月—2017年2月选择在咸阳市核工业二一五医院诊治的脑血管病伴发精神行为症状患者84例作为研究对象, 根据入院顺序, 按照随机信封抽签原则分为观察组与对照组各42例, 对照组给予奥氮平10 mg, 1次/d, 观察组在对照组治疗的基础上给予多奈哌齐5 mg, 均治疗观察4周。比较两组临床疗效、简易精神状态检查量表(MMSE)评分、认知功能状况及不良反应。**结果** 观察组的总有效率是95.2%, 显著高于对照组的81.0% ($P < 0.05$)。治疗后观察组的反应时是(487.24 ± 30.23) s, 对照组的是(545.30 ± 31.49) s; 治疗后观察组的正确数是(285.30 ± 11.44)个, 对照组的是(251.44 ± 13.09)个; 治疗后观察组的漏划数是(18.49 ± 6.46)个, 对照组的是(38.28 ± 4.56)个; 两组对比差异明显 ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 治疗后观察组与对照组治疗的MMSE评分显著提高 ($P < 0.05$); 与治疗后对照组的MMSE评分相比, 观察组的显著提高 ($P < 0.05$)。观察组的不良反应发生率31.0%, 对照组不良反应发生率28.6%, 两组不良反应程度均较轻微, 对比无明显差异。**结论** 多奈哌齐联用奥氮平治疗脑血管病伴发精神行为症状能改善患者的认知功能与神经心理学状况, 安全性比较好, 从而提高治疗效果。

关键词: 多奈哌齐; 奥氮平; 脑血管病; 精神行为症状

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)05-0863-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.027

Analysis of curative effect of donepezil combined with olanzapine in the treatment of cerebrovascular disease with mental symptoms

LI Xiaoning, ZHANG Chenhong

Internal Medicine, Xianyang Nuclear 215 Hospital, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To evaluate the curative effect of donepezil combined with olanzapine in the treatment of cerebrovascular disease with mental symptoms. **Methods** From February 2012 to February 2017, 84 patients of cerebrovascular disease with mental symptoms in our hospital for diagnosis and treatment were selected as the research object, all of the patients were divided into observation group and control group with 42 cases in each group accorded to the order of admission, in accordance with the principle of random draw envelope. The control group was given olanzapine treatment, the observation group was given donepezil combined with olanzapine in the treatment. **Results** The total effective rate of the observation group and the control group was 95.2% and 81.0% respectively, and the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The reaction time, the correct number and the number of drain strokes in observation group after treatment were (487.24 ± 30.23) s, (285.30 ± 11.44) and (18.49 ± 6.46), the control group were (545.30 ± 31.49) s, (251.44 ± 13.09) and (38.28 ± 4.56), that compared between the two groups were significant differences ($P < 0.05$). The MMSE scores of the observation group and the control group after treatment were significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the scores of MMSE in the observation group after treatment was significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 31% in the observation group and 28.6% in the control group. The adverse reactions in the two groups were mild and there was no significant difference between the two groups. **Conclusion** Donepezil combined with olanzapine in the treatment of cerebrovascular disease with mental symptoms can improve cognitive function and neuropsychological status with good security, thereby enhance the therapeutic effect.

Keywords: Donepezil; Olanzapine; Cerebrovascular disease; Psychiatric symptoms

收稿日期: 2017-12-26

第一作者: 李晓宁(1974—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为脑血管病、头痛、睡眠等。E-mail: lixiaoning_2017@medhos2017.com

*通信作者: 张晨红(1976—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为脑血管病、痴呆等。E-mail: zhangchen_2017@medhos2017.com

随着医疗技术的进步,脑血管病的病死率逐渐减少,但是其康复不仅要关注躯体功能康复,更要重视非躯体功能的损害^[1-2]。脑血管病伴发精神行为症状在临床较常见,患者容易出现情感、行为和人格障碍,表现为淡漠、激惹、抑郁等,严重影响患者身心健康^[3]。目前关于脑血管病伴发精神行为障碍及认知功能障碍的机制不完全明确,一般认为病变涉及到边缘系统、颞叶以及额叶,或是病变使脑组织受到损害,也与神经递质系统功能损害、脑卒中前个人和家族史、社会经济状态等有关^[4]。目前对脑血管病伴发精神行为症状的理想治疗药物仍处于探讨中,抗精神病药物为主要的治疗方法,常规的药物为氯氮平、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮等,但是存在停药后容易复发、治疗周期长与不良反应多等不足^[5]。胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)在生物神经传导起着关键性作用,它能降解位于胆碱能神经突触间的乙酰胆碱,这使得神经递质对突触后膜的兴奋作用被终止,进而保证生物体内神经信号的传递正常^[6-7]。因此类疾病中枢神经系统胆碱能神经的乙酰胆碱水平相对减低,导致胆碱能神经功能下降。胆碱酯酶抑制剂通过抑制 ChE 来使患者体内乙酰胆碱水平提高,胆碱酯酶抑制剂与乙酰胆碱酯酶(AChE)的结合牢固,水解较慢,提高了突触间

