

# 曲唑酮治疗老年痴呆伴睡眠障碍患者的有效性及安全性

张思宁,程瑶,李小芬,温亮亮

(焦作市精神病院心理科,河南 焦作,454000)

**摘要:**目的 分析曲唑酮治疗老年痴呆伴睡眠障碍患者的有效性及安全性。方法 选取 2019 年 2 月至 2020 年 2 月在我院医治的 92 例老年痴呆伴睡眠障碍患者为本次的研究对象,通过随机数字表法将其分为对照组(46 例)和试验组(46 例)。对照组采用阿普唑仑治疗,试验组采用曲唑酮治疗。比较两组患者治疗前、后的脑源性神经营养因子(BDNF)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)水平;使用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评估两组患者治疗前、后的睡眠质量;比较两组患者睡眠质量改善效果及不良反应发生情况。结果 治疗后,两组患者的 BDNF、5-HT、DA 水平均较治疗前升高,且试验组高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者 PSQI 各维度评分及总分均较治疗前下降,且试验组低于对照组( $P<0.05$ )。试验组睡眠改善总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ )。试验组不良反应总发生率明显低于对照组( $P<0.05$ )。结论 曲唑酮可改善老年痴呆伴睡眠障碍患者的睡眠质量,调节其 BDNF、5-HT、DA 水平,且安全性较高,值得推广。

**关键词:**老年痴呆;睡眠障碍;曲唑酮;睡眠质量

中图分类号: R749.16

文献标志码: A

文章编号: 2096-1413(2021)18-0075-03

## Efficacy and safety of trazodone in the treatment of patients with senile dementia and sleep disorders

ZHANG Sining, CHENG Yao, LI Xiaofen, WEN Liangliang

(Psychology Department, Jiaozuo City Mental Hospital, Jiaozuo 454000, China)

**ABSTRACT:** *Objective* To analyze the efficacy and safety of trazodone in the treatment of patients with senile dementia and sleep disorders. *Methods* A total of 92 senile dementia patients with sleep disorders treated in our hospital from February 2019 to February 2020 were selected as the research objects. The patients were divided into control group (46 cases) and experimental group (46 cases) by random number table method. The control group was treated with alprazolam, and the experimental group was treated with trazodone. The levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), 5-hydroxytryptamine (5-HT) and dopamine (DA) before and after treatment were compared between the two groups; Pittsburgh sleep quality index (PSQI) was used to evaluate the sleep quality of the two groups before and after treatment; the improvement effect of sleep quality and adverse reactions were compared between the two groups. *Results* After treatment, the levels of BDNF, 5-HT and DA in the two groups were higher than those before treatment, and those in the experimental group were higher than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the PSQI scores and total score of the two groups were lower than those before treatment, and those of the experimental group were lower than the control group ( $P<0.05$ ). The total effective rate of sleep improvement in the experimental group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). The total incidence of adverse reactions in the experimental group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). *Conclusion* Trazodone applied in patients with senile dementia and sleep disorders can improve sleep quality and regulate BDNF, 5-HT and DA levels, and it is safe and worthy of promotion.

**KEYWORDS:** senile dementia; sleep disorders; trazodone; sleep quality

老年痴呆患者临床表现较多,睡眠障碍是其常见的一种并发症,其发生率在 40%左右,给患者的正常生活带来极大干扰,也是造成老年痴呆患者住院的因素之一<sup>[1-2]</sup>。睡眠障碍的存在会对老年痴呆患者的精神状态造成极大影响,不利于病情改善,因此在老年痴呆患者的治疗中,改善睡眠障碍也是关键之处<sup>[3]</sup>。阿普唑仑是临床常用的治疗失眠、抑郁症的药物,但长期应用存在头昏、过度镇静等不良反应。曲唑酮属于抗抑郁药物,具有良好的催眠作用,近年来在老年痴呆伴睡眠障碍患者的治疗中发挥了重要作用。但目前临床关于阿普唑仑和曲唑酮在老年痴呆伴睡眠障

碍患者中疗效对比的研究较少。基于此,本文选取 2019 年 2 月至 2020 年 2 月在我院医治的 92 例老年痴呆伴睡眠障碍患者为本次的研究对象,比较阿普唑仑和曲唑酮治疗的有效性和安全性,旨在为该疾病的临床治疗提供参考依据,详细内容报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月至 2020 年 2 月在我院医治的 92 例老年痴呆伴睡眠障碍患者为本次的研究对象,通过随机数

