

复方苳蓉益智胶囊联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的临床研究

李海¹, 马敏敏², 黎艾¹, 符国展¹, 黄金菊¹, 黄恋¹

1. 文昌市人民医院 神经内科, 海南 文昌 571300

2. 南京军区总医院 神经内科, 江苏 南京 210002

摘要: **目的** 探讨复方苳蓉益智胶囊联合重酒石酸卡巴拉汀胶囊治疗阿尔茨海默病的临床疗效。**方法** 选取2014年1月—2017年1月在文昌市人民医院治疗的阿尔茨海默病患者98例为研究对象, 将入组患者随机分为对照组(49例)和治疗组(49例)。对照组口服重酒石酸卡巴拉汀胶囊, 起始剂量为1.5 mg/次, 2次/d, 连用4周后若对该剂量耐受良好, 增至3.0 mg/次, 2次/d, 继续连用4周后对该剂量耐受良好, 可增至6.0 mg/次, 2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服复方苳蓉益智胶囊, 1.2 g/次, 3次/d。两组均持续治疗6个月。观察两组患者的临床疗效, 比较治疗前后两组患者简易智力状态检查量表(MMSE)评分、阿尔兹海默病评定量表-认知(ADAS-Cog)评分、阿尔茨海默病行为病理评定量表(BEHAVE-AD)评分、日常生活能力量表(ADL)评分和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为81.63%和95.92%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组MMSE评分、ADL评分均明显升高, ADAS-Cog评分、BEHAVE-AD评分均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组相关评分显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清IL-6、 $A\beta$ 、IL-1 β 、BK水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清学指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方苳蓉益智胶囊联合重酒石酸卡巴拉汀胶囊治疗阿尔茨海默病具有较好的临床疗效, 可有效提高患者认知功能和日常生活能力, 降低炎症因子水平, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 复方苳蓉益智胶囊; 重酒石酸卡巴拉汀胶囊; 阿尔茨海默病; MMSE评分; ADAS-Cog评分; BEHAVE-AD评分; ADL评分; 血清学指标

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)09-2213-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.012

Clinical study on Compound Congrong Yizhi Capsules combined with rivastigmine in treatment of Alzheimer's disease

LI Hai¹, MA Min-min², LI Ai¹, FU Guo-zhan¹, HUANG Jin-ju¹, HUANG Lian¹

1. Department of Neurology, Wenchang City People's Hospital, Wenchang 571300, China

2. Department of Neurology, Nanjing General Hospital, Nanjing 210002, China

Abstract: Objective To explore the clinical effects of Compound Congrong Yizhi Capsules combined with Rivastigmine Hydrogen Tartrate Capsules in treatment of Alzheimer's disease. **Methods** Patients (98 cases) with Alzheimer's disease in Wenchang City People's Hospital from January 2014 to January 2017 were randomly divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Rivastigmine Hydrogen Tartrate Capsules with starting dosage 1.5 mg/time, twice daily, and the dosage was increased to 3.0 mg/time, twice daily after 4 weeks, if the dose was well tolerated. And then the dosage was increased to 6.0 mg/time, twice daily after 4 weeks, if the dose was well tolerated. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Congrong Yizhi Capsules on the basis of the control group, 1.2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the MMSE score, ADAS-Cog score, BEHAVE-AD score, ADL score, and the serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.63% and 95.92%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MMSE score and ADL score in two groups were significantly increased, but ADAS-Cog

收稿日期: 2018-01-15

作者简介: 李海(1983—), 男, 江西临川人, 主治医师, 本科, 从事阿尔茨海默病、帕金森病等中枢神经系统危重疑难疾病的研究。

E-mail: 3360772049@qq.com

score and BEHAVE-AD score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the related 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, IL-6, A β , IL-1 β , and BK levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Compound Congrong Yizhi Capsules combined with Rivastigmine Hydrogen Tartrate Capsules has clinical curative effect in treatment of Alzheimer's disease, can effectively improve patient's cognitive function and daily life ability, reduce the levels of inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Congrong Yizhi Capsules; Rivastigmine Hydrogen Tartrate Capsules; Alzheimer's disease; MMSE score; ADAS-Cog score; BEHAVE-AD score; ADL score; serological index

