

丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究

黄勉, 李琳, 李芬, 刘超强, 邓雪梅, 万埏, 侯莉勤

武汉市第三医院光谷院区 神经内科, 湖北 武汉 430060

摘要: **目的** 探讨丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病的临床疗效。**方法** 选取2014年3月—2018年3月于武汉市第三医院光谷院区治疗的150例阿尔茨海默病患者为研究对象, 将患者按随机数表法分为对照组和治疗组, 每组各75例。对照组于睡前口服多奈哌齐片, 2次/d, 起始剂量为1片/次, 2周后调整剂量为2片/次。治疗组在对照组基础上口服丁苯酞软胶囊, 3次/d, 起始剂量为1粒/次, 逐渐增加剂量, 4周后调整剂量为2粒/次。两组均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的简易精神状态量表(MMSE)评分、认知功能评定量表(ADAS-cog)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、大脑后动脉血流速度、血清因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为77.33%、90.67%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组MMSE评分均显著提高, ADAS-cog评分和ADL评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组的MMSE评分、ADAS-cog评分和ADL评分明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者左右侧大脑后动脉刺激期血流速度、静息期血流速度和平均血流速度均显著高于对照组, 差异具有比较意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者同型半胱氨酸(Hcy)、尿酸(UA)水平均显著下降, 人 β 淀粉样蛋白1-42(A β 1-42蛋白)水平显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组血清因子水平显著优于对照组, 差异具有比较意义($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病具有较好的临床疗效, 能改善患者认知功能, 促进大脑后动脉血流速度, 调节血清因子水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。**关键词:** 丁苯酞软胶囊; 多奈哌齐片; 阿尔茨海默病; 认知功能评定量表评分; 大脑后动脉血流速度; 血清因子

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)09-2672-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.021

Clinical study on Butylphthalide Soft Capsules combined with donepezil in treatment of Alzheimer's disease

HUANG Mian, LI Lin, LI Fen, LIU Chao-qiang, DENG Xue-mei, WAN Nian, HOU Li-qin

Department of Neurology, Guanggu Hospital District of Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Butylphthalide Soft Capsules combined with Donepezil Tablets in treatment of Alzheimer's disease. **Methods** Patients (150 cases) with Alzheimer's disease in Guanggu Hospital District of Wuhan Third Hospital from March 2014 to March 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 75 cases. Patients in the control group were *po* administered with Donepezil Tablets, twice daily, starting dosage 1 tablet/time, and the dosage was adjusted to 2 tablets/time after 2 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules on the basis of the control group, three times daily, starting dosage 1 grain/time, increased the dose gradually and adjust the dose to 2 grain/time after 4 weeks. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and MMSE scores, ADAS-cog scores, ADL scores, the blood flow velocity of posterior cerebral artery, and the serum factor levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.33% and 90.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MMSE scores in two groups were significantly increased, but ADAS-cog scores and ADL scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the scores in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, blood flow velocity during stimulation, resting blood flow velocity and average blood flow velocity of left and right posterior cerebral artery in the treatment group were significantly higher than those in

收稿日期: 2019-05-25

基金项目: 武汉市卫计委公共卫生科研项目(WG13 D02)

作者简介: 黄勉(1970—), 男, 湖北人, 副主任医师, 本科, 研究方向为脑血管病、痴呆、头痛等。E-mail: ano012@163.com

the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Hcy and UA in two groups were significantly decreased, but the levels of A β 1-42 protein in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum factor levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide Soft Capsules combined with Donepezil Tablets has clinical curative effect in treatment of Alzheimer's disease, can improve cognitive function, promote blood flow velocity of posterior cerebral artery, and regulate serum factor level, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Butylphthalide Soft Capsules; Donepezil Tablets; Alzheimer's disease; ADAS-cog score; blood flow velocity of posterior cerebral artery; serum factor

