

## • 疗效比较研究 •

## 不同剂量多奈哌齐联合美金刚治疗中重度阿尔茨海默病患者有效性和安全性的对比研究

包品<sup>1</sup>, 孙强<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 比较不同剂量多奈哌齐联合美金刚治疗中重度阿尔茨海默病患者(AD)的有效性和安全性。方法 选取2016年10月—2017年10月大连市第三人民医院收治的中重度AD患者116例,随机分为A组和B组,每组58例。两组患者均给予多奈哌齐联合美金刚治疗,其中A组患者采用大剂量多奈哌齐,B组患者采用常规剂量多奈哌齐;两组患者均连续治疗24周。比较两组患者治疗前后简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分、Barthel指数(BI)、神经精神科问卷(NPI)评分及治疗期间不良反应发生情况。结果 (1)治疗前两组患者定向力、注意力和计算力、瞬时记忆、短时记忆、语言能力、视空间和执行功能评分及MMSE总分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后A组患者瞬时记忆、短时记忆评分及MMSE总分高于B组( $P<0.05$ ),而两组患者定向力、注意力和计算力、语言能力、视空间和执行功能评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(2)治疗前两组患者进食、洗澡、修饰、穿衣、大便控制、小便控制、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯评分及BI总分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后A组患者进食、洗澡、穿衣、大便控制、小便控制评分及BI总分高于B组( $P<0.05$ ),而两组患者修饰、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(3)治疗前两组患者妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、情绪高涨、情感淡漠、脱抑制、易激怒、异常行为活动、睡眠困难、食欲和进食障碍评分及NPI总分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后A组患者妄想、幻觉、激越、情绪高涨、情感淡漠、脱抑制、易激惹、睡眠困难评分及NPI总分低于B组( $P<0.05$ ),而两组患者抑郁、焦虑、异常行为活动、食欲、进食障碍评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(4)两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论与常规剂量多奈哌齐相比,大剂量多奈哌齐联合美金刚可更有效地改善中重度AD患者认知功能、日常生活活动能力、精神行为症状,且未增加不良反应发生风险,有效性较好,安全性较高。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 多奈哌齐; 美金刚; 剂量效应关系, 药物; 治疗结果

**【中图分类号】** R 745.7 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.017

包品, 孙强. 不同剂量多奈哌齐联合美金刚治疗中重度阿尔茨海默病患者有效性和安全性的对比研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26(7): 77-81. [www.syxnf.net]

BAO P, SUN Q. Effectiveness and safety in treating moderate to severe Alzheimer disease patients: a comparative study in different doses of donepezil based on memantine [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(7): 77-81.

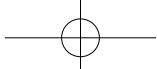
1.116033 辽宁省大连市第三人民医院药剂科 2.116033 辽宁省大连市第三人民医院神经内科一病房

通信作者: 包品, E-mail: baopin2017@163.com

- [3] MAHAJAN R, GUPTA R. Another method to assist nasogastric tube insertion [J]. Can J Anesth, 2005, 52(6): 652-653.
- [4] 陈静芝, 周东贤, 谢少凰, 等. 5种术中胃管置入法在食管贲门肿瘤患者中的应用效果分析[J]. 现代临床护理, 2009, 8(4): 72-73. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2009.04.026.
- [5] 陈军, 罗自立, 李建芬, 等. 丙泊酚联合舒芬太尼与丙泊酚单独用于胃肠镜检查有效性及安全性的比较研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2016, 24(4): 67-69. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.04.018.
- [6] CHAVERON D, SILVA S, SANCHEZ-VERLAAN P, et al. The 90% effective dose of a sufentanil bolus for the management of painful positioning in intubated patients in the ICU [J]. Eur J Anaesthesiol, 2012, 29(6): 280-285. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328352234d.
- [7] 吴希珠, 郑晓春, 李荣钢, 等. 舒芬太尼单次静脉注射引起呼吸抑制的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(7): 652-654.
- [8] CONTI G, A RCANGELI A, AN TONELLI M, et al. Sedation with sufentanil in patients receiving pressure support ventilation has no effects on respiration: a pilot study [J]. Can J Anaesth, 2004, 51(5): 494-499.

