

复方海蛇胶囊联合石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的临床研究

李 帅¹, 何超明², 黄良平¹, 黎 艾¹, 陈颖贤¹

1. 文昌市人民医院 神经内科, 海南 文昌 571300

2. 海南省第三人民医院 神经内科, 海南 三亚 572000

摘要: **目的** 研究复方海蛇胶囊联合石杉碱甲片治疗阿尔茨海默病的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2019年1月文昌市人民医院收治的126例阿尔茨海默病患者为研究对象, 将所有患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各63例。对照组患者口服石杉碱甲片, 2片/次, 2次/d; 治疗组患者在对照组治疗的基础上口服复方海蛇胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者连续治疗6个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的日常生活能力量表(ADL)评分、简易智力状态检查量表(MMSE)评分、临床痴呆程度评定量表(CDR)评分, 基底动脉(BA)、双侧大脑中动脉(MCA)的平均血流速度(MFV)和搏动指数(PI)以及血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为79.37%、93.65%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者MMSE评分和ADL评分均显著升高, CDR评分显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 并且治疗组患者MMSE评分、ADL评分和CDR评分明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者BA、MCA的MFV均显著升高, PI显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 并且治疗组患者BA、MCA的MFV和PI明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白细胞介素-6(IL-6)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)和丙二醛(MDA)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 并且治疗组患者血清炎症因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方海蛇胶囊联合石杉碱甲片治疗阿尔茨海默病具有较好的临床疗效, 能改善临床症状和脑血流动力学指标, 降低血清炎症因子水平, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方海蛇胶囊; 石杉碱甲片; 阿尔茨海默病; 脑血流动力学; 炎症因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)08-2347-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.021

Clinical study on Compound Haishe Capsules combined with huperzine A in treatment of Alzheimer's disease

LI Shuai¹, HE Chao-ming², HUANG Liang-ping¹, LI Ai¹, CHEN Ying-xian¹

1. Department of Neurology, Wenchang People's Hospital, Wenchang 571300, China

2. Department of Neurology, the Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, China

Abstract: Objective To study the effect of Compound Haishe Capsules combined with Huperzine A Tablets in treatment of Alzheimer's disease. **Methods** Patients (126 cases) with Alzheimer's disease in Wenchang People's Hospital from January 2016 to January 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 63 cases. Patients in the control group were *po* administered with Huperzine A Tablets, 2 tablets/ time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Haishe Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and ADL scores, MMSE scores, CDR scores, the MFV and the PI of BA and MCA, and the serum levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 79.37% and 93.65%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE scores and the ADL scores in two groups were significantly increased, but the CDR scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MFV of BA and MCA in two groups were significantly increased, but the PI of BA

收稿日期: 2019-04-22

作者简介: 李 帅, 男, 海南文昌人, 主治医师, 本科, 从事阿尔茨海默病的诊治研究。E-mail: budbcj@sina.com

and MCA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the the MFV and the PI of BA and MCA in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, hs-CRP, and MDA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum levels of inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Haishe Capsules combined with Huperzine A Tablets has clinical curative effect in treatment of Alzheimer's disease, can improve clinical symptoms and cerebral hemodynamic indexes, and reduce the serum levels of inflammatory factors, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Haishe Capsules; Huperzine A Tablets; Alzheimer's disease; cerebral hemodynamics; inflammatory factor

阿尔茨海默病是临床上一种常见的神经退行性疾病, 具有起病隐匿、进展缓慢不可逆等特点^[1]。常见临床表现包括行为障碍、生活能力下降、认知功能下降、视空间技能损害、精神异常等。目前在临床主要通过药物、神经心理、基因和免疫等方法对阿尔茨海默病进行治疗。石杉碱甲是一种可逆性胆碱酯酶抑制剂, 能够抑制乙酰胆碱酯酶, 从而使神经突触间隙内的乙酰胆碱水平显著升高, 使患者神经元兴奋传导增强, 强化记忆和学习脑区的兴奋作用, 从而增强记忆^[2-3]。复方海蛇胶囊是由海参酶、海蛇酶介提取物组成, 具有化痰安神、补肾宁心的功效^[4]。本研究选取文昌市人民医院收治的 126 例阿尔茨海默病患者作为研究对象, 研究复方海蛇胶囊联合石杉碱甲片的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2019 年 1 月文昌市人民医院收治的 126 例阿尔茨海默病患者作为研究对象。其中男 61 例, 女 65 例; 年龄 54~82 岁, 平均年龄 (68.91 ± 5.47) 岁; 病程 1~10 年, 平均 (5.29 ± 1.78) 年; 中度 57 例, 轻度 69 例。

