

美金刚与多奈哌齐治疗老年血管性痴呆的比较研究

杜灵枝¹, 张 方², 刘静静³

1. 焦作市第二人民医院 药学部, 河南 焦作 454000

2. 焦作市第二人民医院 神经内科, 河南 焦作 454000

3. 焦作市第二人民医院 检验科, 河南 焦作 454000

摘要: **目的** 探究美金刚与多奈哌齐治疗老年血管性痴呆的疗效对比。**方法** 选取2015年1月—2017年7月在焦作市第二人民医院门诊就诊的40例老年血管性痴呆患者为研究对象, 据随机数表法分为美金刚组和多奈哌齐组, 每组各20例。美金刚组患者口服盐酸美金刚片, 第1周5 mg/次, 1次/d, 后每周以5 mg增量, 第4周20 mg/d, 10 mg/次。维持第4周剂量至疗程结束。多奈哌齐组患者口服盐酸多奈哌齐片, 5 mg/次, 1次/d; 服用4周后, 10 mg/次, 1次/d, 服用至疗程结束。两组疗程均为12周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者简易智能状态检查表(MMSE)评分、临床痴呆评定量表(CDR)评分、日常生活能力量表(ADL)评分和血清学指标。**结果** 两组间临床疗效比较差异无统计学意义。治疗后, 两组MMSE评分显著升高, 而CDR和ADL评分显著降低($P<0.05$); 治疗4周、12周后, 多奈哌齐组MMSE和ADL评分显著低于同期美金刚组, CDR评分显著高于同期美金刚组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平显著升高, 内皮素(ET)水平显著降低($P<0.05$); 治疗4周、12周后, 多奈哌齐组BDNF、IGF-1和ET水平显著低于同期美金刚组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 美金刚与多奈哌齐治疗老年血管性痴呆患者均具一定临床效果, 且安全性相当, 这可能与BDNF、IGF-1水平升高, ET水平降低有关。

关键词: 美金刚; 多奈哌齐; 血管性痴呆; 简易智能状态检查表; 临床痴呆评定量表; 日常生活能力量表; 脑源性神经营养因子; 胰岛素样生长因子-1; 内皮素

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)10-2031-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.017

A comparative study of memantine and donepezil in treatment of elderly patients with vascular dementia

DU Lingzhi¹, ZHANG Fang², LIU Jingjing³

1. Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Jiaozuo, Jiaozuo 454000, China

2. Department of Neurology, the Second People's Hospital of Jiaozuo, Jiaozuo 454000, China

3. Department of Laboratory, the Second People's Hospital of Jiaozuo, Jiaozuo 454000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of memantine and donepezil in treatment of elderly patients with vascular dementia. **Methods** A total of 40 elderly patients with vascular in the Second People's Hospital of Jiaozuo from January 2015 to July 2017 were selected as the research objects. According to the random number table method, they were divided into memantine and donepezil group, with 20 patients in each group. Patients in the memantine group were *po* administered with Memantine Hydrochloride Tablets, 5 mg/time and once daily in the first week, then at 5 mg increments for per week, and 20 mg/d and 10 mg/time in the fourth week. The dose was maintained for 4 weeks until the end of treatment. Patients in the donepezil group were *po* administered with Donepezil Hydrochloride Tablets, 5 mg/time, once daily, after 4 weeks, 10 mg/time, once daily, until the end of the course of treatment. The course of treatment was 12 weeks in two groups. The clinical efficacy in two groups was observed, and the MMSE score, CDR score, ADL score, and serological indicators were compared between two groups. **Results** There was no statistically significant difference in clinical efficacy between two groups. After treatment, MMSE scores in two groups were significantly increased, while CDR and ADL scores were significantly decreased ($P<0.05$). After 4 and 12 weeks of treatment, the

收稿日期: 2020-05-15

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201703115)

第一作者: 杜灵枝(1971—), 女, 河南焦作人, 研究生, 副主任药师, 研究方向为呼吸与危重症医学科。E-mail: a13938150099@163.com

MMSE and ADL scores in donepezil group were significantly lower than those in memantine group, and the CDR scores were significantly higher than those of memantine group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, BDNF and IGF-1 levels were significantly increased in two groups, but ET levels were significantly decreased ($P < 0.05$). After 4 weeks and 12 weeks of treatment, BDNF, IGF-1 and ET levels in donepezil group were significantly lower than those in memantine group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Both memantine and donepezil showed certain clinical efficacy and comparable safety in treatment of elderly patients with vascular dementia, which may be related to increased BDNF and IGF-1 levels, and decreased ET levels.

