

多奈哌齐辅助治疗对轻-中度麻痹性痴呆病人的疗效

刘淑琼, 杨炼红, 梁嫣然, 陈超
(中山大学孙逸仙纪念医院神经内科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨多奈哌齐对轻-中度麻痹性痴呆病人认知的疗效。【方法】将临床确诊轻-中度麻痹性痴呆的病人47例根据用药情况分为观察组($n = 24$ 例)及对照组($n = 23$ 例),对照组按标准驱梅疗法予大剂量青霉素治疗14 d后继予苄星青霉素治疗3周,观察组在对照组的治療基础上加用多奈哌齐5 mg 每天一次治疗。评估基线期、治疗后4周、12周MMSE评分、CDR评分,血清及脑脊液TRUST滴度变化。【结果】青霉素治疗后,血液及脑脊液内TRUST滴度下降甚至转阴;基线期及治疗4周后两组MMSE、CDR评分无明显统计学差异,治疗12周时观察组各项评分均较对照组高($P < 0.05$),且无明显不良反应。【结论】在有效驱梅的基础上,多奈哌齐可改善轻-中度麻痹性痴呆的认知功能、痴呆程度,且安全、耐受性良好,可能是麻痹性痴呆的辅助治疗手段之一。

关键词: 麻痹性痴呆; 驱梅治疗; 多奈哌齐

中图分类号: R74

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)05-0722-05

Effect of Donepezil on Dysgnosia in Patients with General Paralysis of the Insane

LIU Shu-qiong, YANG Lian-hong, LIANG Yan-ran, CHEN Chao

(Department of Neurology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Corresponding to: YANG Lian-hong, E-mail: docylh@163.com

Abstract: 【Objective】 To investigate the effect of Donepezil on dysgnosia in patients with mild-moderate general paralysis of the insane (GPI). 【Methods】 Forty-seven patients with GPI were assigned into study group ($n = 24$) or control group ($n = 23$). All these patients were treated with a large dose of penicillin for 2 weeks and then with Benzathine for 3 weeks. And the Donepezil administered to patients in study group. The mini-mental state examination (MMSE) and the clinical dementia rating (CDR) were scored as the measurement of efficiency. 【Result】 The scores of the MMSE and CDR were not statistically different between the two groups at baseline and 4 weeks after treatment, and both were increased 12 weeks after treatment ($P < 0.05$), especially in study group as compared with those in control group ($P < 0.05$). 【Conclusion】 Donepezil as an adjunctive therapy may be effective for dysgnosia in patients with mild-moderate GPI. Donepezil is also safe and well tolerated.

Key word: general paralysis of the insane; anti-syphilis treatment; donepezil

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(5): 722-726]

近年来,梅毒的发病率有所上升。麻痹性痴呆(general paresis of insane, GPI)作为神经梅毒的其中一个类型,发病率亦有所升高^[1]。GPI是梅毒螺旋体侵入中枢神经系统引起的慢性脑膜脑炎,因破坏了相关区域皮质神经元细胞而出现认知功能障碍,这可能与局部神经元减少进而影响乙酰胆碱的释放相关。胆碱酯酶抑制剂或许可改善

GPI所致痴呆症状。因此,我们尝试用胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐改善麻痹性痴呆患者的症状。

1 材料与方 法

1.1 病例的选择

我们收集了2009年9月-2016年2月在我院

收稿日期: 2017-05-23

基金项目: 广东省自然科学基金(2014A030313085)

作者简介: 刘淑琼, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 癫痫及老年退行性疾病, E-mail: lshuqiong@163.com; 杨炼红, 通信作者, 主任医师, 硕士生导师, E-mail: docylh@163.com

神经内科住院的诊断麻痹性痴呆的病人共47例。其中年龄38-71岁,平均年龄(52.8 ± 1.4)岁,病程3-18个月,男性30例,女性17例。诊断标准:①临床有认知功能受到损害的表现;②血及脑脊液的梅毒相关的病原学检查阳性,包括:梅毒螺旋特异性抗体检测(treponemal pallidum antibody, TP-Ab)、梅毒非抗体血清试验(syphilis toluidine red unheated serum test, TRUST);③简易智力状态检查量表(mini mental state examination, MMSE)评分10~24分;④排除HIV抗体阳性患者。排除其他原因导致的痴呆;排除有严重的心血管或严重哮喘、已知对胆碱类药物过敏及存在干扰药物评价的其它疾病或其它药物使用者。所有患者均签署知情同意书,该研究经中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会批准。

