

阿立哌唑与利培酮治疗阿尔兹海默病性痴呆精神症状的临床对照

胡东辉¹⁾, 王阿静²⁾

(1) 汉中市精神病医院, 陕西 汉中 723003; 2) 西安市户县医院, 陕西 西安 710300)

[摘要] **目的** 探讨阿立哌唑与利培酮治疗阿尔兹海默病性痴呆精神症状的临床疗效。 **方法** 选择阿尔兹海默病性痴呆合并精神症状患者 64 例, 分为利培酮+多奈哌齐组 (A 组) 和阿立哌唑+多奈哌齐组 (B 组), 分别于治疗前及治疗后 4、8 周采用 BEHAV-AD 量表进行评定患者病理行为, 并采用副反应量表 (TESS) 评定药物不良反应。 **结果** A 组治疗后 4 周 BEHAV-AD 评分较治疗前差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗 8 周后显著下降 ($P<0.05$)。 B 组治疗 4 周及 8 周后均出现显著下降 ($P<0.05$)。 B 组治疗 4 周及 8 周 BEHAV-AD 评分均显著低于 A 组 ($P<0.05$)。 B 组行为紊乱、抑郁、焦虑较 A 组均有显著性下降 ($P<0.05$), 偏执、幻觉、攻击行为、谵妄等项差异无统计学意义 ($P>0.05$)。 2 组治疗后 4 周 TESS 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗 8 周后 B 组 TESS 评分显著低于 A 组 ($P<0.05$)。 **结论** 阿立哌唑+多奈哌齐可有效缓解该类患者精神症状并有较低的副反应发生, 治疗阿尔兹海默病性痴呆合并精神症状效果更好。

[关键词] 阿立哌唑; 利培酮; 阿尔兹海默病; 精神症状

[中图分类号] R749.1+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 12-0114-03

A Comparative Study of Aripiprazole and Risperidone in the Treatment of Alzheimer's Disease Dementia Combined Psychiatric Symptoms

HU Dong-hui, WANG A-jing

(Psychiatric Hospital of Hangzhong, Hangzhong Shaanxi 723003; 2) Huxian County Hospital, Xi'an Shaanxi Shaanxi 710300, China)

[Abstract] **Objective** To investigate and compare the therapeutic effect of aripiprazole and risperidone in the treatment of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease dementia. **Methods** 64 patients of Alzheimer's disease dementia with psychiatric symptoms, were divided into risperidone donepezil group (A) and aripiprazole donepezil group (B). Before and 4, 8 weeks after treatment, the BEHAV-AD scale was used to assess the pathological behavior and the side effects scale (TESS) was used to assess adverse drug reactions. **Results** A group at 4 weeks after treatment BEHAV-AD score showed no significant difference with before treatment ($P>0.05$), 8 weeks after treatment decreased significantly ($P<0.05$). Group B 4 weeks and 8 weeks after treatment BEHAV-AD score was significantly decreased ($P<0.05$). BEHAV-AD score in Group B 4 weeks and 8 weeks after treatment was significantly lower than group A ($P<0.05$). The scores in behavioral disorders, depression, anxiety in Group B were significantly lower than group A ($P<0.05$), the scores in paranoia, hallucinations, aggressive behavior, delirium showed no significant difference between two groups ($P>0.05$). 4 weeks after treatment, the two groups had no significant difference in TESS score ($P>0.05$), 8 weeks after treatment the TESS scores in group B were significantly lower in group A ($P<0.05$). **Conclusion** Aripiprazole + donepezil can effectively alleviate the symptoms of these patients with lower mental side effects, and has better effect in treatment of Alzheimer's disease dementia with psychiatric symptoms.

[Key words] Aripiprazole; Risperidone; Alzheimer's disease; Psychiatric symptoms

[基金项目] 陕西省卫生厅自然科学基金资助项目 (06034)

[作者简介] 胡东辉 (1972~), 女, 陕西汉中市人, 大学本科, 主治医师, 主要从事精神医学研究工作。

近年来, 随着我国人口老龄化形势的加剧, 阿尔兹海默病 (alzheimer's disease, AD) 成为老年人群中重要的神经系统疾病之一^[1], 该病主要表现为广泛性对称性皮质萎缩, 白质变性, 脑重量下降, 脑细胞内结构破坏, 胶质增生, 老年斑及血管中淀粉样蛋白变性为特征性病理表现^[2]. 该类患者中约有 80% 出现不同程度的精神症状, 目前治疗多采用对症治疗改善办法的精神症状, 常用药物有阿立哌唑及利培酮等, 可与 5-羟色胺能的 5-HT₂ 受体和多巴胺的 D₂ 受体结合进而起到治疗作用^[3], 但对两者临床疗效的比较尚未明确, 笔者对自 2012 年 1 月至 2013 年 6 月就诊的阿尔兹海默病性痴呆精神症状患者分别采用 2 种药物进行了临床观察, 为明确 2 者治疗该类患者的疗效对比提供理论依据.

