

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.23.011

盐酸多奈哌齐片改善蛛网膜下腔出血后认知功能障碍临床评价*

利伟江, 罗玉媚, 李光宁

(广东省广州市花都区人民医院, 广东 广州 510800)

摘要:目的 探讨盐酸多奈哌齐片联合常规西药改善蛛网膜下腔出血(SAH)后认知功能障碍的疗效和安全性。方法 将98例SAH患者随机分两组,各49例。对照组患者给予改善脑循环、降压、调脂、控制血糖等常规治疗,治疗组患者在此基础上加用盐酸多奈哌齐片,每日1次,每次5 mg。结果 治疗12周后,治疗组患者的简易智力状态检查量表(MMSE)评分为 (25.8 ± 2.300) 分,日常生活自理量表(ADL)评分为 (59.1 ± 4.970) 分,均高于对照组的 (20.2 ± 2.122) 分和 (52.1 ± 4.224) 分($P < 0.05$);治疗过程中,治疗组有1例患者轻度头晕,继续服药后症状逐渐消失,对照组未出现药品不良反应。结论 盐酸多奈哌齐片联合常规西药对SAH后认知功能障碍的改善作用安全、有效。

关键词:盐酸多奈哌齐片;蛛网膜下腔出血;认知功能障碍;临床疗效

中图分类号:R969.4;R743.35

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)23-0034-03

Clinical Evaluation on Donepezil Hydrochloride Tablets in the Improvement of Cognitive Dysfunction After Subarachnoid Hemorrhage

Li Weijiang, Luo Yumei, Li Guangning

(Huadu District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong, China 510800)

Abstract: Objective To investigate the effect and safety of Donepezil Hydrochloride Tablets combined with conventional Western medicine in the improvement of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. **Methods** Totally 98 patients with subarachnoid hemorrhage were randomly divided into two groups, 49 cases in each group. The control group was treated with routine therapy such as improving cerebral circulation, lowering blood pressure, regulating lipid and controlling blood sugar, on this basis, the treatment group was given Donepezil Hydrochloride Tablets, once a day, 5 mg/time. **Results** After 12 weeks of treatment, the MMSE score and ADL score of the observation group were (25.8 ± 2.300) points and (59.1 ± 4.970) points, which were significantly higher than (20.2 ± 2.122) points and (52.1 ± 4.224) points in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, there was a case of slight dizziness in the treatment group, and the symptoms gradually disappeared after continuing to take medicine. No adverse drug reactions occurred in the control group. **Conclusion** Donepezil Hydrochloride Tablets combined with conventional Western medicine is safe and effective in improving cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage.

Key words: Donepezil Hydrochloride Tablets; subarachnoid hemorrhage; cognitive dysfunction; clinical effect

*基金项目:2012年度广东省花都区医疗卫生科技计划项目[12-HDWS-021]。

第一作者:利伟江,大学本科,主治医师,研究方向为脑血管病的诊治,(电话)020-86832256(电子信箱)Vc981@163.com。

其实际含量分别为94.00%和96.00%,与标示量相符;另一家生产厂家标示了防腐剂为羟苯乙酯,但并未标示其处方量,结果为0.253 g/L;另一生产厂家未标注防腐剂及其含量,但检测出其防腐剂为羟苯乙酯,含量为0.439 g/L。

综上所述,本方法可在40 min内检测出添加的抑菌剂成分及其含量,可有效地控制抑菌剂的加入量,方法灵敏、准确、重复性好,可用于消旋山莨菪碱滴眼液抑菌剂的含量测定。

参考文献:

- [1] 俞怡,余幼芬. 消旋山莨菪碱滴眼液防治少儿假性近视的近期疗效评价[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(8): 1345-1346.
- [2] 赵姣,刘宗顺,曾莉,等. 消旋山莨菪碱滴眼液控制近视程度进展112例疗效观察[J]. 中国药业, 2017, 26(24): 47-49.
- [3] YBH25262006, 消旋山莨菪碱滴眼液[S].

- [4] WS-10001-(HD-0375)-2002, 国家药品标准·化学药品地方标准上升国家标准(第四册)[S].
- [5] 杨梅,李欣,陈红. HPLC同时测定萘敏维滴眼液中的9种抑菌剂[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(5): 533-537.
- [6] 王莉萍,高红. 高效液相色谱法测定盐酸羟苄唑滴眼液中苯扎溴铵含量[J]. 中国药业, 2015, 24(6): 40-41.
- [7] 赵敬丹,秦峰,杨燕,等. 滴眼液中抑菌剂的快速高通量测定及抑菌效力的研究初探[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(4): 308-313.
- [8] 晏菊姣,付丽娟,陈蓉. 依诺沙星滴眼液中防腐剂含量的测定[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(4): 288-290.
- [9] 许梦佳,杨伟峰,石云峰. HPLC测定苄达赖氨酸滴眼液中3种抑菌剂含量[J]. 中国现代应用药学, 2015, 11(32): 1370-1373.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 79.