1.2 分组与治疗

满足诊断标准并使用青霉素+多奈哌齐治疗的病人为观察组(24例),仅使用青霉素治疗、未服用多奈哌齐的病人为对照组(23例)。两组病人均按2010年美国疾病控制中心梅毒治疗指南,予青霉素(齐鲁制药)1 800~2 400万U/d,使用10~14 d(如TRUST滴度大于1:64,则在青霉素治疗前使用强的松15 mg,每天2次,共3 d,预防赫氏反应)后继予苄星青霉素(华北制药)240万U肌注,每周一次,共3周;观察组在对照组的治療基础上加用多奈哌齐5 mg每天一次治疗。

1.3 观察指标

评估基线期、治疗后4周、12周MMSE评分、临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分,基线期及12周时血清及脑脊液TRUST滴度变化。安全性和耐受性评价每4周进行1次,直到第12周研究结束。记录出现的不良反应、实验室检查(血常规和肝功生化)、心电图,治疗后与基

线期相比较。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据统计,定量资料采用表示。定量资料符合正态分布方差齐者进行 t 检验,不符合正态分布者行Wilcoxon秩和检验;定性资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

基线期观察组和对照组患者性别比例采用卡方检验比较,年龄、病程及MMSE评分、CDR评分采用 t 检验比较,结果显示两组间上述指标无显著差异(均有 $P > 0.05$;表1)。

2.2 疗效分析

47例患者中,治疗前血液TRUST滴度最高为1:640,最低为1:2。使用青霉素治疗3月后,血液及脑脊液中的TRUST滴度均较未治疗前下降,其中有1例血清滴度转阴,16例脑脊液滴度转阴。观察组基线期、治疗后4周、治疗后12周MMSE评分分别为 20.42 ± 0.47 、 23.29 ± 0.49 、 26.04 ± 0.46 ,CDR评分分别为 1.31 ± 0.14 、 1 ± 0.13 、 0.58 ± 0.12 ;对照组基线期、治疗后4周、治疗后12周MMSE分别为 21.57 ± 0.50 、 22.78 ± 0.52 、 24.52 ± 0.61 ,CDR评分分别为 1.44 ± 0.12 、 1.26 ± 0.13 、 0.89 ± 0.10 。上述指标两组样本比较采用 t 检验,多组样本比较采用方差分析,两两比较采用LSD。结果发现,观察组基线期与治疗4周后MMSE及CDR评分相比较,无统计学差异($P > 0.05$);与基线期相比较,治疗后12周MMSE评分有所提高($P < 0.05$),CDR评分下降($P < 0.05$)。对照组基线期与治疗4周后MMSE及CDR评分相比较,无统计学差异($P > 0.05$);与基线期相比较,

表1 基线期观察组和对照组的一般情况

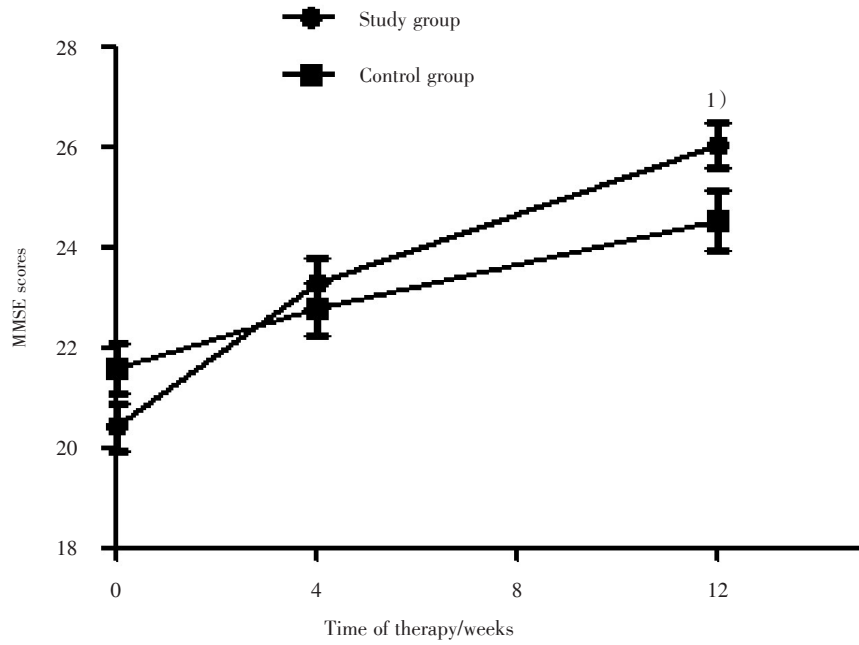
Table 1 Clinical data between two groups in baseline

