

• 临床研究 •

## 艾地苯醌联合石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的临床研究

吕眯眯<sup>1</sup>, 李 兵<sup>2</sup>, 李秀玲<sup>3\*</sup>

1. 邯郸市第一医院 神内三科, 河北 邯郸 056004

2. 河北省第一荣军优抚医院 神经内科, 河北 邯郸 056004

3. 邯郸市邯钢医院 神经内科, 河北 邯郸 056000

**摘要:** **目的** 探讨艾地苯醌联合石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的疗效。**方法** 选取邯郸市第一医院 2024 年 1 月—2025 年 1 月收治的 100 例阿尔茨海默病患者, 采用随机数字序列分为对照组 ( $n=50$ ) 和治疗组 ( $n=50$ )。对照组患者每日口服石杉碱甲片, 早、晚餐后各口服 75  $\mu\text{g}$ 。治疗组患者在对照组基础上口服艾地苯醌片, 早、中、晚餐后各口服 10 mg。两组患者治疗周期均为 6 个月。比较组间疗效以及治疗前及治疗后 3、6 个月蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、临床痴呆评定量表 (CDR)、简易精神状态量表 (MMSE)、简明神经精神问卷 (NPI-Q)、阿尔茨海默病生活质量量表 (QOL-AD) 评分和血清因子超氧化物歧化酶 (SOD)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平。**结果** 治疗组总有效率为 94.00%, 对照组总有效率为 80.00%, 组间比较有差异有统计意义 ( $P<0.05$ )。相较于治疗前, 治疗后 3、6 个月两组 MoCA 评分、MMSE 评分、QOL-AD 评分均升高, CDR 评分、NPI-Q 评分均降低 ( $P<0.05$ )。且治疗后 3、6 个月, 治疗组 MoCA 评分、MMSE 评分、QOL-AD 评分均高于对照组, CDR 评分、NPI-Q 评分均低于对照组 ( $P<0.05$ )。治疗后 3、6 个月, 两组 TNF- $\alpha$  水平均明显低于治疗前 ( $P<0.05$ ), SOD、BDNF 水平均明显高于治疗前 ( $P<0.05$ ), 且治疗组 TNF- $\alpha$  水平明显低于对照组, SOD、BDNF 水平明显高于对照组 ( $P<0.05$ )。**结论** 艾地苯醌联合石杉碱甲治疗 AD, 效果显著, 能有效改善患者的认知功能及生活能力。

**关键词:** 艾地苯醌片; 石杉碱甲片; 阿尔茨海默病; 认知功能; 生活能力

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)08-2258-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.009

## Clinical study on idebenone combined with huperzine A in treatment of Alzheimer's disease

LÜ Mimi<sup>1</sup>, LI Bing<sup>2</sup>, LI Xiuling<sup>3</sup>

1. Department of Neurology III, Handan First Hospital, Handan 056004, China

2. Department of Neurology, Hebei First Veterans Care Hospital, Handan 056004, China

3. Department of Neurology, Handan Hangang Hospital, Handan 056000, China

**Abstract: Objective** To explore the efficacy of idebenone combined with huperzine A in treatment of Alzheimer's disease. **Methods** A total of 100 patients with Alzheimer's disease (AD) admitted to Handan First Hospital from January 2024 to January 2025 were enrolled and randomly divided into the control group and the treatment group using the random number sequence, with 50 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Huperzine A Tablets at a dose of 75  $\mu\text{g}$  after breakfast and dinner respectively. On the basis of the control group, patients in the treatment group were *po* administered with Idebenone Tablets at a dose of 10 mg after breakfast, lunch and dinner respectively. The treatment course for both groups lasted 6 months. The clinical efficacy between the two groups was compared. The scores of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Clinical Dementia Rating (CDR), Mini-Mental State Examination (MMSE), Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire (NPI-Q) and Quality of Life-Alzheimer's Disease

收稿日期: 2026-01-21

基金项目: 河北省医学科学研究项目 (20261254)

