

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.04.017

奥拉西坦联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆 49 例 疗效及安全性评价

沈 展¹, 汪思阳¹, 沈婷婷¹, 王 新², 吴 涛^{3△}, 胡 珺¹

(1. 上海市徐汇区中心医院, 上海 201100; 2. 上海市徐汇区康健社区卫生服务中心, 上海 201100;

3. 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院, 上海 200433)

摘要:目的 探讨奥拉西坦联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的疗效及安全性。方法 选择医院 2014 年 1 月至 2016 年 7 月收治的血管性痴呆患者 98 例, 采用随机序列法分为观察组和对照组, 各 49 例。两组患者均继续基础治疗, 静脉滴注奥拉西坦注射液(每次 4.0 g, 每日 1 次), 观察组患者在此基础上加服盐酸多奈哌齐片(每次 5 mg, 每日 3 次), 21 d 为 1 个疗程, 均治疗 3 个疗程。结果 观察组总有效率为 93.88%, 明显高于对照组的 79.59% ($P < 0.05$); 与治疗前比较, 两组患者简明精神状态量表(MMSE)中的定向力、语言表达力、注意力及计算力、记忆力及回忆力得分和总分均提高, 且观察组提高更明显 ($P < 0.05$); 与治疗前比较, 两组患者长谷川痴呆量表(HDS)评分及日常生活活动能力量表(ADL)评分均显著升高, 且观察组患者升高更显著 ($P < 0.05$); 观察组与对照组患者不良反应发生率相当(34.69% 比 28.57%, $P > 0.05$)。结论 奥拉西坦联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆可显著提高临床疗效, 并可明显改善患者的精神、认知功能、生活活动能力, 且无严重不良反应, 值得推广。

关键词:奥拉西坦; 盐酸多奈哌齐; 血管性痴呆; 临床疗效; 认知功能; 生活活动能力; 安全性

中图分类号: R969.4; R971+.92

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)04-0050-03

Clinical Effect and Safety of Oxiracetam Combined with Donepezil Hydrochloride for Treating Vascular Dementia in 49 Cases

Shen Zhan¹, Wang Siyang¹, Shen Tingting¹, Wang Xin², Wu Tao³, Hu Jun¹

(1. Shanghai Xuhui Central Hospital, Shanghai, China 201100; 2. Shanghai Xuhui Kangjian Community Health Service Center, Shanghai, China 201100;

3. Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai, China 200433)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of oxiracetam combined with donepezil hydrochloride for treating vascular dementia. **Methods** Totally 98 patients with vascular dementia admitted to our hospital from January 2014 to July 2016 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 49 cases in each group. All patients were given basic treatment continually (intravenous injection of oxiracetam, 4.0 g/time, once a day), on this basis, the patients in the observation group taken donepezil hydrochloride orally, 5 mg/time, 3 times a day, 21 d for a course of treatment, both of the two groups were treated for 3 courses of treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.88%, which was significantly higher than 79.59% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of orientation, language expression, attention and calculation, memory and recall of the MMSE scale in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The HDS score and ADL score of the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups was similar (34.69% vs. 28.57%, $P > 0.05$).

Conclusion Oxiracetam combined with donepezil hydrochloride for treating patients with vascular dementia can significantly improve the clinical efficacy, and it also has an obvious promoting effect on the patients' mental, cognition and viability without serious adverse reaction, which is worthy of promotion.