(收稿日期: 2018-03-26; 修回日期: 2018-07-12)

(本文编辑: 谢武英)



## Effectiveness and Safety in Treating Moderate to Severe Alzheimer Disease Patients: a Comparative Study in Different Doses of Donepezil Based on Memantine BAO Pin<sup>1</sup>, SUN Qiang<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Dalian, Dalian 116033, China

2. No.1 Ward of Department of Neurology, the Third People's Hospital of Dalian, Dalian 116033, China

Corresponding author: BAO Pin, E-mail: baopin2017@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare the effectiveness and safety in treating moderate to severe Alzheimer disease (AD) patients in different doses of donepezil based on memantine. **Methods** A total of 116 moderate to severe AD patients were selected in the Third People's Hospital of Dalian from October 2016 and October 2017, and they were randomly divided A group and B group, each of 58 cases. Patients in the two groups received donepezil combined with memantine, thereinto patients in A group received large dose of donepezil, while patients in B group received conventional dose of donepezil; both groups continuously treated for 24 weeks. MMSE score, Barthel index (BI) score and NPI score before and after treatment, and incidence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** (1) No statistically significant differences of directive force score, attention and computing power score, instantaneous memory score, short-term memory score, language competence score, visual space and executive function score or total MMSE score was found between the two groups before treatment, nor was directive force score, attention and computing power score, language competence score, visual space and executive function score after treatment ( $P>0.05$ ), while instantaneous memory score, short-term memory score and total MMSE score in A group were statistically significantly higher than those in B group after treatment ( $P<0.05$ ). (2) No statistically significant differences of eating score, bathe score, tricking up score, dressing score, feces control score, piss control score, using toilet score, bed and chair transfer score, level walking score, walking up and down stairs score or total BI score was found between the two groups before treatment, nor was tricking up score, using toilet score, bed and chair transfer score, level walking score, walking up or down stairs score was found after treatment ( $P>0.05$ ), while eating score, bathe score, dressing score, feces control score, piss control score and total BI score in A group were statistically significantly higher than those in B group after treatment ( $P<0.05$ ). (3) No statistically significant differences of delusion score, hallucination score, agitation score, depression score, anxiety score, in high spirits score, abepithymia score, derepression score, fussiness score, abnormal behavior score, dyscoimesis score, appetite and eating disorder score or total NPI score was found between the two groups before treatment, nor was depression score, anxiety score, abnormal behavior score, appetite or eating disorder score after treatment ( $P>0.05$ ), while delusion score, hallucination score, agitation score, in high spirits score, abepithymia score, derepression score, fussiness score, dyscoimesis score and total NPI score in A group were statistically significantly lower than those in B group after treatment ( $P<0.05$ ). (4) No statistically significant differences of incidence of adverse reactions was found between the two group during treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Compared with conventional dose of donepezil, large dose of donepezil combined with memantine can more effectively improve the cognitive function and activities of daily living, relieve the behavioral and psychological symptoms of dementia in moderate to severe AD patients, with relatively good effectiveness and relatively high safety, without increasing the risk of adverse reactions.