($\bar{x} \pm s$ or %)

	Study Group($n = 24$)	Control Group($n = 23$)	P Value
Age/years	50.3 ± 10.2	54.9 ± 8.6	0.104
Female	10(41.7%)	7(30.4%)	0.547
History/months	9.0 ± 4.4	9.4 ± 4.18	0.731
MMSE	20.42 ± 0.47	21.57 ± 0.50	0.100
CDR	1.31 ± 0.14	1.44 ± 0.12	0.428

治疗后12周MMSE评分有所提高($P < 0.05$),CDR评分下降($P < 0.05$)。治疗12周后,观察组MMSE

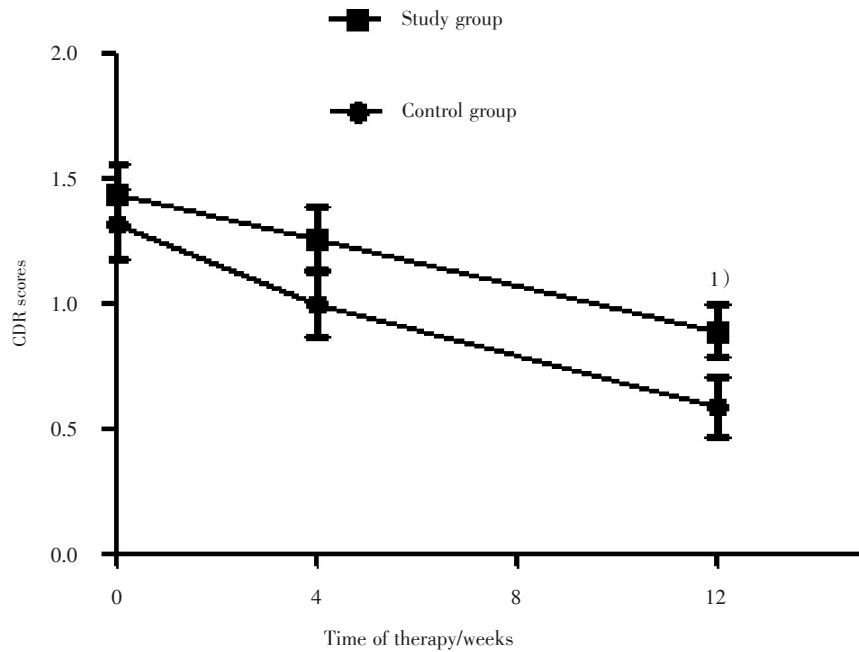
评分较对照组高,CDR评分较对照组低。结果具有统计学意义($P < 0.05$;图1,2)。



1) means $P < 0.05$, compared to the baseline scores in both two groups; also compared between study group and control group after 12 weeks treatment

图1 观察组及对照组间治疗前后MMSE评分的变化

Fig.1 The scores of the MMSE before and after treatment between study group and control group



1) means $P < 0.05$, compared to the baseline scores in both two groups; also compared between study group and control group after 12 weeks treatment.

图2 观察组及对照组间治疗前后CDR评分的变化

Fig.2 The scores of the CDR before and after treatment between study group and control group

2.3 安全性评价

本研究中,共出现8例不良事件,均发生在住院治疗期间。其中,观察组出现1例胃纳减退、2例轻度头晕、1例轻度头痛,均未干预,可自行缓解;对照组出现2例失眠、1例轻度头晕、1例呕吐,失眠予对症处理后可缓解,头晕及呕吐患者症状自行缓解。在随访过程中,患者的血常规、ALT、AST、 γ -GGT、总胆红素、心电图与治疗前对比,均无明显异常变化。

3 讨论

GPI是梅毒螺旋体感染所致神经损害的其中一个类型。早期表现为性格改变、情绪不稳、注意力不集中等,随后逐渐发展为痴呆状态,记忆力、判断力与计算力降低,严重时出现生活不能自理,随地大小便,不认识家人,外出不知归等,不仅严重损害了患者的生活及工作能力,也给家属带来沉重的负担。由此可见,GPI发病率虽低,但所致的疾病负担却远远高于其他分期的梅毒感染^[1]。