阿尔茨海默病属于中枢神经系统变性病,是临床常见的一种痴呆,特点为起病隐匿,并呈现慢性进行性,临床以渐进性记忆障碍、人格改变、认知功能障碍等为主要表现,对患者社会交往、工作学习和日常生活有着严重影响^[1]。因此寻找积极有效治疗措施对改善患者生活至关重要。卡巴拉汀为脑选择性乙酰胆碱酯酶(AchE)抑制剂,具有促进胆碱能神经传导、选择性增强脑皮质和海马等部位乙酰胆碱的效应、减慢 APP 片段形成等作用,进而改善患者认知^[2]。复方苻蓉益智胶囊具有益智养肝、活血化浊、健脑增智等功效^[3]。因此本研究选取 2014 年 1 月—2017 年 1 月在文昌市人民医院治疗的 98 例阿尔茨海默病患者采用复方苻蓉益智胶囊联合重酒石酸卡巴拉汀胶囊治疗,探讨其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2017 年 1 月在文昌市人民医院治疗的阿尔茨海默病患者 98 例为研究对象,其中男性患者 52 例,女性患者 46 例;年龄 65~84 岁,平均年龄(74.36 \pm 2.58)岁;病程 2~8 年,平均病程(5.72 \pm 0.35)年。

纳入标准:(1)符合阿尔茨海默病诊断标准^[4];(2)年龄大于 60 岁者;(3)取得知情同意者。

排除标准:(1)伴有意识障碍者;(2)伴有肝肾肾功能不全者;(3)伴有全身严重感染、恶性肿瘤者;(4)近 4 周经过系统治疗者;(5)其他类型痴呆者;(6)既往有颅脑手术者;(7)脑外伤等因素所致痴呆者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

复方苻蓉益智胶囊由辽源誉隆亚东药业有限责任公司生产,规格 0.3 g/粒,产品批号 131109、140807、150903、161005;重酒石酸卡巴拉汀胶囊由 Novartis Farmaceutica S.A.生产,规格 3.0 mg/粒,

产品批号 130801、140712、150517、160904。

1.3 分组和治疗方法

将入组患者随机分为对照组(49 例)和治疗组(49 例),其中对照组男 27 例,女 22 例;年龄 65~83 岁,平均年龄(74.27 \pm 2.46)岁;病程 2~7 年,平均病程(5.65 \pm 0.24)年。治疗组男 25 例,女 24 例;年龄 65~84 岁,平均年龄(74.45 \pm 2.63)岁;病程 2~8 年,平均病程(5.81 \pm 0.42)年。两组患者一般临床资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组口服重酒石酸卡巴拉汀胶囊,起始剂量 1.5 mg/次,2 次/d,连用 4 周后若对该剂量耐受良好,增至 3.0 mg/次,2 次/d,继续连用 4 周后对该剂量耐受良好,可增至 6.0 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服复方苻蓉益智胶囊,1.2 g/次,3 次/d。两组均持续治疗 6 个月。

1.4 疗效评价标准^[5]

临床控制:经治疗患者相关症状、体征基本消失,生活可自理,神志清醒,可从事一般社会活动;显效:经治疗患者相关症状、体征明显改善,生活可自理,定向基本健全,但反应一般;有效:经治疗患者相关症状、体征较前有所改善,生活尚可自理,反应迟钝,存有部分智力和人格障碍;无效:未到达上述标准。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 简易智力状态检查量表(MMSE)评分^[6]
MMSE 评分用于评估认知功能,并依据评分对痴呆的严重程度进行划分,共 19 项,30 小项,MMSE 总分与教育程度密切相关,按教育程度的分界值:文盲组 17 分,小学组 20 分,中学或以上文化程度组 24 分。得分越高表明认知水平越好。

1.5.2 阿尔兹海默病评定量表-认知(ADAS-Cog)

