

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.08.015

· 临床研究 ·

多奈哌齐联合盐酸美金刚、尼莫地平治疗老年痴呆的效果 及对记忆功能、脑微循环的影响

曾跑营, 周坦坦, 王盼欣

[洛阳市东方人民医院 (河南科技大学第三附属医院), 河南 洛阳 471000]

摘要: **目的** 将多奈哌齐与盐酸美金刚、尼莫地平联用, 分析其治疗老年痴呆的效果。**方法** 选取2021年1月至2022年7月洛阳市东方人民医院收治的62例老年痴呆患者进行研究, 随机分为两组, 对照组31例 (盐酸美金刚、多奈哌齐), 观察组31例 (多奈哌齐联合盐酸美金刚、尼莫地平), 比较两组的治疗效果、记忆功能评分及脑部微循环指标。**结果** 观察组治疗效果优于对照组 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组记忆功能各维度评分均高于对照组 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组右侧椎动脉、左侧椎动脉、基底动脉血流量均高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 多奈哌齐联合盐酸美金刚、尼莫地平治疗老年痴呆效果满意, 可改善患者记忆功能与脑微循环状态, 值得推广应用。

关键词: 多奈哌齐; 盐酸美金刚; 尼莫地平; 老年痴呆; 记忆功能; 脑微循环

中图分类号: R749.1+6

Effect of donepezil combined with memantine hydrochloride and nimodipine in treatment of elderly dementia and its impact on memory function and cerebral microcirculation

ZENG Paoying, ZHOU Tantan, WANG Panxin

[Luoyang Dongfang People's Hospital (Third Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology),
Luoyang, Henan 471000, China]

Abstract: **[Objective]** To analyze the efficacy of donepezil in combination with memantine hydrochloride and nimodipine in elderly dementia. **[Methods]** During the period from January 2021 to July 2022, 62 elderly dementia patients treated in Luoyang Dongfang People's Hospital were selected and randomly divided into two groups. The control group consisted of 31 patients (memantine hydrochloride and donepezil), and the treatment group consisted of 31 patients (donepezil combined with memantine hydrochloride and nimodipine). The treatment effects, memory function score and brain microcirculation indicators were compared. **[Results]** The total effective rate of treatment in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$); after therapy, the scores of memory function in all dimensions in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$); after therapy, the blood flow of the right vertebral artery, left vertebral artery, and basilar artery in the treatment group was higher than that in the control group ($P<0.05$). **[Conclusion]** The combination of donepezil, memantine hydrochloride, and nimodipine has a satisfactory therapeutic effect on elderly dementia, which can improve patients' memory function and cerebral microcirculation, and is worthy of promotion and application.

Keywords: donepezil; memantine hydrochloride; nimodipine; senile dementia; memory function; cerebral microcirculation

老年痴呆是一种发生于老年人群的慢性进行性中枢神经系统疾病, 近年来, 随着我国人口老龄化发展, 使得该病发病率呈逐年上升趋势, 经

相关调查显示, 高龄人群的老年痴呆患病率可达20%以上, 且年龄越大, 其发病风险越高, 病情越严重, 给社会及家庭带来沉重的负担^[1]。老年

收稿日期: 2023-11-30

痴呆在发病早期无特异性症状，容易被患者与家属忽视，多数患者确诊时已经为中重度，治疗难度较大，且需及时采取有效措施控制病情进展，因此，选择合理、有效、安全的用药方案对改善患者预后极为重要。目前，临床针对老年痴呆主要以促脑循环、抗氧化、营养神经治疗为主，虽然能够产生一定效果，但是其作用有限。盐酸美金刚为兴奋性氨基酸受体拮抗剂，有助于改善神经退行性改变，减少神经凋亡，进而达到改善老年痴呆症状的效果；多奈哌齐经可逆抑制乙酰胆碱酯酶，改善脑部神经传导活性^[2]。以上两种药物常联用于老年痴呆治疗中，但是缺乏钙离子拮抗作用，使得效果受限。尼莫地平为钙离子拮抗剂，具有显著的促进智力修复，恢复记忆的效果，在老年痴呆病情进展中具有一定控制效果^[3]。基于此，本研究将上述三种药物联用于老年痴呆治疗中，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 7 月洛阳市东方人民医院收治的 62 例老年痴呆患者进行研究，随机分为观察组和对照组两组。观察组男 18 例，女 13 例；年龄 65~82 岁，平均 (74.25 ± 3.14) 岁；病程 2~7 年，平均 (4.11 ± 0.25) 年。对照组男 17 例，女 14 例；年龄 66~81 岁，平均 (74.11 ± 3.12) 岁；病程 2~8 年，平均 (4.05 ± 0.21) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：①符合老年痴呆诊断标准^[4]；②年龄 ≥ 60 岁；③可生活自理者；④患者对本研究知情同意；⑤经医院伦理审批。