阿尔茨海默病是发生在老年前期和老年期的一种原发性脑衰退疾病,在老龄群体中发病率较高。资料显示 80 岁以上群体阿尔茨海默病发病率高达 20%,其发病率逐年增高,已成为继肿瘤、脑卒中、心脑血管疾病之后的第 4 位杀手^[1]。认知障碍、人格改变、行为异常为阿尔茨海默病的发病特征。临床上常用乙酰胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐治疗阿尔茨海默病,但使用单一多奈哌齐的疗效并不十分显著^[2]。丁苯酞软胶囊可提高脑血管微循环功能,并显著改善早期阿尔茨海默病患者的认知功能障碍和痴呆程度^[3-4]。故本研究选取于武汉市第三医院光谷院区治疗的 150 例阿尔茨海默病患者为研究对象,通过丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片进行治疗,探讨其临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月—2018 年 3 月于武汉市第三医院光谷院区治疗的 150 例阿尔茨海默病患者为研究对象。其中男 79 例,女 71 例;年龄 60~78 岁,平均 (70.68 ± 10.27) 岁;病程 6 个月~3.5 年,平均 (15.72 ± 3.06) 个月。

纳入标准:(1)符合《精神障碍诊断与统计手册》诊断标准^[5];(2)年龄 60~79 岁;(3)病程 6 个月~5 年;(4)有足够能力完成心理量表检测。

排除标准:(1)患有抑郁症或精神疾病者;(2)患有严重心、肝、肾等疾病者;(3)对受试药物过敏者;(4)患有影响神经功能的内科疾病者。

1.2 分组和治疗方法

将患者按随机数表法分为对照组和治疗组,每组各 75 例。对照组男 39 例,女 36 例;年龄 61~78 岁,平均 (70.36 ± 9.87) 岁;病程 6 个月~3 年,平均 (15.38 ± 2.47) 个月。治疗组男 40 例,女 35 例;年龄 60~77 岁,平均 (71.32 ± 9.22) 岁,病程 6 个月~3.5 年,平均 (16.55 ± 2.75) 个月。比较两

组患者一般资料,差异无统计学意义,具有临床可比性。

对照组于睡前口服多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 131025、140510],2 次/d,起始剂量为 1 片/次,2 周后调整剂量为 2 片/次。治疗组在对照组治疗的基础上口服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司生产,规格 0.1 g/粒,产品批号 118131014、118150812),3 次/d,起始剂量为 1 粒/次,逐渐增加剂量,4 周后调整剂量为 2 粒/次。两组均连续治疗 6 个月。

1.3 临床疗效判定标准

参照《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准》^[6],以简易精神状态量表(MMSE)评分^[7]变化判断疗效。评分上升 $\geq 20\%$ 判定为显效;评分上升 12%~20%判定为有效;评分上升 $< 12\%$ 判定为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 MMSE 评分 MMSE 包括 11 个条目,总分 30 分,得分越高则认知能力越好^[7]。

1.4.2 认知功能评定量表(ADAS-cog)评分 ADAS-cog 包括 12 个条目,总分 75 分,得分越低则认知能力越好^[8]。

1.4.3 日常生活能力量表(ADL)评分 ADL 共 20 个条目,最低分 14 分,最高分 64 分,得分越低则日常生活能力越好^[9]。

1.4.4 大脑后动脉血流速度 两组患者均由同一位医生诊断,用 2 MHz 脉冲探头探查颅内血管,选取频谱形态清晰、信号稳定的部位,德国 DWL 公司 EMET 型经颅多普勒仪检测大脑后动脉血流速度。

1.4.5 血清因子水平 治疗前后分别于两组患者空腹时采集静脉血 5 mL,4 000 r/min 离心 10 min,分离血清,−80 ℃保存,采用比色法测定血清同型半胱氨酸(Hcy)水平,采用酶联免疫吸附法(ELISA)

测定血清尿酸(UA)、人 β 淀粉样蛋白1-42(A β 1-42蛋白)水平(ELISA试剂盒购自于英国Randox公司),所有操作严格按照试剂盒说明进行。

1.5 不良反应观察

观察两组患者腹泻、胀气、皮肤过敏、疲倦等不良反应情况。

1.6 统计学处理

应用SPSS 20.0统计软件分析数据。计数资料以率表示,用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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21例,有效37例,总有效率为77.33%;治疗组显效35例,有效33例,总有效率为90.67%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组相关评分比较

治疗后,两组MMSE评分均显著提高,ADAS-

cog评分和ADL评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的MMSE评分、ADAS-cog评分和ADL评分明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组大脑后动脉血流速度比较