评分^[7] ADAS-Cog 评分用于评估认知功能,既可辅助诊断,又可评价疾病的进展,共 11 题,满分 70 分,得分越高表明认知水平越差。

1.5.3 阿尔茨海默病行为病理评定量表 (BEHAVE-AD) 评分^[8] BEHAVE-AD 评分能比较全面且有效地评定痴呆患者的行为和精神症状,共有 25 项条目,包含 7 个分量表,每项条目按症状严重程度分 4 级 (0~3 分) 评分,得分越高表明患者行为和精神症状越重。

1.5.4 日常生活能力量表 (ADL) 评分^[9] ADL 评分用于评定患者日常生活能力,共有 14 项,包括躯体生活自理量表、工具性日常生活能力量表两部分,得分越高表明生活能力越好。

1.5.5 血清指标 采用 ELISA 法检测相关血清指标,使用人白细胞介素-6 试剂盒 (购于上海康朗生物科技有限公司) 检测白细胞介素-6 (IL-6) 水平;使用人白细胞介素 1 β 检测试剂盒 (购于上海基免生物技术有限公司) 检测白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平;使用 A β 试剂盒 (购于上海信裕生物科技有限公司) 检测 β 淀粉样蛋白 (A β) 水平;使用血管舒缓激肽试剂盒 (购于上海江莱生物科技有限公司) 检测缓激肽 (BK) 水平,以上所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

对治疗过程中可能出现的药物相关的消化道不适、头晕、激动、精神错乱等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

数据处理软件为 SPSS 19.0。两组治疗前后相关评分指标、IL-6、A β 、IL-1 β 、BK 水平的对比行 *t* 检验,有效率的对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组临床控制 16 例,显效 19 例,有效 5 例,无效 9 例,总有效率为 81.63%;治疗组临床控制 25 例,显效 13 例,有效 9 例,无效 2 例,总有效率为 95.92%,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,两组患者 MMSE 评分、ADL 评分均明显升高,ADAS-Cog 评分、BEHAVE-AD 评分均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组相关评分显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清 IL-6、A β 、IL-1 β 、BK 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组血清学指标水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

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	49	16	19	5	9	81.63
治疗	49	25	13	9	2	95.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 2 Comparison on related scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	观察时间	MMSE 评分	ADAS-Cog 评分	BEHAVE-AD 评分	ADL 评分
对照	治疗前	17.57 \pm 3.23	30.75 \pm 1.56	14.38 \pm 2.53	36.94 \pm 4.65
	治疗后	23.25 \pm 2.37*	19.74 \pm 1.18*	9.74 \pm 0.87*	41.27 \pm 3.29*
治疗	治疗前	17.54 \pm 3.26	30.78 \pm 1.53	14.35 \pm 2.56	36.96 \pm 4.68
	治疗后	29.74 \pm 2.43* \blacktriangle	15.36 \pm 1.14* \blacktriangle	5.27 \pm 0.83* \blacktriangle	46.72 \pm 3.34* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)Table 3 Comparison of serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	Aβ/(ng·L ⁻¹)	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	BK/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	125.68±26.49	86.53±7.87	38.78±4.36	21.45±3.53
	治疗后	96.65±15.68*	73.74±4.72*	30.47±3.82*	16.02±2.74*
治疗	治疗前	125.62±26.45	86.35±7.82	38.75±4.34	21.42±3.57
	治疗后	74.37±15.52* [▲]	62.42±4.65* [▲]	24.23±3.75* [▲]	11.76±2.63* [▲]

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

3 讨论

阿尔茨海默病是最常见的中枢神经系统变性疾病,其典型的临床特征为以近记忆下降起病,渐进性认知损伤、社会和生活功能下降,其发病机制尚不明确,阿尔茨海默病患者的皮质、海马、基底节等部位发生损伤,可导致神经元变性或死亡,胆碱乙酰转移酶活性下降,认知功能发生损害。乙酰胆碱是人的重要的递质,对人的学习、记忆具有较为重要的作用,而阿尔兹海默病患者中存在着胆碱缺陷。目前临床治疗阿尔茨海默病主要通过增加体内乙酰胆碱水平来实现。胆碱酯酶抑制剂能够抑制乙酰胆碱酯酶对乙酰胆碱递质的水解,改善脑胆碱系统的功能,应用乙酰胆碱酯酶抑制剂可以降低乙酰胆碱的代谢速度,效缓解阿尔茨海默病的各种症状^[1]。