乙酰胆碱的浓度,神经功能得到改善,这也为胆碱酯酶抑制剂作为精神疾病辅助用药提供了可行的理论依据,多奈哌齐为临床上应用较多的典型胆碱酯酶抑制剂之一^[8-10]。本文具体探讨了多奈哌齐联用奥氮平治疗脑血管病伴发精神行为症状的疗效,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012年2月—2017年2月选择在咸阳市核工业二一五医院诊治的脑血管病伴发精神行为症状患者84例作为研究对象,纳入标准:患者知情同意本研究;年龄20~80岁;符合脑血管病伴发精神行为症状的诊断标准;入组前1月均未服用抗精神病药物;研究得到医院伦理委员会的批准;右利手,已完成9年以上义务教育。排除标准:有心血管、呼吸、神经系统、肾脏、肝脏、内分泌或免疫疾病的相关病史;存在红、绿、蓝或黄色盲或色弱;目前长期服用安坦等抗胆碱能药物及苯二氮卓类药物的患者;妊娠与哺乳期妇女。依据入院的先后顺序,按照随机信封抽签原则将84例患者分为观察组与对照组,每组各42例,两组患者的病程、年龄、性别、体质指数、受教育年限等比较没有显著性差异。见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	病程/年	体质指数/(kg·m ⁻²)	受教育年限/年
		男	女				
对照	42	24	18	61.98±3.71	4.71±1.94	23.98±3.11	12.11±3.10
观察	42	22	20	62.73±4.11	4.87±1.09	24.22±2.81	12.34±2.87

1.2 治疗方法

对照组给予奥氮平治疗,口服奥氮平片(江苏豪森制药有限公司生产,国药准字H20010799,规格10 mg,生产批号:160401、150102、140210)10 mg,1次/d,治疗观察4周。

观察组在对照组治疗的基础上给予多奈哌齐治疗,口服多奈哌齐片(陕西方舟制药有限公司生产,国药准字H20030583,规格5 mg,生产批号:160502、150502)5 mg,也治疗观察4周。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 以阳性与阴性症状量表

(PANSS)总分减分率判定临床疗效,减分率≥80%为痊愈,≥50%为显著进步,≥30%为进步,<30%为无效。

总有效率=(痊愈+显著进步+进步)/本组例数

1.3.2 神经心理学测验 在治疗前后采用简易精神状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)进行评分,包括视觉空间结构能力、注意力、信息处理速度、记忆力、执行功能共5个维度,分数越高代表神经心理功能强。

1.3.3 认知功能评估 在治疗后,通过临床记忆量表进行评估,为患者提供随机排列的阿拉伯数字表

的试卷,要求患者把数字“2”、“7”划掉,用秒表计时,记录开始及完成时间,对漏划数、正确数和反应时做出统计。

1.4 不良反应

观察并记录两组患者在治疗期间发生的不良反应的情况。

1.5 统计方法

使用 SPSS 20.0 数据分析软件进行数据处理与分析,计数数据采用%或者例数表示,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比方法包括随机样本的 t 检验与独立配对 t 检验、 χ^2 分析等。

2 结果

2.1 总有效率对比

观察组的总有效率是 95.2%,显著高于对照组的 81.0%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 认知功能对比

治疗后观察组的反应时是 (487.24 ± 30.23) s,对照组的是 (545.30 ± 31.49) s;治疗后观察组的正确数是 (285.30 ± 11.44) 个,对照组的是 (251.44 ± 13.09) 个;治疗后观察组的漏划数是 (18.49 ± 6.46) 个,对照组的是 (25.44 ± 13.09) 个;两组对比差异明显 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组总有效率对比

Table 2 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	有效率/%
对照	42	15	10	9	8	81.0
观察	42	20	12	8	2	95.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组认知功能对比