Key words: memantine; donepezil; vascular dementia; MMSE score; CDR score; ADL score; BDNF; IGF-1; ET

血管性痴呆是指由缺血性卒中、出血性卒中和造成记忆、认知和行为等脑区低灌注的脑血管疾病所致的严重认知功能障碍综合征。患者常出现行为紊乱、焦虑等精神行为症状,严重影响生活质量,增加治疗负担^[1]。盐酸多奈哌齐可通过乙酰胆碱含量增加来发挥治疗血管性痴呆的作用,而盐酸美金刚可通过 *N*-甲基 *D*-天冬氨酸(NMDA)改善痴呆病患认知功能^[2-3]。但对于二者治疗血管性痴呆的疗效对比研究颇少。本研究探讨了美金刚与多奈哌齐治疗血管性痴呆的治疗效果差异及对患者血清学指标与内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2017年7月在焦作市第二人民医院门诊就诊的40例老年血管性痴呆患者为研究对象。其中男23例,女17例;年龄65~79岁,平均 (70.1 ± 6.0) 岁;病程3~28个月;平均 (13.3 ± 1.5) 个月;痴呆程度:轻度17例,中度23例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合血管性痴呆临床诊断标准^[4];(2)年龄 ≥ 65 岁;(3)依照简易智能状态检查表(MMSE)评定的轻中度认知障碍患者;(4)患者家属知情同意。

排除标准:患有严重心血管疾病、活动性癫痫、帕金森综合征、肝肾功能不全、对本研究药物禁忌者。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数表法分为美金刚组和多奈哌齐组,每组各20例。盐酸美金刚组男11例,女9例;年龄65~79岁,平均 (70.2 ± 6.1) 岁;病程3~27个月,平均 (13.2 ± 1.3) 个月;痴呆程度:轻度8例,中度12例。多奈哌齐组男12例,女8例;年龄65~78岁,平均 (70.0 ± 6.2) 岁;病程3~28个月,平均 (13.4 ± 1.4) 个月;痴呆程度:轻度9例,中度11例。两组一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规治疗,包括血压控制、调

脂、降糖等。在此基础上,盐酸美金刚组患者口服盐酸美金刚片(Rottendorf Pharma GmbH,批准文号H20120268,规格10 mg/片,生产批号C14202011991),第1周5 mg/次,1次/d,后每周以5 mg增量,第4周20 mg/d,10 mg/次。维持第4周剂量至疗程结束。多奈哌齐组患者口服盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司,批准文号H20050978,规格5 mg/片,生产批号B14202011986],5 mg/次,1次/d;服用4周后,10 mg/次,1次/d,服用至疗程结束。两组疗程均为12周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评定标准^[5] 显效:MMSE评分增高率 $\geq 50\%$;有效:MMSE评分增高率 $\geq 20\%$;无效:MMSE评分增高率 $< 20\%$ 。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 认知功能评价 采用MMSE评估患者的认知功能评分,包括定向力、记忆力、回忆力、语言能力等,分值0~30分,分值越大则认知功能越好^[6]。

采用临床痴呆评定量表(CDR)评估痴呆程度,CDR包括记忆力、定向力、判断和解决问题的能力、社会事物、家庭生活业余爱好及个人照料等维度,总分18分,评分越高提示认知障碍、痴呆程度越重^[7]。

采用日常生活能力量表(ADL)评价生活能力,包括躯体生活自理量表(包括上厕所、穿衣、进食、梳洗、行走和洗澡等维度)和工具性日常生活能力量表(包括购物、打电话、备餐、做家务、洗衣、使用交通工具、服药和自理经济等维度),总分56分,评分越高示生活能力越差^[8]。

