

## • 临床研究 •

## 盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的临床研究

任向阳 李玮 郑锐锋 杨致远 魏立平

[摘要] 目的 观察盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆患者轻、中度认知功能障碍的有效性和安全性。方法 60 例血管性痴呆患者以 SAS 软件分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组服用盐酸多奈哌齐片 5 mg, 4 周后增至 10 mg, 每晚睡前服; 对照组服用吡拉西坦 800 mg, 3 次/d, 饭前口服。疗程均为 12 周。以简易精神状态检查(MMSE)和中国修订成人韦克斯勒智力量表(WAIS-RC)为主要评价指标, 日常生活活动能力量表(ADL)和临床综合调查表(CGI)为次要评价指标。结果 两组 MMSE 评分在治疗后均明显提高( $P < 0.01$ ), 治疗组提高( $2.88 \pm 2.85$ ), 对照组提高( $1.62 \pm 2.33$ ) ( $P < 0.05$ ); WAIS-RC 评分治疗组治疗后明显提高( $P < 0.01$ ), 对照组治疗前后 WAIS-RC 评分无显著性差异( $P > 0.05$ ); 两组治疗后 ADL 和 CGI 的 SI 均降低; 盐酸多奈哌齐组总有效率为 80%, 吡拉西坦组为 56%, 两组的药物相关的不良反应无显著性差异。结论 盐酸多奈哌齐能改善血管性痴呆患者的认知功能, 疗效可能优于吡拉西坦, 应用盐酸多奈哌齐 10 mg/d 比较安全。

[关键词] 血管性痴呆; 盐酸多奈哌齐; 吡拉西坦

**Clinical research of donepezil hydrochloride in treatment of vascular dementia** REN Xiang-yang, LI Wei, ZHENG Rui-feng, et al. Department of Neurology, Central Hospital of Luoyang City, Henan 471009, China

[Abstract] **Objective** To assess the clinical efficacy and safety of donepezil in treating the mild to moderate cognitive impairment of vascular dementia. **Methods** 60 patients with vascular dementia were randomly divided into therapy group (donepezil 5 mg/d for 4 weeks, and then increased to 10 mg/d) and control group (piracetan 800 mg, 3/d). All patients were assessed with Mini-Mental State Examination (MMSE), Wechsler Adult Intelligence-Revised in China (WAIS-RC), Activities of daily living (ADL), and Clinical Global Impression (CGI), before and 12 weeks after treatment. **Results** MMSE scores improved significantly in both groups after the treatment. The therapy group produced significantly better scores than the control groups on the MMSE ( $P < 0.05$ ). WAIS-RC scores improved significantly in the therapy groups ( $P < 0.01$ ), but there was no significant difference for control groups ( $P > 0.05$ ), before and after treatment. Severity Improvement (SI) score of ADL and CGI in the both groups decreased. The total efficiencies of donepezil and piracetan groups were 86% and 56% respectively. There was no significant difference in adverse effects between two groups. **Conclusion** Donepezil can improve the cognitive function of patients with vascular dementia, which seems better than that of piracetan, and it is fairly safe for vascular dementia patients to take donepezil 10 mg a day.

[Key words] vascular dementia; donepezil hydrochloride; piracetan

中图分类号: R749.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2004)09-0540-02

[本文著录格式] 任向阳, 李玮, 郑锐锋, 等. 盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(9): 540-541.

血管性痴呆是指由各种脑血管病引起脑功能障碍而产生的获得性认知损害综合征, 是全球居第 2 位的痴呆类型。我国北方的发病率为 1.9%, 南方为 0.9%。盐酸多奈哌齐(安理申)是一种胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)抑制剂, 能够提高脑内乙酰胆碱浓度, 以往多用于阿尔茨海默病的治疗。我们于 2002 年 4 月—2004 年 4 月将盐酸多奈哌齐用于治疗轻、中度认知功能障碍的血管性痴呆患者, 现将结果总结如下。

## 1 资料和方法

1.1 病例选择标准 符合美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)血管性痴呆的诊断标准<sup>[1]</sup>。并且有: ①卒中史, 病程在 3 个月以上, 卒中前无认知功能障碍; ②简易精神状态检查(MMSE)评分为 12—24 分<sup>[2]</sup>; ③Hachinski 缺血评分  $\geq 7$  分; ④Hamilton 抑郁评分(17 项)  $< 17$  分; ⑤均无严重内科疾患; ⑥无可致痴呆的其他脑部疾患或全身疾患; ⑦排除对 CHE 抑制剂过敏者。