排除标准：①伴有精神疾病者；②无法正常沟通交流者；③伴有血液系统或免疫系统严重疾病者；④感染性疾病者；⑤重要脏器功能不全者；⑥对本研究所用药物过敏者；⑦其他疾病所致痴呆者。

1.3 方法

两组患者均接受营养神经、抗氧化、改善脑微循环等基础治疗。对照组在此基础上加盐酸美金刚（石药集团欧意药业有限公司，国药准字 H20203320），初始 1 周为 5 mg/次，1 次/d，每日

睡前口服；第 2 周为 5 mg/次，2 次/d，早晚服用；第 3 周为早服 5 mg，晚服 10 mg；第 4 周为 10 mg/次，早晚服用，维持剂量治疗；多奈哌齐（天津力生制药股份有限公司，国药准字 H20040745）5 mg/次，1 次/d。

观察组采取多奈哌齐联合盐酸美金刚、尼莫地平治疗，盐酸美金刚、多奈哌齐用药方式与对照组相同，尼莫地平（亚宝药业太原制药有限公司，国药准字 H14022821）40 mg/次，2 次/d，口服。

两组均持续治疗 16 周。

1.4 观察指标

临床疗效评估标准：显效为经治疗后临床症状明显改善，生活可自理；有效为临床症状与体征减轻，勉强可生活自理，但反应迟钝；无效为未达到上述标准。总有效率 = $(\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

在治疗前、治疗 16 周时，分别以韦克斯勒记忆量表中国修订版（WMS-RC）评估记忆功能，维度包括长时记忆、短时记忆、瞬时记忆，分数越高表示记忆功能越好。

在治疗前、治疗 16 周时，分别以经颅彩色多普勒超声，检测椎基底动脉血流速度，包括左侧、右侧椎动脉与基底动脉。

1.5 统计学方法

数据录入 SPSS 24.0 软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，用 t 检验；计数资料以百分率 (%) 表示，用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

观察组治疗效果优于对照组，差异有统计学意义 ($\chi^2=4.769, P=0.028$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较 [n=31, n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	17(54.84)	11(35.48)	3(9.68)	28(90.32)
对照组	11(35.48)	10(32.26)	10(32.26)	21(67.74)

2.2 两组患者治疗前后记忆功能比较

治疗后，观察组记忆功能各维度评分均高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后记忆功能评分比较 (n=31, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	长时记忆		短时记忆		瞬时记忆	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.25±1.25	9.41±2.51 [†]	20.41±4.52	26.54±5.96 [†]	2.41±0.72	3.85±0.98 [†]
对照组	7.28±1.31	8.06±1.87 [†]	20.38±4.35	22.57±5.81 [†]	2.45±0.65	2.96±0.82 [†]
t	0.092	2.401	0.026	2.655	0.229	4.094
P	0.926	0.019	0.978	0.010	0.819	<0.001

注: †与治疗前比较, P<0.05。

2.3 两组患者治疗前后脑部微循环指标比较

治疗后, 观察组右侧椎动脉、左侧椎动脉、

基底动脉血流量均高于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后脑部微循环指标比较 (n=31, $\bar{x} \pm s$, cm/s)