作者简介: 吕眯眯, 主治医师, 研究方向是头痛、癫痫、脑血管病及相关认知障碍。E-mail: ccmkgs@163.com

\*通信作者: 李秀玲, 主治医师, 研究方向是神经内科。E-mail: uzqsvb@163.com

(QOL-AD), as well as the serum levels of superoxide dismutase (SOD), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were compared between the two groups before treatment, 3 months and 6 months after treatment. **Results** The total effective rate of the treatment group was 94.00%, which was significantly higher than 80.00% of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with baseline levels before treatment, the MoCA, MMSE and QOL-AD scores of the two groups were significantly increased, while the CDR and NPI-Q scores were significantly decreased at 3 and 6 months after treatment ( $P < 0.05$ ). At 3 and 6 months after treatment, the treatment group presented remarkably higher MoCA, MMSE and QOL-AD scores, and lower CDR and NPI-Q scores than the control group (all  $P < 0.05$ ). In addition, the serum TNF- $\alpha$  levels of both groups were significantly decreased, while SOD and BDNF levels were significantly elevated at 3 and 6 months after treatment in contrast to those before treatment ( $P < 0.05$ ). Moreover, the treatment group had lower TNF- $\alpha$  levels and higher SOD and BDNF levels than the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combination of idebenone and huperzine A has a significant therapeutic effect on Alzheimer's disease, which can effectively improve the cognitive function and living ability of patients.

**Key words:** Idebenone Tablets; Huperzine A Tablets; Alzheimer's disease; cognitive function; living ability

近年来,全球人口结构正呈现显著老龄化趋势,而在老年人群的常见疾病谱中,神经退行性疾病占据重要的诊断比例<sup>[1]</sup>。作为老年期痴呆中最主要的类型,阿尔茨海默病的全球确诊病例居高不下,该病属于不可逆的进行性病程,常导致患者死亡,给社会家庭带来沉重负担<sup>[2]</sup>。目前,阿尔茨海默症病因和发病机制未明,尚无治愈方法,现有治疗手段以改善症状、延缓进展为主,效果有限<sup>[3]</sup>。常用药物如胆碱酯酶(ChE)抑制剂多奈哌齐等,但疗效有限且不良反应较多,影响治疗依从性;美金刚作为 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,用于治疗阿尔茨海默病患者的中重度阶段,但其疗效受疾病异质性和病理复杂性限制<sup>[4]</sup>。因此,寻找更有效安全的治疗方案十分迫切。石杉碱甲是从石杉科植物千层塔中提取的生物碱,是一种强效、可逆的 ChE 抑制剂,可通过增加脑内乙酰胆碱(ACh)含量改善认知功能<sup>[5]</sup>;艾地苯醌作为一种新型抗氧化剂,能有效清除自由基,改善线粒体功能,保护神经元<sup>[6]</sup>。从作用机制上看,石杉碱甲聚焦于胆碱能神经传递功能的直接改善,作用于阿尔茨海默病的核心病理环节之一;艾地苯醌则从氧化应激和线粒体功能障碍入手保护神经元,针对阿尔茨海默病的另一重要病理机制。2 种药物作用靶点不同,机制互补,理论上可产生协同增效作用,在改善认知功能的同时,通过抗氧化、保护神经元延缓疾病进展。基于此,本研究旨在探讨艾地苯醌联合石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的临床疗效,以及对患者认知功能、生活能力及血清因子水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取邯郸市第一医院 2024 年 1 月—2025 年 1 月

收治的 100 例阿尔茨海默病患者,其中男性 54 例,女性 46 例;年龄范围为 55~86 岁;基础疾病方面,合并高血压 38 例、糖尿病 28 例、高血脂 20 例;学历分布为小学 17 例、初中 29 例、高中及以上 54 例;生活居住状态为与家属共同居住 78 例、养老院居住 15 例、独居 7 例;既往用药史中,曾服用改善脑循环类药物 23 例,无相关用药史 77 例。本研究获邯郸市第一医院伦理委员会审批通过(批准号 HDYY-kT-23063)。

### 1.2 纳入标准

(1) 轻中度阿尔茨海默病患者符合《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)》<sup>[7]</sup>中的诊断标准<sup>[7]</sup>;(2) 造血凝血心、肝、肺、肾功能基本正常;(3) 对本研究所用药物(艾地苯醌、石杉碱甲)无过敏及禁忌证;(4) 患者有稳定居住环境或照料者,能遵医嘱接受治疗;(5) 患者或监护人理解研究并签订知情同意书,愿配合评估与治疗。

