

• 临床研究 •

丹红注射液联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究

魏士贤, 高利涛, 朱艳霞, 刘 军, 周 毅*

中国人民解放军白求恩国际和平医院 神经内科, 河北 石家庄 050082

摘要: **目的** 探讨应用丹红注射液联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床效果。**方法** 选取2015年6月—2017年6月中国人民解放军白求恩国际和平医院收治的阿尔茨海默病患者106例,随机分成对照组(53例)与治疗组(53例)。对照组睡前口服盐酸多奈哌齐片,5 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注丹红注射液,40 mL加入250 mL生理盐水,1次/d。两组均连续治疗4周。评价两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者简易精神状态量表(MMSE)评分、脑血流动力学和血清学指标。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为77.4%,显著低于治疗组的92.5%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组MMSE评分较治疗前均显著增加($P < 0.05$);且治疗组比对照组升高更显著($P < 0.05$)。治疗后,治疗组基底动脉(BA)和双侧大脑中动脉(MCA)的平均血流速度(MFV)值均显著升高($P < 0.05$),搏动指数(PI)值显著下降($P < 0.05$);且治疗后治疗组BA和双侧MCA的MFV值和PI值比对照组改善更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组血清血清磷酸化tau蛋白(P-tau)、丙二醛(MDA)、白细胞介素(IL)-8和超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平较治疗前均显著降低($P < 0.05$),超氧化物歧化酶(SOD)水平均显著增加($P < 0.05$);且治疗组上述血清学指标比对照组改善更显著($P < 0.05$)。**结论** 应用丹红注射液联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病可有效改善患者脑血流状态,减轻机体氧化应激与炎症损伤,提高认知功能,延缓病情进展。

关键词: 丹红注射液;盐酸多奈哌齐片;阿尔茨海默病;简易精神状态量表;脑血流动力学;血清学指标

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1333-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.009

Clinical study on Danhong Injection combined with donepezil in treatment of Alzheimer disease

WEI Shi-xian, GAO Li-tao, ZHU Yan-xia, LIU Jun, ZHOU Yi

Department of Neurology, Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang 050082, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Danhong Injection combined with donepezil in treatment of Alzheimer disease. **Methods** Patients (106 cases) with Alzheimer disease in Bethune International Peace Hospital of PLA from June 2015 to June 2017 were randomly divided into control (53 cases) and treatment (53 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Donepezil Hydrochloride Tablets, 5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Danhong Injection on the basis of the control group, 40 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the MMSE scores, the cerebral hemodynamics, the serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 77.4%, which was significantly lower than 92.5% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the scores in the treatment group after treatment were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the BA, MFV value in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but PI was significantly decreased ($P < 0.05$). And the BA, MFV and PI value in the treatment group after treatment was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the P-tau, MDA, IL-8 and hs-CRP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but SOD levels were significantly increased ($P < 0.05$). And the serological indexes in the treatment group after treatment was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-01-06

作者简介: 魏士贤(1972—), 主治医师, 本科, 研究方向为神经系统重症、痴呆等。E-mail: weishixianjk@163.com

*通信作者 周 毅, 工作于中国人民解放军白求恩国际和平医院。

Conclusion Danhong Injection combined with donepezil in treatment of Alzheimer disease can effectively improve the cerebral blood flow, reduce oxidative stress and inflammatory injury, improve cognitive function, and delay the disease progress.

Key words: Danhong Injection; Donepezil Hydrochloride Tablets; Alzheimer disease; MMSE; cerebral hemodynamics; serological indexes

阿尔茨海默病是一种起病隐匿、不可逆、进展缓慢的神经退行性疾病。患者临床表现为生活能力逐渐下降、行为障碍、精神异常、视空间技能损害、认知功能下降等。目前临床上采用神经心理、免疫、药物、基因等治疗方法^[1]。多奈哌齐属胆碱酯酶抑制剂,主要通过抑制阿尔茨海默病患者脑部乙酰胆碱酯酶(AChE)活性,增加大脑突触间隙乙酰胆碱(ACh)浓度,继而改善认知功能,是当前治疗轻、中度阿尔茨海默病的首选药物^[2]。丹红注射液的主要组分为丹参和红花,具有活血化瘀、通脉舒络的功效。研究显示,丹红注射液具有抗氧化、改善微循环、抑制炎性介质释放、抗凝等药理作用,在脑部疾病治疗上具有积极作用^[3-4]。因此,本研究对阿尔茨海默病采取丹红注射液联合多奈哌齐进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年6月—2017年6月中国人民解放军白求恩国际和平医院收治的106例阿尔茨海默病患者为研究对象,均符合阿尔茨海默病诊断标准^[5]。其中男50例,女56例;年龄57~80岁,平均年龄(67.8±6.9)岁;病程0.8~10年,平均病程(5.1±1.5)年;简易精神状态量表(MMSE)评分11~25分,平均MMSE评分(18.1±3.3)分;轻度59例,中度47例。