卡巴拉汀为脑选择性 AchE 抑制剂,其通过延缓功能完整的胆碱能神经元对释放乙酰胆碱的降解,而促进胆碱能神经传导,其可选择性增强脑皮质和海马等部位乙酰胆碱的效应,并能够减慢 APP 片段形成等作用,进而改善患者认知^[2]。阿尔茨海默病在中医上属于“痴呆”范畴,是因精、气、血亏虚,脑失所养或诸邪蒙蔽清窍使脑发生病变,临床上多给予补虚、化痰、活血、滋阴来治疗^[10]。复方苳蓉益智胶囊是由制何首乌、地龙、荷叶、漏芦、肉苳蓉制成的中药制剂,具有益智养肝、活血化浊、健脑增智的功效^[3]。因此,本研究对阿尔茨海默病患者采用复方苳蓉益智胶囊联合重酒石酸卡巴拉汀胶囊治疗,来探讨其临床效果。经过治疗,对照组有效率为 81.63%,显著低于治疗组 95.92%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前对比,经治疗两组 MMSE 评分、ADAS-Cog 评分、BEHAVE-AD 评分、ADL 评分均明显改善,且改善程度以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明复方苳蓉益智胶囊联合重酒石酸卡巴拉汀治疗阿尔茨

海默病效果显著。

IL-6 为机体炎症介质之一,可激活 T、B 淋巴细胞,使得 Tau 蛋白过度磷酸化,促使神经元纤维缠结^[11]。Aβ 是老年斑的主要成分,其表达增高可加速微血管病变,使得血脑屏障对 Aβ 清除能力降低,进而加重脑血管损害,并可激活大量炎症因子,促进神经元凋亡、神经纤维缠结等,最终引发阿尔茨海默病^[12]。IL-1β 是一种促炎因子,可加重炎症反应^[13]。BK 为 KKS 的产物,其水平升高可导致神经的退行性病变^[14]。本研究中,治疗后两组患者血清 IL-6、Aβ、IL-1β、BK 水平均显著降低,且降低程度以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明复方苳蓉益智胶囊联合重酒石酸卡巴拉汀可有效降低阿尔茨海默病患者机体炎症反应。

综上所述,复方苳蓉益智胶囊联合重酒石酸卡巴拉汀胶囊治疗阿尔茨海默病具有较好的临床疗效,可有效提高患者认知功能和日常生活能力,降低机体炎症因子水平,具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 贾建平. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 214.
- [2] 汤荟冬, 王 瑛, 翁中芳, 等. 重酒石酸卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病有效性及安全性的评估 [J]. 上海医药, 2002, 23(8): 358-360.
- [3] 陈国超, 张根明, 陈 璐, 等. 复方苳蓉益智胶囊的临床应用及实验研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(5): 510-512.
- [4] 贾建平, 王荫华, 魏翠柏, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆的诊断流程 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(9): 577-581.
- [5] 孙 明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 275-276.
- [6] Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. [J]. *J Psychiatr Res*, 1975,

- 12(3): 189-198.
- [7] Rosen W G, Mohs R C, Davis K L. A new rating scale for Alzheimer's disease. [J]. *Am J Psychiatry*, 1984, 141(11): 1356-1364.
- [8] 沈渔邨. 精神病学 [M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 856-856.
- [9] Lawton M P, Brody E M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. [J]. *Gerontologist*, 1969, 9(3): 179-186.
- [10] 俞璐, 林水淼, 周如倩, 等. 中医辨证治疗轻度阿尔茨海默病的随机对照试验 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10(7): 766-776.
- [11] 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.
- [12] 安鹏远, 王钦文, 徐淑君. 不同聚集状态的 A β 寡聚体在阿尔茨海默病发生中的作用机制研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2016, 43(2): 109-114.
- [13] 雷洪涛, 王筠, 马淑骅, 等. IL-1 β 、TNF- α 与阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(24): 7115-7117.
- [14] 李甜甜, 王海峰, 王新, 等. 血清缓激肽水平与阿尔茨海默病及遗忘型轻度认知障碍的临床研究 [J]. 中国医刊, 2016, 51(4): 50-54.