

盐酸多奈哌齐联合尼莫地平在改善血管性痴呆患者认知功能和自理能力中的作用

张翠云¹, 卢祖能¹, 章军建², 张贵斌³, 王普清³

(1. 武汉大学人民医院神经内科, 武汉 430000; 2. 武汉大学中南医院神经内科; 3. 湖北襄阳市第一人民医院神经内科)

[摘要] **目的** 观察和分析盐酸多奈哌齐联合尼莫地平在改善血管性痴呆 (VaD) 患者认知功能和自理能力的作用。**方法** 选取 80 例 VaD 患者作为研究对象, 应用随机数字表分为观察组和对照组, 每组各 40 例。对照组患者给予口服盐酸多奈哌齐进行治疗, 观察组给予口服盐酸多奈哌齐联合尼莫地平进行治疗。对两组患者的疗效、临床有效率、治疗前、治疗 4 周时、治疗 8 周时的简易精神状态检查表 (MMSE) 评分、临床痴呆量表 (CDR) 评分、日常生活自理量表 (ADL) 评分、Barthel 指数评分及治疗期间的不良反应发生率进行观察和比较。**结果** 观察组患者的疗效分布及临床有效率均优于对照组 ($U=3.512, \chi^2=4.501, P<0.05$), 在治疗第 8 周时, 两组患者的 MMSE 评分、CDR 评分、ADL 评分、Barthel 指数评分均较治疗前显著改善, 且观察组患者上述评分优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 两组患者不良反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.251, P>0.05$)。**结论** 相对单独应用盐酸多奈哌齐, 应用盐酸多奈哌齐联合尼莫地平治疗 VaD, 可获得更好的治疗效果, 显著提高患者的认知功能和自理能力, 且具有较高的安全性。

[关键词] 痴呆, 血管性; 胆碱酯酶抑制剂; 尼莫地平; 认知功能; 自理能力; 治疗结果

中图分类号: R749.16 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2016.03.004

Effects of donepezil hydrochloride combined with nimodipine on cognitive function and self-care ability in patients with vascular dementia Zhang Cuiyun*, Lu Zu'neng, Zhang Junjian, Zhang Guibin, Wang Puqing (* Department of Neurology, the People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China)

Corresponding author: Lu Zu'neng, Email: zhangzongqiang_hb@126.com

[Abstract] **Objective** To observe and analyze the effects of donepezil hydrochloride combined with nimodipine on cognitive function and self-care ability in patients with vascular dementia (VaD). **Methods** Eighty patients with VaD were selected as subjects and randomly divided into observation group and control group, 40 cases in each group. The patients of control group were treated with oral donepezil hydrochloride, the patients of observation group were treated with oral donepezil hydrochloride combined with nimodipine. The therapeutic effects, clinical efficiency, mini mental state examination (MMSE) score, clinical dementia scale (CDR) score, activities of daily living scale (ADL) score, Barthel index score before treatment, 4 weeks and 8 weeks after treatment and incidences of adverse reactions during treatment of patients in the two groups were observed and compared. **Results** The distribution of the therapeutic effects and clinical efficiency of observation group were better than those of control group ($U=3.512, \chi^2=4.501, P<0.05$). At 8th week of the treatment, the MMSE score, CDR score, ADL score, Barthel index score were improved in both groups, while these indicators in observation group was better than control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The difference of incidence of adverse reactions between two groups was not statistically significant ($\chi^2=0.251, P>0.05$). **Conclusion** Compared with donepezil hydrochloride, donepezil hydrochloride combined with nimodipine can achieve better therapeutic effects in the treatment of VaD. Combination therapy can improve cognitive function and life self-care ability.

[Key words] Dementia, vascular; Cholinesterase inhibitors; Nimodipine; Cognitive function; Self-care ability; Treatment outcome

基金项目: 湖北省科技厅 2014 年科技项目 (2014BCB044)

作者简介: 张翠云, 副主任医师, Email: 407759887@qq.com

通信作者: 卢祖能, 博士, 主任医师, 教授, Email: zhangzongqiang_hb@126.com

血管性痴呆 (VaD) 是指各种脑血管疾病引起的脑功能障碍而产生的获得性智能损害综合征, 患者主要表现为记忆力、计算力、判断力、注意力、抽象思维能力、语言功能的减退。VaD 可由缺血性卒中、出血性卒中及全脑性缺血缺氧所引起, 卒中病灶部位、大小和数量的不同可导致患者认知功能损害的差异。VaD 和阿尔茨海默症 (AD) 是引起老年前期和老年期痴呆的两大主要病因, 相关流行病学研究结果显示, 在欧美痴呆患者中, 老年性痴呆约占 50%, VaD 病例占其中的 15% ~ 20%, 我国 11 城市普查结果显示, VaD 患病率约为 300/10 万, 而城市人群的 VaD 患病率约为 470/10 万^[1-2]。认知功能损害和日常生活自理能力下降是 VaD 患者的典型临床表现, 也是导致患者出现不良预后的重要因素, 采取有效的治疗措施改善 VaD 患者的认知功能和自理能力对于改善患者的预后具有积极的临床意义, 本研究针对盐酸多奈哌齐联合尼莫地平在改善 VaD 患者认知功能和自理能力中的作用进行了观察和分析。

