

阿立哌唑/利培酮联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床观察

雷四英*(丽水市人民医院神经内科,浙江 丽水 323000)

中图分类号 R741.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0253-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.35

摘要 目的:观察阿立哌唑/利培酮联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效及安全性。方法:选取阿尔茨海默病患者46例,按随机数字表法分为对照组(24例)和试验组(22例)。两组患者均给予多奈哌齐5 mg, qd, 基础治疗,在此基础上对照组患者给予利培酮初始剂量1 mg, 并根据病情逐渐增加至2~4 mg, qd; 试验组患者给予阿立哌唑10 mg, qd。两组患者均治疗8周。采用阿尔茨海默病病理行为评定量表(BEHAV-AD)及社会功能评定量表(PSP)对两组患者治疗前及治疗后2、4、6、8周的各项指标进行评分, 并比较两组患者副反应量表(TESS)评分。结果:治疗后, 两组患者BEHAV-AD评分均显著下降, 试验组下降更为显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 试验组患者行为紊乱、攻击行为、谵妄、抑郁、焦虑评分显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 偏执、幻觉评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组患者PSP评分均显著升高, 且试验组升高更为显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组患者毒副作用评分显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:阿立哌唑/利培酮联合多奈哌齐对阿尔茨海默病均有效, 而阿立哌唑效更为确切, 且安全性较好。

关键词 阿立哌唑; 利培酮; 多奈哌齐; 阿尔茨海默病; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Aripirazole or Risperidone Combined with Donepezil in the Treatment of Alzheimer Disease

LEI Siying (Dept. of Neurology, Lishui Municipal People's Hospital, Zhejiang Lishui 323000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of aripirazole or risperidone combined with donepezil in the treatment of Alzheimer disease. METHODS: 46 patients with Alzheimer disease were randomly divided into control group ($n=24$) and experiment group ($n=22$). Both groups received routine treatment, donepezil 5 mg, qd; control group was additionally given risperidone 1 mg, increasing to 2-4 mg, qd, according to disease condition; experiment group was additionally given aripirazole 10 mg, qd. Both groups were given 8 weeks of treatment. BEHAV-AD score and PSP score of each indicators in 2 groups were recorded before treatment, 2, 4, 6 and 8 weeks after treatment, and TESS score were compared between 2 groups. RESULTS: After treatment, BEHAV-AD score of 2 groups decreased significantly, especially in experiment group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the score for aggressive behavior, conduct disorder, depress and anxiety in experiment group were much lower than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$); there was no statistical significance in crankiness, hallucination and delirium score ($P > 0.05$). After treatment, PSP score of 2 groups elevated markedly, the test group increased more significantly, with statistical significance ($P < 0.05$). ADR score of experiment group was significantly lower than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Both aripirazole or risperidone combined with donepezil is effective for Alzheimer disease, and aripirazole combined with donepezil shows more definite efficacy and better safety.

KEYWORDS Aripirazole; Risperidone; Donepezil; Alzheimer disease; Efficacy; Safety

阿尔茨海默病是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病^[1-2]。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、执行功能障碍及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征, 发病机制至今并不十分清楚^[3-4]。临床上对于65岁以前发病者, 称早老年性痴呆, 65岁以后发病者称老年性痴呆^[5]。近年来随着我国人口老龄化进程的加剧, 阿尔茨海默病的发病率出现了明显上升的趋势。对于阿尔茨海默病的治疗, 临床上主要是控制患者伴发的精神病症状如焦虑、抑郁, 同时改善患者认知功能^[6]。因此, 笔者观察了阿立哌唑与利培酮治疗阿尔茨海默病痴呆的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年1月—2015年2月我院收治的阿尔茨海默病痴呆患者46例, 按随机数字表法分为对照组(24例)和试验组

(22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。两组患者一般资料比较见表1。本试验方案经医院医学伦理委员会审核通过, 患者家属知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄, 岁	性别, 例		身高, cm	体质量, kg	体质量指数(BMI), kg/m ²
			男性	女性			
对照组	24	75.2 ± 10.6	11	13	163.4 ± 12.3	59.1 ± 10.3	22.2 ± 2.1
试验组	22	73.1 ± 11.4	12	10	164.2 ± 11.5	60.2 ± 9.6	22.3 ± 2.0
t/χ^2		0.65	0.35		0.22	0.37	0.16
P		0.52	0.56		0.82	0.72	0.87

