

## 脑苷肌肽联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效观察

丁姝月, 段 丽, 王芳英

巴彦淖尔市医院 神经康复科, 内蒙古 巴彦淖尔 015000

**摘要:** **目的** 探讨脑苷肌肽联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效。**方法** 选取2011年3月—2015年3月巴彦淖尔市医院神经康复科收治的阿尔茨海默病患者114例, 随机分为对照组(65例)和治疗组(49例)。对照组患者每晚口服盐酸多奈哌齐片, 初始剂量5 mg/d, 1个月后增至终剂量10 mg/d。治疗组在对照组的基础上于治疗前2周静脉滴注脑苷肌肽注射液, 10 mL加入生理盐水250 mL中, 1次/d。所有患者均连续治疗6个月。比较两组患者临床疗效, 评估两组患者治疗前后简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评定量表(MoCA)、日常生活能力量表(ADL)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为87.7%和93.9%, 两组总有效率比较差异无统计学意义。治疗后, 两组患者MMSE和MoCA评分较治疗前明显升高, HAMA和HAMD评分则显著下降, 且治疗组ADL评分较治疗前显著升高, 同组治疗前后MMSE、MoCA、HAMA和HAMD评分及治疗组ADL评分治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组MMSE、MoCA、ADL和HAMD评分比对照组治疗后改善更显著, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 脑苷肌肽联合多奈哌齐治疗可改善阿尔茨海默病患者的认知功能、日常生活能力和焦虑抑郁情绪。

**关键词:** 脑苷肌肽注射液; 盐酸多奈哌齐片; 阿尔茨海默病; 蒙特利尔认知评定量表; 日常生活能力量表; 汉密尔顿焦虑量表  
中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)12-1905-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.008

## Clinical observation of cattle encephalon glycoside and ignotin combined with donepezil in treatment of Alzheimer's disease

DING Shu-yue, DUAN Li, WANG Fang-ying

Department of Neurological Rehabilitation, Inner Mongolia Bayannaoer City Hospital, Bayannaoer 015000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of cattle encephalon glycoside and ignotin combined with donepezil in treatment of Alzheimer's disease. **Methods** Patients (114 cases) with Alzheimer's disease in Department of Neurological Rehabilitation of Inner Mongolia Bayannaoer City Hospital from March 2011 to March 2015 were randomly divided into the control (65 cases) and treatment (49 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Donepezil Hydrochloride Tablets every night, and the initial dosage was 5 mg/d, and which was gradually increased to 10 mg/d after 1 month. Patients in the treatment group were *iv* administered with Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection on the basis of the control group for 2 weeks before treatment, 10 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was compared, and MMSE, MoCA, ADL, HAMA, and HAMD scores before and after treatment in two groups were assessed. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group was 87.7% and 93.9%, respectively, and there were no differences between two groups. After treatment, MMSE and MoCA scores in two groups were significantly increased, HAMA and HAMD scores were significantly decreased, and ADL scores in the treatment group were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And compared with the control group, the scores of MMSE, MoCA, ADL, and HAMD in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Cattle encephalon glycoside and ignotin combined with donepezil can improve the cognitive function, daily living ability, anxiety and depression in treatment of Alzheimer's disease.

**Key words:** Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection; Donepezil Hydrochloride Tablets; MoCA; ADL; HAMA

收稿日期: 2016-09-15

作者简介: 丁姝月(1980—), 女, 主治医师, 研究方向为神经系统疾病及康复治疗。Tel: 18647822822 E-mail: dingshuyuenm@163.com