1.4.3 血清学指标 抽取静脉血,制取血清标本待测,采用酶联免疫吸附法检测脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,严格按照试剂盒操作;另取血清标本,采用放射免疫法测定内皮素(ET),严格按照试剂盒说明书操作。

1.4.4 不良反应 观察并比较两组患者的不良反应发生情况。

1.5 统计学处理

采用统计软件 SPSS 22.0 处理数据,计数资料用百分比表示,行 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,时点比较采用重复测量数据方差分析,独立样本行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,两组间临床疗效比较差异无统计学意义,见表1。

2.2 两组 MMSE、CDR 和 ADL 评分比较

治疗后,两组 MMSE 评分显著升高,而 CDR 和 ADL 评分显著降低($P < 0.05$);治疗4周、12周后,多奈哌齐组 MMSE 和 ADL 评分显著低于同期美金刚

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效例	总有效率/%
美金刚	20	11	6	3	85.00
多奈哌齐	20	10	6	4	80.00

组,CDR 评分显著高于同期美金刚组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组 BDNF、IGF-1 水平显著升高,ET 水平显著降低($P < 0.05$);治疗4周、12周后,多奈哌齐组 BDNF、IGF-1 和 ET 水平显著低于同期美金刚组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表2 两组 MMSE、CDR、ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of MMSE, CDR and ADL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMSE 评分	CDR 评分	ADL 评分
美金刚	20	治疗前	15.24 $\pm$ 1.98	2.53 $\pm$ 0.53	43.43 $\pm$ 3.42
		治疗4周	18.25 $\pm$ 2.59*	2.07 $\pm$ 0.38*	39.53 $\pm$ 2.82*
		治疗12周	21.88 $\pm$ 2.86*	1.67 $\pm$ 0.28*	34.74 $\pm$ 2.41*
多奈哌齐	20	治疗前	15.15 $\pm$ 1.80	2.54 $\pm$ 0.50	43.23 $\pm$ 3.77
		治疗4周	17.03 $\pm$ 2.04**	2.38 $\pm$ 0.46**	36.65 $\pm$ 3.03**
		治疗12周	19.62 $\pm$ 2.65**	1.89 $\pm$ 0.32**	29.58 $\pm$ 2.32**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与美金刚治疗同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs memantine group at the same period

表3 两组 BDNF、IGF-1、ET 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of BDNF, IGF-1 and ET levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BDNF/(ng·mL ⁻¹)	IGF-1/(pg·L ⁻¹)	ET/(ng·L ⁻¹)
美金刚	20	治疗前	19.17 $\pm$ 1.86	53.93 $\pm$ 5.97	137.43 $\pm$ 15.08
	20	治疗4周	22.54 $\pm$ 2.09*	66.5 $\pm$ 7.30*	119.01 $\pm$ 13.62*
	20	治疗12周	27.22 $\pm$ 2.45*	77.75 $\pm$ 7.25*	95.23 $\pm$ 9.50*
多奈哌齐	20	治疗前	19.34 $\pm$ 2.14	54.09 $\pm$ 5.66	138.06 $\pm$ 14.23
	20	治疗4周	20.45 $\pm$ 1.93**	61.02 $\pm$ 5.96**	106.28 $\pm$ 10.53**
	20	治疗12周	23.44 $\pm$ 2.15**	70.6 $\pm$ 7.51**	70.04 $\pm$ 7.00**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与美金刚组治疗同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs memantine group at the same period

2.4 两组不良反应比较

治疗期间,美金刚组憋气1例,恶心呕吐1例,不良反应率为10.00%;多奈哌齐组腹泻1例,恶心呕吐1例,心动过缓1例,不良反应率为15.00%,两组不良反应率比较差异无统计学意义。

3 讨论

血管性痴呆主要以记忆力、定向力、执行功能衰退等为临床表现,其发病基础在于脑组织低灌

注、低代谢等,导致大脑神经细胞物质和能量产生代谢紊乱,造成神经细胞受损甚至坏死以及认知功能出现障碍。临床治疗血管性痴呆以神经细胞缺血缺氧状态的改善为主。而乙酰胆碱是脑内神经突触间重要的神经递质,其含量减少可引发明智障碍^[9]。

