

活信心,产生悲观情绪,并且昂贵的医疗费用、以及腹膜炎、营养不良等并发症、低就业率、伴随疾病如糖尿病、心血管疾病等,这些因素促使腹膜透析病人中焦虑症和抑郁症成为常见的心理障碍。本研究中腹膜透析病人抑郁症占 50.0%。

郑智华等^[3],姚强等^[5]研究显示抑郁加重原发病的某些症状、顺应性差、自杀率上升,此外抑郁症与影响腹膜透析患者生存率的其他因素如:腹腔感染、透析不充分都有密切联系。Knight 等^[6]研究显示进行的 ESRD 病人的心理状态对其预后有重大影响。心理健康和身体健康均与 ESRD 患者逐渐升高的死亡率独立相关。由此可见,早期发现、诊断和治疗情绪障碍对提高腹膜透析病人的生存质量具有重要意义^[7]。针对患者的年龄、性别、文化程度不同,有针对性地进行健康知识宣教,向患者讲解腹膜透析的基础知识、肾脏疾病相关内容、饮食指导、腹膜透析护理规范等,制定个性化治疗方案,通过具体分析提高患者对疾病的认识,消除顾虑、悲观,培养自信心,克服自卑感。本研究中应用认知行为疗法,明“理”、疏“情”、致“行”。心理干预治疗结果显示干预组和对照组在干预前抑郁和焦虑的发生率无明显差异,而干预后抑郁、焦虑的发生率较对照组差异有显著性,表明对腹膜透析患者进行心理干预、解

惑答疑、认知重建、情感支持,能大大改善患者的抑郁和焦虑情绪,有利于病情缓解。

参 考 文 献

- 1 翁宁,张红梅,楼季华.腹膜透析患者心理障碍调查及其相关因素分析.中国中西医结合肾病杂志,2007,8:282-285.
- 2 Juergensen PH, Zemchenkov A, Watnick S, et al. Comparison of quality-of-life assessment in Russia and the United States in chronic peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*, 2002, 18:55-57.
- 3 郑智华,马祖,余学清,等.持续非卧床腹膜透析患者生存质量影响因素的研究.中华肾脏病杂志,2005,21:290-294.
- 4 张作记,行为医学量表手册.中国行为医学科学,2001,特刊:67-74.
- 5 姚强,钱家麒,袁训初.抑郁障碍对腹膜透析患者的影响.中华肾脏病杂志,2001,17:123-125.
- 6 Knight EL, Ofsthun N, Teng M, et al. The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney Int*, 2003, 63:1843-1851.
- 7 Finkelstein FO, Finkelstein SH. Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15: 1911-1913.

(收稿日期:2007-07-12)

(本文编辑:冯学泉)

纳洛酮治疗老年性谵妄的临床研究

段新 卢闾 麦以成 马光瑜

谵妄是一种急性意识错乱状态,表现为注意力和认知功能急剧下降,是发生于 65 岁或 65 岁以上老年人中的一种危及生命的常见临床综合征。对症治疗目前首选氟哌啶醇^[1],但其副作用大,可引起过度镇静、严重锥体外系反应、心血管等副作用,老年人尤其容易发生。纳洛酮已广泛用于多种急、危、重症(脑梗死、颅脑损伤、昏迷、中毒休克、呼吸衰竭等等)的治疗,国内外用于治疗精神分裂症,情感障碍也进行了大量的研究工作。1977 年 Gunne^[2]首先报告纳洛酮能使精神分裂症的幻听迅速消失,尽管其对于治疗精神分裂症效果仍在争论中,但有一点已成共识,即内源性阿片肽系统和精神疾病的一些病理机制有关^[3]。纳洛酮对血管性痴呆大鼠、脑震荡大鼠和东莨菪碱大鼠的学习记忆损害有明显改善作用^[4-6],提示其能改善认知功能。基于以上认识,推测纳洛酮对于谵妄具有治疗作用,因为谵妄正是多种原发病基础上的脑功能障碍。为此,本研究对纳洛酮治疗老年性谵妄的疗效和安全性进行了初步探讨。

对象与方法

一、对象

病例来源于 2004 年 3 月至 2006 年 12 月顺德伍仲 纪念医院老年科住院患者,入组标准:①年龄 ≥ 60 岁;②男女均可;③符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)中谵妄诊断标准;④临床大体印象量表(CGI)^[7]中病情严重程度(CGI-SI)总分 ≥ 4 分。排除标准:年龄不足 60 岁或治疗前 4 周服用过抗精神病药物史。入组患者共 30 例,男性 18 例,女性

12 例,年龄 60 ~ 94(80.3 ± 7.9)岁;文化程度:文盲 9 人,小学 13 人,中学 8 人。其中脑血管疾病(新发及陈旧多发腔隙性脑梗死、脑梗死、出血后脑软化灶、动脉硬化、皮层下动脉硬化性脑病等)23 例,痴呆(血管性痴呆、阿尔茨海默病或混合型)20 例,心血管疾病(高血压、冠心病、糖尿病等)24 例,慢性支气管炎肺部感染 5 例,中重度贫血 4 例,直肠癌脑转移 1 例,左股骨术后 1 例,原因未明谵妄 3 例。除去原因未明谵妄者外,均合并有 2 种或 2 种以上躯体疾病。

