

· 论 著 ·

美金刚联合尼莫地平治疗高龄老年 中重度血管性痴呆临床研究

肖明生, 许宏华

[摘要] **目的** 探讨美金刚联合尼莫地平对高龄老年中重度血管性痴呆患者认知功能和行为能力的疗效及安全性。**方法** 将 50 例高龄老年血管性痴呆患者, 简易精神状态检查表 (MMSE) 分数介于 7 至 20 之间, 随机分为 3 个组, 在治疗前和治疗 12 周后进行 MMSE、日常生活活动力量表 (ADL) 和临床痴呆评定量表 (CDR) 的评分并比较三组的评分结果, 同时观察不良反应。**结果** 单用美金刚治疗组治疗后 MMSE 评分为 (18.7 ± 4.5) 分, ADL 评分为 (30.7 ± 11.5) 分, 较对照组 [分别为 (15.9 ± 4.6) 分和 (34.9 ± 11.8) 分] 有显著改善 ($P < 0.05$); 联合用药组治疗后 MMSE 评分为 (21.2 ± 3.9) 分, ADL 评分为 (26.5 ± 10.6) 分, 较单用美金刚治疗组有显著改善 ($P < 0.05$), 三组不良反应发生率差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 美金刚能有效改善高龄老年中重度血管性痴呆患者的认知功能及日常生活能力, 与尼莫地平联合治疗效果更好, 并有较高的安全性。

[关键词] 美金刚; 尼莫地平; 血管性痴呆; 高龄老年

[中图分类号] R743.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2011)06-0515-03

Clinical research of memantine combined with nimodipine on senile elderly vascular dementia

XIAO Ming-sheng, XU Hong-hua. Department of Cadre Ward, 94 Hospital of PLA, Nanchang, Jiangxi 330002, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of memantine combined with nimodipine in improving cognitive function and behavioral capacity in senile elderly vascular dementia patients. **Methods** Fifty senile elderly vascular dementia patients with Minimental State Examination (MMSE) scores between 7 and 20 were randomly divided into 3 groups. MMSE, Activit of Daily Livings Scale (ADL) and Clinical Dementia Rating Scale (CDR) scores were assessed before treatment and after 12 weeks of treatment. A comparative study was made to evalate the curative effects and side effects between the 3 groups. **Results** MMSE and ADL scores of memantine group (18.7 ± 4.5 , 30.7 ± 11.5 , respectively) improved significantly when compared with control group (15.9 ± 4.6 , 34.9 ± 11.8 , respectively), and the difference was significant ($P < 0.05$). There was a significant difference in MMSE and ADL scores between combined group (21.2 ± 3.9 , 26.5 ± 10.6 , respectively) and memantine group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions showed no difference between 3 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Memantine can effectively improve the cognitive function and daily living skills in senile elderly vascular dementia patients. Its combination with nimodipine is superior to its single use with a higher safety.

[Key words] memantine; nimodipine; vascular dementia; senile elderly patients

血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是一组由脑血管疾病导致的智能及认知功能障碍的临床综合征。临床及神经病理学研究表明, 血管性痴呆是继阿尔茨海默病 (AD) 之后导致痴呆的第二位病因^[1]。VaD 是在广泛动脉硬化基础上全脑血流量下降, 脑实质多发小灶性缺血改变和特定皮质神经

传导功能缺失的结果。国内流行病学调查显示, AD 与 VaD 的痴呆发病率和患病率不同, 但可以肯定的是 VaD 在老年痴呆中占有重要比例, 特别是在心脑血管疾病不断增加以及人口逐渐老龄化的今天。该病不仅给患者带来巨大的精神痛苦, 也增加了家庭和社会的经济负担。盐酸美金刚治疗老年性痴呆的作用已得到肯定^[2]。本研究拟探讨美金刚联合尼莫地平治疗高龄老年中重度血管性痴呆的疗效及安全性。

作者简介: 肖明生 (1964-), 男, 江西吉安人, 硕士, 副主任医师, 从事老年病临床诊治工作

作者单位: 330002 江西南昌, 解放军 94 医院干部病房

1 对象与方法

1.1 病例选择标准 ①符合美国精神病学会《精神疾病诊断和统计手册》第四版(DSM-IV)痴呆诊断标准^[3],简易精神状态量表(MMSE)评分为0~26分;汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分<17分,排除抑郁症;②VaD参照美国国立神经疾病与卒中研究院(NINDS)制定的VaD的诊断标准和全国脑血管病学术会议制定的VaD的诊断标准^[4]。