### 1.3 排除标准

(1) 患有其他类型痴呆;(2) 近 3 个月内有脑卒中、脑外伤或颅内感染史;(3) 患有重度抑郁或焦虑、精神分裂症等精神疾病;(4) 视力或听力明显受损,影响认知功能检测;(5) 预计生存期小于 6 个月;(6) 近 3 个月内使用镇静催眠药物、抗精神类药物、抗胆碱能等药物;(7) 恶性肿瘤者;(8) 由失语等原因出现的沟通、交流障碍,无法配合量表评定;(9) 并发严重的循环系统疾病,严重肝肾功能损害、电解质紊乱等。

### 1.4 药物

石杉碱甲片购自宁波绿之健药业有限公司,规格 50  $\mu$ g/片,批号 20231109、20240523;艾地苯醌片购自齐鲁制药有限公司,规格 30 mg/片,批号

20230711、20240314。

## 1.5 分组及治疗方法

使用软件生成随机数字序列。将所有符合纳入标准的患者以 1:1 分配至治疗组或对照组。对照组共 50 例,其中男性 26 例,女性 24 例;年龄范围为 55~86 岁,平均年龄  $(70.15 \pm 9.26)$  岁;基础疾病方面,合并高血压 20 例、糖尿病 15 例、高血脂 11 例;学历分布为小学 9 例、初中 14 例、高中及以上 27 例;生活居住状态为与家属共同居住 39 例、养老院居住 7 例、独居 4 例;既往用药史中,曾服用改善脑循环类药物 11 例,无相关用药史 39 例。治疗组共 50 例,其中男性 28 例,女性 22 例;年龄范围为 56~85 岁,平均年龄  $(69.28 \pm 8.43)$  岁;基础疾病方面,合并高血压 18 例、糖尿病 13 例、高血脂 9 例;学历分布为小学 8 例、初中 15 例、高中及以上 27 例;生活居住状态为与家属共同居住 39 例、养老院居住 8 例、独居 3 例;既往用药史中,曾服用改善脑循环类药物 12 例,无相关用药史 38 例。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者每日口服石杉碱甲片,早、晚餐后各口服 75  $\mu\text{g}$ 。治疗组患者在对照组基础上口服艾地苯醌片,早、中、晚餐后各口服 10 mg。两组患者治疗周期均为 6 个月。并于治疗前及治疗后 3、6 个月进行指标评估。

## 1.6 临床疗效评估<sup>[7-8]</sup>

若经治疗后,大部分症状基本恢复,反应、定向、问答、自理能力尚可,简易精神状态量表(MMSE)评分较治疗前增加 $\geq 70\%$ ,则为显效;部分症状缓解,有一定自理能力,部分问题回答切题,但仍有反应呆笨及认知、人格障碍,MMSE 评分较治疗前增加 $\geq 30\%$ ,则为有效;症状无缓解或加重,MMSE 评分较治疗前增加 $< 30\%$ ,则为无效。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

## 1.7 观察指标

**1.7.1 相关评分** (1) 蒙特利尔认知评估量表(MoCA)总分 30 分,包含注意力、记忆力、执行功能、语言等多个认知领域,分数越高表示认知功能越好<sup>[9]</sup>。(2) 临床痴呆评定量表(CDR)总分 0~5 分,分值越低表明痴呆程度越轻<sup>[10]</sup>。(3) 简易精神状态量表(MMSE)含 30 项,分语言能力、定向力、视空间、记忆能力与计算能力 5 个分量表,满分 30 分,分值越低提示认知功能缺损越严重<sup>[9]</sup>。(4) 采

用简明神经精神问卷(NPI-Q)评估患者精神状况,包括 12 项症状行为(1~3 分,对应轻重度,总分 0~36 分)及照顾者苦恼程度(总分 0~60 分),得分越高提示患者精神行为症状越重<sup>[11]</sup>。(5) 阿尔茨海默病生活质量量表(QOL-AD)总分范围为 13~52 分,涵盖生理健康、心理健康、社会功能、环境适应等多个维度,分数越高表示生活质量越好<sup>[9]</sup>。