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1)符合阿尔茨海默病诊断标准者; (2)阿尔茨海默病病理行为评定量表(BEHAV-AD)评分 ≥ 8 分者; (3)既往未接受过阿立哌唑、利培酮、多奈哌齐治疗者。排除标准:

* 主治医师, 硕士。研究方向: 神经内科相关疾病。电话: 0578-2780122。E-mail: siyinglei@yeah.net

(1)严重肝肾功能不全者;(2)脑卒中病史者;(3)精神疾病病史者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予多奈哌齐 5 mg, qd, 基础治疗。试验组患者在此基础上给予阿立哌唑 10 mg, qd, 对照组患者给予利培酮初始剂量 1 mg, qd, 根据病情逐渐增加至 2~4 mg, qd。两组患者均治疗 8 周。

1.4 观察指标

两组患者治疗前及治疗后 2、4、6、8 周采用阿尔茨海默病病理行为评定量表(BEHAV-AD)、社会功能评定量表(PSP)评价各项指标评分变化^[4]; 并采用副反应量表(TESS)评价治疗期间毒副反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料采用 *t* 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 % 表示。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BEHAV-AD 总评分比较

治疗前, 两组患者 BEHAV-AD 总评分比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 试验组患者 BEHAV-AD 总评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。两组患者治疗前后 BEHAV-AD 总评分比较见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 BEHAV-AD 总评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 6 周	治疗后 8 周
对照组	24	33.6 ± 5.8	28.6 ± 6.1	23.2 ± 4.6	16.6 ± 5.1	12.2 ± 4.8
试验组	22	32.9 ± 6.2	24.4 ± 5.3	19.2 ± 5.3	12.2 ± 4.3	6.1 ± 3.1
<i>t</i>		0.40	2.48	2.70	3.08	5.06
<i>P</i>		0.69	0.02	0.01	0.00	0.00

2.2 两组患者 BEHAV-AD 各项指标评分比较

治疗后, 两组患者 BEHAV-AD 各项指标评分均显著降低, 且试验组患者行为紊乱、攻击行为、谵妄、抑郁、焦虑的评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 但试验组患者偏执、幻觉的评分与对照组比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组患者治疗前后 BEHAV-AD 各项指标评分比较见表 3。

表 3 两组患者 BEHAV-AD 各项指标评分比较

组别	<i>n</i>	偏执	幻觉	行为紊乱	攻击行为	谵妄	抑郁	焦虑
对照组	24	1.13 ± 0.35	1.47 ± 0.69	2.68 ± 0.20	1.71 ± 0.20	0.92 ± 0.15	2.25 ± 0.48	1.87 ± 0.34
试验组	22	1.01 ± 0.21	1.29 ± 0.26	0.92 ± 0.26	1.21 ± 0.28	0.76 ± 0.19	0.95 ± 0.27	0.87 ± 0.36
<i>t</i>		1.39	0.77	25.86	7.01	3.18	11.18	9.69
<i>P</i>		0.17	0.45	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

2.3 两组患者治疗前后 PSP 总评分比较

治疗前, 两组患者 PSP 总评分比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 治疗后, 试验组患者 PSP 总评分显著高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。两组患者治疗前后 PSP 总评分比较见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 PSP 总评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 6 周	治疗后 8 周
对照组	24	44.8 ± 5.8	50.1 ± 8.1	56.6 ± 9.9	61.3 ± 10.6	65.2 ± 12.6
试验组	22	45.3 ± 6.2	55.6 ± 9.1	66.6 ± 11.6	72.1 ± 14.3	79.4 ± 16.4
<i>t</i>		0.45	2.17	3.15	2.92	3.31
<i>P</i>		0.65	0.04	0.00	0.01	0.00

2.4 毒副反应

治疗后, 试验组患者中毒性意识模糊、兴奋、激越、情感忧郁等 TESS 总评分为 (6.88 ± 1.36), 显著低于对照组的 (8.78 ± 2.13), 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

