

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.034

奥氮平联合喹硫平治疗伴精神行为症状阿尔茨海默病临床评价*

戴敏¹, 姜红燕^{2△}

(1. 云南省心理卫生中心, 云南 昆明 650000; 2. 昆明医科大学第一附属医院, 云南 昆明 650032)

摘要:目的 探讨奥氮平联合喹硫平治疗伴精神行为症状阿尔茨海默病(AD)的临床疗效及对患者认知功能的影响。方法 选取云南省心理卫生中心2016年3月至2019年3月收治的伴精神行为症状的AD患者96例,按奇偶数法分为观察组和对照组,各48例。两组患者均予富马酸喹硫平片口服,观察组患者加服奥氮平片,均连续治疗8周。结果 观察组总有效率为89.58%,显著高于对照组的72.92% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的老年痴呆-认知评分(ADAS-cog)量表与匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分均显著降低,简易精神状态(MMSE)量表及日常生活活动能力(ADL)量表评分均显著升高,观察组患者上述指标改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(18.75%比10.42%, $\chi^2 = 1.338$, $P = 0.247 > 0.05$)。结论 短期小剂量奥氮平联合喹硫平治疗伴精神行为症状的AD,能改善患者的认知功能、睡眠质量,提高其生活质量。

关键词:阿尔茨海默病;精神行为症状;奥氮平;喹硫平;认知功能;睡眠质量;生活质量

中图分类号:R969.4;R971+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0115-03

Olanzapine Combined with Quetiapine in the Treatment of Psychobehavioral Symptoms of Alzheimer's Disease

DAI Min¹, JIANG Hongyan²

(1 Yunnan Mental Health Center, Kunming, Yunnan, China 650000; 2 The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China 650032)

Abstract: **Objective** To study the effect of olanzapine combined with quetiapine on cognitive function in patients with Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms. **Methods** A total of 96 patients with Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms admitted to the hospital from March 2016 to March 2019 were selected and divided into the observation group and control group according to the principle of random distribution, 48 cases in each group. The control group was treated with quetiapine, while the observation group was treated with olanzapine. Both groups were continuously treated for 8 weeks. **Results** The total clinical effective rate of the observation group was 89.58%, which was higher than 72.92% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive section (ADAS-cog) in the observation group were lower than those in the control group, while the scores of Mini-Mental State Examination (MMSE) were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The Activity of Daily Living (ADL) score of the observation group was higher than that of the control group, and the Pittsburgh sleep quality index (PSQI) score was lower than that of the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, the incidence of adverse reactions in the observation group and the control group had no significant difference (18.75% vs. 10.42%, $\chi^2 = 1.338$, $P > 0.05$). **Conclusion** Low dose olanzapine combined with quetiapine is effective in the treatment of Alzheimer's disease. It can improve the cognitive function, sleep quality and life quality of patients.

Key words: Alzheimer's disease; psychobehavioral symptoms; olanzapine; quetiapine; cognitive function; sleep quality; quality of life

阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的进行性神经系统退行性疾病^[1],表现为记忆障碍、视觉空间技能损害等认知功能减退,并可伴发淡漠、幻觉、妄想、行为异

常等精神行为症状,给患者的生活造成严重不良影响,到晚期可引起多种并发症^[2-3]。但目前对该病尚无特效治疗手段,多采取对症治疗,以改善患者的认知功能和

*基金项目:云南省科技计划项目[2017FE467(-034)]。

第一作者:戴敏,女,大学本科,副主任医师,研究方向为精神行为学,(电子信箱)chunhua2019628@163.com。

△通信作者:姜红燕,女,博士研究生,副教授,研究方向为阿尔茨海默病,(电话)0871-65324888。

继续深化产教融合协同育人模式,特别是从满意度最低的“药技”培养上,需紧密结合医药行业的发展,提高人才质量和优化人才结构,满足市场需求;还需继续保持并积累“药德”教育的成功经验,深入贯彻落实习近平总书记提出的“坚持立德树人作为中心环节”的高校思想政治教育工作,创新思政教学改革。

参考文献:

[1] 马彦,徐刚.药学生“药德”教育的研究与实践[J].

教育教学论坛,2016(1):36-37.

[2] 张云飞,姜英.论“敬畏生命”伦理视域下的药德教育[J].宁波大学学报(教育科学版),2014,36(1):110-113.

[3] 佚名.药害事件引发的思考[EB/OL].(2017-03-28)[2019-08-11].http://www.sohu.com/a/130800878_299146.

[4] 何薇,侯贺.南京市医药行业技能型“准职业人”培养模式中职业素养养成的探究[J].佳木斯职业学院学报,2017(11):46.