**1.7.2 血清因子** 分别于治疗前及治疗后,采集患者空腹肘静脉血 5 mL,置于不含抗凝剂的真空采血管中,室温静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm),分离上层血清,分装于 1.5 mL EP 管中,置于 -80  $^{\circ}\text{C}$  超低温冰箱保存备测。采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD);酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 以及脑源性神经营养因子(BDNF)水平,均按照试剂盒说明书操作(试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)。

## 1.8 不良反应观察

两组患者治疗期间,观察记录恶心、皮疹、失眠等不良反应的发生情况,并计算总发生率。

## 1.9 依从性

采用复合管理方法,包括发放服药日记卡、药片计数法及定期随访提醒。并计算实际服药量占应服药量的比率。

## 1.10 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  描述,两组间比较采用独立  $t$  检验,NPI-Q 评分、MoCA 评分、CDR 评分、MMSE 评分、QOL-AD 评分及血清因子(SOD、TNF- $\alpha$ 、BDNF)的重复测量数据采用重复测量方差分析,经过 Mauchly's 检验,均满足球形假设,且经 Greenhouse-Geisser 校正;计数资料以百分比表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

如表 1 所示,治疗组患者总有效率为 94.00%,对照组总有效率为 80.00%,组间比较差异有统计意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 两组认知功能与生活质量指标比较

相较于治疗前,治疗后 3、6 个月两组 MoCA 评分、MMSE 评分、QOL-AD 评分均升高,CDR 评分、NPI-Q 评分均降低( $P < 0.05$ )。且治疗后 3、6 个月,治疗组 MoCA 评分、MMSE 评分、QOL-AD 评分均高于对照组,CDR 评分、NPI-Q 评分均低于

对照组 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清指标比较

治疗后 3、6 个月, 两组 TNF- $\alpha$  水平均明显低于治疗前 ( $P<0.05$ ), SOD、BDNF 水平均明显高于治疗前 ( $P<0.05$ ), 且治疗组 TNF- $\alpha$  水平明显低于对照组, SOD、BDNF 水平明显高于对照组 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

治疗组不良反应发生率为 16.00%, 对照组为

12.00%, 两组比较差异无统计学意义。两组均以轻度不良反应为主, 未出现严重不良反应, 经对症处理后均缓解, 不影响治疗进程, 见表 4。

### 2.5 两组依从性比较

本研究最终完成 6 个月治疗的患者中, 对照组总体依从率为 92.00%, 2 例因忘记服药、2 例因轻微不适擅自减量; 治疗组总体依从率为 88.00%, 4 例患者因偶发漏服或忘记服药、2 例因不适擅自减量。两组依从率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 50  | 23   | 17   | 10   | 80.00  |
| 治疗 | 50  | 28   | 19   | 3    | 94.00  |

与对照组比较: \* $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs control group.

表 2 两组认知功能与生活质量指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on cognitive function and quality of life indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间     | MoCA 评分            | CDR 评分            | MMSE 评分            | NPI-Q 评分            | QOL-AD 评分          |
|----|-----|----------|--------------------|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| 对照 | 50  | 治疗前      | 16.35 $\pm$ 2.40   | 1.27 $\pm$ 0.33   | 18.49 $\pm$ 2.28   | 77.89 $\pm$ 11.87   | 28.38 $\pm$ 4.25   |
|    |     | 治疗后 3 个月 | 17.63 $\pm$ 2.22*  | 1.16 $\pm$ 0.19*  | 20.11 $\pm$ 4.23*  | 65.43 $\pm$ 11.56*  | 31.25 $\pm$ 4.02*  |
|    |     | 治疗后 6 个月 | 18.45 $\pm$ 2.10*  | 1.10 $\pm$ 0.28*  | 21.13 $\pm$ 4.35*  | 58.32 $\pm$ 10.89*  | 35.24 $\pm$ 5.45*  |
| 治疗 | 50  | 治疗前      | 16.28 $\pm$ 2.37   | 1.25 $\pm$ 0.32   | 18.56 $\pm$ 2.34   | 78.56 $\pm$ 12.34   | 28.45 $\pm$ 4.32   |
|    |     | 治疗后 3 个月 | 18.72 $\pm$ 2.15*# | 1.08 $\pm$ 0.15*# | 22.78 $\pm$ 4.56*# | 59.17 $\pm$ 10.25*# | 33.72 $\pm$ 3.85*# |
|    |     | 治疗后 6 个月 | 20.15 $\pm$ 1.98*# | 0.92 $\pm$ 0.25*# | 25.01 $\pm$ 4.78*# | 51.69 $\pm$ 9.56*#  | 39.86 $\pm$ 5.12*# |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: # $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; # $P<0.05$  vs control group in same time of treatment.