1 对象和方法

1.1 对象与方法 选取 2013 年 6 月至 2015 年 6 月武汉大学人民医院收治的 80 例 VaD 患者作为研究对象, 纳入患者均符合美国精神病学学会制定的 VaD 诊断相关标准、具有卒中史并经头颅 CT 或 MRI 等影像学检查证实, 排除罹患脑卒中前已存在认知功能障碍、由其他原因所致痴呆的患者, 排除合并心、肝、肾等重要器官功能严重损害、合并有活动性癫痫、精神障碍的患者, 排除同时服用抗惊厥、抗抑郁、抗精神病药物及对本研究应用药物有过敏史的患者。在纳入的患者中, 男性 47 例, 女性 33 例; 年龄为 62 ~ 83 岁, 平均 (72.4 ± 5.2) 岁。应用随机数字表法将纳入患者分为观察组和对照组, 每组各 40 例。两组患者在性别构成、年龄、受教育年限、病程等方面的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 所有纳入患者均对本研究知情并签署知情同意书, 本研究方案经医院伦理委员会审核通过。

1.2 治疗方法 对照组患者给予口服盐酸多奈哌齐片 (贵州圣济堂制药有限公司产) 治疗, 具体用法为每日 5 mg, 晚间临睡前口服, 观察组患者给予口服盐酸多奈哌齐联合尼莫地平片 (山东健康药业有限公司产) 进行治疗, 盐酸多奈哌齐用法同对照组, 尼莫地平片用法为每次 30 mg, 3 次/d。两组患者均以 8 周为一个疗程。

1.3 观察指标 根据治疗前、后患者的简易精神状态检查表 (MMSE) 评分变化情况对治疗效果进行判定, 判定标准为: ①显效: 治疗后 MMSE 评分升高幅度超过治疗前 MMSE 评分的 20%; ②有效: 治疗后 MMSE 评分升高幅度为治疗前 MMSE 评分的 12% ~ 20%; ③无效: 治疗后 MMSE 评分升高幅度不足治疗前 MMSE 评分的 12%。以疗效为“显效”或“有效”为临床有效, 计算临床有效率; 在治疗前、治疗 4 周时、治疗 8 周时三个时点对两组患者的 MMSE 评分、临床痴呆量表 (CDR) 评分、日常生活自理量表 (ADL) 评分、Barthel 指数评分进行评价和比较; 对两组患者治疗期间的不良反应情况进行观察和比较, 对其血、尿常规、血液生化指标及心电图的变化进行监测和观察。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不同时点资料的比较应用重复测量数据的方差分析进行处理, 两两比较应用最小显著差法 (LSD 法) 进行处理; 计数资料采用百分比表示, 有等级关系的计数资料应用频数表的秩和检验 (Mann-Whitney U 法) 进行处理, 无等级关系的计数资料应用 χ^2 检验进行处理。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 盐酸多奈哌齐联合尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效观察 观察组患者的疗效分布及临床有效率均优于对照组, 两组之间的差异均有统计学意义 ($U = 3.512, \chi^2 = 4.501, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的疗效比较

组别	例数	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	临床有效数 [例 (%)]
对照组	40	11	19	10	30 (75.0)
观察组	40	20	17	3	37 (92.5) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

2.2 盐酸多奈哌齐联合尼莫地平改善血管性痴呆患者认知功能的作用分析 重复测量数据的方差分析结果显示, 两组患者治疗前、后各时点 MMSE 评分、CDR 评分的组内差异、组间差异及组间与组内交互差异均有统计学意义 ($F = 6.126 \sim 11.233, P < 0.05$), 其中, 在治疗第 4 周时, 两组患者上述评分与治疗前的差异及两组间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 在治疗第 8 周时, 两组患者上述评分均较治疗前显著改善, 且观察组患者上述评分优于对