Table 3 Comparison on cognitive functions between two groups

组别	n/例	反应时/s	正确数/个	漏划数/个
对照	42	545.30±31.49	251.44±13.09	25.44±13.09
观察	42	487.24±30.23*	285.30±11.44*	18.49±6.46*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 MMSE 评分变化对比

与治疗前相比,治疗后观察组与对照组治疗的 MMSE 评分显著提高 ($P < 0.05$);与治疗前对照组的 MMSE 评分相比,观察组的也显著提高 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 MMSE 评分变化对比

Table 4 Comparison on changes in MMSE scores before and after treatment between two groups

组别	n/例	MMSE 评分	
		治疗前	治疗后
对照	42	15.11±5.85	20.87±6.02*
观察	42	15.24±5.02	25.33±4.29*#

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

2.4 不良反应情况对比

观察组的不良反应发生率 31.0% (13 例),其中疼痛 5 例,泌乳素水平升高 4 例,口干 2 例,失眠 2 例。对照组不良反应发生率 28.6% (12 例),其中恶心呕吐 4 例,泌乳素水平升高 4 例,失眠 4 例。两组不良反应程度均较轻微,对比无明显差异。

3 讨论

脑血管病伴发精神行为症状在临床上比较常见,表现为发病率高、患病率高、社会家庭负担重等特点。从发病机制上分析,局部脑血流量降低及脑损害可导致脑供血不足,影响认知的结构基础,从而使得患者逐渐出现精神行为症状^[11-12]。认知功能是大脑的高级功能,精神行为症状的核心表现包括认知功能障碍,其主要表现在社会关系、独立生活、工作等方面的功能损害^[16],现代研究表明认知功能障碍在很大程度上与脑血管病变相关^[17]。

目前对于脑血管病伴发精神行为症状一般以药物治疗为主,奥氮平作为一种非典型抗精神病药,常被用于改善患者认知能力及精神行为,但是单用奥氮平治疗脑血管病伴发精神行为症状的疗效不能满足临床的需要,因此本研究联用胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐,同时从调节神经递质乙酰胆碱水平方面改善患者的精神行为症状。结果显示观察组的总有效率是95.2%,显著高于对照组的81.0% ($P < 0.05$),当前抗精神病药物对认知损害的改善效果甚微^[18-19],因此本研究同时考察了多奈哌齐联用奥氮平对患者认知能力的改善情况,显示治疗后观察组的反应时是(487.24±30.23) s,对照组的是(545.30±31.49) s;治疗后观察组的正确数是(285.30±11.44)个,对照组的是(251.44±13.09)个;治疗后观察组的漏划数是(18.49±6.46)个,对照组的是(38.28±4.56)个;两组对比差异明显 ($P < 0.05$)。

奥氮平可在一定程度上改善患者的工作记忆功能,促进前额叶皮质多巴胺的释放,从而发挥治疗效果^[13],而多奈哌齐直接参与了精神疾病的病理过程,能促进患者皮层中胆碱受体(M受体)的表达,升高其密度^[20-21],多奈哌齐对乙酰胆碱酯酶有高度的特异性,可提高中枢神经系统中乙酰胆碱的浓度,乙酰胆碱与人学习、认识能力的关系极为密切,脑内胆碱神经元的缺乏可引起认知功能障碍,因此多奈哌齐可通过提高乙酰胆碱浓度发挥对脑血管病伴发精神行为症状的治疗作用,大幅提高患者的认知能力^[22],多奈哌齐联用奥氮平的总有效率显著升高,也说明多奈哌齐和奥氮平联合使用可能有协同治疗作用,显示脑血管病伴发精神行为症状为多种因素引起,几种药物联合治疗效果更好。

本研究也考察了两组的不良反应和神经心理学测验,显示观察组的不良反应发生率31.0%,对照组不良反应发生率28.6%,两组不良反应程度均较轻微,对比无明显差异,表明多奈哌齐联用奥氮平能提高治疗效果,且不会增加不良反应的发生。与治疗前相比,治疗后观察组与对照组治疗的MMSE评分显著提高($P < 0.05$);与治疗后对照组的MMSE评分相比,观察组的也显著提高($P < 0.05$)。也说明奈哌齐联用奥氮平组在神经心理学的改善效果比较好。

