·标准与规范·

2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(十):痴呆精神行为症状鉴别诊断和治疗

中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组　中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会

通信作者:贾建平,首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科;北京市老年认知障碍疾病重点实验室;首都医科大学神经变性病与记忆障碍疾病临床诊疗与研究中心;教育部神经变性病重点实验室;国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100053;Email:jjp@ccmu.edu.cn

基金项目:国家自然科学基金(81530036、31627803);北京市医管局"使命"人才计划(SML20150801);北京学者;北京市科学技术委员会资助课题(Z161100000216137)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191223-02803

痴呆伴发的精神行为症状(behavioral and psychological symptoms of dementia,BPSD)可以是痴呆患者的早期症状,也可以是疾病发展过程中的伴随症状。及时识别和诊治BPSD对于准确诊断痴呆亚型,以及提升痴呆患者疾病管理水平具有重要临床意义。

精神行为症状的评估

痴呆伴发的精神行为症状表现具有多样性,结合神经精神症状问卷(neuropsychiatric inventory,NPI)量表要素分析,可将BPSD大致分为4个症状群:(1)情感症状,包括抑郁、焦虑、易怒等;(2)精神病样症状,包括淡漠、幻觉、妄想等;(3)脱抑制症状,包括欣快、脱抑制等;(4)活动过度症状,包括易激惹、激越、行为异常、攻击性等[1](Ⅳ级证据)。99%以上的痴呆患者都可能伴发不同的精神行为症状,虽然大部分的精神行为症状在任何一种痴呆类型中都不存在特异性[2]。但由于不同的痴呆涉及不同的病理机制,所以其严重程度和具体的临床表现也各有差异。如:幻觉可以见于所有类型的痴呆。其中反复发生的详细、涉及细节的视幻觉对区别路易体痴呆(dementia with Lewy body,DLB)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)的特异度达99%。

精神行为的评估涉及情感和人格障碍的评估、脱抑制行为的评估、活动过度类行为异常的评估以及精神病样症状的评估。为了便于对BPSD患者症状的管理,临床常用一些神经心理学量表来评测患者BPSD的症状及程度,如阿尔茨海默病行为病理评定量表(the behavioral pathology in Alzheimer disease rating scale, BEHAVE-AD)、Cohen-Mansfield激越问卷(Cohen-Mansfield agitation inventory, CMAI)和NPI,这些问卷需要根据知情者提供的信息进行评测。其中CMAI涉及的问题更多的与照料者负担相关,有助于动态评估治疗有效性。

值得注意的是,有些患者的精神行为症状是因为照料不当诱发的。比如照料者强行阻止患者的不恰当行为而激怒患者,或因合并肺部、泌尿系感染、疼痛等引起躯体不适,这可能造成或加重患者的精神行为异常。因此,应当注意寻找BPSD相关原因。在检查问诊的同时要注意对照料者的正面指导。

[推荐]

对所有痴呆的患者都要进行精神行为症状的评估。(B级推荐)

要分别向患者本人及照料者问询相关的精神行为症状。(专家共识)

注意全面评估,区分伴随的躯体疾病导致的BPSD。(专家共识)

痴呆精神行为症状的诊断和鉴别

对于不同痴呆亚型的BPSD,其表现形式和频率也有所不同。AD患者中BPSD出现频率最高的表现是易激惹、情绪不稳定(72.4%),血管性痴呆(vascular dementia,VaD)患者中最常见的BPSD表

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

现是抑郁(约占73.3%),DLB患者中的BPSD以视幻觉为核心症状,其发生比例显著高于AD、VaD、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia,FTD)[3-4]。幻视也是帕金森病痴呆(Parkinson disease with dementia,PDD)最常伴发的BPSD症状(6%~40%)[5]。FTD以人格改变和行为异常为核心症状,但最突出的BPSD是淡漠、脱抑制和易激惹,显著高于AD、DLB和VaD[6](Ⅱ级证据)。