(收稿日期:2019-09-10)

生活质量^[4]。目前,伴有精神行为症状的AD患者的治疗药物除胆碱酯酶抑制剂及兴奋性氨基酸受体拮抗剂(美金刚)外,短期抗精神病类药物也可有效缓解患者的精神病性症状。喹硫平与奥氮平均属非典型抗精神病药物,主要用于治疗精神分裂症,也可用于伴精神行为症状的AD^[5],部分患者单用喹硫平疗效欠佳。有报道显示,奥氮平联合喹硫平给药可缓解AD的精神类症状^[6]。本研究中以伴有精神行为症状的AD患者为研究对象,给予喹硫平单药或联合奥氮平治疗,观察疗效及对患者认知功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南》^[7]中的相关诊断标准,且伴有行为异常、幻觉等精神行为症状并确诊;对本研究拟用药物无过敏反应;治疗期间未服用其他治疗药物。研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中伦理学要求,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:并发其他精神类疾病;经头颅CT、核磁共振(MRI)检查显示有其他脑部疾病;严重心、肝、肾功能不全;视听异常,不能配合疗效评估;自身免疫性疾病、炎症性疾病及恶性肿瘤。

脱落或剔除标准:中途退出研究;未按本研究治疗方案服药;随访期间失访;治疗前后各评价指标结果缺失或不完善。

病例选择与分组:选取云南省心理卫生中心2016年3月至2019年3月收治的伴精神行为症状AD患者96例,按入院先后顺序编号,奇数号编入观察组,偶数号编入对照组,各48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($n=48$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	合并症(例)		
					高血压	高血糖	高脂血症
观察组	28/20	65.39±9.97	5.82±1.26	23.76±2.10	12	1	8
对照组	23/25	66.71±9.92	5.42±1.30	23.50±2.02	9	2	6
χ^2/t 值	1.046	0.650	1.531	0.618	0.479		
P 值	0.306	0.517	0.129	0.538	0.787		

1.2 方法

两组患者均予富马酸喹硫平片(湖南洞庭药业股份有限公司,国药准字H20000466,规格为每片25mg)口服,起始剂量为每次12.5mg,每日2次,随后每隔3~5d根据疗效及不良反应情况,以12.5~25.0mg幅度逐渐增加剂量,一般最大量不超过每日100mg。观察组患者加服奥氮平片(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20010799,规格为每片10mg),每次2.5~5.0mg,每

日1次,睡前服用。两组患者均连续治疗8周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用老年痴呆-认知评分(ADAS-cog)量表、简易精神状态(MMSE)量表评价患者治疗前后的认知功能。ADAS-cog量表满分70分,得分越低表明患者的认知功能越好。MMSE评分满分为30分,得分越高表明患者的精神状态越好。采用日常生活活动能力(ADL)量表评价患者的日常生活质量,满分为100分,得分越高表明患者的生活质量越好。采用匹兹堡睡眠质量指数评分(PSQI)评价患者治疗前后的睡眠质量,评分范围0~21分,得分越高表明患者睡眠质量越差。

疗效判定^[8]:显效,各项症状消失,生命体征平稳,ADAS-cog量表评分至少减少70%;有效,各项症状显著减轻,生命体征改善,ADAS-cog量表评分减少40%~69%;无效,各项症状无改善,ADAS-cog量表评分减少小于40%。总有效=显效+有效。

安全性:观察两组患者治疗期间头晕恶心、嗜睡、便秘、口干等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)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。

3 讨论

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=48$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	25(52.08)	18(37.50)	5(10.42)	43(89.58) [#]
对照组	20(41.67)	15(31.25)	13(27.08)	35(72.92)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.865$,[#] $P=0.027<0.05$ 。

表3 两组患者认知功能评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=48$)

组别	ADAS-cog		MMSE	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	57.43±5.97	42.91±4.82 [*]	10.53±3.87	16.67±2.28 [*]
对照组	58.56±5.94	46.53±4.93 [*]	10.85±3.82	13.74±2.31 [*]
t 值	0.930	3.638	0.408	6.254
P 值	0.355	0.000	0.684	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。表4同。

表4 两组患者生活质量及睡眠质量评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=48$)

组别	ADL		PSQI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46.92±6.71	71.54±7.37 [*]	16.58±3.84	6.60±2.03 [*]
对照组	45.61±6.64	66.73±6.92 [*]	15.85±3.87	8.45±2.18 [*]
t 值	0.961	3.296	0.928	4.303
P 值	0.339	0.001	0.356	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=48]

组别	头晕恶心	嗜睡	便秘	口干	合计
观察组	3(6.25)	2(4.17)	2(4.17)	2(4.17)	9(18.75) [#]
对照组	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	5(10.42)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 1.338$, $^{\#}P = 0.247 < 0.05$ 。

由于人口老龄化加剧,AD的患病率逐年升高,伴有精神行为症状的AD所导致的社会负担愈加沉重。在缓解患者的攻击行为、幻觉、妄想、脱抑制、睡眠节律失调等精神行为症状方面,短期的抗精神病药物干预可起到重要作用。喹硫平属二苯并氧氮茛菪类非典型抗精神病药,对5-羟色胺、多巴胺2、组胺1、肾上腺素 α_1 和 α_2 受体均有较强亲和力,不仅对精神分裂症阳性症状有效,对阴性症状也有一定效果^[9-10]。还可减轻与精神分裂症有关的抑郁、焦虑、认知缺陷等情感症状。本研究中,对照组总有效率超过70%,提示喹硫平的应用对AD的精神症状有良好的缓解作用,但疗效仍有待加强。