总之,多奈哌齐联用奥氮平治疗脑血管病伴发精神行为症状能改善患者的认知功能与神经心理学状况,安全性比较好,从而提高治疗效果。

参考文献

- [1] Simoni-Wastila L, Wei Y J, Lucas J A, et al. Mortality risk of antipsychotic dose and duration in nursing home residents with chronic or acute indications [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(5): 973-980.
- [2] Kandiah N, Pai M C, Senanarong V, et al. Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 18(12): 697-707.
- [3] 张卫华, 陈兴阳, 汪晓静, 等. 阿立哌唑对奥氮平治疗精神分裂症后患者体质量增加的临床效果 [J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(03): 201-203, 206.
- [4] Kazui H, Adachi H, Kanemoto H, et al. Effects of donepezil on sleep disturbances in patients with dementia with Lewy bodies: An open-label study with actigraphy [J]. *Psychiatry Res*, 2017, 7(25)1: 312-318.
- [5] Carotenuto A, Rea R, Traini E, et al. The effect of the association between donepezil and choline alphoscerate on behavioral disturbances in Alzheimer's Disease: Interim results of the ASCOMALVA Trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(2): 805-815.
- [6] 付永强. 奥氮平联合富马酸喹硫平治疗精神分裂症的疗效观察 [J]. *医学理论与实践*, 2017, 30(02): 198-199.
- [7] Cavado E, Dubois B, Colliot O, et al. Reduced regional cortical thickness rate of change in donepezil-treated subjects with suspected prodromal Alzheimer's Disease [J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77(12): e1631-e1638.
- [8] 颜慧, 齐钢桥, 闫耀宇. 阿立哌唑与奥氮平对精神分裂症患者体质量及糖脂代谢的影响评价 [J]. *中国基层医药*, 2017, 24(04): 600-603.
- [9] Hassamal S, Waller S, Reese K, et al. Reversible valproic acid-induced parkinsonism and cognitive impairment in an elderly patient with bipolar disorder I [J]. *Turk Psikiyatri Derg*, 2016, 27(3): 213-217.
- [10] 李欣, 岳阳, 陈光荣. 盐酸多奈哌齐对血管性痴呆患者血液流变学及精神行为的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(10): 40-42.
- [11] Valis M, Masopust J, Vysata O, et al. Concentration of donepezil in the cerebrospinal fluid of AD patients: Evaluation of dosage sufficiency in standard treatment strategy [J]. *Neurotox Res*, 2017, 31(1): 162-168.
- [12] Fasano A, Appel-Cresswell S, Jog M, et al. Medical management of Parkinson's Disease after initiation of deep brain stimulation [J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(5): 626-634.
- [13] 王恒敏. 多奈哌齐联合丁苯肽对血管性痴呆患者认知功能和情感障碍的影响研究 [J]. *河北医学*, 2017,

- 23(3): 460-463.
- [14] Serrano M P, Herrero-Labrador R, Futch H S, et al. The proof-of-concept of ASS234: Peripherally administered ASS234 enters the central nervous system and reduces pathology in a male mouse model of Alzheimer disease [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2017, 42(1): 59-69.
- [15] 滕秀涵, 于龙飞. 功能康复训练联合盐酸多奈哌齐对轻中度帕金森病痴呆患者神经系统功能及康复的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(19): 3-5.
- [16] Deardorff W J, Grossberg G T. Pharmacotherapeutic strategies in the treatment of severe Alzheimer's disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(13): 1789-1800.
- [17] 欧阳基鹏, 刘晓加, 黎泳欣, 等. 不同剂量多奈哌齐联合奥氮平治疗阿尔茨海默病的认知与精神行为症状疗效对比 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(4): 44-47.
- [18] Colloby S J, McKeith I G, Burn D J, et al. Cholinergic and perfusion brain networks in Parkinson disease dementia [J]. *Neurology*, 2016, 87(2): 178-185.
- [19] 王梅平. 美金刚联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病伴精神行为症状的临床效果观察 [J]. *中国综合临床*, 2017, 33(2): 126-130.
- [20] Mori E, Ikeda M, Nakai K, et al. Increased plasma donepezil concentration improves cognitive function in patients with dementia with Lewy bodies: An exploratory pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis in a phase 3 randomized controlled trial [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 366(3): 184-190.
- [21] Bergman J, Miodownik C, Lerner P P, et al. Donepezil as add-on treatment for resistant obsessive-compulsive disorder: retrospective case series [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2016, 39(4): 194-196.
- [22] 张玉琦, 徐文炜, 程灶火, 等. 奥氮平或喹硫平联合多奈哌齐治疗老年痴呆精神行为症状的疗效和安全性研究 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(26): 73-75.