多奈哌齐则是一种非竞争性乙酰胆碱酯酶抑制剂,可提升乙酰胆碱在大脑皮层、基底节神经突

触中的含量,增强神经传导功能,进而一定程度改善记忆能力、生活能力。相关研究指出,血管性痴呆患者行盐酸多奈哌齐治疗效果肯定,对患者生活能力改善显著^[10]。美金刚能够选择性调控NMDA受体,防止兴奋性毒性,避免神经元受损。当突触中谷氨酸较正常含量低时,美金刚还可产生激动剂作用和强化保护神经细胞的作用。研究表明,美金刚可改善血管性痴呆病患的认知功能及痴呆程度,不良反应轻微,安全可靠^[3]。但相关资料显示,美金刚对痴呆患者认知功能的改善效果确切,而改善患者生活能力的作用可能弱于多奈哌齐^[11]。本研究显示,美金刚和多奈哌齐治疗老年血管性痴呆的效果无明显差异,各有优势,表明两种方案均具有较高安全性。美金刚组MMSE、CDR评分改善优于多奈哌齐组,多奈哌齐组ADL评分改善优于美金刚组。

BDNF能够对海马突触传递予以调节,改善受损记忆力,保护神经元,但随着神经元进一步下降BDNF会下降^[12]。IGF-1具有重要的对神经系统增殖、分化以及神经功能的调控效用^[13]。ET-1是目前为止血管内皮细胞所分泌的体内作用持续时间最长且作用最强的缩血管因子,在脑损伤发生后,ET-1被大量合成,引发血管持久收缩而导致神经元细胞的损伤^[14]。本研究显示,美金刚组BDNF、IGF-1水平升高较同期多奈哌齐组显著,对认知功能及痴呆程度的改善也更显著,多奈哌齐组ET水平降低较美金刚组显著,对生活能力的改善亦更显著。

综上所述,美金刚与多奈哌齐治疗老年血管性痴呆患者均具一定临床效果,且安全性相当,这可能与BDNF、IGF-1水平升高,ET水平降低有关。

参考文献

[1] 谢颖桢,邹忆怀,张云岭,等. 血管性痴呆病因病机探讨

[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 32(6): 1-3.

[2] 陈晓燕,郭宇. 盐酸多奈哌齐治疗42例血管性痴呆患者的临床效果观察[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(13): 98-100, 103.

[3] 贺丹,谭军,张杰文. 盐酸美金刚对血管性痴呆患者认知功能、脑血流动力学及氧化应激水平的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(4): 534-537.

[4] 中华医学会神经病学分会. 血管性痴呆诊断标准草案[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(4): 246.

[5] 贾建平. 临床痴呆病学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 211-227.

[6] 周小炫,谢敏,陶静,等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 694-696, 706.

[7] 孙芸,靳士立,谢贞,等. 改良临床痴呆评定量表中文版信效度的初步研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(2): 178-180.

[8] 冯锋,韩学青,陈建,等. 日常生活活动力量表在痴呆筛查中的应用[J]. 临床精神医学杂志, 2004, 14(4): 193-194.

[9] 唐震宇,杨期东. 血管性痴呆的治疗进展[J]. 中国处方药, 2006(2): 46-49.

[10] 艾艳萍,丁涛. 多奈哌齐联合依达拉奉对脑梗死后血管性痴呆的疗效研究[J]. 西南国防医药, 2018, 28(6): 528-530.

[11] 王心梅. 多奈哌齐联合美金刚治疗老年性痴呆患者认知功能和行为能力的改善作用[J]. 当代医学, 2014, 20(4): 60-61.

[12] 亚拉盖,图雅,吉仁巴雅,等. 血清NGF、BDNF、GFAP水平与老年血管性痴呆严重程度的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(14): 2703-2706.

[13] 马娜,刘远洪,梁金花,等. 血管性痴呆患者血清IGF-1、Lp-PLA2、NLRP3的变化及与细胞因子的相关性研究[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(4): 585-587.

[14] 马巧亚,王辉,陈松盛,等. 老年血管性痴呆病人内皮功能、抗氧化指标、Hcy、HIF-1 α 、VitB12及叶酸水平分析[J]. 实用老年医学, 2019, 33(8): 761-763.