表 3 两组血清指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间     | SOD/(U·mL <sup>-1</sup> ) | TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> ) | BDNF/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|----------|---------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 50  | 治疗前      | 84.95 $\pm$ 13.12         | 46.12 $\pm$ 8.45                      | 12.18 $\pm$ 3.42            |
|    |     | 治疗后 3 个月 | 92.45 $\pm$ 14.67*        | 40.28 $\pm$ 7.35*                     | 14.35 $\pm$ 3.18*           |
|    |     | 治疗后 6 个月 | 98.76 $\pm$ 16.52*        | 33.75 $\pm$ 6.23*                     | 16.23 $\pm$ 4.05*           |
| 治疗 | 50  | 治疗前      | 85.32 $\pm$ 12.45         | 45.67 $\pm$ 8.23                      | 12.34 $\pm$ 3.25            |
|    |     | 治疗后 3 个月 | 102.67 $\pm$ 15.28*#      | 36.15 $\pm$ 6.84*#                    | 15.78 $\pm$ 3.21*#          |
|    |     | 治疗后 6 个月 | 115.38 $\pm$ 18.34*#      | 29.43 $\pm$ 5.12*#                    | 19.45 $\pm$ 4.87*#          |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: # $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; # $P<0.05$  vs control group in same time of 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/例 | 头晕/例 | 腹泻/例 | 失/例 | 皮疹/例 | 发生率/% |
|----|-----|------|------|------|-----|------|-------|
| 对照 | 50  | 2    | 1    | 1    | 1   | 1    | 12.00 |
| 治疗 | 50  | 3    | 2    | 1    | 1   | 1    | 16.00 |

### 3 讨论

随着全球人口老龄化加剧,阿尔茨海默病患者率持续上升,给患者家庭和社会医疗体系带来沉重负担。目前阿尔茨海默病的病因尚未完全阐明,主要病理改变包括 $\beta$ -淀粉样蛋白沉积形成老年斑、Tau 蛋白过度磷酸化形成神经纤维缠结、胆碱能神经元丢失、氧化应激损伤及神经炎症反应等<sup>[12]</sup>。现有治疗药物以胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、卡巴拉汀)和 NMDA 受体拮抗剂(美金刚)为主,但疗效有限,且存在不同程度的不良反应<sup>[13]</sup>。因此,探索更有效、安全的联合治疗方案具有重要的临床意义。

石杉碱甲是从石杉科植物千层塔中提取的生物碱,是一种高选择性、可逆性乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂<sup>[14]</sup>。其作用机制是通过抑制 AChE 活性,减少突触间隙中 ACh 的降解,从而增强中枢胆碱能神经传递功能,改善阿尔茨海默病患者的认知功能<sup>[5]</sup>。多项临床研究证实,石杉碱甲可显著改善轻中度阿尔茨海默病患者的认知功能和行为症状,且不良反应较少<sup>[15]</sup>。艾地苯醌作为一种新型线粒体功能保护剂,具有强大的抗氧化和清除自由基作用,可进入线粒体改善脑能量代谢,保护神经元免受氧化损伤<sup>[6]</sup>。研究表明,艾地苯醌能提高阿尔茨海默病模型动物的学习记忆能力,改善患者的认知功能和生活能力<sup>[16]</sup>。由此推测二者作用机制互补,本研究为此将艾地苯醌与石杉碱甲联合治疗阿尔茨海默病患者以评估其具体疗效。