组别	右侧椎动脉		左侧椎动脉		基底动脉	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24.01±2.17	28.96±3.84 [†]	24.58±2.63	28.71±3.51 [†]	26.85±3.95	32.05±4.85 [†]
对照组	24.21±2.36	26.11±2.87 [†]	24.71±2.72	26.81±3.17 [†]	26.79±3.88	29.41±4.11 [†]
t	0.347	3.310	0.191	2.236	0.060	2.312
P	0.729	0.001	0.848	0.029	0.952	0.024

注: †与治疗前比较, P<0.05。

3 讨论

老年痴呆包括血管性痴呆、阿尔兹海默病, 均为脑神经退行性病变所致, 早期发病隐匿, 主要表现为少语、记忆力减退, 随病情进展, 脑神经细胞受损进一步加重, 对患者语言功能、记忆功能及行为能力均会造成持续性损伤, 若未及时采取措施控制病情进展, 修复受损神经, 可能导致患者残疾或死亡^[5]。目前, 老年痴呆的发病机制尚未明确, 但是多数研究发现, 年龄是老年痴呆发生的独立危险因素, 65 岁以上老年人, 年龄每增加 5 岁, 老年痴呆发病率会增加一倍^[6]。目前, 临床针对老年痴呆尚无特效治疗方案, 但是通过有效的药物治疗能够促进神经功能修复, 延缓病情进展, 因此, 需要针对该病的病理特征, 探讨更为安全、有效的用药方案, 以改善患者预后。

已经有研究证实^[7], 神经中枢胆碱功能受损为老年痴呆发病的主要机制之一, 胆碱能神经与人体记忆、学习功能相关, 严重受损会导致患者记忆障碍与认知功能障碍。多奈哌齐具有显著的抑制乙酰胆碱分解的作用, 可改善患者认知功能, 促进脑部神经传导活性, 纠正学习功能障碍; 盐酸美金刚属于兴奋性氨基酸受体拮抗剂, 对谷氨酸具有抑制效果, 通过增加机体多巴胺的释放, 抑制神经细胞凋亡因子受体兴奋, 也能保护神经

系统。盐酸美金刚与多奈哌齐联合用于老年痴呆治疗中时, 可通过不同作用机制作用于病灶, 促进神经功能修复, 改善老年痴呆症状, 但经临床实践, 两者联用也存在一定的不足之处^[8]。经研究表明^[9], 老年痴呆的患者体内神经元内钙稳态失调为主要致病因素, 在老年痴呆患者成纤维细胞与脑细胞中, 可见有明显的钙沉积, 由此可见, 钙离子拮抗剂在老年痴呆治疗中具有重要作用。尼莫地平为双氢吡啶类钙离子拮抗剂, 能够对脑部血氧循环均有一定的调节作用, 消除细胞中的钙负荷, 使神经元的游离钙离子水平恢复正常, 对机体因老化而产生的中枢神经退行性病变具有一定的逆转作用, 也能产生神经保护效应, 对受损神经能起到修复效果, 有助于促进患者认知功能与记忆功能恢复^[10]。将尼莫地平、盐酸美金刚与多奈哌齐联合用于老年痴呆治疗中, 三者作用机制不同, 可产生协同、增强效果, 在改善脑部血氧循环的同时, 能够降低细胞中钙离子水平, 增强中枢神经的乙酰胆碱功能, 在抑制老年痴呆病情进展的同时, 也能促进神经功能、认知功能与记忆功能恢复, 减轻临床症状, 进而达到改善患者预后的作用。