**【Key words】** Alzheimer disease; Donepezil; Memantine; Dose-response relationship, drug; Treatment outcome

阿尔茨海默病(AD)是一种以认知功能、日常生活活动能力下降为主要特征并伴有痴呆精神行为症状(BPSD)的神经系统退行性病变,其起病隐匿但病情呈进行性发展,严重影响患者生活质量,并会给照料者、患者家庭及社会造成沉重负担<sup>[1-2]</sup>。多奈哌齐是临床治疗轻中度AD的常用药物之一,其存在剂量效应关系,即多奈哌齐剂量越大AD患者认知功能、日常生活活动能力改善效果越好<sup>[3-5]</sup>。近年研究发现,兴奋性神经递质功能障碍及N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)介导的神经毒性作用可能是导致AD及BPSD的主要原因<sup>[6]</sup>,而美金刚是一种NMDA拮抗剂,已被广泛用于控制中重度AD患者BPSD。多奈哌齐联合美金刚是目前临床治疗中重度AD患者常用的药物联合治疗方案,但关于该方案中多奈哌齐是否也存在剂量效应关系目前国内报道较少见。本研究旨在比较不同剂量多奈哌齐联合美金刚治疗中重度AD

患者的有效性和安全性,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年10月—2017年10月大连市第三人民医院收治的中重度AD患者116例,均符合美国国立老化研究所(NIA)和阿尔茨海默病协会(AA)制定的中重度AD诊断标准<sup>[7]</sup>。纳入标准:(1)简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分为5~12分并伴有BPSD;(2)汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分<17分;(3)Hachinski缺血积分(HIS)≤4分。排除标准:(1)伴有其他可导致痴呆的疾病者;(2)对本研究所用药物过敏者;(3)存在严重心、肺、肝、肾功能不全或血液系统、免疫系统疾病者。将所有患者随机分为A组和B组,每组58例。两组患者性别、年龄、病程、文化程度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,见表1),具有可比性。本研究经大连市第三人民医院医学伦理委员会审核批准,

所有患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较  
Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男 /女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	文化程度(例)		
					初中及 以下	中专及 高中	大专及 以上
A组	58	33/25	$73.3 \pm 4.2$	$2.2 \pm 1.0$	27	18	13
B组	58	31/27	$72.9 \pm 3.5$	$2.3 \pm 1.2$	26	21	11
$\chi^2$ ( $t$ ) 值		0.139	0.557 <sup>a</sup>	0.488 <sup>a</sup>	0.416		
$P$ 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		

注: <sup>a</sup> 为  $t$  值

1.2 治疗方法 两组患者均给予盐酸多奈哌齐片（西安海欣制药有限公司生产，生产批号：160502）联合盐酸美金刚片（珠海联邦制药股份有限公司生产，生产批号：697346）治疗，其中盐酸美金刚用法用量为：第1周5 mg/d，晨服；第2周改为5 mg/次，2次/d；第3周改为10 mg/上午，5 mg/下午，第4周改为维持剂量10 mg/次，2次/d。A组患者多奈哌齐初始剂量为5 mg/次，1次/d，睡前服用，治疗4周后增加至10 mg/次，1次/d，睡前服用；B组患者多奈哌齐剂量始终为5 mg/次，1次/d，睡前服用。两组均连续治疗24周。

1.3 观察指标 (1) 治疗前后采用 MMSE 评价两组患者认知功能, 该量表包括定向力、注意力和计算力、瞬时记忆、短时记忆、语言能力、视空间和执行功能共 6 个项目, 总分 0~30 分, 评分越高表明患者认知功能越好; (2) 治疗前后采用 Barthel 指数 (BI) 评价两组患者日常生活活动能力, 该量表包括进食、洗澡、修饰、穿衣、大便控制、小便控制、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯共 10 个项目, 总分 0~100 分, 评分越高表明患者日常生活活动能力越好; (3) 治疗前后采用神经精神科问卷 (NPI) 评价患者 BPSD, 该量表包括妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、情绪高涨、情感淡漠、脱抑制、易激怒、异常行为活动、睡眠困难、食欲和进食障碍共 12 个项目, 其中患者评估分级评分为 0~144 分, 护理人员苦恼分级评分为 0~60 分, 评分越低表明患者 BPSD 越轻; (4) 采