字表法将其分为对照组(46 例)和试验组(46 例)。对照组中男性 18 例,女性 28 例;年龄 62~74 岁,平均(68.41±3.54)岁;疾病持续时间 1~7 年,平均(4.56±1.58)年;痴呆程度标准参考《临床痴呆评估量表的应用》<sup>[4]</sup>:14 例为轻度痴呆,26 例为中度痴呆,6 例为重度痴呆。试验组中男性 20 例,女性 26 例;年龄 61~76 岁,平均(68.74±3.39)岁;疾病持续时 2~6 年,平均(4.29±1.65)年;痴呆程度:15 例为轻度痴呆,25 例为中度痴呆,6 例为重度痴呆。两组的一般资料无显著差异( $P>0.05$ ),具有可比性。本次研究符合我院医学伦理会的标准,所有患者及家属了解治疗方案的差异,同意加入研究并签字。

纳入标准:①患者符合《临床痴呆评定量表简体中文版》<sup>[5]</sup>中痴呆的相关诊断标准及《中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版与国际疾病分类第 10 版的比较》<sup>[6]</sup>中对睡眠障碍的判定标准;②年龄≥60 岁。排除标准:①合并严重心、肝、肾功能异常;②合并恶性肿瘤;③轻度认知障碍;④合并其他精神系统疾病;⑤近期接受其他痴呆和睡眠障碍治疗方案;⑥生活不能自理;⑦不配合治疗中途退出本研究。

## 1.2 方法

对照组给予阿普唑仑片(厂家:湖南洞庭药业股份有限公司;批准文号:国药准字 H43020578;规格:0.4 mg)治疗,0.2 mg/次,每天睡前服用 1 次,连续治疗 3 d 后改为 0.4 mg/次。试验组给予盐酸曲唑酮片(厂家:沈阳福宁药业有限公司;批准文号:国药准字 H20060037;规格:25 mg)治疗,首次剂量为 25~50 mg,每天睡前服用 1 次。次日开始口服 100~150 mg/d,分早晚两次服用。后续每 3~4 天剂量可增加 50 mg/d,最高不超过 400 mg/d。两组患者均连续治疗 3 周。

## 1.3 观察指标及疗效评价标准

(1)比较两组患者治疗前、后的脑源性神经营养因子(BDNF)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)水平。治疗前、后采集两组患者空腹肘静脉血液 4 mL,通过 3 000 r/min 离心处理获得上清液,使用全自动生化检测仪测定 BDNF、5-HT、DA 水平。

(2)比较两组患者治疗前、后的睡眠质量。采用匹兹堡睡眠质量指数量表<sup>[5-6]</sup>进行评估,该量表包括入睡时间、睡眠障碍、睡眠时间、睡眠质量、日间功能、睡眠效率、催眠药物共 7 个维度,总分 21 分,分值越低则睡眠质量越好<sup>[7]</sup>。

(3)比较两组患者的睡眠改善效果。根据睡眠改善程度评价睡眠改善效果,显效为治疗后睡眠总时间增加 1 h 以上,睡眠质量评分改善幅度>50%;有效为治疗后睡眠总时间增加 1 h 以内,睡眠质量评分改善幅度在 20%~50%;无效为治疗后睡眠总时间无变化甚至缩短,睡眠质量评分改善幅度<20%<sup>[8]</sup>。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

(4)比较两组患者治疗后的不良反应发生情况。包括食欲下降、头晕、乏力、口干。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计学软件分析数据,计数资料用 n/% 表示,用 $\chi^2$ 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前、后的 BDNF、5-HT、DA 水平比较

治疗前,两组患者的 BDNF、5-HT、DA 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的 BDNF、5-HT、DA 水平均较治疗前升高,且试验组高于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前、后的 BDNF、5-HT、DA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	BDNF (ng/mL)		5-HT (μmol/L)		DA (μg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	4.45±0.58	10.63±1.95*	2.55±0.41	3.24±0.87*	112.84±14.34	192.48±21.23*
试验组	46	4.59±0.39	16.54±2.85*	2.59±0.53	3.91±0.98*	112.52±15.03	240.59±30.59*
$t$	—	1.359	11.607	0.405	3.477	0.104	8.763
$P$	—	0.178	0.000	0.687	0.001	0.917	0.000

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前、后的睡眠质量比较

治疗前,两组患者 PSQI 各维度评分及总分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者 PSQI 各维度评分及总分均较治疗前下降,且试验组低于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者的睡眠改善效果比较