1.2 病例排除标准 ①意识障碍;②HAMD评分≥17分,有明显抑郁症状的患者;③除VaD外其他可能导致痴呆的疾病;④严重心、肝、肾、血液、内分泌系统等疾病、严重听力及视力障碍;⑤患者及家属病史提供不可靠。

1.3 分组及一般情况 选择2009年5月至2011年5月在本科门诊及住院的符合上述条件的VaD 50例,男39例,女11例;年龄80~97岁。采用随机数字表法分为三组:美金刚联合尼莫地平治疗组17例。MMSE:(15.9±7.1)分;ADL:(36.1±12.8)分;CDR:(2.0±0.5)分。美金刚治疗组17例。MMSE:(15.6±5.2)分;ADL:(36.7±13.6)分;CDR:(2.0±0.3)分。对照组16例。MMSE:(15.7±5.9)分;ADL:(35.1±12.1)分;CDR:(2.0±0.4)分。三组患者入选时均神志清楚,生命体征稳定,能够配合检查与治疗。其年龄、性别、病程及MMSE、ADL、CDR量表评分基线值差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.4 治疗方法 联合用药组:给予盐酸美金刚片(商品名:易倍申,丹麦灵北药厂生产,规格10 mg/片)口服,第1周5 mg,1次/d;第2周改为5 mg,早晚各服用1次;第3周改为早晨5 mg、晚上10 mg服用;第4周改为10 mg,早晚各1次。之后维持此剂量至12周结束。尼莫地平(商品名:尼莫同,德国拜耳医药公司生产,规格30 mg/片)口服,30 mg/次,3次/d,持续服12周;服药期间停用其他有关抗痴呆和改善脑代谢促智的中西药物。美金刚治疗组:美金刚用法同前述。对照组:不使用美金刚、盐酸多奈哌齐(安理申)等治疗痴呆的药物及尼莫地平。对于患有高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症等疾病的患者均给予降压、降糖、抗血小板聚集和调脂等药物。

1.5 观察方法及疗效判定 三组分别在治疗前(基线评估)和治疗12周后进行MMSE(得分高表示认知功能改善)、ADL(得分高表示日常生活能力下降)和CDR的测评(CDR用于评定痴呆严重程

度,信息获取来自对患者和照料者的详细访谈,分值越高,痴呆越重)。随访观察过程中同时记录患者发生的不良反应,如有无恶心、头痛、头晕,及服药过量时可能出现的心动过速、低血压、呼吸急促和呼吸性碱中毒等症状。

1.6 统计学处理 所得数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS17.0统计学软件包进行分析,计量资料组间比较采用 F 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后三组患者的MMSE、ADL和CDR评分比较 治疗后联合用药组与美金刚组比较MMSE和ADL评分间差异均有统计学意义($P<0.05$),美金刚组与对照组比较MMSE和ADL评分间差异均有统学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组患者治疗12周后MMSE和ADL及CDR评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MMSE	ADL	CDR
联合用药组	17	21.2±3.9 [△]	26.5±10.6 [△]	1.8±0.7
美金刚组	17	18.7±4.5 [*]	30.7±11.5 [*]	1.9±0.6
对照组	16	15.9±4.6	34.9±11.8	2.0±0.3

注:与美金刚组比较,[△] $P<0.05$;与对照组比较,^{*} $P<0.05$

2.2 不良反应发生情况比较 联合用药组有2例患者出现头痛,美金刚治疗组有1例患者出现头痛,联合用药组及美金刚治疗组各有1例患者诉有胃部不适,上述症状均为轻度且都自行缓解,其余患者研究期间无明显不适及过敏反应发生。所有患者治疗前后血常规、尿常规、肝肾功能指标及血压、心率、体温等生命体征均无明显异常变化。

3 讨论

随着人口老龄化进程加快,痴呆的发病率正逐年增高。Berr等^[5]对1993年至2002年间的文献进行系统分析,结果显示65~74岁的痴呆发病率为1.2%~4.7%;75~84岁痴呆发病率为4.5%~18.3%;85岁及以上为11.5%~39%。我国有老年性痴呆患者500万人,约占全世界总病例数的1/4,且每年约30万人加入这个行列,推测2040年中国的痴呆患者数将等于世界发达国家痴呆数的总和^[6]。因此,对痴呆进行正确的诊断和治疗包括护理等,是摆在我们医护人员面前的重要历史使命。VaD是由于急性或慢性脑血管病变引起的持续性脑功能障碍而产生的全面认知功能障碍,是以语言、

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受损为主的痴呆综合征,是老年期痴呆中第二位重要的疾病。有统计结果显示,78% 的老年患者有脑血管病,其中 80% 以上患有痴呆^[7]。VaD 以血管或循环病理引起的脑血管疾病为惟一或主要的痴呆原因,缘于长期高血压、血流动力性改变、血小板聚集增加、高血脂、心脏病、糖尿病和脑动脉硬化、狭窄、梗死等使大脑皮层及皮层下重要核团的细胞缺血缺氧而引起疾病。