治疗后,治疗组患者左右侧大脑后动脉刺激期血流速度、静息期血流速度和平均血流速度均显著高于对照组,差异有比较意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后,两组患者Hcy、UA水平均显著下降,A β 1-42水平显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组Hcy、UA和A β 1-42水平显著优于对照组,差异具有比较意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者不良反应症状轻微,经对症治疗后均有所好转,无中途死亡或退出研究情况发生。其中治疗组出现腹泻2例、胀气2例、疲倦1例,头痛

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	75	21	37	17	77.33
治疗	75	35	33	7	90.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组MMSE评分、ADAS-cog评分和ADL评分比较($\bar{x} \pm s$, $n = 75$)

Table 2 Comparison on MMSE scores, ADAS-cog scores, and ADL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 75$)

组别	MMSE 评分		ADAS-cog 评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	16.25 $\pm$ 2.60	20.38 $\pm$ 2.49*	46.11 $\pm$ 7.13	35.21 $\pm$ 6.23*	38.22 $\pm$ 5.29	30.13 $\pm$ 5.66*
治疗	15.88 $\pm$ 2.30	23.85 $\pm$ 2.04* [▲]	45.36 $\pm$ 6.82	30.22 $\pm$ 5.33* [▲]	40.21 $\pm$ 6.11	25.33 $\pm$ 5.13* [▲]

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 两组大脑后动脉血流速度比较($\bar{x} \pm s$, $n = 75$)

Table 3 Comparison on the blood flow velocity of posterior cerebral artery between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 75$)

组别	脑部位	刺激期血流速度/(cm s ⁻¹)	静息期血流速度/(cm s ⁻¹)	平均血流速度/(cm s ⁻¹)
对照	左侧	29.32 $\pm$ 5.12	24.11 $\pm$ 4.46	26.77 $\pm$ 4.84
	右侧	30.11 $\pm$ 4.89	23.65 $\pm$ 4.45	26.01 $\pm$ 4.41
治疗	左侧	42.38 $\pm$ 7.46*	29.84 $\pm$ 5.46*	35.55 $\pm$ 6.11*
	右侧	41.86 $\pm$ 7.11*	29.84 $\pm$ 5.46*	35.03 $\pm$ 5.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)Table 4 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	Hcy/(mmol mL ⁻¹)		UA/(mmol mL ⁻¹)		Aβ1-42/(pg mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	2.3.65±3.55	17.66±2.65*	372.14±66.33	322.45±8.13*	128.71±22.36	176.79±30.11*
治疗	22.37±3.84	12.12±2.15*▲	375.61±62.65	290.46±7.16*▲	130.55±20.45	200.34±33.15*▲

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

1例,转氨酶升高1例,总发生率为9.33%;对照组出现腹泻2例、皮肤过敏3例,头晕2例,失眠1例,转氨酶升高3例,总发生率为14.67%。两组患者不良反应发生率比较,无统计学意义。

3 讨论

阿尔茨海默病的发病机制目前尚未十分明确,有学者认为胆碱能损伤和兴奋性氨基酸毒性作用是阿尔茨海默病发病机制,还有学者认为淀粉样β蛋白的产生和积聚也能引起阿尔茨海默病^[10]。多奈哌齐能选择性抑制乙酰胆碱水解,从而增加乙酰胆碱水平。在多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床实践中发现,单一使用多奈哌齐治疗阿尔茨海默病,疗效并不非常显著,原因可能是多奈哌齐仅能调控乙酰胆碱水平但对兴奋性氨基酸毒性作用、淀粉样β蛋白无作用^[11]。丁苯酞软胶囊是一种抗脑缺血药物,可提高线粒体功能和缺血区脑灌注水平,还可改善脑组织微循环,修复胆碱能神经系统,减轻海马区受损程度,并能清除β淀粉样蛋白等神经毒物,清除自由基和炎症因子,提高阿尔茨海默病患者的认知功能^[12]。本研究结果显示,治疗后,治疗组总有效率为90.67%显著高于对照组总有效率77.33%,且两组患者MMSE、ADAS-cog、ADL评分较治疗前均显著改善,提示丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片具有协同作用,能显著改善阿尔茨海默病患者临床症状,提高认知能力。此外,研究发现治疗组能明显提高患者大脑后动脉血流速度,提示丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片能促进阿尔茨海默病患者恢复神经血管耦联作用。