试验组患者的睡眠改善总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ ,表 3)。

### 2.4 两组患者的不良反应发生情况比较

试验组患者的不良反应总发生率明显低于对照组( $P<0.05$ ,表 4)。

## 3 讨论

睡眠障碍是老年痴呆患者常见的一种不良症状,老年痴呆患者出现睡眠障碍和神经系统退行性变化引起的神经递质异常表达有关,并导致与之相关的情绪方面出现异常,继而影响患者的正常睡眠状态。老年痴呆患者的治疗效果受到睡眠质量的影响,因此有必要采取有效的药物来改善老年痴呆患者的睡眠质量,对改善预后效果意义重大。目前临床对于老年痴呆伴睡眠障碍患者的治疗主要以镇静催眠药物为主,包括阿普唑仑、艾司唑仑、氯硝西泮等,此类药物具有抗焦虑、抑郁、促进患者睡眠质量改善的

效果,但是容易过度镇静,对患者认知功能造成一定影响,产生药物依赖性等,因此临床应用受到限制<sup>[9]</sup>。而抗抑郁药也是治疗老年痴呆伴睡眠障碍的一种药物,三环抗抑郁药

在非老年痴呆睡眠障碍患者中得到较多应用,特别是在睡眠障碍和抑郁症密切相关时,但是此类药物所具有的抗胆碱作用易造成患者认识伤害,增加精神错乱的几率<sup>[10]</sup>。

表 2 两组患者治疗前、后的睡眠质量比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	例数	时间	入睡时间	睡眠障碍	睡眠时间	睡眠质量	日间功能	睡眠效率	催眠药物	总分
对照组	46	治疗前	2.17±0.36	1.98±0.29	2.11±0.25	1.52±0.25	2.74±0.23	2.57±0.27	2.49±0.29	14.52±2.41
		治疗后	1.61±0.24 <sup>*</sup>	1.42±0.26 <sup>*</sup>	1.67±0.21 <sup>*</sup>	0.52±0.18 <sup>*</sup>	2.21±0.18 <sup>*</sup>	1.93±0.17 <sup>*</sup>	1.90±0.15 <sup>*</sup>	8.21±1.41 <sup>*</sup>
试验组	46	治疗前	2.15±0.31	1.99±0.23	2.13±0.31	1.55±0.21	2.79±0.26	2.52±0.36	2.51±0.34	14.39±2.56
		治疗后	1.15±0.11 <sup>##</sup>	1.04±0.17 <sup>##</sup>	1.34±0.16 <sup>##</sup>	0.21±0.13 <sup>##</sup>	1.93±0.18 <sup>##</sup>	1.71±0.12 <sup>##</sup>	1.65±0.09 <sup>##</sup>	6.64±1.18 <sup>##</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>##</sup> $P<0.05$ 。

表 3 两组患者的睡眠改善效果比较(n/%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	46	20/43.48	15/32.61	11/23.91	76.09
试验组	46	34/73.91	9/19.57	3/6.52	93.48
$\chi^2$	—	—	—	—	5.392
$P$	—	—	—	—	0.020

表 4 两组患者的不良反应发生情况比较(n/%)

组别	例数	食欲下降	头晕	乏力	口干	总发生率
对照组	46	4/8.70	2/4.35	3/6.52	2/4.35	23.91
试验组	46	1/2.17	1/2.17	1/2.17	0/0.00	6.52
$\chi^2$	—	—	—	—	—	5.392
$P$	—	—	—	—	—	0.020