1.2 临床资料 共入组患者 60 例, 其中男性 32 例, 女性 28 例, 年龄 50—83 岁; 其中经头颅 CT 或 MRI 证实有多灶性脑梗死或多发性腔隙性脑梗死 57 例, 额叶梗死 2 例, 丘脑梗死 1 例。

1.3 入组及给药方法 采用 SAS 软件将 60 例患者分为治疗组和对照组各 30 例。正式用药前均经过 2 周的洗脱期, 服药共 12 周。治疗组服用盐酸多奈哌齐片(安理申, 苏州卫材制药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 J20030014) 5 mg, 4 周后增至 10 mg, 每晚睡前服; 对照组服用吡拉西坦(上海华氏制药有限公司生产, 国药准字 H31020248) 800 mg, 3 次/d, 饭前口服。疗程均为 12 周。试验过程中一律不用其他抗痴呆药。

1.4 疗效评定 以 MMSE 和中国修订成人韦克斯勒智力量表(WAIS-RC)为主要疗效指标, 临床综合调查表(CGI)和日常生活活动能力(ADL)量表<sup>[3]</sup>为次要疗效指标, 在正式用药前及用药结束后各评定 1 次。用药前后检查血常规、肝肾功能, 用药过程中密切观察可能与用药有关的副反应及出现的意外事件。

1.5 统计学方法 连续变量先作正态性检验, 正态分布连续变量用独立样本  $t$  检验或配对  $t$  检验, 非正态分布连续变量用秩和检验, 分类变量用  $\chi^2$  检验 Fisher

作者单位: 1. 471009 河南洛阳市, 洛阳市中心医院神经内科(任向阳、杨致远、魏立平); 2. 430022 湖北武汉市, 华中科技大学同济医学院协和医院神经内科(李玮); 3. 100079 北京市, 中国中医研究院西苑医院急诊科(郑锐锋)。作者简介: 任向阳(1968-), 男, 河南洛阳市人, 主治医师, 主要研究方向: 脑血管病。

精确检验法。用 SAS 6.12 版进行数据分析。

2 结果

2.1 可比性检验 两组在性别、年龄方面无显著性差异(  $P > 0.05$  );两组作为筛选指标的 Hachinski 缺血评分(  $P = 0.219$  )和 Hamilton 抑郁评分(  $P = 0.448$  )及代表认知障碍严重程度的 MMSE 评分(  $P = 0.343$  )、WAIS-RC(  $P = 0.936$  )、ADL(  $P = 0.633$  )、CGI 中的疾病严重性( SI,  $P = 0.459$  )均无显著性差异。

2.2 MMSE 治疗组和对照组用药后 MMSE 分值均有明显提高(  $P < 0.01$  ),说明以 MMSE 为疗效指标时,盐酸多奈哌齐和吡拉西坦治疗血管性痴呆均有效。治疗后与治疗前的 MMSE 差值,以盐酸多奈哌齐组更为明显(  $P < 0.05$  ),表明盐酸多奈哌齐在改善认知方面优于吡拉西坦。见表 1。

表 1 两组 MMSE 评分比较(分)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗前后差值	P 值 (配对 t 检验)
治疗组	30	17.85 ± 4.60	20.82 ± 5.15	2.88 ± 2.85	< 0.01
对照组	30	18.65 ± 4.61	20.32 ± 5.64	1.62 ± 2.33	< 0.01
P 值		> 0.05 (秩和检验)	> 0.05 (秩和检验)	< 0.05 (t 检验)	

2.3 WAIS-RC 治疗组治疗后 WAIS-RC 分值明显提高(  $P < 0.01$  ),而对照组治疗后 WAIS-RC 分值虽有提高,但无显著性差异(  $P > 0.05$  ),说明以 WAIS-RC 为疗效指标时,盐酸多奈哌齐治疗有效,而吡拉西坦疗效不明显。见表 2。

表 2 两组 WAIS RC 评分比较(分)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗前后差值	P 值 (配对 t 检验)
治疗组	30	44.44 ± 17.87	48.49 ± 21.15	5.04 ± 10.61	< 0.01
对照组	30	44.89 ± 19.18	47.32 ± 21.20	1.98 ± 9.49	> 0.05
P 值		> 0.05 (秩和检验)	> 0.05 (秩和检验)	> 0.05 (t 检验)	