1 临床资料

1.1 研究对象

治疗组选择自 2012 年 1 月至 2013 年 6 月期间就诊的阿尔兹海默病患者 64 例, 年龄 62 ~ 83 岁, 平均 (72.4 ± 12.5) 岁, 男性 39 例, 女性 25 例, 均符合中国精神障碍分类与诊断标准 (第 3 版) (CCMD-3) 诊断标准, 并伴有精神症状, AD 病理行为评定量表 (BEHAV-AD) 评分 ≥ 8 分, 简易智力症状评定量表 (MMSE) ≤ 24 分, 将入选患者分为利培酮 + 多奈哌齐组 (A 组) 和阿立哌唑 + 多奈哌齐组 (B 组), 分别有 31 例、33 例. 多奈哌齐 5 mg/次, 1 次/d, 睡前口服; 利培酮首次剂量 2.5 mg/d, 利培酮首次剂量 0.5 mg/d, 并根据病情变化对 2 组患者的药物用量进行调节, 治疗 8 周为 1 疗程. 所有入选患者均近期末服用精神类药

物组之间年龄、性别构成等具有可比性.

1.2 疗效评定

所有研究对象均于治疗前治疗后 4、8 周采用 BEHAV-AD 量表进行评定患者病理行为, 并采用副反应量表 (TESS) 评定药物不良反应.

1.3 统计学处理

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2 组治疗后 BEHAV-AD 评分比较

对各组 BEHAV-AD 进行分析, A 组治疗后 4 周较治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 8 周后显著下降 ($P < 0.05$). B 组治疗 4 周及 8 周后均出现显著下降 ($P < 0.05$). 比较 2 组治疗后效果, B 组治疗 4 周及 8 周均显著低于 A 组 ($P < 0.05$), 见表 1.

2.2 2 组治疗后 8 周 BEHAV-AD 评分各细项比较

对 2 组治疗 8 周后 BEHAV-AD 评分各细项进行评估, B 组行为紊乱、抑郁、焦虑较 A 组均有显著性下降 ($P < 0.05$), 偏执、幻觉、攻击行为、谵妄等项差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2.

2.3 2 组治疗后 TESS 评分比较

对各组 TESS 评分进行分析, 2 组治疗后 4 周 TESS 评分无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗 8 周后 B 组 TESS 评分显著低于 A 组 ($P < 0.05$), 见表 3.

3 讨论

阿尔兹海默病 AD 是慢性进行性中枢神经系统

表 1 2 组治疗后 TESS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of BEHAV-AD scores after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周
A 组	31	32.59 ± 6.13	24.76 ± 4.89	11.51 ± 2.08**
B 组	33	34.88 ± 9.04	19.54 ± 5.26**#	5.92 ± 1.13**#

与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 A 组同期比较, # $P < 0.05$.

表 2 2 组治疗后 8 周 BEHAV-AD 评分各细项比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of BEHAV-AD scores 8 weeks after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	偏执	幻觉	行为紊乱	攻击行为	谵妄	抑郁	焦虑
A 组	31	1.13 ± 0.57	1.52 ± 0.91	2.90 ± 0.46	1.74 ± 0.32	0.95 ± 0.17	2.28 ± 0.64	1.92 ± 0.30
B 组	33	0.82 ± 0.27	0.98 ± 0.31	0.79 ± 0.25*	1.23 ± 0.36	0.64 ± 0.12	0.88 ± 0.24*	0.62 ± 0.30*

与 A 组比较, * $P < 0.05$.

表 3 2 组治疗后 TESS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Comparison of TESS scores after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗后 4 周	治疗后 8 周
A 组	31	7.28 ± 1.05	9.67 ± 2.13
B 组	33	6.54 ± 1.16	6.98 ± 1.24*

与 A 组比较, * $P < 0.05$.

变性病导致的痴呆, 是痴呆最常见的病因和最常见的老年期痴呆^[4]. AD 以渐进性记忆障碍, 认知功能障碍、人格改变以及语言障碍等神经精神症状为特征. 常起病于老年或老年前期, 多缓慢发病, 逐渐进展, 以痴呆为主要表现^[5], 起病于老年前或者, 多有同病家族史、病情发展较快, 并有较高的精神症状如抑郁、焦虑等的发生率. 神经病理改变主要表现为脑皮层弥漫性萎缩, 脑室及沟回增大, 脑细胞外出现老年斑及轴突斑, 细胞内神经元缠绕并出现颗粒空泡变性. 因此, 在治疗的选择上, 有必要针对精神症状选择合适的药物进行控制^[6].