阿尔茨海默病患者常伴有不同程度的精神行为问题,极大降低患者生活质量。而 NPI-Q 评分可用于评估患者的精神行为症状,如抑郁、激越、焦虑等<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,治疗后 3、6 个月,治疗组的 MMSE 和 MoCA 评分均高于对照组,而 CDR 评分低于对照组。提示联合方案可能有助于改善阿尔茨海默病患者的认识功能及精神状况。可能是石杉碱甲增加 ACh 含量直接改善认知,而艾地苯醌保护神经元、改善线粒体功能维持神经细胞正常生理活动,为认知功能提升提供结构和能量基础,二者协同增强治疗效果,延缓神经退行性病变进展<sup>[18]</sup>。本研究患者的 QOL-AD 评分随着治疗时间延长,其改善效果持续增加,提示认知功能和精神行为的改善提高患者社交能力和生活自理能力。自由基损伤和神经元功能异常是导致阿尔茨海默病患者精神行为症状的重要原因<sup>[19]</sup>,而 SOD 是一种重要的抗氧化酶,其水平升高表明联合治疗增强机体的抗氧化能

力,可减少自由基对神经细胞的损伤<sup>[20]</sup>。BDNF 对神经元的生存、分化、生长和功能维持具有重要作用,其水平升高反映神经元的修复和再生<sup>[21]</sup>。炎症在阿尔茨海默病发病中作用关键,过度炎症会引发神经元损伤死亡<sup>[22]</sup>。TNF- $\alpha$  是一种促炎细胞因子,其水平降低说明机体炎症反应减轻<sup>[23]</sup>。本研究中,治疗组 SOD、BDNF 水平升高, TNF- $\alpha$  水平显著降低。提示艾地苯醌与石杉碱甲联合治疗可能在抗氧化、神经营养与抗炎通路上发挥协同作用。推测艾地苯醌通过改善线粒体功能、增强抗氧化能力,进而影响 SOD 等抗氧化酶表达<sup>[24]</sup>;同时,石杉碱甲通过增强胆碱能神经传递,可能间接促进 BDNF 表达<sup>[25]</sup>,并通过调节神经炎症反应降低 TNF- $\alpha$  水平。种药物联合可能通过共同调节神经炎症与氧化应激相关通路,如核因子- $\kappa$ B、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 等,从而在阿尔茨海默病治疗中发挥协同效应,为改善患者的病情提供生物学依据。石杉碱甲作为高选择性胆碱酯酶抑制剂,聚焦阿尔茨海默病核心病理环节,即胆碱能神经功能衰退,通过抑制 AChE 活性、减少 ACh 分解,直接改善神经信号传导,缓解认知功能障碍;艾地苯醌则以线粒体功能保护为核心,通过清除自由基、抑制脂质过氧化,改善神经元能量代谢,减少氧化应激对神经细胞的损伤,二者作用靶点无重叠且相互补充。因此,与单药治疗相比,本联合方案通过多靶点协同作用,显示出更为显著的临床疗效;且两组依从性均良好,不良反应发生率比较未见显著差异。

综上所述,艾地苯醌联合石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的疗效显著优于单一治疗,能有效改善患者的精神行为症状、认知功能和生活质量,且具有较好的安全性。其作用机制可能与两种药物分别从改善神经递质水平、抗氧化、保护神经元、调节炎症反应等多个途径协同发挥作用有关。但本研究样本量相对较小,可能会影响研究结果的普遍性和可靠性。其次,研究时间较短,仅观察 6 个月的治疗效果,对于长期疗效和安全性尚需进一步随访观察。此外,本研究未对不同严重程度的阿尔茨海默病患者进行分层分析,可能会影响研究结果的准确性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease: Pathomechanism, diagnosis and