二、方法

1. 给药方法:患者在原发病治疗基础上,予纳洛酮(商品名:苏诺,北京四环医药科技股份有限公司,规格 1 ml:0.4 mg,批号:0302101)静脉滴注,分为早晚各 1 次,或者每晚 1 次使用。治疗期间视情况允许临时合用苯二氮卓类药物以改善睡眠,例如劳拉西泮,艾司唑仑等,但不能使用氟哌啶醇,奥氮平,喹硫平等抗精神病药物。

2. 临床评定:本研究为前瞻性开放型研究,自身前后对照。治疗前后进行谵妄量表(DSS)^[8]和 CGI 评定,以患者意识恢复正常为结束实验。激越-镇静评定量表(ACES)^[9]在每次使用纳洛酮前后进行评定(临时合用苯二氮卓类不纳入统计值)。

DSS 内容包括 13 项:即行为变化出现的速度;病情 24 h 的波动情况;睡眠-觉醒障碍;幻觉;不适宜的行为;意识水平;精神运动性兴奋水平;思维松散、破裂;注意力;语言的清晰度;对环境的错觉;定向力;构建能力;钟表绘画。每一项评定值 0 ~ 3 分,0 分表示谵妄的程度最重,3 分代表正常。总分值 0 ~ 39 分。由于老年人视力、活动能力受限,删除构建能力,钟表绘画 2 项,实际分值 0 ~ 33。

CGI 病情严重程度(SI)采用 0 ~ 7 分的 8 级记分法,分为 0 分:无病;1 分:基本无病;2 分:极轻;3 分:轻度;4 分:中度;5

基金项目:佛山市科技攻关计划项目(0408075)

作者单位:528333 佛山,广东省佛山市顺德区伍仲 纪念医院老年科(段新、麦以成),心理科(卢闾);广东省食品药品监督管理局(马光瑜)

分:偏重;6分:重度;7分:极重。CGI 疗效总评(GI)分为4级:1级-无效:指症状毫无减轻;2级-进步:指症状有肯定进步或部分症状消失;3级-显著进步:指症状大部分缓解或基本消失;4级-完全缓解:指症状完全缓解或消失。以此计算有效率(有效率=完全缓解率+显著进步率)。

ACES 分9级:1级-显著的激越状态;2级-中度激越状态;3级-轻度激越状态;4级-正常状态;5级-轻度镇静状态;6级-中度镇静状态;7级-显著的镇静状态;8级-深睡状态(deep sleep);9级-不能唤醒状态。

3. 实验室检查 治疗前后进行实验室检查,项目包括:生化系列,心肌酶谱,肝、肾脏功能,心电图等检查。

4. 统计学分析: DSS、CGI-SI 以治疗前、治疗结束评定值, ACES 以每天用药前及用药后评定值均数纳入统计,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对资料 *t* 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

一、老年性谵忘患者的纳洛酮使用剂量及时间

剂量范围 1.2 ~ 4.0 (2.2 ± 0.9) mg · d⁻¹, 高峰显效时间 (2.6 ± 1.5) d; 使用时间最短 0.2d, 最长 10d, 平均 (4.5 ± 3.5) d。

二、老年性谵忘患者纳洛酮治疗前后 DSS、CGI-SI、ACES 评分结果比较

纳洛酮治疗前后 DSS、CGI-SI、ACES 差异具有极显著性 ($P < 0.01$)。DSS 评分由平均 7.1 分升到平均 27.3 分(实际总分为 33 分), 谵妄基本消失。CGI-SI 由 5.5 分(重度到偏重)到 2.6 分(轻度到极轻)。ACES 评级由平均 2.7 级(轻中度激越状态)变为平均 6.1 级(中度镇静状态)。CGI-GI 结果: 完全缓解 12 例(40%), 显著进步 10 例(33.3%), 进步 5 例(16.7%), 无效 3 例(10%), 总有效率: 73.3%。见表 1。

表 1 老年性谵忘患者纳洛酮治疗前后 DSS、CGI-SI、ACES 评分结果比较(分, $\bar{x} \pm s$)

	DSS	CGI-SI	ACES
治疗前	7.1 ± 4.5	5.5 ± 0.8	2.7 ± 0.9
治疗后	27.3 ± 7.4 ^Δ	2.6 ± 1.6 ^Δ	6.1 ± 1.9 ^Δ

注: 治疗前后比较, ^Δ $P < 0.01$

三、纳洛酮治疗老年性谵忘患者的安全性评价

所有病例没有因纳洛酮出现不良反应。实验室检查: 治疗前有 12 例出现心肌酶及肝酶不同程度异常增高[CK(1137.1 ± 1270.7) μ/L, CK-MB(59.5 ± 9.8) μ/L, LDH(408.5 ± 107.2) μ/L, AST(87.0 ± 21.9) μ/L], 经治疗后均很快恢复正常范围。肾脏功能, 心电图等前后无改变。