2.4 CGI 中 SI 两组治疗后疾病严重程度均明显减轻(  $P < 0.01$  ),说明从 SI 来看,盐酸多奈哌齐和吡拉西坦治疗血管性痴呆均有效。见表 3。

表 3 两组 CGI 中 SI 的比较(分)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗前后差值	P 值(符号秩和检验)
治疗组	30	4.18 ± 1.04	3.72 ± 1.23	- 0.42 ± 0.61	< 0.01
对照组	30	4.00 ± 1.02	3.75 ± 1.11	- 0.23 ± 0.54	< 0.01
P 值		> 0.05 (秩和检验)	> 0.05 (秩和检验)	> 0.05 (秩和检验)	

2.5 ADL 两组治疗后 ADL 分值均降低( ADL 分值越高,日常生活能力越差)(  $P < 0.01$  ,  $P < 0.05$  ),说明盐酸多奈哌齐和吡拉西坦均能改善日常生活能力。见表 4。

表 4 两组 ADL 评分比较(分)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗前后差值	P 值(符号秩和检验)
治疗组	30	44.98 ± 16.75	42.80 ± 16.65	- 1.82 ± 8.35	< 0.05
对照组	30	43.35 ± 15.78	41.92 ± 17.32	- 1.77 ± 8.89	< 0.01
P 值		> 0.05 (秩和检验)	> 0.05 (秩和检验)	> 0.05 (秩和检验)	

2.6 CGI 中总体疗效的比较 两组总体疗效经  $\chi^2$  检验有显著性差异(  $P < 0.05$  ),说明盐酸多奈哌齐的总体疗效优于吡拉西坦。

表 5 两组 CGI 中总体疗效比较(例)

组别	显效	有效	稍有效	无效	P 值 ( $\chi^2$ 检验)
治疗组	7	7	10	6	< 0.05
对照组	2	5	10	13	

注:总体疗效分:0 = 未评,1 = 显效;2 = 有效;3 = 稍有效;4 - 7 = 无效。

治疗前后血常规及肝肾功能无明显变化,除 1 例有短暂(持续 3 天,不影响疗程的完成)的恶心和食欲减退外,其余病例均未见任何不良反应,说明盐酸多奈哌齐和吡拉西坦都有较好的安全性。

3 讨论

盐酸多奈哌齐对中枢神经系统的乙酰胆碱酯酶具有高度选择性,作用持续时间长且没有外周作用,能够提高中枢神经系统,特别是大脑皮层和基底节神经突触中乙酰胆碱浓度,从而改善认知功能,对心肌或肠道平滑肌没有影响。国内外已有不少学者进行了盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默痴呆患者的研究,显示了其良好的效果及较高的安全性。

血管性痴呆的轻到中度认知障碍是由于缺血导致胆碱递质在脑内的浓度减低,引起相应的神经元功能缺陷<sup>[4]</sup>。过去,对血管性痴呆的治疗主要集中在减少其危险因素,未把神经递质水平胆碱能缺陷作为治疗靶点<sup>[5]</sup>。

本研究采用了随机、阳性药对照的方法,经 12 周的治疗,综合各种评估指标,我们认为,盐酸多奈哌齐能显著改善血管性痴呆患者的认知功能,且其疗效可能优于吡拉西坦。与以前的临床试验比较,盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆的有效率明显高于治疗阿耳茨海默病,其原因可能与血管性痴呆有可控制的危险因素,控制这些危险因素可以明显减慢甚至可以阻止血管性痴呆的进展有关<sup>[5]</sup>。

另外,本研究中,两组均未发现严重毒副反应,提示每天应用盐酸多奈哌齐 10 mg,与吡拉西坦一样具有相当的安全性。

[参考文献]

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder[ M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

[2] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini- mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[ J]. J Psychiatr Res, 1975, 12: 189 - 198.

[3] 张明园, Yu E, 何燕玲. 痴呆的流行病学调查工具及其应用[ J]. 上海精神病学, 1995, 新 7: 6, 47.

[4] Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et, al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment[ J]. Stroke, 2004, 35(4): 1010 - 1017.

[5] Meyer JS, Chowdhury MH, Xu G, et, al. Donepezil treatment of vascular dementia[ J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 977: 482 - 486.

(收稿日期: 2004-05-26)