

复方脑肽节苷脂联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默症的临床研究

王琳¹, 杜广清¹, 齐琳²

1. 首都医科大学附属北京康复医院 药剂科, 北京 100144

2. 首都医科大学附属北京康复医院 神经内科, 北京 100144

摘要: **目的** 探讨复方脑肽节苷脂联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默症患者的临床疗效。**方法** 选取2016年7月—2017年7月在北京康复医院治疗的阿尔茨海默症患者105例, 随机分成对照组(52例)和治疗组(53例)。对照组患者口服盐酸多奈哌齐片, 1片/次, 1次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注复方脑肽节苷脂注射液, 10 mL加入300 mL生理盐水, 1次/d。两组患者均治疗2周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者精神状态、生活自理能力、阿尔茨海默相关的神经丝蛋白(AD7c-NTP)和tau蛋白水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为78.85%和94.34%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者MMSEE评分和BI指数均显著升高($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者精神状态和生活自理能力明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者AD7c-NTP和tau蛋白水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者AD7c-NTP和tau蛋白水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 复方脑肽节苷脂联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默症患者疗效显著, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方脑肽节苷脂注射液; 盐酸多奈哌齐片; 阿尔茨海默症; 临床疗效; 阿尔茨海默相关的神经丝蛋白

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-1907-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.011

Clinical study on compound porcine cerebroside and ganglioside combined with donepezil in treatment of Alzheimer's disease

WANG Lin¹, DU Guang-qing¹, QI Lin²

1. Department of Pharmacy, Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University, Beijing 100144, China

2. Department of Internal Medicine-Neurology, Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University, Beijing 100144, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of compound porcine cerebroside and ganglioside combined with donepezil in treatment of Alzheimer's disease. **Methods** Patients (105 cases) with Alzheimer's disease in Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University from July 2016 to July 2017 were randomly divided into control (52 cases) and treatment (53 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Donepezil Hydrochloride Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection on the basis of the control group, 10 mL added into normal saline 300 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the mental status, self-care ability, the AD7c-NTP and tau protein levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 78.85% and 94.34% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MMSEE scores and BI indexes in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the mental status and self-care ability in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the AD7c-NTP and tau levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the AD7c-NTP and tau levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound porcine cerebroside and ganglioside combined with donepezil has significant clinical effect in treatment of Alzheimer's disease with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Donepezil Hydrochloride Tablets; Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside Injection; Alzheimer's disease; clinical effect; AD7c-NTP

收稿日期: 2018-02-26

作者简介: 王琳(1980—), 本科, 初级药师, 研究方向为药理学。E-mail: changchao_79@126.com

随着我国社会老龄化进程的加剧,老年人群明显增加,导致我国阿尔茨海默症患者的人数近年来显著增多,严重影响着患者的身心健康^[1]。目前盐酸多奈哌齐是临床上常用的治疗轻中度阿尔茨海默症的药物,是第 2 代胆碱酯酶抑制剂,可增加脑组织乙酰胆碱含量进而改善痴呆患者症状^[2]。复方脑肽节苷脂是一种含有多种神经节苷脂的复方制剂,具有促进脑组织再生、新成代谢和改善脑部循环的药理作用^[3]。本研究将复方脑肽节苷脂与盐酸多奈哌齐联合用于阿尔茨海默症的治疗中,取得了满意的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 7 月—2017 年 7 月在首都医科大学附属北京康复医院神经内科和门诊进行治疗的 105 例阿尔茨海默症患者为研究对象,其中男 69 例,女 36 例;年龄 66~82 岁,平均年龄(75.53±5.72)岁;病程 6 个月~6 年,平均病程(3.49±1.67)年。

本研究中患者均符合以下条件:(1)符合《中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):痴呆分型及诊断标准》中对阿尔茨海默症患者的诊断标准^[4];(2)患者年龄在 65~85 岁;(3)患者肝肾功能无异常;(4)患者家属均签订了知情同意书并自愿配合研究人员进行研究。

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 1604044;复方脑肽节苷脂注射液由吉林步长制药有限公司生产,规格 2 mL/支,产品批号 160403。

1.3 分组及治疗方法

105 例阿尔茨海默症患者随机分成对照组(52 例)和治疗组(53 例)两组,其中对照组组男 35 例,女 17 例;年龄 66~82 岁,平均年龄(75.36±5.76)岁;病程 6 个月~6 年,平均病程(3.41±1.72)年。治疗组男 34 例,女 19 例;年龄 67~82 岁,平均年龄(75.89±5.64)岁;病程 8 个月~6 年,平均病程(3.57±1.62)年。两组患者在性别、年龄和病程等一般临床资料方面比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服盐酸多奈哌齐片,1 片/次,1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注复方脑肽节苷脂注射液,10 mL 加入 300 mL 生理盐水,1 次/d。两组患者均治疗 2 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