阿尔茨海默病是目前最常见的痴呆类型之一,我国老年人的发病率呈逐年上升趋势,除智力下降外,多数患者还存在生活能力减退、伴焦虑抑郁情绪甚至人格改变等症状,既严重影响患者的生存质量,亦加重了患者的家庭负担<sup>[1-2]</sup>。目前,大脑胆碱能神经功能不足、乙酰胆碱递质缺失被认为是阿尔茨海默病致病的关键原因,因此,胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐成为目前治疗阿尔茨海默病的首选药物<sup>[3]</sup>。但阿尔茨海默病的治疗手段仍极为有限,除多奈哌齐以外,医学界尚未发现其他对阿尔茨海默病具有明确疗效的方法,不断寻找有效的阿尔茨海默病治疗药物及手段仍是目前神经精神学界所面临的巨大挑战。脑苷肌肽是由多种脑神经节苷脂、多肽、氨基酸、核酸组成的神经营养药物,具有修复损伤神经与再生、保护神经的作用,与脑细胞生长发育和学习记忆等功能关系密切。目前,脑苷肌肽已被批准用于治疗痴呆性疾病,并广泛应用于临床中<sup>[4-5]</sup>。本研究采用脑苷肌肽联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病,并探讨其对阿尔茨海默病的疗效,包括对智能、日常生活能力以及情绪的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2011 年 3 月—2015 年 3 月在巴彦淖尔市医院神经康复科就诊的阿尔茨海默病患者 114 例为研究对象,所有患者及家属均知晓研究内容,并签署知情同意书,其中男 57 例,女 57 例;年龄 60~91 岁,平均年龄(72.60±9.61)岁。

入选标准:(1)符合美国国立神经病语言障碍卒中研究所阿尔茨海默病及相关疾病协会制定的阿尔茨海默病诊断标准<sup>[6]</sup>,均经头颅 MRI 检查以明确诊断,诊断为确定或可能的阿尔茨海默病;(2)认知功能和日常生活能力下降时间≥6 个月;(3)简易智力状态检查量表(MMSE)评分 10~26 分。

排除标准:(1)确定或怀疑为阿尔茨海默病以外的原因引起痴呆的患者;(2)生活无法得到可靠照料或无法坚持参加研究治疗及随访的患者;(3)肾功能不全者;(4)合并严重的心、肝、肺、血液系统或自身免疫性疾病者;(5)合并恶性肿瘤者。

### 1.2 药物

盐酸多奈哌齐片由卫材(中国)药业有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 120649A、140635A;脑苷肌肽注射液由吉林四环制药有限公司生产,规格 2 mL/支,产品批号 20121223、20141222。

### 1.3 分组和治疗方法

随机分为对照组(65 例)和治疗组(49 例),其中对照组男 34 例,女 31 例;年龄 62~91 岁,平均年龄(73.85±10.69)岁。治疗组男 23 例,女 26 例;年龄 60~90 岁,平均年龄(70.93±8.77)岁。两组患者性别、年龄差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者每晚口服盐酸多奈哌齐片,初始剂量 5 mg/d,1 个月后增至终剂量 10 mg/d。治疗组在对照组的基础上于治疗前 2 周静脉滴注脑苷肌肽注射液,10 mL 加入生理盐水 250 mL 中,1 次/d。所有患者均连续治疗 6 个月,每月至少复诊 1 次,共随访 6 个月。

### 1.4 疗效判定标准

以 MMSE 为主要疗效判断指标<sup>[7]</sup>,显效:疗效指数≥20%,有效:12%≤疗效指数<20%,无效:疗效指数<12%。

疗效指数=(治疗后分数-治疗前分数)/治疗前分数

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

采用 MMSE、蒙特利尔认知评定量表(MoCA)评估患者的认知功能。其中 MMSE 量表评定内容包括时间定向力、地点定向力、即刻记忆、注意力及计算力、延迟记忆、语言、视空间等 7 个方面,总共 30 分,正常标准:文盲>17 分,小学>20 分,初中及以上>24 分<sup>[7]</sup>。MoCA 量表包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力等 8 个认知领域的 11 个检查项目,总共 30 分,总分≥26 分为正常<sup>[8]</sup>。

采用日常生活力量表(ADL) Barthel 指数测定两组患者日常生活能力。其中 Barthel 指数共有 10 个项目,包括进食、洗澡、修饰、穿衣、大/小便控制、用厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯,满分 100 分,≤40 分为重度功能障碍;41~60 分为中度功能障碍;61~99 分为轻度功能障碍;100 分为生活自理<sup>[9]</sup>。

采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评定患者的焦虑和抑郁程度。HAMA 包括 14 个项目,超过 29 分可能为严重焦虑,超过 21 分肯定有明显焦虑,超过 14 分肯定有焦虑,超过 7 分可能有焦虑,小于 6 分没有焦虑<sup>[10]</sup>。HAMD 采用 17 项版本评定,总分超过 24 分可能为严重抑郁,超过 17 分可能是轻度或中度抑郁,小于 7 分为无抑郁症状<sup>[10]</sup>。

