

奥氮平联合多奈哌齐治疗伴精神行为症状血管性痴呆患者的临床疗效分析

郑秀琴¹, 薛阳², 朱甜^{2*}

(1. 常州市妇幼保健院神经内科, 江苏 常州 213000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院常州医疗区神经内科, 江苏 常州 213003)

【摘要】目的 分析应用奥氮平联合多奈哌齐治疗对伴精神行为症状血管性痴呆患者精神行为症状、认知功能、神经功能的影响及用药安全性。**方法** 回顾性分析 2020 年 5 月至 2022 年 10 月中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院常州医疗区收治的 80 例伴精神行为症状血管性痴呆患者的临床资料, 根据治疗方法不同进行分组, 其中对照组 40 例, 采用多奈哌齐治疗; 观察组 40 例, 采用多奈哌齐 + 奥氮平治疗。两组均治疗 6 个月后评估疗效。比较两组治疗前、治疗 6 个月后简明精神量表 (BPRS)、痴呆病理行为评定量表 (BEHAVE-AD)、痴呆简易量表 (BSSD)、阿尔茨海默病评价量表-认知量表 (ADAS-cog)、神经精神科问卷 (NPI)、日常生活能力量表 (ADL) 评分及血清神经肽 Y (NPY)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、P 物质 (SP)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗 6 个月后两组患者 BPRS、BEHAVE-AD、ADAS-cog、NPI、ADL 评分及血清 NPY、SP、Hcy 水平均降低, 且观察组均低于对照组; 两组患者 BSSD 评分、血清 BDNF 水平均升高, 且观察组均高于对照组 (均 $P < 0.05$); 观察组不良反应总发生率较对照组高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 在多奈哌齐治疗的基础上, 联合奥氮平治疗伴精神行为症状的血管性痴呆患者可有效改善其神经功能、精神行为症状及认知功能, 提高生活自理能力, 且未明显增加不良反应的发生。

【关键词】 奥氮平; 多奈哌齐; 精神行为症状; 血管性痴呆; 认知功能

【中图分类号】 R749.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.03.0059.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.03.019

血管性痴呆属于临床常见痴呆类型, 是由脑血管病变、血管危险因素引发的脑损害导致的, 临床可表现出记忆、执行功能、注意等高级认知功能损伤, 对患者生存质量和身心健康造成严重影响。当前阶段, 药物是针对伴精神行为症状血管性痴呆的主要治疗手段, 临床常用的药物有多奈哌齐, 其通过抑制脑内乙酰胆碱酶的分解, 维持乙酰胆碱水平, 缓解临床症状, 但血管性痴呆患者具有胆碱能缺陷, 单独使用无法获得理想的治疗效果^[1]。奥氮平可治疗一系列精神障碍, 作为非典型抗精神病药, 该药通过和多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT) 受体进行结合, 减少 DA 的释放, 进而改善患者精神症状^[2]。基于此, 本研究旨在分析在多奈哌齐治疗的基础上, 联合奥氮平治疗伴精神行为症状血管性痴呆患者的临床效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 5 月至 2022 年 10 月中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院常州医疗区收治的 80 例伴精神行为症状血管性痴呆患者的临床资

料, 根据治疗方法不同进行分组, 对照组中男患者 22 例, 女患者 18 例; 年龄 66~84 岁, 平均 (72.85 ± 3.76) 岁; 初中及以下 27 例、高中 7 例、大专及以上 6 例; 病程 1~6 年, 平均 (2.54 ± 0.62) 年。观察组中男患者 21 例, 女患者 19 例; 年龄 66~83 岁, 平均 (72.82 ± 3.74) 岁; 初中及以下 26 例、高中 7 例、大专及以上 7 例; 病程 1~5 年, 平均 (2.56 ± 0.63) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。诊断标准: 参照《神经认知障碍精神行为症状群临床诊疗专家共识》^[3] 及《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准》^[4] 中的相关诊断标准。纳入标准: ①与上述诊断标准相符, 存在幻觉妄想、情感高涨、淡漠、异常运动行为等; ②年龄 60~84 岁; ③近期末服用精神类药物。排除标准: ①存在脑器质性损伤; ②合并其他精神系统病变; ③合并恶性肿瘤。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院常州医疗区医学伦理委员审核批准。

1.2 治疗方法 入院后两组患者均检查 CT、心电图、血常规等。A 患者组口服盐酸多奈哌齐片 [卫材 (中国) 药业有限公司, 国药准字 H20050978, 规格: 5 mg/片] 治

作者简介: 郑秀琴, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向: 神经系统变性疾病。

通信作者: 朱甜, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 神经系统变性疾病。E-mail: 13371190574@163.com

疗，治疗剂量：5 mg/次，频次：1 次/d，随后依据具体病情逐渐添加剂量，最高不超过 10 mg/次，1 次/d。观察组患者在对照组治疗药物的基础上增加奥氮平片（江苏豪森药业集团有限公司，国药准字 H20052688，规格：5 mg/片）口服治疗，5 mg/次，1 次/d。两组均治疗 6 个月后评估疗效。