临床控制:患者治疗后各种临床症状均完全消失,同时精神状态和定向功能恢复正常,生活能够自行处理并进行一定的社交活动;显效:患者治疗后大部分临床症状得以恢复,同时精神状态和定向功能明显改善,生活基本能够自行处理;有效:患者治疗后临床症状均有所改善,同时精神状态和定向功能有所恢复,生活需要在外人的协助下自理,反应迟钝,仍存在部分智力障碍;无效:患者治疗后各种临床体征无改善甚至较治疗前加重。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 MMSEE 评分^[6] 采用简易智能精神状态检查量表进行对两组患者治疗前后的精神状态进行评价,评分范围 0~30 分,分数越高,则代表患者精神状态越好,≥27 分代表正常;<27 分代表认知功能障碍。

1.5.2 BI 指数^[7] 采用 Barthel 指数评定量表对患者治疗前后的生活自理能力进行评价,评分范围 0~100 分,分数越高,则代表患者生活自理能力越强,总分≤40 分表明患者属于重度依赖于他人照顾,41~60 分表明患者属于中度依赖于他人照顾,61~99 分表明患者属于轻度依赖于他人照顾,100 分则表明患者无需他人照顾。

1.5.3 AD7c-NTP 和 tau 蛋白水平 采用阿尔茨海默相关的神经丝蛋白(AD7C-NTP)检测试剂盒(上海研卉生物科技有限公司)和 tau 蛋白试剂盒(上海西唐生物科技有限公司)对患者治疗前后尿液中的 AD7c-NTP 和 tau 蛋白水平进行检测,具体检测方法为酶联免疫吸附实验。

1.6 不良反应

对两组患者治疗期间的不良反应进行观察记录,统计两组不良反应发生率。

1.7 统计学处理

本次研究中的所有数据均采用 SPSS 18.0 统计学软件处理,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组患者临床控制 16 例,显效 15 例,有效 10 例,无效 11 例,总有效率为 78.85%;治疗组患者临床控制 20 例,显效 17 例,有效 13 例,无效 3 例,总有效率为 94.34%,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 两组患者精神状态和生活自理能力比较

治疗后, 两组患者 MMSE 评分和 BI 指数均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者精神状态和生活自理能力明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 AD7c-NTP 和 tau 蛋白水平比较

治疗后, 两组患者 AD7c-NTP 和 tau 蛋白水平

均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 AD7c-NTP 和 tau 蛋白水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间, 对两组患者进行了不良反应监测, 其中对照组患者不良反应发生率为 11.54%, 治疗组患者不良反应发生率为 9.43%, 两组比较差异无统计学意义, 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	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	16	15	10	11	78.85
治疗	53	20	17	13	3	94.34*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组精神状态和生活自理能力比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on mental status and self-care ability between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMSE 评分		BI 指数/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	16.07 ± 4.69	20.15 ± 5.52*	45.26 ± 6.26	55.43 ± 7.05*
治疗	53	15.98 ± 4.75	24.88 ± 6.13* [▲]	45.18 ± 6.31	74.51 ± 8.53* [▲]

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 AD7c-NTP 和 tau 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on AD7c-NTP and tau protein levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	AD7c-NTP/(U·mL ⁻¹)		tau 蛋白/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	66.27 ± 15.97	40.56 ± 9.19*	542.41 ± 159.43	357.98 ± 100.34*
治疗	53	65.94 ± 16.13	25.72 ± 5.07* [▲]	531.57 ± 164.2	261.97 ± 83.16* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	腹泻/例	肌肉痉挛/例	头痛、头晕/例	过敏性皮疹/例	发生率/%
对照	52	1	1	1	2	1	11.54
治疗	53	2	1	1	1	0	9.43