记忆功能为大脑认知功能的重要组成, 老年痴呆患者因记忆功能网络系统相关脑区组织或神经结构缺血缺氧, 引发细胞代谢异常、钙沉积、

氧化应激等一系列级联反应,使得中枢胆碱能传递功能障碍与神经元受损,脑细胞凋亡,最终引发记忆功能下降。本研究结果显示,观察组治疗效果优于对照组,治疗后记忆功能评分也明显高于对照组 ($P<0.05$),由此可见多奈哌齐联合盐酸美金刚、尼莫地平治疗老年痴呆,能够有效减轻临床症状,促进记忆功能恢复。分析其原因,可能是盐酸美金刚可抑制神经细胞凋亡因子受体兴奋,增加多巴胺释放,抑制谷氨酸,进而产生神经保护作用,有助于缓解老年痴呆症状,也能促进记忆恢复;而加用多奈哌齐时,可增强乙酰胆碱的生理功能,促进记忆脑区的神经传导,从而提高脑神经的记忆功能;而尼莫地平可拮抗钙剂,减轻神经细胞中的钙沉积,降低游离钙离子水平,进而起到恢复记忆功能的效果。以上三种药物联合使用,可通过不同机制作用于脑部记忆功能区的修复与神经保护,从而达到提高记忆功能的目的^[11]。脑部微循环障碍是老年痴呆的主要病理改变,有研究表明^[12],老年痴呆患者的脑部组织血流量明显较健康者低,存在不同程度的微循环障碍。本研究结果显示,观察组治疗后的脑部微循环指标均高于对照组 ($P<0.05$),表明多奈哌齐联合盐酸美金刚、尼莫地平治疗老年痴呆治疗时,可有效改善脑部微循环状态。分析其原因,可能是尼莫地平、盐酸美金刚与多奈哌齐联合使用时,可作用于脑部微循环障碍下的多个病理环节,如脑能量代谢、神经功能受损等,通过阻滞钙离子进入脑部小动脉平滑肌细胞、微血管内皮细胞中,改善中枢乙酰胆碱功能,抑制谷氨酸等多种作用,降低血脑屏障通透性,改善脑部神经与细胞缺血缺氧状态,进而提高脑部血流量,进而促进神经功能修复,利于老年痴呆患者远期预后。

综上所述,多奈哌齐联合盐酸美金刚、尼莫

地平治疗老年痴呆效果满意,可改善患者记忆功能与脑微循环状态,值得推广应用。

参 考 文 献

- [1] 周思静,罗邦安,曹慧,等. ≥65岁居民老年痴呆流行病学特征及其与慢性病共病的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(29): 3616-3621.
- [2] 杨洁. 多奈哌齐联合盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(23): 3860-3862.
- [3] 王德端,莫双铭,邓利华. 盐酸美金刚联合尼莫地平治疗老年阿尔茨海默病患者的临床疗效观察[J]. 老年医学与保健, 2022, 28(3): 517-520.
- [4] 吴士玲. 老年痴呆症防治指南[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2013: 78-79.
- [5] 唐志会,陈蓓,苏牟潇,等. 头穴丛刺针法结合盐酸美金刚片治疗阿尔兹海默症的临床疗效及对BDNF、BACE1水平的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(3): 202-205.
- [6] 魏霞霞,郝志梅,陈玲,等. 基于CHARLS 2018数据的老年痴呆患病状况及相关因素分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(7): 1327-1332.
- [7] 陈杰,王明哲,张卓成,等. 多奈哌齐联合丁苯酞和复方吡拉西坦胆碱蛋白水解物治疗阿尔兹海默病的临床分析[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(5): 1011-1014.
- [8] 张亚锋,唐文艳. 高压氧联合盐酸美金刚治疗老年痴呆症患者的临床效果及对患者SOD、NSE水平的影响[J]. 贵州医药, 2021, 45(9): 1401-1402.
- [9] 戚慧敏,张传金,戚晓青. 尼莫地平联合盐酸多奈哌齐治疗老年痴呆的效果观察[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(7): 114-115.
- [10] 韩晶晶,陈虹宇,杨宏武,等. 尼莫地平联合多奈哌齐治疗老年痴呆的临床效果[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(8): 13-15.
- [11] 尹晓刚. 尼莫地平联合盐酸多奈哌齐对老年痴呆患者认知功能及日常生活能力的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(1): 94-95.
- [12] 玛依拉·吐尔逊,阿加尔·木合大,殷立新. 复方苻蓉益智胶囊联合阿魏酸钠治疗阿尔兹海默病疗效及对脑微循环和胆碱能神经递质的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(27): 3061-3063, 3078.

(张咏 编辑)