1.3 观察指标 ①临床评分。治疗前和治疗 6 个月后使用简明精神量表（BPRS）^[5] 评估两组患者精神症状，总分 126 分，分值越高则意味着精神症状越严重；使用痴呆病理行为评定量表（BEHAVE-AD）^[6] 评分评估症状严重程度，总分 75 分，分值越高则意味着症状越严重；使用痴呆简易量表（BSSD）^[7] 评估痴呆症状，量表总分 30 分，分值越低则意味着痴呆症状越严重；使用阿尔茨海默病评价量表-认知量表（ADAS-cog）^[8] 评估认知功能，总分 70 分，分值与认知功能成反比；使用神经精神科问卷（NPI）^[9] 评估精神行为症状，总分 144 分，分值越低代表症状越轻；使用日常生活能力量表（ADL）^[10] 评估日常生活能力，总分 56 分，分值越高患者生活自理能力越差。②神经功能。治疗前和治疗 6 个月后抽取患者 5 mL 静脉血，根据相关离心标准（时间为 10 min，离心速率为 3 000 r/min）分离血清，使用酶联免疫吸附试验法测定血清神经肽 Y（NPY）、脑源性神经营养因子

（BDNF）、P 物质（SP）、同型半胱氨酸（Hcy）水平。③不良反应。统计两组患者治疗期间恶心、腹胀、便秘、嗜睡等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据，计量资料均使用 S-W 法检验证实服从正态分布，以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采取独立样本 *t* 检验，组内治疗前和治疗 6 个月后比较采用配对 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床评分比较 与治疗前比，治疗 6 个月后两组患者 BPRS、BEHAVE-AD、ADAS-cog、NPI、ADL 评分均降低，且观察组较对照组更低，两组患者 BSSD 评分均升高，且观察组较对照组更高，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05），见表 1。

2.2 两组患者神经功能比较 与治疗前比，治疗 6 个月后两组患者血清 NPY、SP、Hcy 水平均降低，且观察组较对照组更低，两组患者血清 BDNF 水平均升高，且观察组较对照组更高，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05），见表 2。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间观察组不良反应总发生率稍高于对照组，但差异无统计学意义（*P*>0.05），见表 3。

表 1 两组患者临床评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BPRS 评分		BEHAVE-AD 评分		BSSD 评分	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	40	55.62±5.25	40.25±2.46*	30.45±4.52	9.67±1.28*	18.37±1.45	22.25±1.52*
观察组	40	55.55±5.27	33.84±2.51*	30.53±4.46	5.56±1.12*	18.35±1.42	24.36±1.56*
<i>t</i> 值		0.060	11.535	0.080	15.283	0.062	6.127
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	ADAS-cog 评分		NPI 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	40	41.56±6.26	22.59±2.35*	87.36±5.42	31.23±2.15*	47.95±2.55	36.76±1.26*
观察组	40	41.65±6.24	16.48±2.13*	87.31±5.33	25.92±2.11*	47.93±2.54	30.54±1.42*
<i>t</i> 值		0.064	12.184	0.042	11.148	0.035	20.722
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。BPRS：简明精神量表；BEHAVE-AD：痴呆病理行为评定量表；BSSD：痴呆简易量表；ADAS-cog：阿尔茨海默病评价量表-认知量表；NPI：神经精神科问卷；ADL：日常生活能力量表。

表 2 两组患者神经功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NPY(ng/L)		BDNF(ng/mL)		SP(ng/L)		Hcy(μmol/L)	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	40	165.28±12.75	122.45±15.52*	17.65±2.25	21.27±4.16*	52.37±8.45	43.15±6.25*	16.63±2.32	11.14±1.26*
观察组	40	166.35±12.64	106.32±16.23*	17.63±2.26	25.95±4.74*	52.75±8.53	36.66±6.14*	16.58±2.37	8.57±1.12*
<i>t</i> 值		0.377	4.543	0.040	4.693	0.200	4.685	0.095	9.642
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。NPY：神经肽 Y；BDNF：脑源性神经营养因子；SP：P 物质；Hcy：同型半胱氨酸。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	恶吐	腹胀	便秘	嗜睡	总发生
对照组	40	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	4(10.00)
观察组	40	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	6(15.00)
χ^2 值						0.457
P 值						>0.05

3 讨论

伴精神行为症状血管性痴呆的发生与大脑中乙酰胆碱与脑区神经传导功能、记忆功能存在密切关系，患者大脑特定区域乙酰胆碱含量下降，因此如何有效控制乙酰胆碱含量是提高疗效的关键。多奈哌齐可通过抑制中枢乙酰胆碱酶活性，减慢乙酰胆碱的水解，从而提高脑内乙酰胆碱浓度，进而发挥治疗作用，虽有一定疗效，但部分患者长时间使用药效不稳定，实际应用中有局限性^[11]。