入选标准:(1)MMSE评分10~26分;(2)病情程度为轻、中度;(3)年龄≤80岁;(4)患者及其家属自愿受试,签订知情同意书;(5)进展性日常生活能力和/或认知功能下降时间≥6个月;(6)营养状况良好。

排除标准:(1)合并透析性脑病、肝肾功能不全、恶性肿瘤者;(2)由肝豆状核变性、梅毒、HIV感染、药物慢性中毒、酒精中毒、脑缺氧、维生素缺乏或甲状腺功能低下等其他原因所致的痴呆;(3)对本研究药物过敏或过敏体质者;(4)患有精神病、脑血管病或自身免疫性疾病者;(5)伴有血管性痴呆、痉挛性瘫痪、脑白质病、帕金森病痴呆、皮质基底节变性等疾病者。

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150121、161003;丹红注射液由山东丹红制药有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号141113、160320。

1.3 分组及治疗方法

随机将106例患者分成对照组(53例)和治疗组(53例),其中对照组男27例,女26例;年龄57~80岁,平均年龄(68.3±6.8)岁;病程0.8~10年,平均病程(5.2±1.3)年;MMSE评分12~25分,平均为(18.2±3.1)分;轻度32例,中度21例。治疗组男23例,女30例;年龄59~78岁,平均年龄为(66.9±7.1)岁;病程1~8年,平均病程(4.9±1.6)年;MMSE评分11~23分,平均为(17.9±3.4)分;轻度27例,中度26例。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组睡前口服盐酸多奈哌齐片,5 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注丹红注射液,40 mL加入250 mL生理盐水,1次/d。两组均连续治疗4周。

1.4 疗效判定标准

MMSE评分^[6]:包括视空间、记忆力、定向力、语言等维度测验,共30项,总分范围0~30分,得分越高说明认知功能越佳。

以治疗前后MMSE评分变化为疗效指数(N)。显效:治疗后, $N \geq 20\%$;有效: $12\% \leq N < 20\%$;无效: $N < 12\%$ ^[7]。

$N = (\text{治疗后评分} - \text{治疗前评分}) / \text{治疗前评分}$

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

每位患者均于治疗前后各进行1次MMSE评分。选用多普勒超声诊断仪依次经枕窗和颞窗探测基底动脉(BA)、双侧大脑中动脉(MCA)、平均血流速度(MFV)和搏动指数(PI)。血清磷酸化tau蛋白(P-tau)、白细胞介素(IL)-8水平采用酶联免疫法检测。运用羟胺法测定血清超氧化物歧化酶(SOD)含量,血清丙二醛(MDA)浓度采取硫代巴比妥酸法检测,运用免疫比浊法测定超敏C反

应蛋白 (hs-CRP) 水平。

1.6 不良反应

详细记录所有患者治疗期间因药物而引起的副作用, 如皮疹、头痛、心悸、腹泻等。

1.7 统计学分析

应用统计软件 SPSS 21.0 处理数据, 计数资料以百分比表示, 采取 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 选用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 23 例, 有效 18 例, 无效 12 例, 总有效率为 77.4%; 治疗组显效 30 例, 有效 19 例, 无效 4 例, 总有效率为 92.5%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组脑血流动力学比较

治疗后, 治疗组 BA 和双侧 MCA 的 MFV 值均

显著升高 ($P < 0.05$), PI 值显著下降 ($P < 0.05$), 而对照组治疗后颅内动脉 MFV 与 PI 值均无明显改变; 且治疗后治疗组 BA 和双侧 MCA 的 MFV 值和 PI 值比对照组改善更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 P-tau、MDA、IL-8 和 hs-CRP 水平较治疗前均显著降低, SOD 水平均显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述血清学指标比对照组改善更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 MMSE 评分比较

治疗后, 两组 MMSE 评分均较治疗前显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组升高更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