3 讨论

近年来随着我国人口结构的变化, 老龄人口比例越来越高, 阿尔茨海默病发病率呈现明显升高趋势^[9]。临床上, 阿尔茨海默病起病大多缓慢或隐匿, 患者及家人大多无法确定患者起病时间。阿尔茨海默病多见于 70 岁以上老年人, 女性发病率高于男性, 男女比例约为 1:3^[7]。阿尔茨海默病主要表现为认知功能下降、精神症状和行为障碍、日常生活能力的逐渐下降^[8]。

目前对于阿尔茨海默病的发病机制并不十分清楚, 现有研究证实其发病可能与一组异质性疾病有关, 在多种因素(包括生物和社会心理因素)的作用下发病^[5, 9]。如, 家族史、女性、头部外伤、低教育水平、甲状腺病、育龄过高或过低、病毒感染等。近年来的表观遗传学认为, 阿尔茨海默病的发病可能与某些基因的启动子甲基化及组蛋白修饰存在一定的关系^[6]。

对于阿尔茨海默病的治疗主要是控制伴发的精神病理症状、改善患者认知功能等。常用的药物有抗焦虑药、抗抑郁药、抗精神病药以及益智药等。阿立哌唑是一种新型的非典型抗精神分裂症药物, 对多巴胺(DA)对神经系统具有双向调节作用, 是 DA 递质的稳定剂, 与 D₂、D₃、5-羟色胺(HT₁)和 5-HT₂ 受体有很高的亲和力。通过对 D₂ 和 5-HT_{1A} 受体的部分激动作用及对 5-HT₂ 受体的拮抗作用来产生抗抑郁及焦虑作用。利培酮为苯丙异噁唑衍生物, 是新一代的抗精神病药。与 5-HT₂ 受体和多巴胺 D₂ 受体有很高的亲和力。本品也能与 α₁ 受体结合, 与 H₁ 受体和 α₂ 受体亲和力较低, 不与胆碱能受体结合。本品是强有力的 D₂ 受体拮抗药, 可以改患者阳性症状。上述两种药物均临床上可用于治疗阿尔茨海默病。

本研究对比了阿立哌唑与利培酮治疗阿尔茨海默病性临床疗效及毒副反应。研究结果显示, 治疗后两组患者 BEHAV-AD 评分均显著下降, 且试验组患者下降更为显著; 治疗后试验组患者 PSP 评分显著高于对照组, TESS 评分显著低于对照组, 说明阿立哌唑副毒反应较低^[10]。

综上所述, 阿立哌唑与利培酮对阿尔茨海默病均有一定的临床疗效, 而阿立哌唑疗效更为确切, 且副毒反应轻。但本研究数据来自单一医疗单位, 纳入病例数相对较少, 因而研究结果容易受到信息偏倚的影响。

参考文献

- [1] Sindi S, Mangialasche F, Kivipelto M. Advances in the prevention of Alzheimer's Disease[J]. *F1000 Prime Reports*, 2015(7):50.
- [2] Iqbal K, Liu F, Gong CX. Alzheimer disease therapeutics: focus on the disease and not just plaques and tangles[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4):631.
- [3] 孙璐, 潘隆盛. 阿尔茨海默病外科治疗进展[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2014(6):377.
- [4] 宋昕, 洪羽蓉, 胡秋莹. 阿尔茨海默病发病原因及机制的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, (10):871.
- [5] Arshavsky YI. Alzheimer disease and cellular mechanisms of memory storage[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(3):192.

脉安宁合剂联合盐酸普罗帕酮片治疗特发性期前收缩患者的临床观察

王恒和^{1*},程刚²,刘兴磊²(1.天津中医药大学第一附属医院心血管科,天津 300193;2.天津中医药大学药学院,天津300193)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0255-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.36