奥氮平属于新型抗精神病药物，其可选择性的释放前额叶皮质乙酰胆碱，拮抗 DA、5-HT 和胆碱能，减少间脑边缘系统 DA 神经元放电，改善患者幻听、妄想及情感淡漠等症状，进而减轻患者精神行为症状和认知功能障碍，促进病情恢复，提高患者生活自理能力^[12]。本研究结果显示，与治疗前比，治疗 6 个月后两组患者 BPRS、BEHAVE-AD、ADAS-cog、NPI、ADL 评分均降低，且观察组较对照组更低，两组患者 BSSD 评分均升高，且观察组更高，提示伴精神行为症状血管性痴呆患者采用在奥氮平和多奈哌齐联合治疗可有效改善精神行为症状、痴呆症状、认知功能，提高生活自理能力。

NPY 水平升高可损害神经功能，扰乱正常的突触传递，造成海马环路重塑障碍，进而导致神经网络出现功能障碍，影响认知功能；SP 主要存在于中枢神经系统，其水平在伴精神行为症状血管性痴呆患者中异常升高；Hcy 水平异常升高会对血管内皮细胞造成损害，进而加重认知功能损伤；BDNF 是神经细胞生长、成熟的重要调节因子，可促进神经元的分化以及神经突触的形成，保护神经功能。奥氮平可以作用于中脑皮质、大脑边缘，与 DA、5-HT 受体进行结合，减少 DA 释放，选择性减少间脑边缘系统多巴胺能神经元放电，抑制 NPY、SP、Hcy 等的合成释放，并刺激 BDNF 的分泌，减轻脑组织损伤^[13]。本次研究结果发现，与治疗前比，治疗 6 个月后两组患者血清 NPY、SP、Hcy 水平均降低，且观察组低于对照组，两组患者血清 BDNF 水平均升高，且观察组高于对照组，提示应用奥氮平联合多奈哌齐治疗可有效改善患者神经功能。此外，本次研究中观察组不良反应总发生率高于对照组，但差异无统计学意义，提示应用奥氮平联合多奈哌齐治疗不显著增加不良反应的发生，但本研究病例数较少，未来还需扩

大样本量进一步验证本研究结论。

综上，伴精神行为症状血管性痴呆患者应用奥氮平联合多奈哌齐治疗可有效改善其神经功能、精神行为症状和认知功能，提高生活自理能力，且未增加不良反应的发生。但本研究为单中心研究，样本量较小，研究结果存在一定局限性，后续仍需进一步研究验证本研究结论。

参考文献

[1] 张艳艳,李凯,蒋光明.小剂量奥氮平联合多奈哌齐对老年性痴呆精神行为症状及免疫、认知功能的影响[J].中南医学科学杂志,2023,51(1):126-129.

[2] 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.

[3] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组.神经认知障碍精神行为症状群临床诊疗专家共识[J].中华精神科杂志,2017,50(5):335-339.

[4] 田金洲,韩明向,涂晋文,等.血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J].北京中医药大学学报,2000,23(5):16-24.

[5] 宋环霞.礞石醒脑汤配合西药治疗精神分裂症的临床疗效及对BPRS评分、血清IL-8和SOD水平的影响[J].亚太传统医药,2018,14(9):184-185.

[6] 陈戴荣,郑义雄,陈敏庄.针灸治疗老年痴呆患者的疗效及对细胞因子和血脂代谢的影响[J].世界中医药,2018,13(3):719-721,726.

[7] 汪林兵,喻跃国,穆晔园,等.多奈哌齐与奥氮平联合治疗伴精神行为症状血管性痴呆的远期疗效[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2019,26(5):366-367,375.

[8] 翁映虹,黄坚红.阿尔茨海默病评定量表-认知部分中文版与日常生活能力量表评价血管性痴呆的信度与效度[J].中国老年学杂志,2014,34(7):1751-1753.

[9] 龙瑶,肖林.不同剂量多奈哌齐联用奥氮平在改善阿尔茨海默病病人的认知功能与精神症状的临床效果[J].蚌埠医学院学报,2017,42(12):1615-1617.

[10] 陈燕午,张永杰,王欢.目标管理理论的针对性护理干预对血管性痴呆患者ADL评分的影响[J].黑龙江中医药,2019,48(4):250-251.

[11] 刘向阳,张慧敏,尹慧丽,等.多奈哌齐联合奥氮平对老年痴呆患者行为障碍的影响观察[J].国际精神病学杂志,2019,46(6):1020-1023.

[12] 叶磊,黄刚,黄圣明,等.盐酸多奈哌齐联合奥氮平对血管性痴呆患者精神行为障碍、脑血流及神经营养因子水平的影响[J].国际精神病学杂志,2022,49(5):908-910,918.

[13] 梁东旭.多奈哌齐联合奥氮平治疗老年痴呆伴发精神行为症状患者的临床效果[J].中国当代医药,2020,27(31):76-78,82.