曲唑酮是临床用于改善睡眠质量的常用药物,在多种精神疾病睡眠障碍的治疗中起到了良好效果<sup>[11]</sup>。其能够阻断 5-HT 2A 受体,并且减少 5-HT 的再吸收,同时还可以阻断 H 受体和  $\alpha$ -肾上腺素能受体。曲唑酮经常使用的剂量为 150~200 mg/d,若患者比较特殊可调整为 50~600 mg/d,因为曲唑酮具有低胆碱能受体抑制作用,安全性较高,所以在心血管疾病抑郁症患者中应用较多。BDNF、5-HT、DA 是人体中重要的神经递质,BDNF 属于一种神经营养因子,在中枢神经系统表达,可起到保护神经元、促进突出形成的作用;5-HT 水平下降会导致抑郁症、偏头痛等情况;DA 属于儿茶酚胺类神经递质,具有保证锥体外系神经功能的作用,能够调节机体体温、睡眠等。本研究结果显示,治疗后,两组患者的 BDNF、5-HT、DA 水平均较治疗前升高,且试验组高于对照组( $P<0.05$ );治疗后,两组患者 PSQI 各维度评分及总分均较治疗前下降,且试验组低于对照组( $P<0.05$ );试验组睡眠改善总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ )。肖立群等<sup>[12]</sup>学者的研究探讨曲唑酮替代疗法在老年苯二氮卓类药物(BZD)依赖患者中的应用,14 d 内停用 BZD,之后睡前顿服曲唑酮,连服 6 个月,得出结论是,曲唑酮可作为老年失眠患者的理想药物。提示曲唑酮有利于调节 BDNF、5-HT、DA 水平,缓解老年痴呆伴睡眠障碍患者的抑郁症状,有效改善睡眠质量。阿普唑仑属于 BZD,主要在中枢神经系统发挥作用,可提高对中枢抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸和其受体的结合,促进氯通道开放,降低神经元兴奋性,从而实现催眠的作用。虽然该药物会增加总睡眠时间,但会对

深睡眠和快眼动睡眠造成损坏,未实现真正意义上睡眠质量的改善效果。而曲唑酮属于四环类抗抑郁药,能够调节去甲肾上腺素、5-HT 等指标的表达,而此类指标属于重要的神经递质,与睡眠状态密切相关,从而有助于减少抑郁症状,改善睡眠质量。同时可通过调节神经递质水平针对性地改善老年痴呆患者由于神经退行性变化引起的神经递质异常表达,起到良好的临床效果。曲唑酮不仅具有抗抑郁功能,而且不破坏正常睡眠模式,缩短非快眼动睡眠 S2 期睡眠,不影响快眼动睡眠,相较于阿普唑仑能更好地改善睡眠质量。本研究结果还显示,试验组不良反应总发生率低于对照组( $P<0.05$ ),提示曲唑酮可减少不良反应的出现,安全性更高,这是因为曲唑酮的抗胆碱作用相对较弱,对于耐受性较差的老年患者而言耐受性更好。

综上所述,曲唑酮应用于老年痴呆伴睡眠障碍患者中,可改善其睡眠质量,调节 BDNF、5-HT、DA 水平,且安全性较高,值得推广。

参考文献:

[1] 申淑侠.乌灵胶囊联合曲唑酮治疗脑梗塞伴发睡眠障碍的临床效果[J].临床医学研究与实践,2019,4(26):41-42.  
[2] 冯玉宏,黄文琴.盐酸多奈哌齐联合奥拉西坦治疗老年痴呆精神行为症状的临床疗效[J].临床医学研究与实践,2018,3(16):39-40.  
[3] 黄宇,贺王伟,黄峥嵘.佐匹克隆与盐酸曲唑酮治疗睡眠障碍的临床疗效观察[J].安徽医药,2018,22(6):1142-1145.  
[4] 杨渊韩,贾建军,JOHN MORRIS.临床痴呆评估量表的应用[J].中华老年医学杂志,2018,37(4):365-366.  
[5] 中国老年医学学会认知障碍分会.临床痴呆评定量表简体中文版[J].中华老年医学杂志,2018,37(4):367-371.  
[6] 戴云飞,肖泽萍.中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版与国际疾病分类第 10 版的比较[J].临床精神医学杂志,2013,23(6):426-427.  
[7] 王悦,余程东,杨兴堂,等.匹兹堡睡眠质量指数在患近视青少年中的信效度评价[J].现代预防医学,2019,46(6):1062-1065,1069.  
[8] 赵郝锐.睡眠障碍的诊断标准与方法[J].井冈山医学学报,2009,16(2):13-14.  
[9] 江玉玲.曲唑酮对治疗脑卒中后抑郁患者睡眠障碍的临床效果观察[J].当代医学,2017,23(2):81-82.  
[10] 高虹,邹科,周新欢.安神解郁汤联合盐酸曲唑酮对肝郁血虚型更年期抑郁症患者睡眠质量、神经内分泌系统及子宫内膜厚度的影响[J].陕西中医,2018,39(10):1345-1347.  
[11] 唐燕,孟祥林,唐荣.曲唑酮替代治疗的疗效及对病人认知功能的影响[J].药学服务与研究,2016,16(3):190-192.  
[12] 肖立群,廉鹏,张旺信,等.曲唑酮治疗老年苯二氮卓类药物依赖患者临床观察[J].中华行为医学与脑科学杂志,2016,21(3):253-254.