相关研究表明,血清Hcy不仅能增加脑梗死、动脉粥样硬化等的发生风险,还会阻碍脑血管循环;当血清中Hcy水平过高时可诱导脑血管病变导致阿尔茨海默病发生,并参与阿尔茨海默病发生的病理变化^[13]。血清中Aβ1-42是阿尔茨海默病患者脑内的特征性沉淀物,具有神经毒性作用,阿尔茨海默病患者大脑中大量Aβ1-42聚集,血清中Aβ1-42含量

减少,引发患者认知障碍^[14]。血清高浓度UA可导致认知障碍,国内外研究表明UA水平偏高或偏低对认知功能均有一定的影响^[15-16]。本研究结果表明,治疗后治疗组患者Hcy、UA水平相比于对照组显著降低,Aβ1-42显著升高,提示丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片能显著降低血清Hcy、UA水平,提高血清Aβ1-42水平,降低大脑Aβ1-42水平,通过药物治疗等手段调整血清Hcy、UA、Aβ1-42水平可能会改善阿尔茨海默病患者的认知功能障碍。

丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片用时,阿尔茨海默病患者需长时间服药,部分患者可能出现转氨酶上升、腹泻胀气、疲倦、皮肤过敏等不良反应^[17]。本研究中治疗组与对照组不良反应发生率无显著差异,且程度较轻,可见丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片用药与单独多奈哌齐片用药安全性相当。

综上所述,丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病具有较好的临床疗效,能改善患者认知功能,促进大脑后动脉血流速度,调节血清因子水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 胡文斌,周晓明,巩宗林,等. 2005-2015年昆山市老年痴呆死亡率分析[J]. 中国卫生统计, 2018, 35(4): 542-545.
- [2] 张为,胡才友,吕渊,等. 复方丹参片联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(25): 37-40.
- [3] 齐凡星,胡莹,卢军栋,等. 丁苯酞治疗阿尔茨海默病的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(17): 2412-2414.
- [4] 俞小梅,王喜丰,张静,等. 丁苯酞注射液及丁苯酞胶囊治疗急性脑梗死患者的临床疗效对比[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(17): 2921-2924.
- [5] 美国精神医学学会,张道龙. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 北京:北京大学出版社, 2016: 125-126.
- [6] 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.

- [7] 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, 706.
- [8] Chu L W, Chiu P K, Tsui W, *et al.* The reliability and validity of the Alzheimer's diseases assessment scale cognitive subscale (ADAS-COG) among chinese elderly people in Hong Kong [J]. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(368): 230-231.
- [9] Kim S. Activities of Daily Living (ADL) [J]. *Gerontologist*, 2014, 1(1): 20-301.
- [10] Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 640-651.
- [11] 马玲梅. 尼莫地平联合多奈哌齐治疗老年痴呆的效果观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(11): 1298-1300.
- [12] 宋轶群, 刘梅, 于广. 丁苯酞对急性脑梗死患者认知功能和血清学指标的影响及二者相关性分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(2): 243-246.
- [13] 王变荣, 时建铨, 顾小花, 等. 探讨血浆同型半胱氨酸水平与阿尔茨海默病患者认知功能评分的相关性 [J]. 实用老年医学, 2015, 29(11): 913-916.
- [14] 张淑萍, 刘璐, 王秀梅, 等. 衰老模型联合 β -淀粉样蛋白 1-42 建立大鼠阿尔茨海默病模型研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(36): 4459-4463.
- [15] 王楠, 何远宏, 潘双杰. 阿尔茨海默病患者认知功能及血清铜、同型半胱氨酸、尿酸水平、tau 和 A β 1-42 蛋白的检测 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2015, 50(3): 407-409.
- [16] Wu Y, Zhang D, Pang Z, *et al.* Association of serum uric acid level with muscle strength and cognitive function among Chinese aged 50-74 years [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2013, 13(3): 672-677.
- [17] 王新华, 刘恒方, 李晶. 盐酸多奈哌齐片对轻度阿尔茨海默病患者的临床效果分析 [J]. 中华全科医师杂志, 2016, 15(12): 932-935.