讨 论

由于谵妄的诊断主要为临床诊断, 有经验的临床医师 CGI 的评判是有价值的, 结果说明纳洛酮治疗有效。临床观察主要为意识清晰度改善, 表现为自我及环境定向力好转, 促进恢复“自我”界定, 能进行一定程度的与他人接触和交流。另外, 对幻视有较好消除作用, 对于幻听的消除部分有效, 尚难以判断对幻听的消除, 是纳洛酮的直接效果还是整体病情好转的结果。纳洛酮对于痴呆的行为和精神症状(BPSD)基本无效, 痴呆合并谵妄病人谵妄消失后, 其行为紊乱, 徘徊哭闹, 自言自语, 理解困难, 思维松散, 情感障碍, 智能障碍等行为精神症状未能得到继续改善, 仍需抗精神病药物控制。Inouye^[1]认为谵妄和痴呆可能各代表认知障碍连续区段上的一个点, 并非两种

完全不相干的情况。非典型抗精神病药物(例如喹硫平、奥氮平、利培酮)对痴呆 BPSD 有良效, 亦用于治疗谵妄, 可能和纳洛酮合用于谵妄合并痴呆的治疗更加合理, 尚需进一步的临床观察。

此外, 临床观察及 ACES 结果显示纳洛酮对谵妄有较好稳定情绪、改善睡眠效果, 多在纳洛酮输液过程中见效。如果效果差, 合并苯二氮卓类口服或静脉注射均能起到镇静促眠良好作用, 说明纳洛酮和苯二氮卓类药物有协同效应, 同时两者合用能减少苯二氮卓类药物呼吸抑制副作用, 提高用药安全性。老年谵妄病人的兴奋、激越、睡眠障碍常成为临床突出问题, 纳洛酮并苯二氮卓类合用, 能否成为解决这一问题的常规手段, 尚需进一步验证。纳洛酮用于昏迷患者的促醒作用已为临床所熟知, 但对兴奋激惹病人又有镇静促眠作用, 提示其具有双向调节功效。

从临床及实验室检查看, 纳洛酮静脉用药, 日最高剂量 4.0 mg 及最长 10 d 使用, 未见任何不良反应。12 例谵妄患者(占 40%)出现心肌酶, 肝酶不同程度异常增高, 可排除心肌梗死及肝脏本身病变, 可能与谵妄患者兴奋, 骨骼肌过度活动有关, 经纳洛酮治疗均很快好转正常。此类酶增高能否作为谵妄的诊断指标, 尚待进一步研究。

目前对谵妄的发病机理了解很少, 有大量证据支持胆碱能缺乏在谵妄发病中的作用, 多巴胺系统也参与其中, 因为多巴胺受体拮抗剂(抗精神病药物)治疗谵妄有效。本研究提示阿片系统也参与了谵妄的病理生理过程。对痴呆的有关学习记忆研究中发现, 吗啡能抑制胆碱能系统活性, 而纳洛酮能解除这种抑制, 促进突触间乙酰胆碱的释放^[8,9], 这种机制可能在谵妄的治疗中也发挥了作用。阿片系统对中枢胆碱能神经递质、儿茶酚胺类神经递质、NMDA、GABA 等等均有调节作用, 在这些复杂的相互作用中, 阿片系统对谵妄的发病及治疗地位如何, 进一步的基础研究是必要的。

参 考 文 献

- Inouye SK. Delirium in older persons. N Engl J Med, 2006, 354: 1157-1165.
- Gunne LM, Lindstrom L, Terenius L. Naloxone-induced reversal of schizophrenic hallucination. J Neural Transm, 1977, 40: 13-19.
- Leboyer M. Endorphins. Physiological and pharmacological aspects, and research in psychiatry. Encephale, 1986, 12: 45-62.
- 孙石磊, 徐小虎, 马光瑜. 纳洛酮对血管性痴呆大鼠学习与记忆能力影响的研究. 中国行为医学科学, 2002, 11: 10-11.
- 段新, 郭昌茂, 马光瑜. 纳洛酮对脑震荡大鼠学习记忆和海马 CA3 区锥体细胞内钙离子的影响. 中国新药与临床杂志, 2006, 25: 404-407.
- 段新, 马光瑜. 纳洛酮对东莨菪碱所致大鼠空间工作记忆障碍的影响. 中国行为医学科学, 2004, 13: 259-260.
- Guy W. Ecdeu assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976: 218-222. 8 Richard L, Strub F, Willam Black, et al. The mental status examination in neurology. Third edition. Daris Company, 1993: 13-16.
- Meehan KM, Wang H, David SR, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. Neuropsychopharmacology, 2002, 26: 494-504.
- 段新, 马光瑜. 阿片系统对胆碱能系统的影响及其与学习记忆的关系. 中国行为医学科学, 2003, 12: 109-113.
- 段新, 马光瑜, 张艳美. 纳洛酮改善东莨菪碱所致大鼠空间工作记忆障碍的神经机制研究. 神经疾病与精神卫生, 2004, 4: 413-416.

(收稿日期: 2007-08-01)

(本文编辑: 戚厚兴)