摘要 目的:观察脉安宁合剂与盐酸普罗帕酮片治疗特发性期前收缩(IPC)患者的疗效及安全性。方法:88例IPC患者,按随机数字表法分为对照组A(30例)、对照组B(30例)和治疗组(28例);对照组A患者给予脉安宁合剂100 ml,bid;对照组B患者给予盐酸普罗帕酮片150 mg,tid;治疗组患者给予同等剂量脉安宁合剂联合盐酸普罗帕酮片治疗,3组患者均治疗4周,观察3组患者治疗后期前收缩疗效、心电图疗效、中医症候疗效、Holter期前收缩总数及不良反应情况。结果:治疗组患者总有效率显著高于对照组A与对照组B(90.00% vs. 83.33% vs. 82.14%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者中医证候总有效率优于对照组A与对照组B(90.00% vs. 83.33% vs. 75.00%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,3组患者Holter期前收缩总数显著降低,且治疗组显著低于对照组A与对照组B[(1 936.47±1 913.68)次/d vs. (2 411.65±4 140.29)次/d vs.(2 834.40±4 599.06)次/d],差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,3组患者心电图疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:脉安宁合剂联合盐酸普罗帕酮片能显著降低患者的期前收缩总数,明显改善中医证候,提高临床疗效,且安全性好。

关键词 脉安宁合剂;盐酸普罗帕酮片;特发性期前收缩;疗效;安全性

Clinical Observation of Mai'anning Mixture Combined with Propatenone in the Treatment of Idiopathic Premature Contraction

WANG Henghe, CHENG Gang, LIU Xinglei(1. Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China; 2. College of Pharmacy, Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe Mai'anning mixture combined with Propatenone in the treatment of idiopathic premature contraction (IPC). METHODS: 88 IPC patients were randomly divided into control group A, control group B and treatment group. Control group A was given Mai'anning mixture 100 ml, bid; control group B was given propatenone 150 ml, tid. Treatment group received equivalent volume of Mai'anning mixture combined with cardiac rhythm therapy. 3 groups received 4 weeks of treatment. Premature contraction efficacy, electro cardiogram efficacy, TCM syndromes efficacy, total number of hdtter premature contraction and ADR were observed in 3 groups after treatment. RESULTS: Total effective rate of treatment groups was significantly higher than control group A and B (90.00% vs. 83.33% vs. 82.14%), with statistical significance ($P<0.05$). Total effective rate of TCM syndrome in treatment group was better than control group A and control group B (90.00% vs. 83.33% vs. 75.00%), with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, total Holter premature contraction count of 3 groups decreased significantly, and that of treatment group was lower than that of control group A and control group B [(1 936.47±1 913.68)times/d vs. (2 411.65±4 140.29)times/d vs. (2 834.40±4 599.06)times/d], with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, there was no statistical significance in electrocardiogram among 3 groups ($P>0.05$). No obvious ADR was found in 3 groups during treatment. CONCLUSIONS: Mai'anning mixture combined with Propatenone can significantly decrease total premature contraction count, improve TCM syndrome and clinical efficacy with good safety.

KEYWORDS Maianning mixture; Propatenone; Idiopathic premature contraction; Efficacy; Safety

期前收缩是临床上最为常见的心律失常,多发生于冠心病、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心肌病等^[1]。特发性期前收缩(IPC)为原因不明的期前收缩,给患者带来极大痛苦,严

重影响了患者生活质量。因此,对IPC的有效防治仍是医学工作面临的重要课题。中医药在期前收缩的预防、治疗和康复全过程中发挥着重要作用,尤其在改善患者症状和提高患者

- [6] 郭敏,李树民,张弘,等.阿尔茨海默病的表观遗传学机制研究进展[J].中国临床药理学杂志,2014,30(3):232.
[7] Schindler SE,Fagan AM. Autosomal Dominant Alzheimer Disease: A Unique Resource to Study CSF Biomarker Changes in Preclinical AD[J]. *Front Neurol*,2015,6:142.
[8] 刘艺丽,胡为民.阿尔茨海默病的治疗进展[J].中国药物

- 与临床,2014,14(1):56.
[9] 张若辰,许艳萍.阿尔茨海默病相关机制研究进展[J].中国医学工程,2014,22(7):191.
[10] 胡东辉,王阿静.阿立哌唑与利培酮治疗阿尔茨海默病性痴呆精神症状的临床对照[J].昆明医科大学学报,2013,34(12):114.

*副主任医师,硕士生导师。研究方向:中西医结合心血管内科。电话:022-27432579。E-mail:henghewang@126.com

(收稿日期:2015-07-01 修回日期:2015-12-02)
(编辑:黄欢)