照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前、后各时点
MMSE 评分、CDR 评分的比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	MMSE 评分			CDR 评分		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	40	12.48±2.96	12.69±2.61	13.88±2.52 ^a	2.43±0.56	2.39±0.49	2.21±0.28 ^a
观察组	40	12.59±3.08	12.72±3.19	15.34±2.81 ^{ab}	2.45±0.42	2.38±0.46	2.03±0.22 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

2.3 盐酸多奈哌齐联合尼莫地平改善血管性痴呆患者日常生活自理能力的作用分析 重复测量数据的方差分析结果显示,两组患者治疗前、后各时点 ADL 评分、Barthel 指数评分的组内差异、组间差异及组间和组内交互差异均有统计学意义($F=7.006\sim 13.162, P<0.05$),其中,在治疗第 4 周时,两组患者上述评分与治疗前的差异及两组间的差异均无统计学意义($P>0.05$),在治疗第 8 周时,两组患者上述评分均较治疗前显著改善,且观察组患者上述评分优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前、后各时点 ADL 评分、
Barthel 指数评分的比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	ADL 评分			Barthel 指数评分		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	40	47.54±7.06	47.13±6.23	44.16±5.63 ^a	15.46±2.52	16.54±3.39	41.75±4.85 ^a
观察组	40	47.54±6.61	47.02±6.35	39.87±5.17 ^{ab}	15.38±2.43	16.68±3.31	52.81±4.91 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

2.4 盐酸多奈哌齐联合尼莫地平治疗血管性痴呆患者的安全性评价 在治疗期间,未观察到两组患者出现严重不良反应,患者的各项生命体征平稳,未观察到血、尿常规、血液生化指标及心电图较治疗前发生显著变化。患者的主要不良反应为头晕、恶心或呕吐、腹胀、腹泻、睡眠障碍等,不良反应均为轻度或一过性,经对症治疗后均得到消除,未见因不良反应影响治疗的病例,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($\chi^2=0.251, P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗期间不良反应的比较

组别	例数	不良反应(例)						总发生数 [例(%)]
		头晕	恶心或呕吐	腹胀	腹泻	睡眠障碍		
对照组	40	2	3	2	1	2		10(25.0)
观察组	40	2	3	2	2	3		12(30.0)

3 讨论

根据相关调查研究结果,65 岁以上人群的 VaD 患病率约为 1%~4%,年龄每增加 5 岁,其患病率增加一倍^[3]。VaD 的发病是一个渐进的过程,早期阶段的改变是血管性认知功能障碍(VCI),而在 VCI 的早期,患者可表现为认知功能基本正常的非痴呆型血管性认知功能障碍(VCIND)。随着我国老龄化趋势的加剧,我国人群 VCI 患病率也呈现逐年递增,根据相关统计数据,在年龄高于 65 岁的人群中,大约有 5% 患有 VCI,对于 VCI 特别是 VCIND 进行早期预防、早期诊断、早期治疗,可延缓患者认知功能的衰退及精神行为症状的发展,有助于维持患者基本的认知功能,提高日常生活能力,对于预防和控制 VaD 的发病发挥重要的作用^[4-6]。VaD 主要分为多发性脑梗死性痴呆、关键部位梗死型痴呆、分水岭梗死痴呆、出血性痴呆及皮层下动脉硬化性脑病等,临床主要表现为语言、记忆、视空间技能、情感、人格和计算力、抽象判断力等认知功能的受损,临床上主要是根据脑血管病史、与脑卒中相关性等证据与 AD、Pick 病、Parkinson 病及路易体痴呆等其他类型痴呆进行鉴别诊断^[7],虽然 VaD 与 AD 均具有较复杂的精神行为症状和认知功能障碍,但 VaD 的攻击行为、行为紊乱及记忆力、注意力、言语能力损害一般轻于 AD,而较多出现抑郁、注意力损害等认知功能损害症状^[8-9]。

目前,临床用于 VaD 治疗的药物包括胆碱酯酶抑制剂、N-甲基 D-天(门)冬氨酸(NMDA)受体抑制剂、尼莫地平、他汀和尼麦角林等。相关研究显示,认知功能损害是由大脑半球基底团及其皮层纤维突触前胆碱能神经元变性、乙酰胆碱缺乏所致,基于此研究成果,胆碱酯酶抑制剂能够通过增加乙酰胆碱的蓄积而改善由于胆碱能缺陷引起的认知功能损害。多奈哌齐是六氢吡啶类氧化物,属于第二代选择性乙酰胆碱酯酶抑制剂,对乙酰胆碱有高选择性,主要用于治疗轻度和中度的 AD、VaD 及脑卒中后轻度认知功能障碍,因具有可逆性、相对特异性、长效性等特征而可对认知功能损害进行有效的对症治疗,并可与多种药物进行联合应用来提高疗效^[10]。多奈哌齐已被美国食品与药物监督管理局(FDA)批准用于治疗 AD,但多奈哌齐治疗 VaD 的试验效果尚有争议,需要更高质量的临床证据予以讨论和证实。尼莫地平是德国拜耳研发的一种治疗脑功能障碍的新药,属于新一代二氢吡啶类钙通道阻滞剂,

