

痴呆精神行为症状专题

痴呆精神行为症状临床研究述评

孙振晓 于相芬 孙波 王晓

【摘要】 文章回顾了国内外痴呆精神行为症状临床研究进展,全文分四部分进行介绍。第一部分介绍了痴呆精神行为症状(BPSD)的概念;第二部分介绍了不同类型痴呆患者 BPSD 的特点;第三部分介绍了 BPSD 的评定方法;第四部分介绍了 Jeyapaul 等基于循证医学及英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)临床治疗指南,提出不同类型痴呆患者 BPSD 的治疗指南。

【关键词】 痴呆;精神行为症状;循证治疗指南

中图分类号:R749

文献标识码:B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.03.001

痴呆是指较严重的、持续的认知障碍,临床上以缓慢出现的智能减退为主要特征,伴有不同程度的人格改变,而没有意识障碍。根据其病因主要分为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆(Vascular dementia, VD)和其他原因所致的痴呆,包括其他变性脑病、颅内感染、脑外伤、脑肿瘤、癫痫、中毒、内分泌代谢性疾病、营养缺乏等。其临床表现主要包括认知功能缺损、社会生活功能减退和精神行为症状^[1]。据文献报道,痴呆患者精神行为症状的发生率多为 50%~80%^[2]。少数长期随访研究发现,几乎所有痴呆患者在其病程中都会出现精神行为症状^[3]。出现精神行为症状者死亡率显著增加,同时照料者的负担也增加,并且因考虑到患者及他人的安全因素,患者需要住院治疗^[4]。因此,加强对痴呆患者精神行为症状的研究具有重要

意义。

1 痴呆精神行为症状的概念

早在 1906 年,Alzheimer 报道首例阿尔茨海默病患者时就有描述,患者除了表现认知损害外,还伴有明显的幻觉、妄想、吵闹、攻击等精神症状^[5]。虽然人们对这些症状熟知已久,但在过去的几十年里,有关这些问题的研究非常少,临床资料尤其贫乏^[6]。长期以来,对痴呆伴发的精神行为症状缺乏统一的描述和定义,直到 1996 年国际老年精神病学学会(IPA)召开的痴呆行为障碍国际专题讨论会议,才确定了痴呆精神行为症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD)这一新的疾病现象学术语。并将 BPSD 定义为:痴呆患者经常出现的紊乱的知觉、思维内容、心境或行为等症状^[4]。



痴呆精神行为症状专题策划人物——孙振晓简介

孙振晓,男,主任医师。临沂市卫生局专业技术拔尖人才、山东省康复医学会精神康复专业委员会副主任委员、临沂市医学会精神科专业委员会主任委员、山东省医师协会精神科医师分会常务委员、临沂市精神卫生学会副会长、临沂市中西医结合学会副理事长、临沂市心理卫生协会常务理事、《精神医学杂志》编委、《中华诊断学电子杂志》通讯编委、《中华行为医学与脑科学杂志》、《四川精

神卫生》特约审稿员。主要研究方向:临床精神医学及心理卫生。在《中华精神科杂志》、《中华行为医学与脑科学杂志》、《中国神经精神疾病杂志》、《中国心理卫生杂志》、《中华临床医师杂志》、《国际精神病学杂志》等学术刊物上发表论著、译著 200 余篇。主编出版《精神药物临床应用进展》、《新编精神医学词典》、《精神病理学—精神症状的鉴别》、《新编心理学词典》专著 4 部,参编《精神病学》、《临床心理学》专著 2 部。获临沂市科学技术进步二等奖 4 项,三等奖 7 项。

2 不同类型痴呆患者 BPSD 特点

不同类型痴呆患者 BPSD 有其自身特点^[6-7]。对 BPSD 的研究有助于对不同类型痴呆的鉴别。已有许多研究探讨了 AD 与 VD 患者 BPSD 的差异性。Fernández - Martínez 等^[8]研究发现,AD 患者睡眠障碍、食欲改变及异常运动行为显著多于 VD 患者。冯丽君等^[9]研究发现,AD 患者的淡漠、激越/攻击行为、易激惹、异常运动行为明显多于 VD 患者,而 VD 患者的抑郁明显多于 AD 患者。Perri 等^[7]探讨了不同类型痴呆患者 BPSD 的差异性,结果发现欣快及脱抑制有助于额颞叶痴呆的诊断,幻觉与所有痴呆患者视觉空间受损有关,且可预测路易体痴呆。淡漠见于各种痴呆,与执行功能有关,可预测移位能力减退及额颞叶痴呆。Bathgate 等^[10]研究显示,情感及自知力缺失、自我中心、脱抑制、自我忽视、暴食、嗜好甜食、徘徊行为、行为及言语刻板、痛觉减退、模仿言语及缄默有助于额颞叶痴呆与 AD、VD 的区别,而易激惹、性欲减退及嗜睡无鉴别意义。回归分析显示,情绪、进食及刻板行为可正确区分 95% 的患者。有少量研究探讨了血管因素对 BPSD 发生的影响。Bidzan 等^[11]报道血管因素是 AD 患者 BPSD 的重要危险因素,具有血管因素者抑郁/烦躁不安及焦虑的发生率显著增高。Staekenborg 等^[12]比较了小血管疾病 VD 患者与大血管疾病 VD 患者 BPSD 的差异性,结果显示,小血管疾病 VD 患者淡漠、异常运动行为及幻觉较大血管疾病 VD 患者多见,而大血管疾病 VD 患者激越/攻击行为及欣快更多见。对少见的痴呆类型应积累样本量或进行多中心研究来进一步探讨其 BPSD 的特点,同时进一步探讨血管因素对 BPSD 发生的影响。