### 1.6 不良反应

观察并记录治疗及随访过程中患者出现的发冷、体温升高、头晕、烦躁、皮疹以及腹泻、恶心、失眠等不良反应情况。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析，计数资料采用  $\chi^2$  检验；计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示，两组比较采用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 43 例，有效 14，无效 8

例，总有效率为 87.7%；治疗组患者显效 27 例，有效 19，无效 3 例，总有效率为 93.9%，两组总有效率比较差异无统计学意义，见表 1。

### 2.2 两组观察指标比较

治疗后，两组患者 MMSE 和 MoCA 评分较治疗前明显升高，HAMA 和 HAMD 评分比治疗前显著下降，且治疗组 ADL 评分较治疗前显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后，治疗组 MMSE、MoCA、ADL 和 HAMD 评分比对照组治疗后改善更显著，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	65	43	14	8	87.7
治疗	49	27	19	3	93.9

表 2 两组患者观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on observed indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	MMSE/分	MoCA/分	ADL/分	HAMA/分	HAMD/分
对照	65	治疗前	15.54 ± 5.82	21.23 ± 6.47	48.62 ± 8.78	24.52 ± 5.96	19.29 ± 5.00
		治疗后	17.05 ± 5.20*	23.72 ± 6.67*	50.98 ± 4.80	21.18 ± 6.39*	16.33 ± 4.67*
治疗	49	治疗前	15.85 ± 6.71	21.01 ± 5.28	47.08 ± 9.33	26.27 ± 7.54	18.21 ± 3.78
		治疗后	18.69 ± 4.91* <sup>▲</sup>	24.81 ± 6.11* <sup>▲</sup>	54.46 ± 4.01* <sup>▲</sup>	22.63 ± 5.61*	14.26 ± 4.11* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.3 两组不良反应比较

治疗过程中，治疗组出现头晕 2 例、烦躁 1 例，调整脑苷肌肽注射液滴速后均自行缓解，患者未出现发冷、体温升高、皮疹等不良反应。随访过程中，对照组和治疗组各出现短期失眠 2 例，且自行好转。

## 3 讨论

由于我国人口老龄化，阿尔茨海默病痴呆患者日益增多，据联合国预测，2028~2038 年我国 65 岁以上人口将超过 3 亿，届时阿尔茨海默病患者将大为增加，该疾病耗费的社会成本逐渐增加。因此，该病将成为我国医学和经济上所面临的重大挑战。阿尔茨海默病的发病机制目前仍不十分清楚，学术界认为其与衰老过程密切相关<sup>[11-12]</sup>。

多奈哌齐可选择性抑制中枢神经系统中乙酰胆碱的降解，增加突触间隙乙酰胆碱浓度，从而改善阿尔茨海默病患者的痴呆症状，其临床疗效已得到

广泛证实<sup>[13]</sup>。脑苷肌肽作为复方制剂，含有丰富的神经节苷脂和天然生物活性多肽。目前，脑苷肌肽已被批准用于治疗痴呆性疾病，且已有基础和临床研究均证实脑苷肌肽对阿尔茨海默病存在一定的疗效<sup>[5, 14]</sup>。脑苷肌肽中的神经节苷脂可参与神经元细胞膜合成，促进神经干细胞分化、轴突生长和突触形成，维持有效的神经代谢，促进受损神经阻滞的神经修复和功能恢复。同时，脑苷肌肽还具有保护神经细胞膜结构完整性的作用，可抑制脂质过氧化反应，抑制自由基形成，减轻脑细胞损伤。脑苷肌肽中的多肽、游离氨基酸等可通过血脑屏障，提供神经代谢所需的物质，促进新陈代谢，为神经细胞活动和修复提供能量和营养支持<sup>[15-16]</sup>。

本研究结果表明，治疗后，治疗组患者认知能得到进一步的改善，表现为 MMSE 和 MoCA 评分水平显著提高。洪华容等<sup>[14]</sup>发现，脑苷肌肽可改