用不良反应量表 (TESS) 评估两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行分析, 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用两独立样本  $t$  检; 计数资料分析采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 MMSE 评分 治疗前两组患者定向力、注意力和计算力、瞬时记忆、短时记忆、语言能力、视空间和执行功能评分及 MMSE 总分比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) ; 治疗后 A 组患者瞬时记忆、短时记忆评分及 MMSE 总分高于 B 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 而两组患者定向力、注意力和计算力、语言能力、视空间和执行功能评分比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ , 见表 2)。

2.2 BI 评分 治疗前两组患者进食、洗澡、修饰、穿衣、大便控制、小便控制、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯评分及 BI 总分比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) ; 治疗后 A 组患者进食、洗澡、穿衣、大便控制、小便控制评分及 BI 总分高于 B 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 而两组患者修饰、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯评分比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ , 见表 3)。

2.3 NPI 评分 治疗前两组患者妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、情绪高涨、情感淡漠、脱抑制、易激怒、异常行为活动、睡眠困难、食欲和进食障碍评分及 NPI 总分比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；治疗后 A 组患者妄想、幻觉、激越、情绪高涨、情感淡漠、脱抑制、易激惹、睡眠困难评分及 NPI 总分低于 B 组，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，而两组患者抑郁、焦虑、异常行为活动、食欲和进食障碍评分比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ，见表 4)。

2.4 不良反应 治疗期间 A 组患者出现胃肠道不适 5 例，失眠 2 例，头晕 2 例，不良反应发生率为 15.5%；B 组患者出现胃肠道不适 5 例，头晕 1 例，疲乏 1 例，不良反应发生率为 12.1%。两组患者治疗期间不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.290$ ,  $P>0.05$ )。两组患者出现的不良反应随疗程延长而逐渐消失。

表2 两组患者治疗前后MMSE评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)  
**Table 2** Comparison of MMSE score between the two groups before and after treatment

Table 2 Comparison of MMSE score between the two groups before and after treatment									
组别	例数	定向力		注意力和计算力		瞬时记忆		短时记忆	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	58	5.4 ± 1.4	6.2 ± 2.1	2.2 ± 1.0	2.9 ± 1.0	1.3 ± 0.8	2.3 ± 0.6	1.0 ± 0.6	1.7 ± 0.4
B 组	58	5.5 ± 1.3	6.1 ± 1.9	2.3 ± 0.9	2.7 ± 1.1	1.4 ± 0.6	2.0 ± 0.7	1.1 ± 0.7	1.5 ± 0.6
<i>t</i> 值		0.399	0.269	0.566	1.025	0.762	2.478	0.826	2.112
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05
组别	语言能力			视空间和执行功能			总分		
	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
A 组	2.3 ± 1.1	3.2 ± 1.1		1.3 ± 0.7	2.0 ± 0.9		13.4 ± 4.5	18.4 ± 1.5	
B 组	2.2 ± 1.0	3.1 ± 1.2		1.2 ± 0.9	1.9 ± 0.9		13.6 ± 5.1	17.5 ± 2.2	
<i>t</i> 值	0.512	0.468		0.668	0.598		0.224	2.574	
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05		>0.05	<0.05	

表3 两组患者治疗前后BI评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 3 Comparison of BI score between the two groups before and after treatment