3 痴呆患者 BPSD 的评定方法

近年来,一些痴呆患者 BPSD 评定量表的编制,为痴呆患者 BPSD 的动态观察和疗效评价提供了比较客观的工具。现介绍信效度较好的几个量表^[13]。

3.1 阿尔茨海默病评定量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS)的非认知部分

ADAS 的非认知部分由抑郁心境、爱流泪、妄想、幻觉、踱步、运动性活动增强、对测试不合作等 7 个条目组成。其中 2 项评定心境,3 项评定激越,2 项评定精神病性症状。所有条目的评定均由医师对患者及其主要照料者进行访谈,根据患者过去 1~2 周的表现评定。各项评分均为 0~5 分,0 分表示无损害或未出现症状,5 分表示症状严重且持久。

作者单位:276005 山东省临沂市精神卫生中心

3.2 阿尔茨海默病病理行为评定量表(The Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale, BEHAVE - AD)

BEHAVE - AD 包含症状评定和总体评定两部分。症状评定部分包括 25 个项目,分为偏执和妄想观念、幻觉、攻击、活动异常、昼夜节律紊乱、情感障碍、焦虑和恐惧 7 类。每项症状评分 0~3 分,0 分提示无症状,3 分提示有症状,通常有情感和躯体反应。总体评定部分评定精神行为症状的严重程度,按 0~3 分评定,0 分表示对照料者无干扰或对患者无危险,3 分表示对照料者有严重干扰或对患者有严重危险。

3.3 Cohen - Mansfield 激越问卷(Cohen - Mansfield Agitation Inventory, CMAI)

CMAI 主要评价患者的激越行为,由 29 个与激越有关的行为症状组成,评定过去 2 周症状发生的频率,按 1~7 分评定,1 分为无,2 分为每周少于 1 次,3 分为每周 1~2 次,4 分为每周数次,5 分为每日 1~2 次,6 分为每日数次,7 分为每小时数次。

3.4 神经精神症状问卷(Neuropsychiatric Inventory, NPI)

NPI 由 Cummings 等于 1994 年编制,是由照料者回答的量表,评价 12 个常见的痴呆行为症状,包括妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、淡漠、激惹、欣快、脱抑制行为、异常动作、夜间行为紊乱、饮食异常。评定过去 4 周内每种症状发生的频率、严重程度和照料者的苦恼程度。

4 痴呆患者 BPSD 循证治疗指南

Jeyapaul 等^[14]基于循证医学及英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)临床治疗指南,对不同类型痴呆的 BPSD 的处理提出了治疗指南。

4.1 轻中度 BPSD 的处理

轻中度 BPSD 是指没有明显的攻击/暴力危险性或未对自身及他人带来严重困扰。这类患者常常存在潜在的可逆性原因,可通过环境干预、行为干预、支持性心理治疗、治疗伴发的躯体疾病等,不需要针对 BPSD 的药物治疗,可在 4 周内缓解。但应注意排除谵妄,谵妄患者意识清醒程度降低、注意力集中困难,起病急,病情波动明显。应用意识模糊评估法(CAMS)有助于明确诊断^[14]。重度 BPSD 是指有明显的攻击/暴力危险性或对自身及他人带来严重困扰。当非药物干预措施疗效不佳,或对自身及他人的危险性足够高,需在继续使用非药物干预的同时合并药物治疗的情况下可考虑药物治疗。所有的药物治疗应取得患者或其近亲属的知情同意。

4.2 不同类型痴呆重度 BPSD 的药物治疗

4.2.1 阿尔茨海默病患者 BPSD 的药物治疗

4.2.1.1 抑郁症状的治疗

应用 Cornell 抑郁评定量表评定抑郁症状,并在药物治疗后第 2~6 周复

评,以判断药物疗效。

一线药物: 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs), 西酞普兰或舍曲林(应达到治疗剂量)。