虽然对 VaD 的发病机理已经有了较为全面深入的认识,但迄今为止,还没有任何药物被批准用于 VaD 的治疗。目前对 VaD 的治疗一方面是预防,通过消除主要的危险因素来降低本病的发病率;另一方面是针对症状的治疗。对于 80 岁以上高龄老年患者这一特殊人群,由于受其血管及脑组织本身退变等因素的影响,在罹患痴呆之前往往存在轻度认知障碍,又因为常疏于重视及防范,在发展至痴呆之后病情程度更重,治疗起来显得尤为棘手。

由于 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体兴奋性毒素可引起神经细胞死亡,这使 NMDA 受体拮抗剂美金刚成为一种前景光明的药物。美金刚为新型的具有低到中度亲和力、电压依赖、非竞争型 NMDA 受体的拮抗剂,其特殊的药代学特点使其既能降低谷氨酸的毒性又具有神经保护作用,而且不致影响谷氨酸受体在学习和记忆方面的生理作用,已分别于 2002 年和 2003 年被欧洲和美国批准为治疗中重度痴呆的药物,但该药物应用于 VaD 的大量研究证实该药物对患者 MMSE 得分、功能水平和降低照料的依赖性几方面均有改善作用,对于小血管性疾病患者的认知功能改善更为明显^[8]。另有系统回顾分析^[9]认为,美金刚能改善轻中度 VaD 患者的认知及严重 VaD 患者的行为和总体结局。

尼莫地平为二氢吡啶类钙通道阻滞剂的抗高血压药,过度开放的钙离子通道可伴随引起细胞膜去极化的 NMDA 受体产生由大量钙所介导的毒性。因此,通过尼莫地平封锁这些通道,可以减少缺血性神经细胞死亡。同时,该类抗高血压药通过降低重要危险因素可进一步减轻 VaD 的神经细胞损伤。通过尼莫地平的循证医学结果^[10]显示,在 12 周时,老年临床评定量表、认知功能、整体功能方面有显著改善。Pantoni 等^[11]对 242 例皮质低下型 VaD 以尼莫地平治疗 52 周,未见对总体临床评估的显著性改善,但治疗组患者的认知功能衰退和心血管事件明显少于安慰剂组。

本研究依据 VaD 发病机理,采用了美金刚与尼莫地平联合治疗高龄老年中重度 VaD。结果显示,联合用药治疗后的 MMSE 评分比单用美金刚及对照组均得到明显提高,CDR 评分有改善的趋势,具体表现为改善近期认知功能如记忆力、理解力、语言功能及日常生活自理功能。出现这种良好疗效的原因与这两种药物的优势互补的协同作用密切相关。研究过程中,患者对联合用药具有良好的耐受性,未见明显的不良反应,美金刚联合尼膜地平治疗高龄老年中重度 VaD 疗效肯定且安全性较高,值得临床推广使用。当然,由于本研究样本含量偏少,仅观察了用药 12 周的情况,仍需进一步探讨其大样本量的长期疗效及不良反应。

【参考文献】

- [1] Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study[J]. Arch Neuro L, 2003, 60(4): 569-575.
- [2] Tariot PN. Contemporary issues in the treatment of Alzheimers'disease: angible benefits of current therapies[J]. Clin Psychia-try, 2006, 67 (Suppl 3): 15-22.
- [3] American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual formental disorders-DSM-IV [M]. 4th ed. Washington: American Psychiatic Press, 1994: 147-154.
- [4] 陈俊抛,周光斗. 中西医结合脑血管病治疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 2004:287-290.
- [5] Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2005, 15(4): 463-471.
- [6] Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study[J]. Lancet, 2005, 366(9503): 2112-2117.
- [7] Roman GC. Vascular dementia may be the most common foam of dementia in the elderly [J]. J Neurol Sci, 2002, 203(4): 7-10.
- [8] Mobius HJ, Stoffler A. New approaches to clinical trials in vascular dementia memantine in small vessel disease[J]. Cerebrovasc Dis, 2002, 13(2): 61-66.
- [9] Smith M, Wells J, Borrie M. Treatment effect size of memantine therapy in Alzheimer disease and vascular dementia[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2006, 20(3): 133-137.
- [10] Lopez-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002, 3: 147.
- [11] Pantoni L, del Ser T, Soglian AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial[J]. Stroke, 2005, 36(3): 619-624.

(收稿日期:2011-09-02)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)