组别	例数	进食		洗澡		修饰		穿衣		大便控制	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	58	2.2 ± 1.0	3.4 ± 1.2	2.5 ± 1.2	3.7 ± 1.0	2.3 ± 1.1	2.9 ± 1.0	3.2 ± 1.3	4.3 ± 1.2	3.2 ± 1.0	4.4 ± 1.3
B组	58	2.1 ± 0.9	2.7 ± 0.9	2.6 ± 1.1	3.3 ± 1.0	2.2 ± 1.0	2.8 ± 1.3	3.3 ± 1.4	3.8 ± 1.0	3.3 ± 1.2	3.8 ± 1.2
t值		0.566	3.554	0.468	2.154	0.512	0.464	0.399	2.438	0.488	2.583
P值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05
组别	小便控制		如厕		床椅转移		平地行走		上下楼梯		总分
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前
A组	3.6 ± 1.4	4.9 ± 1.3	5.2 ± 2.0	6.0 ± 1.3	10.5 ± 4.9	11.3 ± 6.9	10.1 ± 4.3	11.6 ± 4.5	6.6 ± 2.9	8.0 ± 3.1	49.4 ± 9.2 60.5 ± 8.9
B组	3.7 ± 1.3	4.3 ± 1.4	5.3 ± 1.9	5.9 ± 1.2	10.4 ± 4.7	11.0 ± 5.6	10.3 ± 3.8	11.4 ± 5.0	6.7 ± 2.2	7.8 ± 3.2	49.8 ± 7.9 56.8 ± 7.8
t值		0.399	2.392	0.276	0.431	0.112	0.257	0.265	0.226	0.209	0.342
P值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

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

Table 4 Comparison of NPI score between the two groups before and after treatment

组别	例数	妄想		幻觉		激越		抑郁		焦虑		情绪高涨	
		治疗前	治疗后	治疗前									
A组	58	3.4 ± 1.2	2.5 ± 1.0	3.2 ± 1.1	2.4 ± 1.2	3.0 ± 0.9	2.1 ± 0.8	2.6 ± 0.8	2.0 ± 0.6	3.3 ± 0.9	2.3 ± 0.6	3.1 ± 0.7 2.3 ± 0.6	
B组	58	3.3 ± 1.3	3.0 ± 0.9	3.0 ± 1.5	2.8 ± 0.9	3.1 ± 1.1	2.7 ± 0.5	2.9 ± 0.9	2.1 ± 0.5	3.2 ± 1.2	2.4 ± 1.0	3.2 ± 1.3 2.7 ± 0.7	
t值		0.431	2.830	0.819	2.031	0.536	4.844	1.897	0.975	0.508	0.653	0.516 3.304	
P值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05 <0.01	
组别	情感淡漠		脱抑制		易激惹		异常行为活动		睡眠困难		食欲和进食障碍		总分
	治疗前	治疗后	治疗前										
A组	3.0 ± 1.3	2.1 ± 0.8	3.2 ± 1.3	2.0 ± 0.6	3.0 ± 1.2	1.9 ± 0.5	2.3 ± 1.2	1.2 ± 0.3	3.3 ± 1.8	2.4 ± 0.6	3.1 ± 1.8	2.2 ± 0.7	36.5 ± 7.6 25.4 ± 6.6
B组	2.9 ± 1.1	2.6 ± 0.7	3.0 ± 1.2	2.7 ± 0.9	2.8 ± 1.1	2.4 ± 0.9	2.1 ± 0.8	1.3 ± 0.5	3.4 ± 1.9	3.0 ± 0.7	2.9 ± 1.8	2.3 ± 0.5	35.7 ± 6.9 30.1 ± 5.9
t值		0.447	3.582	0.861	4.929	0.936	3.699	1.056	1.306	0.291	4.956	0.598	0.885
P值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01

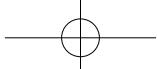
### 3 讨论

目前, 国内外关于AD发病机制的假说有很多种, 其中认可度较高的是胆碱能系统障碍及NMDA介导的神经毒性作用。既往研究表明, 随着病程进展, AD患者脑组织中胆碱能神经元功能出现渐进性紊乱且乙酰胆碱合成障碍程度愈加严重, 海马、基底核、额颞顶叶等部位乙酰胆碱含量明显降低并影响正常脑部血液循环, 继而造成脑缺血、脑底部淀粉样沉积等脑部病变, 导致记忆力、学习能力、注意力、情感等认知功能障碍<sup>[8]</sup>。近年研究发现, 乙酰胆碱含量增多可有效提高人记忆脑区神经传导功能, 继而改善记忆和学习功能, 通过药物补充缺乏的神经递质可有效改善AD患者乙酰胆碱含量降低现象, 有利于提高患者认知功能和日常生活活动能力<sup>[9]</sup>。