二线药物: 如果 SSRIs 无效,改用米氮平或曲唑酮治疗。

注意事项: SSRIs 与抗利尿激素不适当分泌综合征及低钠血症危险性增加有关,尤其是联合用药时。如果治疗后症状恶化,建议测查血电解质,如存在低钠血症,应注意与噻嗪类利尿药、卡马西平的相互作用,采用替代药物。此外,SSRIs 可增加胃肠道出血的危险性,尤其是与非甾体类抗炎药或阿司匹林合用时,可加用质子泵抑制剂或换用米氮平治疗。

4.2.1.2 精神病性症状及攻击行为的治疗 应用 NPI 评定精神病性症状及攻击行为,并在药物治疗后复评,以判断药物疗效。

一线药物: 利培酮 0.5mg bid,最大剂量 1mg, bid,如 1mg bid 无效,考虑换药。

二线药物: 奥氮平(2.5~5mg bid)或阿立哌唑(5~10mg)或美金刚胺(memantine)(最大剂量奥氮平 10mg,阿立哌唑 10mg)。

注意事项: 如果患者已应用胆碱酯酶抑制剂,建议停用,因其可引起持久性激越或精神病。利培酮是唯一批准用于阿尔茨海默病治疗 6 周的药物,其余药物未获批准。具有 QTc 间期延长或癫痫发作的患者可考虑应用劳拉西泮或卡马西平代替抗精神病药物治疗。

4.2.1.3 焦虑或激越的治疗 应用 CMAI 评定焦虑或激越。

一线药物: 西酞普兰 20mg 或美金刚胺 5~20mg。

二线药物: 美金刚胺 5~20mg 和/或卡马西平 100~100mg bid。

注意事项: 卡马西平与皮疹及共济失调有关,若出现,应停药。

4.2.2 路易体痴呆 BPSD 的治疗

4.2.2.1 抑郁症状的治疗 应用 Cornell 抑郁问卷评定抑郁症状,并在治疗后第 2~6 周复评,以判断药物疗效。

一线药物: 西酞普兰 10~20mg。

二线药物: 舍曲林 50~200mg。

注意事项: SSRIs 可加重帕金森样症状。

4.2.2.2 精神病性症状及攻击行为的治疗 治疗前应用 CMAI 或 NPI 进行评定,在药物治疗后第 2~4 周复评,以判断药物疗效。

一线治疗: 确定患者是否进行多巴胺替代治疗(神经科医生参与),①考虑缓慢停用多巴胺激动剂;②考虑缓慢停用多巴胺替代药物,如 L-多巴。

二线治疗: 美金刚胺 5~20mg 或奥氮平 2.5mg 或氯氮平 12.5~12.5mg bid。

注意事项: 停用多巴胺增强药物及加用抗精神病药物可加重帕金森样症状,应严密观察,建议住院治疗。

不同精神药物治疗的证据水平见表 1。

表 1 不同精神药物治疗的证据水平

主要症状	阿尔茨海默病/混合性痴呆的治疗药物及证据水平			
	一线药物	证据水平	二线药物	证据水平
抑郁	舍曲林,西酞普兰	2-3£	米氮平	3
淡漠	舍曲林,西酞普兰	2-3£	多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀	2
精神病性症状	利培酮	1	奥氮平、阿立哌唑	2
躯体攻击	利培酮	1	卡马西平、阿立哌唑、奥氮平	2
中度激越	西酞普兰	3	曲唑酮、米氮平	4
严重攻击	利培酮	1	阿立哌唑、美金刚胺	2-4
失眠	佐匹克隆	3=£	曲唑酮	3
主要症状	路易体痴呆或帕金森病痴呆的治疗药物及证据水平			
	一线药物	证据水平	二线药物	证据水平
抑郁	西酞普兰或舍曲林	4+£	舍曲林	4
淡漠	舍曲林,西酞普兰	4+£	卡巴拉汀	2
精神病性症状	氯氮平	3	奥氮平或美金刚胺	2-3
攻击行为	奥氮平或氯氮平	2	美金刚胺	3
中度激越	西酞普兰	3+£	美金刚胺	3
REM 睡眠障碍	氯硝西泮	1		

注: 证据水平: 1. Meta 分析/NICE 临床治疗指南; 2. 随机对照试验; 3. 其他研究; 4. 专家建议; £ = 相对价格便宜治疗。

4.2.3 血管性痴呆/额颞叶痴呆 有关血管性痴呆/额颞叶痴呆药物治疗的证据较少,胆碱酯酶抑制剂超出适应症范围,且可能恶化血管性痴呆/额颞叶痴呆的攻击行为或精神病性症状。有限的证据提示,美金刚胺部分有效,但同样超出适应症范围。但是血管性痴呆的诊断不稳定,常常在血管问题基础上出现阿尔茨海默病痴呆的征象。对这些痴呆患者应用抗精神病药物治疗发生心脑血管意外的危险性较高。