3 讨论

痴呆是临床神经内科的常见疾病, 其主要发病人群是 65 岁以上的老年人, 伴随着记忆力衰退、认

知功能障碍等临床症状, 严重者生活需要他人协助自理, 严重影响患者自身的身心健康, 以及给家人和社会带来沉重的经济负担^[8]。目前临床上对于阿

尔茨海默症的治疗并无特效药物, 盐酸多奈哌齐是美国 FDA 批准的用于治疗阿尔茨海默症的一种乙酰胆碱酯酶抑制剂, 可选择性的抑制中枢系统内乙酰胆碱酯酶的活性, 增加神经细胞突触间隙乙酰胆碱的水平, 以此来改善患者的认知功能^[9]。近年来, 研究人员发现单独使用盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默症的效果不如联合用药治疗。复方脑肽节苷脂的主要药理作用是促进神经系统的新陈代谢, 并使得神经干细胞分化并将受损神经细胞进行修复, 另外该药还可以促进脑部组织血液循环和能量代谢, 为修复神经受损提供了治疗强有力的支持^[10]。

两组患者均严格按照分组进行治疗, 其中采用复方脑肽节苷脂联合盐酸多奈哌齐进行治疗的治疗组患者临床有效率为 94.34%, 要显著高于采用盐酸多奈哌齐单独进行治疗的对照组患者 78.85%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明复方脑肽节苷脂与盐酸多奈哌齐在治疗阿尔茨海默症方面具有显著的协同增效作用。

阿尔茨海默症患者病情较为隐匿, 发现时已经对神经系统造成了不同程度的损伤, 因此多数表现出空间感降低、失语、智力障碍等临床症状, 不但影响着患者的精神状态, 而且可能导致患者生活自理能力下降。本研究采用简易智能精神状态检查量表和 Barthel 指数评定量表对两组患者治疗前后的精神状态和生活自理能力进行了评价, 结果发现采用治疗组患者在 MMSEE 评分和 BI 指数改善方面均要优于对照组患者 ($P < 0.05$), 说明复方脑肽节苷脂可以在盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默症的基础上进一步改善患者的精神状态和生活自理能力, 为患者彻底治愈该病打下坚实的基础。

AD7c-NTP 是从阿尔茨海默症患者脑脊液中分离出的一种神经丝蛋白, 研究发现其水平在痴呆患者脑组织、脑脊液以及尿液中均有不同程度的升高, 并且其含量与患者痴呆程度成正相关, 可作为痴呆患者诊断和预后的预测指标^[11]。tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 在痴呆患者的不同阶段均发挥着重要的功能作用, 虽然 tau 蛋白与神经退行性病变的机理并未阐明, 但研究发现 tau 蛋白与痴呆患者的病情有着密切的联系, 对评估痴呆患者的病情具有重

要意义^[12]。本研究对两组患者治疗前后尿液中的 AD7c-NTP 和 tau 蛋白水平进行了检测, 结果发现治疗组患者尿液中的 AD7c-NTP 和 tau 蛋白水平改善优于对照组患者, 两组之间相比均具有显著性差异, 说明复方脑肽节苷脂与盐酸多奈哌齐的联用可从分子水平上改善患者的痴呆病情, 为治疗痴呆打下了分子基础。

综上所述, 复方脑肽节苷脂联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默症患者疗效显著, 安全性高, 具有进一步研究的临床价值。

参考文献

- [1] 胡祥炬, 黄河浪. 老年痴呆研究现状及其防治展望 [J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(10): 1276-1278.
- [2] 傅宏义, 刘倩, 孙艳. 多奈哌齐-阿尔茨海默病治疗新药 [J]. 药物不良反应杂志, 2002, 4(1): 35-37.
- [3] 王虹, 姜慧强, 李军, 等. 复方脑肽节苷脂注射液治疗阿尔茨海默病临床研究总结 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 12(29): 127-128.
- [4] 贾建平, 王荫华, 李焰生, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 痴呆分型及诊断标准 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(10): 651-655.
- [5] 傅仁杰. 老年呆病(老年痴呆)的中医临床诊断及疗效评定标准(试行) [C]. 全国中医药防治老年病学术交流会, 2011 年.
- [6] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用 [J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 694-696.
- [7] 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版 Barthel 指数的信度与效度研究 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(3): 219-221.
- [8] 贾建平. 老年性痴呆研究进展 [J]. 中国组织工程研究, 2004, 8(16): 3146-3148.
- [9] 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.
- [10] 王明洋, 冯璐, 范姝婕, 等. 复方脑肽节苷脂注射液激活线粒体自噬改善脑缺血再灌注损伤 [J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(7): 750-753.
- [11] 王宏娟, 王蓉. AD7c-NTP-一种阿尔茨海默病的生物标记物 [J]. 中国老年学, 2007, 27(7): 699-701.
- [12] 许杰, 温世荣, 于艳红, 等. Tau 蛋白在阿尔茨海默病中的作用 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(3): 573-575.