多奈哌齐是一种具有高度特异性的第二代乙酰胆碱酯酶抑制剂, 可直接作用于神经递质受体或钙离子通道, 抑制中枢神经系统神经突触内乙酰胆碱酯酶活性并有效阻断其对乙酰胆碱的水解, 继而提高受体部位乙酰胆碱含量, 不良反应发生较少且轻微, 目前已广泛用于AD的单药和药物联合治疗。多奈哌齐单药常用于治疗轻中度AD患者, 而由于中重度AD患者脑组织内乙酰胆碱能神经元突触前和突触后乙酰胆碱的

合成、存储、释放及其受体结合力均存在异常等, 因此多奈哌齐单药治疗效果不满意。谷氨酸是人体大部分突触间兴奋传递的重要递质, 而NMDA是一种离子型谷氨酸受体, 主要参与突触传递、记忆形成等大脑活动过程, NMDA过度激活可增加谷氨酸兴奋毒性并造成淀粉样蛋白所致神经元凋亡<sup>[10-11]</sup>, 故抑制NMDA受体过度兴奋有利于减少神经元凋亡。美金刚是一种非竞争性NMDA拮抗剂, 可通过抑制NMDA而降低谷氨酸能受体活性, 继而减轻谷氨酸兴奋毒性、维持谷氨酸抑制和兴奋状态平衡, 同时还可通过钙离子通道而减少Ca<sup>2+</sup>内流, 从而保护神经元功能、减少神经元凋亡。既往临床多采用美金刚治疗帕金森病和大脑器质性病变, 近年来逐渐广泛用于治疗AD以控制BPSD<sup>[12-14]</sup>, 但多奈哌齐联合美金刚治疗AD尤其是中重度AD是否存在剂量效应关系目前尚不清楚。

本研究结果显示, 治疗后A组患者瞬时记忆、短时记忆评分及MMSE总分高于B组, 进食、洗澡、穿衣、大便控制、小便控制评分及BI总分亦高于B组, 表明与常规剂量多奈哌齐相比, 大剂量多奈哌齐联合美金刚可更有效地改善中重度AD患者认知功能、日常生活活动能力, 分析其原因为多奈哌齐剂量越大血药浓度越高, 对乙酰胆碱酯酶的抑制作用越强。



早期AD患者主要表现为认知功能减退，后随着病情进展开始出现BPSD，如幻觉、妄想、激越、易激惹等，进而加重患者精神异常状态、增加照料者看护难度。本研究结果显示，A组患者妄想、幻觉、激越、情绪高涨、情感淡漠、脱抑制、易激惹、睡眠困难评分及NPI总分低于B组，表明与常规剂量多奈哌齐相比，大剂量多奈哌齐联合美金刚可更有效地改善中重度AD患者BPSD，与既往研究结果相似<sup>[15-16]</sup>，分析其原因与增加多奈哌齐剂量可更有效地减轻胆碱能受体受损所致神经变性有关。

本研究结果显示，两组患者治疗后定向力、注意力和计算力、语言能力、视空间和执行功能、修饰、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯、抑郁、焦虑、异常行为活动、食欲和进食障碍评分均无明显差异，分析其原因可能为上述项目多需长期服药控制并进行心理疏导、康复训练等，且AD的发病原因复杂、患者个体差异较大。因此，对于中重度AD患者，在药物治疗基础上仍需配合科学细致的护理、有针对性的心理疏导、有效的康复训练等以获得最佳临床控制效果。此外，AD患者多为老年人，而老年人各项身体功能处于衰退状态、对药物耐受性较差，因此应格外注意用药安全性。本研究结果显示，两组患者治疗期间不良反应发生率间无差异，且出现的胃肠道不适、失眠、头晕等不良反应均较轻微并随疗程延长而逐渐消失，提示与常规剂量多奈哌齐相比，大剂量多奈哌齐联合美金刚治疗中重度AD患者并未增加不良反应发生风险，安全性较高。