阿立哌唑是多巴胺系统的稳定剂, 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂和 5-HT_{2A} 受体的阻滞剂. 利培酮是多胺受体 5 羟色胺受体拮抗剂. 由本研究可以发现, A 组治疗后 4 周 BEHAV-AD 评分较治疗前无显著差异, 治疗 8 周后显著下降. B 组治疗 4 周及 8 周后均出现显著下降. 比较 2 组治疗后效果, B 组治疗 4 周及 8 周均显著低于 A 组. 对 2 组治疗 8 周后 BEHAV-AD 评分各细项进行评估, B 组行为紊乱、抑郁、焦虑较 A 组均有显著性下降, 偏执、幻觉、攻击行为、谵妄等项未见显著性差异. 对各组 TESS 评分进行分析, 2 组治疗后 4 周 TESS 评分无显著差异, 治疗 8 周后 B 组 TESS 评分显著低于 A 组. 传统抗精神病药物对阳性精神症状的疗效肯定, 但其明显的锥体外系反应及对肝肾等内脏的损害, 直接影响了治疗的安全性, 并使患者的耐受性较差. 新型非典型抗精神病药物在保留其作用机制的基础上增加或减少了某些作用, 使疗效更全面、安全性更高. 阿立哌唑是多巴胺和 5-羟色胺系统的稳定剂, 是突触后多巴胺受体的阻滞剂, 同时又是突触前自主受体的激动剂, 与 D₂ 和 D₃ 受体的亲和力较强, 在活体多巴胺功能亢进模型中显示出较强的阻滞作用^[7], 而在多巴胺功能低下的模型中则表现出较强的激动作用, 因此, 其发挥作用不是阻断而是稳定多巴胺系统的作用. 阿立哌唑对阿尔兹海默症精神症状的影响更小^[8], 更有利于该类疾病的行为紊乱精神症状及焦虑、抑郁情绪的缓解. 利培酮为选择性单胺能拮抗剂^[9], 常见不良反

应包括失眠、焦虑、头痛、头晕、口干等, 同时有部分患者存在引起锥体外系症状, 如肌紧张、震颤、急性肌张力障碍等^[10]. 因此, 根据本实验的结果可以看出, 阿立哌唑 + 多奈哌齐可有效缓解该类患者精神症状并有较低的副反应发生, 治疗阿尔兹海默病性痴呆合并精神症状效果更好.

综上所述, 由于阿尔兹海默病患者存在较高的精神症状发生率, 采用阿立哌唑 + 多奈哌齐进行联合治疗, 有助于较好的缓解患者精神症状, 且明显降低副反应的发生. 同时, 有必要进一步开展相关临床研究, 探索其他可能的辅助治疗方式, 为 AD 合并精神症状的治疗提供一条新的路径.

[参考文献]

- [1] SIMAN R, LIN Y G, MALTHANKAR-PHATAK G, et al. A rapid gene delivery-based mouse model for early-stage alzheimer disease-type tauopathy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 11(9):1 115 - 1 124.
- [2] BESSER L M, GILL D P, MONSELL S E, et al. Body mass index, weight change, and clinical progression in mild cognitive impairment and alzheimer disease [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2013, 70(2):83 - 90.
- [3] LIU L H, XU J, DENG Y L, et al. A complex association of ABCA7 genotypes with sporadic alzheimer disease in chinese han population [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2013, 6(3):189 - 191.
- [4] WOODMAN I. Osteoporosis: Linking osteoporosis with alzheimer disease [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 68(7-8): 412 - 417.
- [5] BARONE E, DI DOMENICO F, MANCUSO C, et al. The Janus face of the heme oxygenase/biliverdin reductase system in Alzheimer disease: It's time for reconciliation [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 89(8):1 092 - 1 097.
- [6] CARRERA I, ETCHEVERRIA I, LI Y, et al. Immunocytochemical characterization of alzheimer disease hallmarks in APP/PS1 transgenic mice treated with a new anti-amyloid- vaccine [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 709: 145.
- [7] SWOMLEY A M, FORSTER S, KEENEY J T, et al. Abeta, oxidative stress in Alzheimer disease: Evidence based on proteomics studies [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 25(2):65 - 70.
- [8] SHINAN-ALTMAN S, WERNER P, COHEN M. Social workers' and nurses' illness representations about alzheimer disease: an exploratory study [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2013, 19(3):172-182.
- [9] HALES C M, REES H, SEYFRIED N T, et al. Abnormal g-ephyrin immunoreactivity associated with alzheimer disease pathologic changes [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 53(4):19 - 24.
- [10] CARLO A S. Sortilin, a novel APOE receptor implicated in Alzheimer disease [J]. *Prion*, 2013, 14(1):31 - 40. (2013 - 11 - 16 收稿)