青霉素是梅毒治疗的首选药物,且能一定程度改善痴呆症状。Moulton^[2]及 Sanchez^[3]通过测定神经梅毒患者治疗前后MMSE的评分,发现治疗后患者的评分有了显著地提高,证实了青霉素对神经梅毒所致的认知损伤的有效性。我们的研究结果也表明这点。基线期与治疗12周相比,血清及脑脊液TRUST滴度有所下降,甚至转阴。同时,观察组及对照组的MMSE及CDR的评分均较治疗前有所改善。

除了病原学的治疗,麻痹性痴呆在针对改善认知方面的研究可谓缺乏。关于学习记忆的神经生物学机制,已有证据表明,海马的胆碱能系统直接参与信息的储存和回忆,乙酰胆碱(Ach)是迄今为止发现的与学习、记忆关系最为密切的一种神经递质。其脑内含量的降低将引起智能障碍。多奈哌齐是可逆、相对特异的乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitor, AChEI),可有效抑制中枢神经系统Ach的降解,增加神经细胞突触间隙Ach的浓度,从而起到改善大脑学习、记忆功能的作用,且有明显的临床安全性和很好的耐受性,被推荐用于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的治疗^[4]。

GPI及AD在认知模式的损害上有较多的相

似性:二者均表现为全面的认知功能下降,包括记忆、语言、操作能力和注意力等方面的损害^[5];两类患者的认知功能均随着病程的发展进一步衰退。研究表明^[5-6],AD与GPI患者双侧海马区均存在神经元损伤、代谢产物改变、颞叶萎缩。从病理来说,GPI脑膜增厚,额颞区萎缩,脑室扩大,显微镜检查可见皮质破坏,神经元丢失^[7];作为神经元或轴突损伤及变性的标志之一,Tau蛋白在神经梅毒病人脑脊液当中,可见明显的升高^[8]。影像学形态方面,GPI亦可见双侧海马的萎缩,侧脑室的扩大及弥漫性皮质萎缩^[9];磁共振波谱H-MRS单体素扫描提示GPI患者海马神经元活性降低,丢失明显并可能伴有胶质细胞的增生^[10];施海珊等^[11]通过MRS检测,比较AD与GPI两组间N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)/肌酸等代谢产物的差异,结果表明这两组间无统计学差异。同时,相关研究^[12]发现GPI组海马区代谢物NAA/Cr和MMSE、MoCA评分呈正相关,提示GPI患者的认知功能障碍与海马区的神经元丢失的严重程度相符。脑脊液及血生化方面,与AD的相关研究结果相似,GPI患者脑脊液A β 蛋白、胱抑素C均较正常人下降^[13];GPI病人^[14]同样发现血清脂代谢异常,apoA-I水平降低同时伴有apoB/apoA-I比值升高。

由此,我们设想,类似病理机制及临床表现下,多奈哌齐是否也能改善麻痹性痴呆的认知?有文献报道^[15],一个43岁诊断麻痹性痴呆的男性病人,驱梅+多奈哌齐治疗一段时间后MMSE从12分上升至25分,ADAS(海默痴呆量表)评分从42.3降至6.3;停用多奈哌齐后记忆力出现恶化,MMSE评分降至23分;重新使用多奈哌齐后MMSE评分可升至26分。我们的研究结果也表明:多奈哌齐对改麻痹性痴呆认知有一定的改善作用。相关机制可能如下:梅毒螺旋体可造成中枢神经系统的炎症,而炎症所致胆碱能神经元活力下降直接影响认知^[16],且大脑受损的程度决定了神经梅毒症状的严重程度^[17]。而多奈哌齐能通过抑制小胶质细胞活化的炎症信号通路增加Ach的浓度^[18],从而改善认知。