临床医师在关注痴呆BPSD同时,也应注意与老年期的其他精神障碍相鉴别,如谵妄、老年期抑郁、老年期焦虑障碍、老年期精神分裂症等,这些疾病也常常伴有认知功能损害。故当患者同时出现认知功能损害和精神行为症状时,需与这些常见精神障碍进行鉴别。谵妄常呈急性发作,病程短暂,主要的症状为不同程度的意识障碍、注意障碍、定向障碍及各种形式的错觉和幻觉,常呈昼轻夜重的特点,谵妄症状缓解后智能无明显障碍,这可以作为与痴呆鉴别的一个主要特点。老年期抑郁、老年期焦虑与痴呆相似,均可以出现情感障碍和认知功能损害,老年期抑郁、老年期焦虑的认知功能损害常出现在情绪变化之后,且与痴呆患者出现进行性认知功能加重不同,随着抑郁症状的好转,认知功能可逐渐恢复;老年期精神分裂症所表现出的幻觉妄想、淡漠、孤僻、退缩等症状,也与痴呆的BPSD存在很多重叠。但老年期精神分裂症往往无持续下降的记忆力减退以及定向力障碍,日常生活能力无明显受损。对于酒精所致精神障碍,患者一般存在长期大量饮酒史,长期饮酒对认知功能的影响主要体现在韦尼克(Wernicke)脑病和科萨科夫(korsakoff)综合征。其与痴呆的主要鉴别点是:长期大量饮酒史、戒断症状、记忆减退,但智能损害不明显。

[推荐]

临床医师应注意诊断和鉴别患者BPSD的症状。(B级推荐)

BPSD鉴别诊断上需认真参考其病史、临床表现、认知功能损害特点和相关辅助检查结果,并结合照料者意见综合判断。难以鉴别时,可首先治疗其精神症状,观察病情、认知功能变化情况及病程转归以助鉴别。(专家共识)

痴呆精神行为症状的治疗

痴呆精神行为症状的治疗分为药物治疗及非药物干预。在开始任何干预措施之前,先要排除或治疗可能存在的会导致痴呆精神行为症状的原因,治疗措施需个体化,以达到最佳效果[7]。具体治疗方案则需针对某一危害较明显的症状,而非针对全部症状。由于抗精神病药物治疗存在一定副作用,开始治疗时应首先考虑非药物干预方法[8](Ⅳ级证据)。药物治疗包括抗精神病药、抗抑郁药、心境稳定剂、抗焦虑药、胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitor,ChEI)、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,NMDA)受体拮抗剂等[9]。

美金刚、ChEI对AD患者的精神行为症状有改善作用,且副作用较小[10-11](Ⅱ级证据)。因此针对AD出现精神行为症状可以选用ChEI或美金刚。但对有严重精神行为症状的痴呆患者,更倾向于用抗精神病药物治疗。治疗应选择不良反应小的药物,小剂量开始,缓慢增加剂量,随时观察药物的不良反应,尽量维持最低有效治疗剂量(为成人剂量的30%~50%)[12](Ⅲ级证据)。尽可能避免多种精神药物联用[13](Ⅳ级证据)。治疗过程中定期进行评价,观察药物疗效及身体健康状况,适时调整药物治疗方案,避免不适当的长期用药。

一、精神病样症状治疗

对有严重精神行为症状的痴呆患者,需要选择抗精神病药物治疗。抗精神病药对痴呆患者的精神病样症状,如幻觉、妄想、冲动、攻击行为和激越症状有可靠疗效[11](Ⅱ级证据),非典型抗精神病药对愤怒、攻击行为、妄想和幻觉有效,锥体外系不良反应小,疗效肯定,而被广泛用于BPSD治疗,但其易导致体重增加[14-15](Ⅳ级证据)。小剂量的抗精神病药即可较好地控制痴呆的精神行为症状和攻击行为,而且低剂量、适当疗程的治疗不增加脑血管病的发病率和病死率[16](Ⅱ级证据)。目前常用的有利培酮、奥氮平、喹硫平等。喹硫平对易激惹有效且耐受性良好[17](Ⅱ级证据)。奥氮平、利培酮对痴呆精神行为症状的疗效相近,优于喹硫平,但喹硫平的副作用相对较轻[18-20](1个Ⅳ级证据,2个Ⅲ级证据)。

有多项研究证据支持卡马西平治疗BPSD有效,尤其对攻击行为和敌意有效,目前针对痴呆激越合并妄想症状的一线治疗仍为“单一抗精神病药”,而“抗精神病药和心境稳定剂合用”作为二线治疗。对只有激越没有妄想症状的痴呆患者单一抗精神病药物治疗仍为首选,心境稳定剂为二线选择。对抗精神病药物过敏或无效的患者可考虑使用卡马西平[21](Ⅱ级证据)。