4.2.4 其他行为类型 没有证据表明药物对发声症状(大喊大叫、尖叫等)有效,除非它们是抑郁综合征的一部分。没有较好的治疗脱抑制症状的循证证据,常使用降低睾酮药物如西咪替丁、非那雄胺等。所有的治疗必须有时间限制,在开始治疗时就应想到停药时间。

在处理焦虑、激越及攻击行为时,劳拉西泮必须短期使用,有限的证据显示,应用超过 4 周与快速耐受及跌倒危险性增加有关。极少的证据将其用于痴呆,但常用于焦虑、激越及攻击行为。超过 4 周可发生耐受性。常用剂量 0.5mg,每日 1 次,最多每日 4 次。其可导致认知功能恶化及跌倒,偶尔有脱抑制现象。对于老年人来说,地西泮有不可预知的半衰期延长,因而不推荐应用。

4.3 药物不良反应

4.3.1 抗精神病药物 最重要的不良反应是引起心脑血管意外的危险性增加,长期应用增加死亡率。在存在其他心脑血管危险因素的患者中,如有卒中的证据或血管性痴呆的因素,危险性更高。研究显示喹硫平改善 BPSD 及认知功能恶化的效果最小,不建议用于治疗痴呆的精神症状或攻击行为^[15]。

4.3.2 心境稳定剂 有证据表明,卡马西平可用于激越的治疗。但应注意其皮疹及共济失调的发生率高。起始剂量要小,如 50mg bid,逐渐滴定至最大剂量 200mg bid。应用其他心境稳定剂如丙戊酸钠的证据不足。

4.3.3 胆碱酯酶抑制剂 如患者已使用胆碱酯酶抑制剂,应考虑减量,因其可促发 BPSD。

4.3.4 催眠药 一般来讲,这些药物不宜广泛用于 BPSD 或失眠的治疗。应把睡眠卫生技巧如增加活动、减少咖啡因的摄入作为主要治疗手段。长期应用催眠药可导致跌倒、认知恶化及耐受性的发生率增加。

Z-字催眠药(佐匹克隆、唑吡坦)耐受性较高,

治疗 2 周后,耐受性人数超过 20%,推荐 2 周内的短期治疗,然后停用,然后再开始 2 周治疗,如此反复。

参 考 文 献

- [1] 江开达. 精神病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 67.
- [2] 肖世富, 张明园. 老年期痴呆的精神行为症状及药物治疗[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(9): 688-692.
- [3] Jost BC, Crossberg GT. The evaluation of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study[J]. J Am Geriatr Soc, 1996, 44(9): 1078-1081.
- [4] 薛海波, 张明园. 阿尔茨海默病行为和神经症状的治疗[J]. 世界临床药物, 2010, 31(7): 404-409.
- [5] 肖世富. 抗精神病药治疗老年期痴呆精神行为症状的争议[J]. 上海精神医学, 2011, 23(6): 376-377.
- [6] 邢秋泓, 解恒革. 痴呆的精神行为症状及其药物治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2012, 10(2): 31-35.
- [7] Perri R, Monaco M, Fadda L, et al. Neuropsychological correlates of behavioral symptoms in Alzheimer's disease, frontal variant of frontotemporal, subcortical vascular, and lewy body dementias: a comparative study[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 39(3): 669-677.
- [8] Fernández-Martínez M, Castro J, Molano A, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. Curr Alzheimer Res, 2008, 5(1): 61-69.
- [9] 冯丽君, 张楠, 程焱, 等. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者的认知功能和神经行为症状[J]. 中国心理卫生杂志, 2011, 25(5): 334-338.
- [10] Bathgate D, Snowden JS, Varma A, et al. Behavior in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. Acta Neurol Scand, 2001, 103(6): 367-378.
- [11] Bidzan M, Bidzan L, Pachalska M. Neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease with a vascular component[J]. Ann Agric Environ Med, 2014, 21(2): 412-415.
- [12] Staekenborg SS, Su T, van Straaten EC, et al. Behavioral and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small- and large-vessel disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(5): 547-551.
- [13] De Deyn PP, Wirshing WC. Scales to assess efficacy and safety of pharmacologic agents in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. J Clin Psychiatry, 2001, 62(Suppl 21): 19-22.
- [14] Jeyapaul P, Manchip S. Management guidelines for behavioural and psychotic symptoms in person with dementia - A review article[J]. Open J Psychiatry, 2014, 4(1): 5-8.
- [15] Ballard C, Creese B, Corbett A. Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality[J]. Expert Opin Drug Saf, 2011, 10(1): 35-43.

(收稿日期: 2015-02-27)