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	53	23	18	12	77.4
治疗	53	30	19	4	92.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组脑血流动力学比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the cerebral hemodynamics between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BA		双侧 MCA	
			MFV/(cm·s ⁻¹)	PI	MFV/(cm·s ⁻¹)	PI
对照	53	治疗前	31.68 ± 5.17	1.29 ± 0.18	44.72 ± 6.31	1.86 ± 0.23
		治疗后	33.21 ± 5.32	1.25 ± 0.20	46.24 ± 6.58	1.82 ± 0.24
治疗	53	治疗前	32.35 ± 4.98	1.26 ± 0.17	45.38 ± 5.97	1.83 ± 0.25
		治疗后	44.63 ± 5.04* [▲]	0.91 ± 0.12* [▲]	56.92 ± 5.35* [▲]	0.95 ± 0.17* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	P-tau/(pg·mL ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·L ⁻¹)	IL-8/(ng·mL ⁻¹)	hs-CRP/(ng·L ⁻¹)
对照	53	治疗前	131.57 ± 25.32	65.72 ± 13.43	8.97 ± 1.65	62.14 ± 15.38	9.14 ± 2.26
		治疗后	109.31 ± 18.48*	79.36 ± 14.61*	6.56 ± 1.32*	53.51 ± 14.92*	7.05 ± 1.87*
治疗	53	治疗前	128.79 ± 26.45	67.15 ± 12.85	8.74 ± 1.71	60.56 ± 16.25	8.97 ± 2.31
		治疗后	89.64 ± 15.43* [▲]	88.49 ± 10.76* [▲]	5.43 ± 1.18* [▲]	45.21 ± 12.74* [▲]	5.15 ± 1.47* [▲]

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 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on the MMSE scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMSE 评分	
		治疗前	治疗后
对照	53	14.72 ± 3.34	19.38 ± 3.16*
治疗	53	14.15 ± 3.42	22.86 ± 2.79* [▲]

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5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on the adverse reactions between two groups

组别	n/例	失眠/例	恶心呕吐/例	腹泻/例	面部潮红/例	头晕/例	总发生率/%
对照	53	1	1	2	0	0	7.5
治疗	53	1	2	1	1	1	11.3

病机制与线粒体功能紊乱、Tau 蛋白磷酸化、 β -淀粉样变、兴奋性氨基酸毒性、基因突变、氧化应激、脂质代谢异常、5-羟色胺等有关^[9]。多奈哌齐属于第2代特异性中枢 AChE 抑制剂,是当前治疗阿尔茨海默病的一线药物^[10]。阿尔茨海默病可归属于“呆痴”、“健忘”、“呆病”等范畴,本病多发于老年人,中医学认为老年人脏腑功能失调,素体气血不足,气血津液运行不畅,气阻而血瘀,瘀阻脑络,故而发为痴呆。因此气血瘀滞、痰浊阻窍是引发阿尔茨海默病的中医基本病机,其治则应以益气活血、调神益智为主。丹红注射液是一种神经保护剂,其中丹参、红花有补气益气、散瘀止痛、活血通经、安神益智之功效,正好契合阿尔茨海默病的中医病机要点。药理研究^[11]证实丹红注射液有效成分有丹参酚酸、丹参酮、丹参酸及红花酚苷、红花黄色素、儿茶酚等,具有调节神经递质、抗氧化应激、保护酶活性、抗细胞凋亡、抗炎、神经保护、改善脑血管微循环、提高脑血流量等多重药理作用,临床正逐渐用于治疗阿尔茨海默病。

MMSE 是当前评估认知功能状态应用最广泛的测评量表。本研究中采取丹红注射液联合多奈哌齐治疗的治疗组治疗4周后总有效率达92.5%,明显高于对照组的77.4%,同时治疗组治疗后 MMSE 评分较对照组同期显著更高,说明阿尔茨海默病采取丹红注射液联合多奈哌齐治疗方法,对提高患者认知功能更有利,整体疗效突出。文献显示阿尔茨海默病患者脑血流状态存在异常,表现为颅内动脉

2.5 两组不良反应比较

两组均发生轻微药物相关不良反应,但两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,见表5。

3 讨论

阿尔茨海默病的病因繁杂,一般认为与家族史、头部外伤、癫痫、免疫系统疾病、甲状腺疾病、病毒感染、社会心理因素(如生活颠簸、独居)等多种因素密切相关^[8]。目前学术界对于该病的发病机制并未完全阐明,现代医学认为阿尔茨海默病的发

MFV 值减小,PI 值增加,且该异常程度越大,患者认知功能损伤越严重^[12]。本研究中治疗组治疗后 BA 和双侧 MCA 的 MFV 值较治疗前均显著升高,PI 值显著下降,但对照组治疗前后 MFV 和 PI 值均无明显变化,提示阿尔茨海默病联合丹红注射液治疗在改善患者脑血流动力学上更具优势。