Key words: oxiracetam; donepezil hydrochloride; vascular dementia; clinical effect; cognitive ability; viability; safety

血管性痴呆是由于缺血或出血性脑血管疾病引起脑组织受损害, 继而产生的神经认知功能障碍性疾病^[1]。该病呈慢性进行性发展, 且好发于老年患者, 全球发病率随着患者年龄增高而呈明显增加趋势, 约占老年性痴呆患者的 20%, 仅次于阿尔茨海默病^[2]。在我国老年性痴呆患者中, 血管性痴呆约占 68%, 且发病率居首^[3]。

血管性痴呆患者的记忆、认知、思维、计算及情绪均发生进行性改变, 严重影响患者的家庭生活。目前, 国际上关于本病的治疗尚未达成统一方案, 奥拉西坦为 γ -氨基丁酸衍生物, 具有改善脑组织代谢及供氧的作用, 因此, 用其治疗老年性痴呆可帮助患者提高记忆及思维能力^[4]。盐酸多奈哌齐是特异性、可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂,

第一作者: 沈展(1979-), 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向为神经病学, (电子信箱)91247529@qq.com。

△通信作者: 吴涛(1963-), 男, 博士研究生, 副教授, 研究方向为脑血管疾病、重症肌无力等疾病的诊治, (电子信箱)912747529@qq.com。

可改善认知功能^[5]。本研究中观察了奥拉西坦联合多奈哌齐治疗血管性痴呆的疗效及安全性,以期为临床确定治疗方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[6]:同时符合脑血管疾病及痴呆的诊断标准,其中脑血管疾病诊断参考第四届全国脑血管病学术会议制定的《各类脑血管疾病诊断要点》;存在局灶性神经系统症状或体征,包括肢体活动障碍、感觉异常、中枢性面瘫、语言障碍等,行头颅CT及MRI检查可找到与上述症状及体征吻合的病灶,可存在脑血管疾病急性发作史,或多发腔隙性脑梗死、大面积梗死病灶、丘脑或基底前脑部位梗死、广泛脑白质损害;痴呆相关症状多于脑血管疾病发生的3个月内逐渐显现,并持续存在,突

然出现或进行性加重;患者认知损害,步态不稳,可伴有假性球麻痹,或者脑血管疾病的危险因素。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属均知晓本研究并签署知情同意书。

排除标准:人格障碍、意识障碍;阿尔茨海默病或其他系统导致痴呆发生的疾病;不能排除药物引起的脑损害;合并全身性疾病引起的脑损害;合并精神疾病;合并肢体残疾;严重心、肺、肾功能异常;急性严重感染;合并失语症或构音障碍,难以评价认知功能;对治疗使用药物过敏;患者或家属依从性较差。

病例选择与分组:选择2014年1月至2016年7月医院收治的血管性痴呆患者98例,采用随机序列法分为对照组与观察组,各49例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 49$)

组别	性别[例(%)]		年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,月)	文化程度[例(%)]		
	男	女			文盲	小学	中学及以上
对照组	29(59.18)	20(40.82)	76.92 $\pm$ 4.90	15.91 $\pm$ 3.11	10(20.41)	22(44.90)	17(34.69)
观察组	30(61.22)	19(38.78)	77.01 $\pm$ 5.08	16.03 $\pm$ 3.03	10(20.41)	21(42.86)	18(36.73)

1.2 治疗方法

所有患者入院后均继续给予降糖、降压、调脂等相关治疗,并将奥拉西坦注射液(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20100040,规格为每支1.0g)4.0g加入0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,每日1次。观察组患者在此基础上加服盐酸多奈哌齐片(卫材<中国>药业有限公司,国药准字H20050978,规格为每片5mg)5mg,每日3次。两组患者均以21d为1个疗程,治疗3个疗程。

1.3 观察指标及临床疗效评价^[7-8]

观察指标:简明精神状态量表(MMSE)评分,分为定向力(满分10分)、语言表达力(满分9分)、注意力及计算力(满分5分)、记忆力及回忆力(满分6分),27~30分定义为正常;日常生活活动力量表(ADL)评分,评分范围0~100分,分数越高提示生活能力恢复得越好;长谷川痴呆量表(HDS)评价认知能力,共计11个问题,评分越高提示认知能力越强,但分数应参考患者学历评价,文盲低于16分、小学文化程度低于20分、中学及以上文化程度低于24分计为异常,分数越低提示痴呆情况越严重。观察两组患者治疗过程中药品不良反应的发生情况。