纳入标准: 所有患者均确诊为阿尔茨海默病^[5]; 患者依从性较好, 能够配合完成整个过程; 简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分为 10~26 分; 日常生活能力、认知功能下降时间 ≥ 6 个月; 所有患者均签订知情同意书。

排除标准: 患有痉挛性瘫痪、血管性痴呆、帕金森病痴呆、脑白质病等疾病者; 患有严重心脑血管疾病史; 临床资料不全者; 患有自身免疫性疾病或精神病者, 不愿参加研究者。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 63 例。对照组男 31 例, 女 32 例; 年龄 54~82 岁, 平均年龄 (68.98 ± 5.54) 岁; 病程 1~

10 年, 平均病程 (5.37 ± 1.87) 年; 中度 29 例, 轻度 24 例。治疗组男 30 例, 女 33 例; 年龄 54~82 岁, 平均年龄 (68.84 ± 5.40) 岁; 病程 1~10 年, 平均病程 (5.21 ± 1.69) 年; 中度 28 例, 轻度 25 例。两组患者年龄、病程等一般资料无显著差异, 具有临床可比性。

对照组患者口服石杉碱甲片 (辰欣药业股份有限公司生产, 规格 50 μg /片, 产品批号 150724、160519、170824), 2 片/次, 2 次/d; 治疗组患者在对照组治疗的基础上口服复方海蛇胶囊 (浙江杭康药业有限公司生产, 规格 0.3 g/粒, 产品批号 151019、160527、170119), 3 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。

1.3 临床疗效判定标准^[6]

好转: 精神症状减轻; 无效: 未达到以上标准者。

总有效率 = 好转/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 MMSE 评分 MMSE 包括语言、定向力、记忆力、视空间等维度测验, 总共 30 项, 总分为 30 分, 评分越高表示患者认知功能越高^[7]。

1.4.2 临床痴呆程度评定量表 (CDR) 评分^[8] 该量表包括定向力、记忆、工作、社会交往能力以及判断、解决问题能力 6 项能力, 评分为 3、2、1、0.5、0 分, 判定为重度、中、轻、可疑和正常。

1.4.3 日常生活能力量表 (ADL) 评分 采用 Barthel 指数评定患者日常生活能力。该量表包括洗澡、进食、穿衣、修饰等项目, 满分为 100 分, 评分越高代表患者日常生活能力越高^[9]。

1.4.4 搏动指数 (PI) 和平均血流速度 (MFV) 两组患者于治疗前后使用多普勒超声诊断仪依次经枕窗和颞窗测定双侧大脑中动脉 (MCA) 和基底动脉 (BA) 的 PI 和 MFV 水平。

1.4.5 血清炎症因子水平 两组患者于治疗前后收集 5 mL 空腹肘静脉血, 用 3 000 r/min 离心 10 min,

得血清,采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素-6 (IL-6) 和超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平,采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛 (MDA) 水平。

1.5 不良反应观察

观察两组患者出现头晕、恶心、胃肠道不适、乏力和皮疹等不良反应情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计量数据采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组好转 50 例,总有效率为 79.37%; 治疗组好转 59 例,总有效率为 93.65%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 好转/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|--------|
| 对照 | 63 | 50 | 13 | 79.37 |
| 治疗 | 63 | 59 | 4 | 93.65* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 ADL、MMSE 和 CDR 评分比较

治疗后, 两组患者 MMSE 评分和 ADL 评分均

显著升高, CDR 评分显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且治疗组患者 MMSE 评分、ADL 评分和 CDR 评分明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 BA、MCA 的 MFV 和 PI 比较