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

二、抑郁焦虑症状治疗

有效抗抑郁治疗能改善患者的认知功能和生活质量。抗抑郁药常用于治疗痴呆患者的抑郁、焦虑症状[22](Ⅱ级证据)。各种抗抑郁药的疗效差异不大,有效率多在70%~80%,但不良反应差别很大。传统的三环类抗抑郁药、四环类抗抑郁药具有较强的抗胆碱能和心血管系统不良反应,痴呆患者应慎用。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(the selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)不良反应少,服用方便,疗效肯定,安全及耐受性好,较适合老年患者[23](Ⅰ级证据)。在痴呆患者抑郁症状的治疗中SSRI使用最广泛,建议使用剂量为成人的一半,其中帕罗西汀、西酞普兰、舍曲林使用最多[22](Ⅳ级证据)。SSRI类药物最常见的不良反应为消化道症状(如食欲减退、恶心、呕吐、腹泻)、失眠、激越、静坐不能等。各种SSRI引起的上述反应的严重程度和频率可有不同,如帕罗西汀和氟伏沙明有一定镇静作用,可在一定程度上改善睡眠;氟西汀引起失眠、激越的可能性较大,适合用于伴有淡漠、思睡的患者。少数疗效欠佳者,剂量可适当增加。使用SSRI时还应考虑其对肝脏P450酶的影响,尤其是老年患者常同时患有多种躯体疾病,需同时使用其他药物。相对而言,舍曲林和西酞普兰对肝脏P450酶的影响较小,安全性相对较好。对焦虑患者卡巴拉汀有一定疗效[10](Ⅱ级证据),也可使用5-HT受体激动剂丁螺环酮口服[7]。

抗抑郁药文拉法辛是5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI),其作用机制与三环类抗抑郁药有相似之处,但抗胆碱及心血管系统的不良反应小,耐受性也较好,起效比SSRI快,可酌情选用[12]。

三、睡眠障碍治疗

保持好的睡眠卫生,如睡前避免饮用咖啡和酒,白天适当的躯体活动对睡眠有益。尤其对有睡眠紊乱和有抑郁症状的痴呆患者,活动训练和照料者教育可以改善痴呆患者的抑郁症状并减少其住院,培训照料者缓解BPSD的技术可减少患者和家属的应激[7]。

抗焦虑药及镇静催眠药主要是苯二氮䓬类药物,可用于焦虑、易激惹和睡眠障碍的治疗。苯二氮䓬类药物依据半衰期长短和镇静作用强弱,可分为长效制剂(半衰期约20 h),如地西泮、氯硝西泮、氟西泮等;中效制剂(半衰期约10 h),如阿普唑仑、劳拉西泮等;短效制剂(半衰期约3 h),如三唑仑、咪达唑仑等。半衰期较短的药物多用于入睡困难,半衰期较长的药物适合焦虑、易激惹和睡眠障碍的维持治疗。苯二氮䓬类药物的常见不良反应有嗜睡、头晕、共济失调、记忆障碍、呼吸抑制、耐药、成瘾和撤药综合征等。苯二氮䓬类药物能增强酒精和抗精神病药物的镇静作用,突然停药可致抽搐,使用时应加以注意。半衰期短的药物多引起记忆障碍、撤药综合征。半衰期长的药物多引起嗜睡和运动损害。治疗AD患者的睡眠障碍是为了减少或减轻失眠、易醒,以增加患者的舒适程度,减轻家属和照料者负担。

药品的选择一般根据除睡眠障碍外是否还存在其他症状而定,如果患者同时有精神病样症状和睡眠障碍,一般在睡前给予抗精神病药物,如无禁忌证,可选镇静作用相对较强的抗精神病药物,如奋乃静、奥氮平和喹硫平等。如抑郁和睡眠障碍并存,可在睡前给予具有镇静作用的抗抑郁药,如三唑酮和米氮平等;如患者只有睡眠障碍或焦虑症状,才考虑使用苯二氮䓬类药物。需注意的是苯二氮䓬类药物可引起或加重意识障碍、跌倒、激越,应避免大剂量或长期使用[7]。

[推荐]

首先考虑的治疗方法是非药物干预,简单的环境和心理社会干预对轻度BPSD有效。(B级推荐)

美金刚、ChEI对AD患者的精神行为症状有改善作用。(B级推荐)

选用小剂量的非典型抗精神病药治疗痴呆严重的精神病样症状,尤其有攻击行为的患者。(B级推荐)

抗抑郁治疗优先选用SSRI。(B级推荐)

单纯睡眠障碍或焦虑障碍可选用小剂量苯二氮䓬类药物。(专家共识)

执笔: 于恩彦(浙江省人民医院精神卫生科);唐牟尼(广州市脑科医院神经内科)

统稿: 魏翠柏、许辉、李妍、杨坚炜、龚敏(均为首都医科大学宣武医院神经内科)

专家委员会成员(按照姓氏笔画为序): 于恩彦(浙江省人民医院精神卫生科);王延江(第三军医大学大坪医院神经内科);吕佩源(河北省人民医院神经内科);纪勇(天津市环湖医院神经内科);杜怡峰(山东大学附属省立医院神经内科);李焰生(上海交通大学附属仁济医院神经内科);汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科);张杰文(郑州大学人民医院神经内科);陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科);武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科);罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科);周爱红(首都医科大学宣武医院神经内科);屈秋民(西安交通大学第一附属医院神经内科);贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科);贾建军(解放军总医院神经内科);郭起浩(复旦大学附属华山医院神经内科);唐牟尼(广州市脑科医院神经内科);

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);章军建(武汉大学中南医院神经内科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);谭兰(青岛市立医院神经内科);魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] van der Linde RM, Dening T, Matthews FE, et al. Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2014,29(6):562-568. DOI: 10.1002/gps.4037.