已成为预防与治疗蛛网膜下腔出血的首选药,并在治疗老年痴呆症方面具有较好的临床疗效,该药最早于1985年在西德首先上市,现已在全球多个国家和地区进行临床应用^[11]。尼莫地平主要是通过作用于肌细胞膜L-型钙通道阻遏外源钙离子内流来降低细胞内钙离子浓度从而达到舒张血管的作用,也是钙通道阻滞药中对脑血管作用最强的一种,相关研究证实,尼莫地平可通过抑制钙离子超载而有效改善脑血管痉挛、脑水肿等症状,因而在临床上常被用于蛛网膜下腔出血、缺血性脑血管病以及老年期痴呆等神经内科疾病的治疗^[12]。近年来的研究证实,尼莫地平除了具备限制钙离子内流、直接作用于大脑局部血流细小动脉平滑肌等传统意义上的作用外,还可作用于下丘脑、尾状核和大脑皮质的特定区域,与众多的神经元细胞产生特异性结合,从而发挥保护神经元的作用,这说明尼莫地平可能发挥改善学习和记忆能力等认知功能的作用^[13-14]。本研究结果显示,观察组患者的疗效分布及临床有效率均优于对照组($U = 3.512$ 、 $\chi^2 = 4.501$, 均 $P < 0.05$),在治疗第8周时,两组患者的MMSE评分、CDR评分、ADL评分、Barthel指数评分均较治疗前显著改善,且观察组患者上述评分优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.251$, $P > 0.05$),这说明应用盐酸多奈哌齐联合尼莫地平治疗VaD,具有更加显著的疗效,能够有效改善患者的认知功能和生活自理能力,有助于改善患者的预后,且不会增加不良反应发生率,具有较高的安全性。

综上所述,相对单独应用盐酸多奈哌齐,应用盐酸多奈哌齐联合尼莫地平治疗VaD,可获得更好的治疗效果,显著提高患者的认知功能和生活自理能力,且具有较高的安全性。

参考文献

[1] 程红亮,胡培佳,王涛,等. 张道宗的通督调神针刺法治疗脑病经验[J]. 中国临床保健杂志,2015,18(4):

426-428.

- [2] 熬开忠,谢家斌,黄芳. 头颅磁共振在诊断脑血管性痴呆中的临床价值[J]. 中国临床保健杂志,2012,15(6):638-639.
- [3] 张洪,章军建. 血管性痴呆的药物预防和治疗进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(5):180-181.
- [4] 张洪,章军建. 血管性认知功能障碍防治进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(11):1048-1050.
- [5] 李海丽,岳卫东. 血管性认知功能损害血液学标记物的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2012,29(9):858-861.
- [6] 任剑羽,牛秀茹,孙佳,等. 非痴呆型血管性认知功能障碍的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(2):207-210.
- [7] 蒲凡,孟红旗. 血管性痴呆的分类、临床与诊断进展[J]. 中国社区医师(医学专业),2012,14(21):201-202.
- [8] 叶勤,李海林,李箕君. 阿尔茨海默病与血管性痴呆患者精神行为症状和认知功能损害的比较[J]. 临床精神医学杂志,2015,25(1):46-47.
- [9] 袁巍. 血管性痴呆患者的认知功能及精神行为临床特点分析[J]. 中国民康医学,2014,26(24):72-73.
- [10] 王里. 盐酸多奈哌齐联合用药方案延缓老年痴呆患者病情进展的作用[J]. 中国老年学杂志,2014,34(20):5849-5851.
- [11] 李帅,王伟姣,李昌亮,等. 国产尼莫地平及其制剂质量的研究进展[J]. 中南药学,2012,10(9):689-691.
- [12] 翁栩,杨健. 尼莫地平治疗自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床进展[J]. 医学综述,2014,20(22):4128-4131.
- [13] 盛家琦. 钙通道阻滞剂尼莫地平在缺血性脑血管病的治疗进展[J]. 西部医学,2013,25(12):1767-1769.
- [14] 于正涛,史克珊,李钢. 多途径应用尼莫地平防治脑血管痉挛的现状 & 研究进展[J]. 中华神经医学杂志,2010,9(4):428-429.

(收稿日期:2016-01-10)