(收稿日期:2018-06-09)

蛛网膜下腔出血(SAH)是指颅内脑血管破裂后,血液流入蛛网膜下腔。一般SAH分为外伤性出血和非外伤性出血,非外伤性出血又称自发性蛛网膜下腔出血,病因主要是动脉瘤。据统计,动脉瘤性蛛网膜下腔出血约占所有自发性蛛网膜下腔出血的85%,致死率极高^[1-2]。近年来,虽然血管介入技术、诊断及围术期处理都有较大发展,各项技术渐趋成熟,但SAH患者的病死率仍高达45%,且预后较差,存活者的残障率较高,往往出现认知功能障碍等后遗症,严重影响患者及其家庭的生活质量^[3-4]。本研究中探讨了在常规治疗基础上联合盐酸多奈哌齐片治疗SAH的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经CT或腰椎穿刺确诊SAH;发病前无认知功能障碍;年龄18~70岁;体质量低于70 kg;依从性好;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:存在精神病史或其他神经内外科疾病史;治疗前曾服用过其他影响认知功能障碍的药物;不能配合治疗及完成认知功能评价。

病例选择与分组:选择我院2016年1月至2017年12月收治的SAH患者98例,按入组顺序随机分为治疗组和对照组,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 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	MMSE评分 ($\bar{X} \pm s$,分)	ADL评分 ($\bar{X} \pm s$,分)
治疗组	25/24	50.3 $\pm$ 7.619	18.1 $\pm$ 2.904	41.2 $\pm$ 1.733
对照组	24/25	51.6 $\pm$ 7.112	17.9 $\pm$ 3.247	40.7 $\pm$ 2.105
χ^2/t 值	0.041	-0.873	0.321	1.284
P 值	0.840	0.385	0.749	0.202

注:MMSE为简易智力状态检查量表,ADL为日常生活自理量表。

1.2 方法

对照组患者积极控制血压、血糖和血脂等治疗,同时给予改善脑循环治疗,予尼莫地平注射液(拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字J20140105,规格为每支50 mL:10 mg),序贯尼莫地平片(广州华南药业集团有限公司,国药准字H44025019,规格为每片20 mg),治疗开始2 h以0.5 mg/h静脉滴注尼莫地平,若患者耐受性良好且血压无明显下降时,2 h后剂量可增至1 mg/h;连续治疗5~14 d后,继续口服尼莫地平片,每次60 mg,每日6次,服用7 d;静脉滴注依达拉奉注射

液(南京先声东元制药有限公司,国药准字H20050280,规格为每支20 mL:30 mg),每日2次,每次30 mg,共14 d。治疗组患者在对照组治疗基础上加用盐酸多奈哌齐片(商品名安理申,卫材<中国>药业有限公司,国药准字H20050978,规格为每片5 mg),每日1次,每次5 mg,睡前口服,1个月后可根据患者自身状况及医嘱将盐酸多奈哌齐片的剂量增至每日1次,每次10 mg。

1.3 观察指标

于治疗前、治疗第4周末和治疗第12周末对患者的认知功能(MMSE)^[5-6]评分和日常生活自理能力(ADL)评分,并监测药品不良反应等。MMSE的测试内容主要包括语言力、命名、定向力、即时记忆力、延迟回忆力、理解力和计算力、注意力等,共30项题目,总分30分。24分以上为功能恢复正常;21~24分为轻度认知功能障碍;11~20分为中度认知功能障碍;低于10分为重度认知功能障碍。ADL^[6-7]评价内容:进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大、小便、用厕、床椅转移、上下楼梯、平地行走45 m等10项内容,总分100分,能独立完成的满分(5分、10分或15分),不能独立完成的0分。100分为完全自理;60~99分为生活基本自理;40~59分为中度功能障碍,生活需要帮助;20~39分为重度功能障碍,生活需要很大帮助;低于20分为生活完全依赖。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用两独立样本 t 检验和方差分析;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2。治疗期间,两组患者均无死亡病例。对照组未监测到药品不良反应的发生;治疗组出现1例头晕,患者可忍受,继续服药后症状逐渐消失。两组患者不良反应比较无明显差异($P>0.05$)。

3 讨论

SAH患者病死率高、预后差,常伴认知功能障碍等后遗症,其发生机制可能是患者发生SAH后,同时存在脑水肿和脑血管痉挛等,造成患者颅内压增高,脑灌注压降低,脑血流量下降,从而导致患者脑组织缺血缺氧,脑神经元细胞凋亡甚至坏死,影响患者的认知功能^[8-12]。相关研究发现,SAH患者认知功能障碍所表现的临床特点与SAH所损伤的脑组织部位相关,而SAH所损伤的脑组织以海马神经元最明显^[13]。Ravnik等^[14]认为以语言记忆、视觉记忆等方面损害为主的认知功能障碍可能与前额叶海马等部位的脑组织功能受损有关。

表2 两组患者临床评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=49$)