[2] Vik-Mo AO, Giil LM, Ballard C, et al. Course of neuropsychiatric symptoms in dementia: 5-year longitudinal study[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(10): 1361-1369. DOI: 10.1002/gps.4933.

[3] Poletti M, Nuti A, Cipriani G, et al. Behavioral and psychological symptoms of dementia: factor analysis and relationship with cognitive impairment[J]. Eur Neurol, 2013, 69(2):76-82. DOI: 10.1159/000341956.

[4] Thomas AJ, Mahin-Babaei F, Saidi M, et al. Improving the identification of dementia with Lewy bodies in the context of an Alzheimer's-type dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2018, 10(1):27. DOI: 10.1186/s13195-018-0356-0.

[5] Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1, 449 outpatients with Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2010,257(7): 1073-1082. DOI: 10.1007/s00415-010-5465-z.

[6] 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. DOI: 10.3233/JAD-131337.

[7] 盛建华. 痴呆患者的行为和心理症状的识别和治疗[J]. 内科理论与实践,2011,6(3):163-166.

[8] Yohanna D, Cifu AS. Antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia[J]. JAMA, 2017,318(11): 1057-1058. DOI: 10.1001/jama.2017.11112.

[9] Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: review[J]. JAMA, 2019, 322(16): 1589-1599. DOI: 10.1001/jama.2019.4782.

[10] Cumbo E, Ligori LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, open-label trial[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 39(3): 477-485. DOI: 10.3233/JAD-131190.

[11] Levy K, Lanctôt KL, Farber SB, et al. Does pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease relieve caregiver burden?[J]. Drugs Aging, 2012,29(3): 167-179. DOI: 10.2165/11599140-000000000-00000.

[12] Gareri P, De Fazio P, Manfredi VG, et al. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia[J]. J Clin Psychopharmacol, 2014, 34(1): 109-123. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182a6096e.

[13] Pratt NL, Ramsay EN, Kalisch ELM, et al. Association between use of multiple psychoactive medicines and hospitalization for falls: retrospective analysis of a large healthcare claim database[J]. Drug Saf, 2014, 37(7): 529-535. DOI: 10.1007/s40264-014-0179-2.

[14] Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, et al. Assessment of reported comparative effectiveness and safety of atypical antipsychotics in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a network meta-analysis [J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(3): e190828. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0828.

[15] Wang J, Yu JT, Wang HF, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(1): 101-109. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308112.

[16] Chan MC, Chong CS, Wu AY, et al. Antipsychotics and risk of cerebrovascular events in treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia in Hong Kong: a hospital-based, retrospective, cohort study[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2010,25(4):362-370. DOI: 10.1002/gps.2347.

[17] Rafaniello C, Lombardo F, Ferrajolo C, et al. Predictors of mortality in atypical antipsychotic-treated community-dwelling elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: a prospective population-based cohort study from Italy [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(2): 187-195. DOI: 10.1007/s00228-013-1588-3.

[18] Gareri P, De Fazio P, Manfredi VG, et al. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia[J]. J Clin Psychopharmacol, 2014, 34(1): 109-123. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182a6096e.

[19] Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, et al. Antipsychotic polypharmacy among a nationwide sample of community-dwelling persons with Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 41(4): 1223-1228. DOI: 10.3233/JAD-140282.

[20] 王秀芳, 朱君. 奥氮平治疗老年期痴呆行为和精神障碍对照研究[J]. 临床精神医学杂志,2011,21(3):189-190.

[21] Gallagher D, Herrmann N. Antiepileptic drugs for the treatment of agitation and aggression in dementia: do they have a place in therapy?[J]. Drugs, 2014, 74(15): 1747-1755. DOI: 10.1007/s40265-014-0293-6.

[22] Arbus C, Gardette V, Bui E, et al. Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: results of the REAL.FR cohort [J]. Int Psychogeriatr, 2010, 22(1): 120-128. DOI: 10.1017/S1041610209990780.

[23] Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence[J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2011, 26(3): 169-183. DOI: 10.1177/1533317511402051.

（收稿日期:2019-12-23）

（本文编辑:朱瑶）

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?