善阿尔茨海默病小鼠中的氧化应激反应,同时降低 TNF- $\alpha$  的水平,减少痴呆的淀粉样斑块,从而改善学习记忆能力和空间定位能力。研究发现,脑苷肌肽可能通过多靶点的作用机制改善小鼠的认知损伤。另外本研究发现,治疗后,治疗组患者的日常生活能力较对照组显著改善,提示患者自理能力改善,这对提高患者的生活质量和减轻家庭负担尤为重要。根据患者焦虑抑郁评分的结果,本研究发现,治疗后,治疗组患者焦虑和抑郁情绪均显著改善,而对照组抑郁情绪缓解,焦虑情绪无显著变化。治疗后两组比较,治疗组患者焦虑抑郁情绪改善程度更为显著。吕泽平等<sup>[17]</sup>研究认为,APOE $\epsilon$ 4 可能是阿尔茨海默病痴呆的危险因素,其编码的载脂蛋白 apoE 具有神经保护效应和促进神经损伤修复作用,该基因发生多态性变化时,apoE 功能出现变化,可加剧阿尔茨海默病的病理样改变,如促进老年斑和神经元纤维缠结。

综上所述,脑苷肌肽联合多奈哌齐可改善阿尔茨海默病患者的认知功能、日常生活能力和焦虑抑郁情绪,对阿尔茨海默病患者存在积极的治疗效果,具有一定的临床应用前景。

#### 参考文献

- [1] Cheng S T, Lam L C, Kwok T. Neuropsychiatric symptom clusters of Alzheimer disease in Hong Kong Chinese: correlates with caregiver burden and depression [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013, 21(10): 1029-1037.
- [2] Park M, Sung M, Kim S K, et al. Multidimensional determinants of family caregiver burden in Alzheimer's disease [J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 27(8): 1355-1364.
- [3] 杨南竹, 负相华, 周玉颖, 等. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的系统评价 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(1): 61-66.
- [4] 沙 皖, 陈路佳, 卢海波, 等. 脑苷肌肽的临床应用进展 [J]. *中国药业*, 2014, 23(8): 81-84.
- [5] 韩 丽, 李鹏超, 张志敏, 等. 血府逐瘀胶囊联合脑苷肌肽治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(10): 1591-1594.
- [6] Mckhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work Group under the auspices of department of health and human service task force on Alzheimer's Disease [J]. *Neurology*, 1984, 34(7): 939-944.
- [7] 李春波, 张明园, 何燕玲, 等. 10 年前简易智能状态检查量表项目分与痴呆发病关系的多因素分析 [J]. *中华老年医学杂志*, 2002, 21(4): 287-289.
- [8] 贾功伟, 殷 樱, 贾 朗, 等. 中文版蒙特利尔认知评估量表在阿尔茨海默病与血管性痴呆中的应用研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(8): 618-620.
- [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] 施慎逊, 张明园, 陆 峥, 等. 抑郁症共病焦虑障碍一年随访研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2013, 46(4): 212-216.
- [11] Chakrabarti S, Khemka V K, Banerjee A, et al. Metabolic risk factors of sporadic Alzheimer's disease: implications in the pathology, pathogenesis and treatment [J]. *Ageing Dis*, 2015, 6(4): 282-299.
- [12] 洪 涛. 传染性与非传染性痴呆症 [M]. 北京: 科学出版社, 2011: 236-462.
- [13] Tan C C, Yu J T, Wang H F, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(2): 615-631.
- [14] 洪华容, 余立强, 李立青, 等. 脑苷肌肽改善阿尔兹海默氏病小鼠病情的机理分析 [J]. *成都医学院学报*, 2012, 7(3): 389-392.
- [15] Wu G, Lu Z H, Xie X, et al. Mutant NG108-15 cells (NG-CR72) deficient in GM1 synthase respond aberrantly to axonogenic stimuli and are vulnerable to calcium-induced apoptosis: they are rescued with LIGA-20 [J]. *J Neurochem*, 2001, 76(3): 690-702.
- [16] Higashi H, Chen N H. Ganglioside/protein kinase signals triggering cytoskeletal actin reorganization [J]. *Glycoconj J*, 2004, 20(1): 49-58.
- [17] 吕泽平, 胡才友, 周 琴, 等. Alzheimer 病和血管性痴呆患者 APOE 及 LRP 基因多态性与认知及精神行为症状相关性研究 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2013, 20(5): 331-334.