在单一用药难以有效改善AD精神行为症状时,可选择小剂量联合用药。本研究中,观察组总有效率高于对照组,提示短期小剂量联合用药对AD精神类症状的缓解作用更有优势。奥氮平为新型非典型抗精神病类药物,对5-羟色胺、多巴胺、组胺、肾上腺素能受体均有显著亲和力,特别是能选择性作用于中脑边缘多巴胺通路,减少中脑边缘系统的异常放电^[11-12],且还具有拟谷氨酸能和拟 γ -氨基丁酸能的作用,激活皮质-边缘通路,从而抑制中脑-边缘通路多巴胺释放,精神分裂症患者的阳性及阴性症状均可缓解^[13]。观察组患者的ADAS-cog量表及MMSE量表评分进一步改善。奥氮平可作用于谷氨酸受体所介导的兴奋性神经递质,可广泛性参与大脑内神经功能的传导,可调节记忆功能,减少神经记忆细胞的凋亡,改善认知功能。由于AD患者的中枢神经系统功能异常、呼吸系统器官功能衰退等,导致正常睡眠受到影响^[14-15]。本研究中,观察组PSQI评分低于对照组,表明短期加用奥氮平对患者的睡眠质量有改善作用。奥氮平较喹硫平有更好的镇静作用。当患者的精神行为症状、认知功能、睡眠质量等改善后,患者的生活质量也得到改善^[16]。AD患者短期小剂量使用抗精神病药物需监测药品不良反应,适时调整剂量。两组不良反应发生率相当,提示加用奥氮平不会明显增加不良反应。

综上所述,短期小剂量奥氮平联合喹硫平治疗伴精神行为症状的AD,能改善患者的认知功能、睡眠质量,提高其生活质量。

参考文献:

- [1] 朱 琼,陈星星. 阿尔茨海默病的流行病学调查及国内康复治疗现状分析[J]. 中华物理医学与康复杂志,2017,39(39): 869-872.
- [2] 蔡春红,储照虎. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展[J]. 国际

老年医学杂志,2017,38(2):84-87.

- [3] 程喆喆,梁庆成,吴 云,等. 阿尔茨海默病的发病机制及药物治疗的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2017,17(10): 1981-1985.
- [4] 许 桦,肖世富. 阿尔茨海默病诊断和药物治疗新进展[J]. 中国神经精神疾病杂志,2017,43(6):379-382.
- [5] CHIEN CF, HUANG P, HSIEH SW. Reversible global aphasia as a side effect of quetiapine: a case report and literature review[J]. Neuropsychiatric Disease & Treatment, 2017, 13(8): 2257-2263.
- [6] 郑文鑫,杨 硕,吴 暇. 浅析奥氮平与喹硫平对阿尔茨海默病患者睡眠呼吸功能的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9(5): 75-76.
- [7] 中国痴呆与认知障碍工作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 971-977.
- [8] 中国痴呆与认知障碍诊治指南工作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(三):痴呆的认知和功能评估[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(15): 1125-1129.
- [9] 刘晓东,刘 婷. 喹硫平与奥氮平治疗老年期痴呆患者精神行为障碍临床疗效与安全性比较[J]. 中国药业, 2017, 26(3): 45-47.
- [10] GERCHIKOV AY, SHARIPOVA GM, SAFAROVA IV, et al. Reactivity and mechanism of the action of C₆₀ fullerene used as an inhibitor for the radical chain oxidation of 1,4-dioxane[J]. Russian Journal of Physical Chemistry A, 2017, 91(6): 1010-1014.
- [11] 王邦雷,王邦路,王虎成. 奥氮平联合阿立哌唑治疗老年阿尔茨海默病伴精神障碍疗效分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2018, 29(5): 191-193.
- [12] LIANG Y, YU X. The effectiveness and safety of amisulpride in Chinese patients with schizophrenia who switch from risperidone or olanzapine: a subgroup analysis of the ESCAPE study[J]. Neuropsychiatric Disease & Treatment, 2017, 13(8): 1163-1173.
- [13] 贾 曦. 奥氮平或喹硫平联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病精神行为症状的临床比较[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(3): 129-131.
- [14] 曹 峰. 奥氮平与利培酮治疗阿尔茨海默病精神行为障碍效果比较[J]. 中国乡村医药, 2017, 24(14): 12-13.
- [15] 韩 笑,高 处. 奥氮平联合吡拉西坦对老年阿尔茨海默病患者记忆力的改善作用探讨[J]. 海峡药学, 2018, 30(12): 168-169.
- [16] MEN P, YI Z, LI C, et al. Comparative efficacy and safety between amisulpride and olanzapine in schizophrenia treatment and a cost analysis in China: a systematic review, meta-analysis, and cost-minimization analysis[J]. BMC Psychiatry, 2018, 18(1): 286-293.

(收稿日期:2019-09-02)