治疗后, 两组患者 BA、MCA 的 MFV 均显著升高, PI 显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且治疗组患者 BA、MCA 的 MFV 和 PI 均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 IL-6、hs-CRP 和 MDA 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且治疗组患者血清炎症因子水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生头晕 1 例, 胃肠道不适 2 例, 乏力 1 例, 不良反应发生率为 6.35%; 治疗组发生头晕 1 例, 胃肠道不适 2 例, 乏力 2 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 9.52%。两组不良反应发生率差异无统计学意义。

表 2 两组 ADL、MMSE 和 CDR 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

Table 2 Comparison on ADL scores, MMSE scores and CDR scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

| 组别 | 观察时间 | ADL 评分 | MMSE 评分 | CDR 评分 |
|----|------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 46.75 ± 5.49 | 15.16 ± 2.68 | 2.38 ± 0.37 |
| | 治疗后 | 52.65 ± 6.29* | 16.95 ± 2.92* | 1.71 ± 0.24* |
| 治疗 | 治疗前 | 46.79 ± 5.58 | 15.12 ± 2.74 | 2.41 ± 0.35 |
| | 治疗后 | 56.75 ± 7.12* [▲] | 18.86 ± 3.14* [▲] | 1.23 ± 0.20* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 BA、MCA 的 MFV 和 PI 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

Table 3 Comparison on the MFV and the PI of BA and MCA between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

| 组别 | 观察时间 | BA | | MCA | |
|----|------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | | MFV/(cmg s ⁻¹) | PI/(mg L ⁻¹) | MFV/(cmg s ⁻¹) | PI/(mg L ⁻¹) |
| 对照 | 治疗前 | 31.79 ± 5.69 | 1.29 ± 0.35 | 44.95 ± 6.67 | 1.89 ± 0.44 |
| | 治疗后 | 34.59 ± 6.35* | 1.22 ± 0.32* | 48.59 ± 7.43* | 1.67 ± 0.39* |
| 治疗 | 治疗前 | 31.82 ± 5.76 | 1.31 ± 0.36 | 44.92 ± 6.59 | 1.92 ± 0.46 |
| | 治疗后 | 43.52 ± 8.76* [▲] | 0.89 ± 0.21* [▲] | 56.85 ± 8.56* [▲] | 0.92 ± 0.25* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)Table 4 Comparison on the serum levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

| 组别 | 观察时间 | hs-CRP/(ng L ⁻¹) | IL-6/(ng mL ⁻¹) | MDA/(nmol L ⁻¹) |
|----|------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 9.84 ± 1.75 | 68.95 ± 9.67 | 8.74 ± 1.92 |
| | 治疗后 | 7.56 ± 1.36* | 55.59 ± 8.54* | 6.76 ± 1.56* |
| 治疗 | 治疗前 | 9.92 ± 1.82 | 68.99 ± 9.69 | 8.82 ± 1.89 |
| | 治疗后 | 5.69 ± 1.03* [▲] | 46.68 ± 7.56* [▲] | 5.39 ± 1.27* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

阿尔茨海默病是临床一种常见的中枢神经系统变性疾病, 该病最典型的症状是近记忆下降, 逐渐呈进行性生活和社会功能下降、认知损伤, 该病机制在临床上尚不明确, 主要与患者基底节、海马、皮质等部位损伤密切相关, 从而导致神经元发生变性, 甚至死亡, 降低胆碱乙酰转移酶的活性, 从而损害认知功能^[10-11]。乙酰胆碱是一种重要的神经递质, 对于人的记忆和学习发挥重要的作用。目前在临床上主要通过使体内乙酰胆碱水平增加来进行治疗阿尔茨海默病。