- treatment: A review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6518.
- [2] 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's Dement*, 2023, 19(4): 1598-1695.
- [3] Branigan K S, Dotta B T. Cognitive decline: Current intervention strategies and integrative therapeutic approaches for Alzheimer's disease [J]. *Brain Sci*, 2024, 14(4): 298.
- [4] 黄牡婵, 翁忠诚, 林春燕. 不同剂量多奈哌齐联合美金刚治疗阿尔茨海默病的疗效比较 [J]. *广西医学*, 2023, 45(3): 257-261.
- [5] 陈小霞, 唐路军, 任迪, 等. 石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的疗效和安全性的系统评价和试验序贯分析 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(2): 496-509.
- [6] 刘景妨, 宋广文. 有氧运动联合盐酸多奈哌齐片、艾地苯醌对阿尔茨海默病患者认知功能和生活能力的影响探讨 [J]. *中国实用医药*, 2024, 19(21): 144-146.
- [7] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版) [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(3): 269-283.
- [8] Maduro P A, da Cruz Carvalho L P, Maduro L A R, *et al*. Accuracy of the mini-mental state examination and Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in older adults: A comparative study adjusted for educational level [J]. *NeuroSci*, 2025, 6(3): 86.
- [9] Morris J C. Clinical dementia rating: A reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type [J]. *Int Psychogeriatr*, 1997, 9: 173-176.
- [10] Musa G D, Henriquez F, Muñoz-Neira C, *et al*. Utility of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) in the assessment of a sample of patients with Alzheimer's disease in Chile [J]. *Dement Neuropsychol*, 2017, 11(2): 129-136.
- [11] 马万欣, 王华丽, Cummings J L, 等. 神经精神科问卷知情者版中文译本的信效度 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2010, 24(5): 338-342.
- [12] 韩斌宝, 邵碧晨, 潘丽玲, 等. 天然小分子化合物对阿尔茨海默病改善作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(24): 9211-9223.
- [13] Ekundayo B E, Obafemi T O, Adewale O B, *et al*. Donepezil-based combination therapy for Alzheimer's disease and related neuropathies [J]. *Comp Clin Pathol*, 2023, 32(4): 699-708.
- [14] Ansari F, Sohail M, Haidary M M H, *et al*. Therapeutic potential of clinically proven natural products in the management of dementia [J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e27233.
- [15] 钟林海, 谢丽君, 王春芸, 等. 甘露特钠联合石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的效果分析 [J]. *天津药学*, 2025, 37(6): 678-681.
- [16] 王光裕, 姜维, 林鹏飞. 艾地苯醌药理作用机制及其临床研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(4): 73-79.
- [17] 朱燕, 何方, 白丽. 基于干预映射理论的护理模式对阿尔茨海默病患者精神行为症状和认知功能的影响 [J]. *国际精神病学杂志*, 2024, 51(6): 1964-1968.
- [18] 董芬芳, 武岳, 刘婷, 等. 石杉碱甲联合心脑舒通治疗对血管性痴呆患者临床疗效及大脑影像学的变化 [J]. *中国药物应用与监测*, 2025, 22(2): 189-193.
- [19] Monteiro A R, Barbosa D J, Remião F, *et al*. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 211: 115522.
- [20] Balendra V, Singh S K. Therapeutic potential of astaxanthin and superoxide dismutase in Alzheimer's disease [J]. *Open Biol*, 2021, 11(6): 210013.
- [21] 李泽美, 郭君萍, 张小兰, 等. 外周血脑源性神经营养因子与阿尔茨海默病关联性的 Meta 分析 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2023, 32(1): 87-94.
- [22] 胡金雅, 穆斌, 孟祥安. 轻度认知功能障碍患者 A $\beta$ 1-42、Tau 蛋白、Lp-PLA2 水平变化及其与脑电图的关系 [J]. *检验医学*, 2022, 37(11): 1044-1048.
- [23] 沈志瑛, 陈铭, 董悦颖. 血清 Hcy、S100B 水平和脑部代谢物指标与老年 AIS 患者认知障碍的相关性 [J]. *检验医学*, 2025, 40(11): 1097-1101.
- [24] 刘妍, 肖智权, 刘志英, 等. 普拉克索联合艾地苯醌对帕金森患者炎症因子与氧化应激的影响 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(1): 45-47.
- [25] 杨庆宇, 郜娜, 徐国防. 灯盏生脉胶囊联合石杉碱甲治疗血管性痴呆的临床效果 [J]. *河南医学研究*, 2023, 32(6): 1106-1109.

【责任编辑 金玉洁】