综上所述,在有效驱梅的基础上,联合使用多奈哌齐对GPI的认知可能也有改善作用,这一发现值得临床方面进行更大样本量及更细致的研究。

参考文献

- [1] 邹亚明,刘凤英,陈磊,等.广东省2005-2014年梅毒流行趋势和疾病负担[J].中山大学学报(医学科学版),2016,37(1):142-147.
Zou YM, Liu FY, Chen L, et al. epidemiological trend and disease burden of syphilis in Guangdong Province, 2005-2014[J]. J Sun Yat-Sen Univ (Med Sci), 2016, 37(1):142-147.
- [2] Moulton CD, Koychev I. The effect of penicillin therapy on cognitive in neurosyphilis: asystematic review of the literature[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2015, 37(1):49-52.
- [3] Sanchez FM, Zisselman MH. Treatment of psychiatric symptoms associated with neurosyphilis [J]. Psychosomatics, 2007, 48(5):440-445.
- [4] Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double blind, parallel group, placebo controlled study [J]. Lancet, 2006, 367(9):1057-1065
- [5] Wang J, Guo Q, Zhou P, et al. Cognitive impairment in mild general paresis of the insane: AD-like pattern [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2011, 31(4):284-290.
- [6] 陈辛茹,宁玉萍,施海珊,等.麻痹性痴呆和阿尔茨海默病患者的认知和精神行为症状比较[J].中华神经科杂志, 2014, 47(12):841-846.
Chen XR, Ning YP, Shi HS, et al, Comparison of cognitive functions and behavioral and psychological symptoms in patients with general paresis of insane and Alzheimer's disease [J]. Chin J Neurol, 2014, 47(12):841-846.
- [7] 张子平,程波,王柠,等.神经梅毒的临床表现与诊断的探讨[J].中国麻风皮肤病杂志, 2006, 22(4):285-287.
Zhang ZP, Cheng B, Wang N, et, al. The clinical manifestation and diagnostic problem of neurosyphilis [J], China J Lepr Skin Dis, 2006, 22(4):285-287.
- [8] Georg PP, Elisabeth K, Evangelia K, et al. Cerebrospinal fluid tau protein is increased in neurosyphilis: a discrimination from syphilis without nervous system involvement?[J]. Sexu Transm Dis, 2007, 34(4):220-223. DOI: 10.1097/01.olq.0000233738.23278.4e
- [9] Wang X, Yang Y, Wang X, et al. MRI findings and early diagnosis of general paresis of the insane[J]. Neurol Res, 2014, 36(9):137-142.
- [10] 叶林峰,吴小杨,林齐防,等.麻痹性痴呆患者海马磁共振波谱研究[J].临床神经病学杂志, 2015, 28(6):456-459.
YE Lin-feng, WU Xiao-yang, LIN Qi-fang, et al. Study of hippocampus magnetic resonance spectroscopy on patients with general paresis of the insane [J]. J Clin Neurol, 2015, 28(6):456-459.
- [11] 施海珊,钟笑梅,侯乐,等.麻痹性痴呆与阿尔茨海默病患者海马区氢质子磁共振波谱特点[J].中华神经科杂志, 2016, 48(1):36-39.
Shi HS, Zhong XM, Hou L, et al. The study on the relationship between the 1h-proton magnetic resonance spectroscopy and cognitive impairment in patients with general paresis of the insane [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2016, 48(1):36-39.
- [12] 施海珊,钟笑梅,侯乐,等.麻痹性痴呆患者磁共振波谱与认知障碍的相关研究[J].中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(7):406-409.
Shi HS, Zhong XM, Hou L, et al. The study on the relationship between the h-proton magnetic resonance spectroscopy and cognitive impairment in patients with general paresis of the insane [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2016, 42(7):406-409.
- [13] Zhong XM, Hou L, Luo XN, et al. Alterations of CSF cystatin C levels and their correlations with CSF A β 40 and A β 42 levels in patients with Alzheimer's disease, dementia with lewy bodies and the atrophic form of general paresis [J]. PLoS One, 2013, 8(1):e55328.
- [14] Jiang Y, Zhang YF, Liu M, et al. Syphilitic dementia and lipid metabolism [J], European Journal of Neurology, 2016, 23(9):1541-1547.
- [15] Wu YS, Lane HY, Lin CH. Donepezil improved cognitive deficits in a patient with neurosyphilis [J]. Clin Neuropharmacol, 2015, 38(4):156-157.
- [16] Field RH, Gossen A, Cunningham C. Prior pathology in the basal forebrain cholinergic system predisposes to inflammation-induced working memory deficits: Reconciling inflammatory and cholinergic hypotheses of delirium [J]. J Neurosci, 2012, 32(18):6288-6294.
- [17] Costiniuk CT, MacPherson PA. Neurocognitive and psychiatric changes as the initial presentation of neurosyphilis [J]. CMAJ, 2013, 185(6):499-503.
- [18] Hwang J, Hwang H, Lee HW, et al. Microglia signaling as a target of donepezil [J]. Neuropharmacology, 2010, 58(7):1122-1129.

(编辑 孙慧兰)