综上所述，与常规剂量多奈哌齐相比，大剂量多奈哌齐联合美金刚可更有效地改善中重度AD患者认知功能、日常生活活动能力、精神行为症状，存在剂量效应关系，且未增加不良反应发生风险，有效性较好，安全性较高，值得临床推广应用。

#### 参考文献

- [1] KARLAWISH J. How are we going to live with Alzheimer's disease? [J]. Health Aff (Millwood), 2014, 33 (4): 541-546. DOI: 10.1377/hlthaff.2014.0089.
- [2] 牛茜, 王蕾, 曹凯, 等. 胆碱酯酶抑制剂改善轻中度阿尔茨海默病患者认知疗效的Meta分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20 (14): 1735-1742. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.14.017.
- [3] 任钦, 戎立辉, 陶云海. 不同剂量多奈哌齐对AD患者认知功能的干预作用研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35 (1): 146-147.
- [4] 马俊霞. 不同剂量多奈哌齐对轻中度老年痴呆患者认知功能的干预作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19 (23): 51-53. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.23.028.
- [5] 吴永斌, 赵丽, 杨昕. 脑梗死后痴呆的危险因素分析及多奈哌齐的治疗效果研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17 (13): 1499-1501, 1510. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.13.013
- [6] LIN C H, HUANG Y J, LIN C J, et al. NMDA neurotransmission dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Curr Pharm Des, 2014, 20 (32): 5169-5179.
- [7] MCKHANN G M, KNOPMAN D S, CHERTKOW H, et al. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组: 阿尔茨海默病痴呆诊断标准的推荐[J]. 贾建平, 陆璐, 张一驰, 等译. 中华神经科杂志, 2012, 45 (5): 352-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.05.014.
- [8] FERREIRA-VIEIRA T H, GUIMARAES I M, SILVA F R, et al. Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System [J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14 (1): 101-215. DOI: 10.2174/1570159X13666150716165726.
- [9] GONZÁLEZ-DOMÍNGUEZ R, GARCÍA A, GARCÍA-BARRERA T, et al. Metabolomic profiling of serum in the progression of Alzheimer's disease by capillary electrophoresis-mass spectrometry [J]. Electrophoresis, 2014, 35 (23): 3321-3330. DOI: 10.1002/elps.201400196.
- [10] SUN Y, SUN B, HE R. Effect of the changes of NMDA receptor in hypothalamic paraventricular nucleus on cardiac function and sympathetic nervous activity in rats with heart failure [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493 (3): 1336-1341. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.140.
- [11] PEHRSON A L, BONDI C O, TOTAH N K, et al. The influence of NMDA and GABA (A) receptors and glutamic acid decarboxylase (GAD) activity on attention [J]. Psychopharmacology (Berl), 2013, 225 (1): 31-39. DOI: 10.1007/s00213-012-2792-z.
- [12] KISHI T, MATSUNAGA S, OYA K, et al. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 60 (2): 401-425. DOI: 10.3233/JAD-170424.
- [13] 潘晓坤, 胡永桃, 曾萍, 等. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默症患者的临床剂量使用探讨[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16 (17): 3359-3362. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.17.039.
- [14] 郭忠伟, 陈杏丽. 美金刚联合多奈哌齐治疗中重度阿尔茨海默病的研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12 (5): 755-757. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2014.05.066.
- [15] 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. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.12.013.
- [16] 欧阳基鹏, 刘晓加, 黎泳欣, 等. 不同剂量多奈哌齐联用奥氮平治疗阿尔茨海默病的认知与精神行为症状疗效对比[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20 (4): 44-47. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.04.019.

(收稿日期: 2018-05-26; 修回日期: 2018-07-13)

(本文编辑: 刘新蒙)