组别	治疗前		治疗第4周末		治疗第12周末		F值		P值
	MMSE	ADL	MMSE	ADL	MMSE	ADL	MMSE	ADL	
治疗组	18.1 ± 2.904	41.2 ± 1.733	20.2 ± 2.021*	54.1 ± 3.208*	25.8 ± 2.300*	59.1 ± 4.970*	130.871	330.029	<0.001
对照组	17.9 ± 3.247	40.7 ± 2.105	18.9 ± 1.153	49.4 ± 2.636	20.2 ± 2.122*	52.1 ± 4.224	12.133	178.533	<0.001
t值	0.321	1.284	3.911	7.924	12.526	7.512			
P值	0.749	0.202	0.002	<0.001	<0.001	<0.001			

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

SAH后认知功能障碍的修复是一个极其缓慢的过程,目前的常规康复疗效有限,临床常用治疗认知功能障碍的药物主要是通过抗氧化,降低兴奋性氨基酸毒性,增强胆碱能神经功能,抑制 β -淀粉样蛋白的生成及激活神经细胞代谢等作用机制来发生作用的^[15]。盐酸多奈哌齐片是选择性较强的中枢神经系统胆碱酯酶抑制剂,主要作用于海马和皮质,使乙酰胆碱经突触后膜释放后,在神经突触间隙积累,增加了神经突触间隙乙酰胆碱的浓度,增强大脑的神经传导功能,同时增加脑血流量,减轻淀粉样蛋白的神经毒性作用,降低自由基对神经元的损伤,从而改善大脑的学习和记忆能力^[16-17]。由本研究结果可知,治疗组患者治疗第12周末MMSE评分较治疗前显著提升,且明显高于对照组($P<0.05$),ADL评分亦明显高于对照组($P<0.05$)。表明盐酸多奈哌齐片对改善SAH患者的认知功能障碍有效。值得关注的是,治疗组患者中有1例出现轻度头晕,可耐受,表明盐酸多奈哌齐片治疗SAH患者的认知功能障碍是安全的。

综上所述,在常规SAH治疗基础上加用盐酸多奈哌齐片能更有效地改善患者的认知功能障碍,且无严重药品不良反应,安全性较高,值得推广使用。但由于本研究样本量较少,本结论仍有待于大样本的临床随机对照试验进一步验证。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南2015[J]. 中华神经科杂志,2016,49(3):182-191.
- [2] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指导规范(2016年)[J]. 全科医学临床与教育,2016,14(4):363-368.
- [3] 胡文寿. 蛛网膜下腔出血并发症与预后观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(23):3075-3077.
- [4] 周宏,叶淑萍,王丽靖,等. 蛛网膜下腔出血预后因素分析[J]. 中国卒中杂志,2017,12(12):1115-1117.
- [5] 米小昆,刘青蕊,王佳,等. 海马体积测量联合MMSE评分在认知障碍中的应用[J]. 实用放射学杂志,2017,33(2):

178-180.

- [6] 李震. 神经节苷脂对颅脑损伤后认知功能障碍的疗效评价[J]. 中国医药指南,2016,14(33):37.
- [7] 李伟,台立稳. 多奈哌齐与美金刚联合治疗对老年痴呆MMSE及ADL评分的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(10):121-123.
- [8] 曾晓莉,冉丰,曾令阳,等. 慢性脑低灌注致认知功能障碍的机制及治疗研究进展[J]. 海南医学,2017,28(24):4056-4058.
- [9] 张国梁,周承扬,庞坚,等. 颅脑损伤后认知功能障碍的机制及其药物治疗进展[J]. 浙江中医药大学学报,2017,41(5):441-446.
- [10] Toyama K, Koibuchi N, Uekawa K, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 is a novel target molecule for cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2014,34(3):616-625.
- [11] Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury[J]. Mol Neurobiol,2011,43(1):27-40.
- [12] Guo Z, Sun X, He Z, et al. Role of matrix metalloproteinase-9 in apoptosis of hippocampal neurons in rats during early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol Sci,2010,31(2):143-149.
- [13] 沈和平,王耿焕,张晓玲,等. 蛛网膜下腔出血患者认知障碍及抑郁的临床特点[J]. 浙江医学,2017,39(12):997-998.
- [14] Ravnik J, Starovasnik B, Sesok S, et al. Long-term cognitive deficits in patients with good outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage from anterior communicating artery[J]. Croat Med J,2006,47(2):253-263.
- [15] 李小燕. 奥拉西坦治疗缺血性脑卒中后认知功能障碍的临床观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,14(10):884-887.
- [16] 叶海霞,王圆圆,汤俊芬,等. 盐酸多奈哌齐片对脑卒中后抑郁认知功能及生活能力恢复的实效性评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(13):1489-1491.
- [17] 蒋志宏,蔡鸣,谷新医,等. 美金刚联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病疗效研究[J]. 中国药业,2016,25(14):55-58.

(收稿日期:2018-06-10)