石杉碱甲是临床上一种常用的胆碱酯酶抑制剂, 能够通过抑制胆碱酯酶使患者体内乙酰胆碱水平升高, 从而改善患者的记忆功能、认知功能障碍; 石杉碱甲还具有抗氧化自由基作用, 对患者缺血缺氧引起的损伤起到保护作用, 从而显著改善老年患者认知功能障碍和记忆力衰退^[12-13]。复方海蛇胶囊是由海参酶、海蛇酶提取物组成的中药制剂, 具有化痰安神、补肾宁心的功效, 能使脑内超氧化物歧化酶和乙酰胆碱的含量增加, 降低过氧化脂质和谷氨酸水平, 起到改善记忆和认知功能的作用^[14]。本研究采用复方海蛇胶囊联合石杉碱甲治疗阿尔茨海默病, 治疗后, 治疗组的总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 提示联用复方海蛇胶囊能够提高治疗效果; 两组患者 MMSE 评分和 ADL 评分显著升高, CDR 评分显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组改善程度较大 ($P < 0.05$); 两组患者 BA 和 MCA 的 MFV 值均显著升高, PI 值显著下降 ($P < 0.05$); 并且治疗组改善程度较大 ($P < 0.05$)。

丙二醛是氧化损伤的主要产物之一, 作为氧自由基引起的脂质过氧化物形成的终产物, 常被用作记忆障碍的重要指标^[15]。阿尔茨海默病患者认知功能受损程度与 hs-CRP 水平存在相关性^[16]。IL-6 可刺激 Fas 基因转录, 诱导 β 细胞凋亡, 在认知功能

损害过程中起到重要作用^[17]。本研究中, 两组患者 MDA、IL-6 和 hs-CRP 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组改善程度较大 ($P < 0.05$)。

综上所述, 复方海蛇胶囊联合石杉碱甲片治疗阿尔茨海默病具有较好的临床疗效, 能改善临床症状和脑血流动力学指标, 降低血清炎症因子水平, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 洪震. 我国近年阿尔茨海默病流行病学研究现状与展望 [J]. 老年医学与保健, 2005, 11(4): 195-198.
- [2] 任晓蕾, 张海英, 李玉珍. 石杉碱甲治疗轻、中度阿尔茨海默病有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2010, 21(10): 909-913.
- [3] 王怀芸, 刘万卉, 孙雯. 石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的临床研究现状 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11): 993-998.
- [4] 孔佳. 复方海蛇胶囊联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(6): 587-589.
- [5] 贾建平, 王荫华, 魏翠柏, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南 (一): 痴呆的诊断流程 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(9): 577-581.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社出版, 2002: 211-213.
- [7] 贾功伟, 殷樱, 虞乐华, 等. 蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态检查用于评定阿尔茨海默病患者认知功能的比较 [J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(4): 319-321.
- [8] 孙芸, 靳士立, 谢贞, 等. 改良临床痴呆评定量表中文版信效度的初步研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(2): 178-180.
- [9] 李奎成, 唐丹, 刘晓艳, 等. 国内 Barthel 指数和改良 Barthel 指数应用的回顾性研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(8): 737-740.
- [10] 杨期东, 周琳. 中国阿尔茨海默病的流行病学特征 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(31): 6982-6983.
- [11] 万素馨, 方伟. 阿尔茨海默病的治疗药物作用机制

- 研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3406-3410.
- [12] 王润青, 雷全有, 顾建钦, 等. 尼尔雌醇并石杉碱甲改善阿尔茨海默病患者认知功能的研究 [J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1538-1539.
- [13] 邝明子, 肖卫民, 王世芳, 等. 石杉碱甲改善阿尔茨海默病患者智能障碍的效果评价 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(7): 1216-1217.
- [14] 那万秋, 李建华, 陈科, 等. 复方海蛇胶囊治疗老年阿尔茨海默病的研究 [J]. 中国海洋药物, 2012, 31(1): 42-45.
- [15] 李伟华, 吴定国, 张春霞, 等. 阿尔茨海默病患者血清超敏C反应蛋白、白细胞介素-6及丙二醛水平的变化 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(28): 3-4.
- [16] 杨联勇, 杨建中, 沈金娥, 等. 阿尔茨海默病患者认知功能与hs-CRP相关性研究 [J]. 中国民康医学, 2017, 29(3): 11-12, 68.
- [17] 王艳芬. 阿尔茨海默病患者外周血IL-6、IL-8、TNF- α 水平与认知功能的相关性 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(6): 416-419.