临床疗效评价:采用MMSE评价,临床控制为治疗后评分增加85%及以上;显效为治疗后评分增加超过50%,但不及85%,或评分直接增加5分;有效为治疗后评分增加超过20%,但不及50%,或评分直接增加3分;无效为治疗后评分增加不及20%或无增加,甚至降低。以前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,正态分布数据组间比较采用 t 检验、方差分析,非正态分布数据采用非参数分析;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗过程中,两组患者主要不良反应为皮肤瘙痒、恶心呕吐、腹泻、睡眠紊乱及头晕头痛,给予对症治疗后均能缓解且不影响后续治疗。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 49$]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	1(2.04)	19(38.78)	19(38.78)	10(20.41)	39(79.59)
观察组	2(4.08)	22(44.90)	22(44.90)	3(6.12)	46(93.88)*

注:与对照组比较, χ^2 检验,* $P < 0.05$ 。表5同。

表3 两组患者MMSE评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 49$)

组别	定向力		语言表达力		注意力及计算力		记忆力及回忆力		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	5.74 $\pm$ 1.37	7.18 $\pm$ 1.46*	5.08 $\pm$ 1.40	6.58 $\pm$ 1.50*	2.64 $\pm$ 0.41	3.47 $\pm$ 0.60*	4.18 $\pm$ 0.85	5.08 $\pm$ 0.70*	18.68 $\pm$ 5.32	22.18 $\pm$ 6.12*
观察组	5.69 $\pm$ 1.26	7.81 $\pm$ 1.52**	5.10 $\pm$ 1.56	7.11 $\pm$ 1.66**	2.59 $\pm$ 0.50	4.11 $\pm$ 0.66**	4.20 $\pm$ 0.79	5.63 $\pm$ 0.76**	18.53 $\pm$ 5.26	24.57 $\pm$ 6.26**

注:与本组治疗前相比, t 检验,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, t 检验,* $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者HDS及ADL评分比较($\bar{x} \pm s$, 分, $n=49$)

组别	HDS 评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	15.21 ± 3.27	19.84 ± 4.45 [#]	48.44 ± 7.62	56.93 ± 8.10 [#]
观察组	15.48 ± 3.54	22.61 ± 6.38 [#]	48.25 ± 7.54	61.73 ± 8.93 ^{**}

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=49$]

组别	皮肤瘙痒	恶心呕吐	腹泻	睡眠紊乱	头晕头痛	合计
对照组	4(8.16)	3(6.12)	0(0)	3(6.12)	4(8.16)	14(28.57)
观察组	4(8.16)	5(10.20)	1(2.04)	4(8.16)	3(6.12)	17(34.69)

3 讨论

血管性痴呆是脑血管疾病的严重并发症,以多发性脑梗死、关键部位脑梗死、小血管及低灌注性脑组织损害最易并发^[9]。随着对血管性痴呆研究的不断深入,目前公认其发病与神经生化机制密切相关,其中涉及到胆碱能传导通路障碍、神经元突触改变、失神经支配的胆碱能神经末梢丢失、细胞分子改变、氧化自由基对脑组织损害、炎症细胞因子诱导细胞凋亡等诸多方面^[10]。尽管本病发病机制复杂,但目前的防治思路仍以防止氧自由基对脑组织的损害为主,以避免脑细胞因为对氧及不饱和脂肪酸过度依赖而引起细胞通透性改变,出现神经细胞毒性水肿而失去生物活性,最终发生不可逆性自溶^[11]。因此,对于血管性痴呆患者的治疗,首先应针对发病的危险因素进行基础疾病的治疗,其次应给予避免脑细胞凋亡的相关治疗^[12]。机体细胞在缺氧缺血条件下易发生程序性死亡,其中细胞自噬是神经细胞维持自我稳态的重要方式,当脑缺血发生后,神经细胞自噬水平显著上调,并与缺血程度、区域阶段密切相关^[13]。