Tau 蛋白属微管相关蛋白,其在神经元中含量较高,具有维持微管稳定和促进微管组装等功能,当其过度、异常磷酸化时大量形成 P-tau,失去 Tau 蛋白基本生物学活性,并最终产生神经元纤维缠结,损伤认知功能^[13]。有报道^[14]称阿尔茨海默病的病理生理过程与机体氧化应激状态密切相关,当患者脑内氧化应激加剧,表现为 SOD 活性下降、MDA 含量升高,可对神经元造成毒性损伤,加速 Tau 蛋白异常磷酸化,致使病情进展。同时炎症反应亦参与了阿尔茨海默病的整个病理过程,患者血清中 IL-8 处于高表达,导致小胶质细胞增生与神经细胞损伤死亡等病理改变,引发认知功能进一步损害^[15]。hs-CRP 是反映机体损伤的超敏感指标,当阿尔茨海默病患者机体遭受损伤时,其含量会逐渐升高,故监测 hs-CRP 浓度对评估阿尔茨海默病患者预后有一定指导意义^[16]。本研究中治疗组同期血清 P-tau、MDA、IL-8 和 hs-CRP 水平较对照组治疗后均显著降低,SOD 水平显著升高,提示丹红注射液联合多奈哌齐方案对调节阿尔茨海默病患者机体氧化应激状态、减轻炎症损伤及抑制 Tau 蛋白异常磷酸化更有帮助。

综上所述,阿尔茨海默病应用丹红注射液联合多奈哌齐治疗可有效改善患者脑血流动力学状态,减轻机体氧化应激与炎症损伤,提高认知功能,延缓病情进展,疗效切实,且安全可靠,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 汤荟冬,卢逸舟.阿尔茨海默病的治疗现状与展望[J].神经疾病与精神卫生,2015,15(6):541-544.
- [2] 徐学君,徐德琴,汪骏.多奈哌齐的药理作用及其临床应用研究进展[J].安徽医药,2009,13(4):352-354.
- [3] 曹文杰,苏李娜,樊官伟.丹红注射液药理作用及临床应用研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(3):335-337.
- [4] 周惠芬,何昱,艾进超,等.丹红注射液主要有效成分伍在脑缺血再灌注大鼠体内的药动学研究[J].中草药,2016,47(20):3656-3661.
- [5] 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 Services Task Force on Alzheimer's Disease [J]. *Neurology*, 1984, 34(7): 939-944.
- [6] Folstein M F, Robins L N, Helzer J E. The Mini-Mental State Examination [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1983, 40(7): 812.
- [7] 田金州,韩明向,涂晋文,等.血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J].中国老年学,2002,22(5):329-331.
- [8] 叶民.阿尔茨海默病病因及发病机制研究进展[J].实用老年医学,2017,31(5):402-406.
- [9] 蔡春红,储照虎.阿尔茨海默病发病机制的研究进展[J].国际老年医学杂志,2017,38(2):84-87.
- [10] 李欣欣,张云云,王滨.多奈哌齐治疗轻中度阿尔茨海默病作用机制研究进展[J].中国现代神经疾病杂志,2017,17(2):151-155.
- [11] 韩进,虞立,范红晶,等.丹红注射液活性成分与阿尔茨海默病脑内胰岛素抵抗的相关性[J].中华中医药学刊,2016,34(11):2590-2592.
- [12] 拜合提亚·塔依尔,刘培琴,周晓辉,等.经颅多普勒超声检测阿尔茨海默病患者脑血流动力学变化特点的研究[J].临床超声医学杂志,2017,19(7):449-452.
- [13] 王建枝,田青.Tau蛋白过度磷酸化机制及其在阿尔茨海默病神经元变性中的作用[J].生物化学与生物物理进展,2012,39(8):771-777.
- [14] 史殿志.阿尔茨海默病患者血清氧化应激相关指标及A β 水平测定的临床意义[J].中国医药导报,2017,14(7):117-120.
- [15] 吴映曼,蔡毅.阿尔茨海默病患者血清和脑脊液中肿瘤坏死因子- α 及IL-6和IL-8水平研究[J].中国全科医学,2010,13(33):3738-3740.
- [16] 王艳,徐国锋,黄晓松,等.阿尔茨海默病患者血清同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白及白介素6水平变化及其临床意义[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(8):135-136.