奥拉西坦为吡咯烷酮类促智药物,可直接透过血脑屏障作用于人体大脑皮层,帮助脑组织提高对血氧及葡萄糖的摄取与利用,增加神经元的突触可塑性,但本身对中枢神经并无直接兴奋作用,因此临床使用较安全^[14]。目前的医学研究发现,胆碱能系统在大脑的记忆功能中具有重要作用,记忆的形成、储存及人的学习能力均受胆碱能通路的影响,而痴呆患者往往存在胆碱能系统缺陷,且两者程度呈正相关,因此,提高患者胆碱能系统活性是目前治疗血管性痴呆的主要方式之一。盐酸多奈哌齐为六氢吡啶衍生物,是直接作用于中枢系统的胆碱酯酶抑制剂,对脑组织中的胆碱酯酶具有较高的特异性,可通过提高脑组织中乙酰胆碱水平而减少胆碱能传递受损引起的神经细胞变性死亡^[15]。盐酸多奈哌齐联用奥拉西坦,可发挥增效作用。

本研究结果显示,观察组患者临床疗效较对照组显著,提示联合用药可明显改善患者精神、神经系统等相关症状;且观察组患者生活活动能力、认知功能评分等也较

对照组明显提高,提示多奈哌齐在提高患者生活活动能力及认知功能方面也有显著作用;两组患者治疗过程中不良反应发生率相当,对症处理后不影响继续治疗。

综上所述,奥拉西坦联合盐酸多奈哌齐可显著提高血管性痴呆患者的临床疗效,并对患者精神、认知、生活活动能力方面有明显改善作用,且无严重不良反应,值得推广。

参考文献:

- [1] 单永琳,刘国华. 血管性痴呆的研究现状[J]. 医学综述, 2017,23(8):1589-1594.
- [2] 韩 瑞,仇福成,李培培,等. 血管性痴呆模型小鼠海马神经元的电生理改变[J]. 中国老年学杂志,2017,37(17):4211-4212.
- [3] 黎胜强. 老年血管性痴呆患者临床特征及神经影像学[J]. 中国现代医学杂志,2012,22(28):80-83.
- [4] 许 静. 奥拉西坦对血管性痴呆大鼠认知功能的影响及对PI3K/Akt信号转导通路的作用[D]. 石家庄:河北医科大学,2016.
- [5] 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.
- [6] 廖伟龙,孙传河,高鹏琳,等. 血管性痴呆的危险因素及发病机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(8):941-944.
- [7] 武胜涛,张 羽,李富慧,等. 盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(29):4109-4112.
- [8] 崔志军. 多奈哌齐联合奥氮平治疗伴精神行为症状血管性痴呆的疗效及安全性分析[J]. 现代诊断与治疗,2017,28(8):1411-1412.
- [9] 曹 宇,裴 卉,刘美霞,等. 血管性痴呆的遗传学机制研究进展[J]. 中国临床神经科学,2017,25(5):586-594.
- [10] 彭思思,章军建. 血管性认知障碍的血液生物标志物研究进展[J]. 神经损伤与功能重建,2017,12(5):423-426.
- [11] 余 波,张晓玲,官俏兵,等. 血管性痴呆和阿尔茨海默病的认知功能及精神行为比较[J]. 中华全科医学,2015,13(7):1204-1205.
- [12] 陆双怡,胡喜荣,王玉梅,等. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者的行为和神经症状特点研究[J]. 上海医药,2013,34(5):32-34.
- [13] 宋艳玲,刘晓娟,李柏娜,等. 奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床应用研究进展[J]. 现代药物与临床,2014,29(12):1441-1445.
- [14] 杨陆军. 多奈哌齐联合奥拉西坦对血管性痴呆患者认知能力及日常活动能力的影响[J]. 河南医学研究,2017,26(11):2055-2056.
- [15] 霍金霞,赵立平,李文凤,等. 盐酸多奈哌齐联合尼莫地平治疗老年中重度智力障碍血管性痴呆 65 例疗效研究[J]. 中国药业,2015,24(23):65-67.

(收稿日期:2017-11-09)