

艾地苯醌联合奥拉西坦治疗老年阿尔茨海默病的疗效观察

李超¹, 狄丽丽², 佟久芬³, 高利常⁴, 李欣¹

1. 开滦总医院 药剂科, 河北 唐山 063000

2. 开滦精神卫生中心 神经内科, 河北 唐山 063000

3. 开滦总医院 神经内科, 河北 唐山 063000

4. 开滦总医院 检验科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 分析艾地苯醌联合奥拉西坦治疗老年阿尔茨海默病患者的临床疗效。**方法** 选择2016年7月—2018年7月开滦总医院收治的老年阿尔茨海默病患者57例作为研究对象, 根据治疗方法差异将患者分为对照组(30例)和观察组(27例)。对照组口服奥拉西坦胶囊, 0.8 g/次, 3次/d。观察组在对照组基础上口服艾地苯醌片, 30 mg/次, 3次/d。3个月为1疗程, 两组均治疗2个疗程。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、日常生活能力量表(ADL)评分和神经精神科量表(NPI)评分。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为85.19%, 显著高于对照组的60.00%, 两组比较具有统计学意义($P < 0.05$)。随着治疗时间延长, 两组患者MoCA评分均显著提升($P < 0.05$), 但观察组MoCA评分明显高于同时期对照组($P < 0.05$)。随着治疗时间延长, 两组患者ADL评分均显著降低($P < 0.05$), 但观察组ADL评分明显低于同时期对照组($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者NPI评分低于治疗前($P < 0.05$), 且观察组治疗后NPI评分显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 艾地苯醌联合奥拉西坦治疗老年阿尔茨海默病效果显著, 且能有效改善患者认知及行为能力, 改善精神症状, 同时用药安全性较高。

关键词: 艾地苯醌; 奥拉西坦; 老年阿尔茨海默病; 蒙特利尔认知评估量表; 日常生活能力量表; 神经精神科量表

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)12-2481-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.023

Clinical observation of idebenone combined with oxiracetam in treatment of senile Alzheimer's disease

LI Chao¹, DI Lili², TONG Jiufen³, GAO Lichang⁴, LI Xin¹

1. Department of Pharmacy, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

2. Department of Neurology, Kailuan Mental Health Centre, Tangshan 063000, China

3. Department of Neurology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

4. Clinical Laboratory, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical effect of idebenone combined with oxiracetam in treatment of senile Alzheimer's disease. **Methods** Fifty-seven elderly patients with Alzheimer's disease admitted to Kailuan General Hospital from July 2016 to July 2018 were selected as study subjects, and the patients were divided into control group (30 cases) and observation group (27 cases) according to the differences in treatment methods. Patients in the control group were *po* administered with Oxiracetam Capsules, 0.8 g/time, and 3 times daily. Patients in the observation group were *po* administered with Idebenone Tablets on the basis of control group, 30 mg/time, 3 times daily. Three months for one course of treatment, the two groups were treated for two courses. The clinical efficacy in two groups was observed, and the MoCA, ADL, and NPI scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 85.19%, which was significantly higher than 60.00% in the control group, and the comparison between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). With the extension of treatment time, the MoCA score in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but the MoCA score in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). With the extension of treatment time, The ADL score in two

收稿日期: 2020-05-09

基金项目: 河北省医学科学研究计划项目(20191322)

第一作者: 李超(1985—),男,汉族,本科,主管药师,研究方向为老年认知障碍相关药物临床应用。E-mail: zgh6768@sina.com

groups significantly decreased ($P < 0.05$), but the ADL score of the observation group was significantly lower than that of the control group at the same time ($P < 0.05$). After treatment, the NPI score of patients in the observation group was lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the NPI score of patients in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Idebenone combined with oxiracetam in treatment of senile Alzheimer's disease has a significant effect, and can effectively improve the cognitive and behavioral ability of patients, improve mental symptoms, at the same time, the drug safety is higher.

Key words: Idebenone; oxiracetam; Alzheimer's disease; MoCA; ADL; NPI scores

阿尔茨海默病是老年群体中常见的神经系统退行性疾病,多发于60岁以上老年人群中。临床实践证实该疾病与遗传有着较大的关联,同时也受到精神、社会等多方面的因素影响^[1]。阿尔茨海默病临床症状表现为记忆障碍、执行功能障碍,严重降低患者日常生活能力,给家庭及社会带来较大的经济压力。随着我国进入老龄化社会,人们寿命渐渐延长,退行性疾病患病率近年来有增长趋势。查阅相关资料发现,神经变性疾病被列为四大死因之一,其中老年阿尔茨海默病是神经变性疾病的最常见类型。有研究显示,年龄超过65岁的老年人阿尔茨海默病的患病率约为3.15%^[2]。早期患病患者临床表现为记忆力减退,大部分患者难以察觉,逐渐发展为找词困难、定向力下降,随着病情进展,患者大脑的高级功能将全面退化,丧失生活能力。现阶段,阿尔茨海默病主要依靠药物治疗,奥拉西坦是治疗阿尔茨海默病的常用药,可促进磷酸乙醇胺与磷酸胆碱生成,加速脑代谢,刺激特异性神经中枢,但单独用药疗效欠佳;而艾地苯醌也是阿尔茨海默病重要治疗药物,可抑制脂质过氧化保护细胞膜及线粒体避免遭受氧化损伤,对抗脑缺血与中枢神经系统损伤^[3-4]。因此,本研究将开滦总医院2016年7月—2018年7月收治的老年阿尔茨海默病57例纳入研究对象,采用艾地苯醌联合奥拉西坦进行治疗。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2016年7月—2018年7月开滦总医院收治的老年阿尔茨海默病患者57例作为研究对象,其中男27例,女30例;年龄60~87岁,平均年龄(72.10±10.33)岁;病程1~12年,平均病程(5.19±1.11)年;病情程度:I度28例、II度22例、III度7例。本研究获得伦理委员会批准同意。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:入组患者临床诊断及表现与《中国精神障碍分类与诊断标准》^[5]相关诊断相符;存在不同程度的精神行为症状,如焦虑、冷漠或是激惹等;患者或家属知情本次研究,签订知情同意书;MMSE

评分<17分;入组前已停用至少2周抗精神病药物。

排除标准:意识不清醒且依从性较差者;对本次研究药物(艾地苯醌、奥拉西坦)有过敏反应者;合并严重心脑血管等脏器病变或功能异常;由其他疾病所致精神障碍者;临床随访资料不全者。

1.3 分组和治疗方法

根据治疗方法差异将患者分为对照组(30例)和观察组(27例)。对照组男15例,女15例;年龄61~85岁,平均(72.32±10.50)岁;病程1~12年,平均病程(5.23±1.06)年;病情程度:I度16例、II度10例、III度4例。观察组男12例,女15例;年龄60~87岁,平均年龄(73.21±10.53)岁;病程1~12年,平均病程(5.20±1.05)年;病情程度:I度12例、II度12例、III度3例;两组患者年龄、性别以及病程对比差异无统计学意义。

两组患者接受治疗前均接受血糖、血压控制等基础治疗。对照组患者口服奥拉西坦胶囊(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20031033,规格0.4 g/粒,生产批号059160650、059170252、059170950),0.8 g/次,3次/d。观察组在对照组基础上口服艾地苯醌片(深圳海王药业有限公司,国药准字H10970363,规格30 mg/片,生产批号20140401、20150802、20161103),30 mg/次,3次/d。3个月为1疗程,两组均治疗2个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效标准 参照阳性和阴性症状量表(PANSS)评分^[6]。治愈: PANSS评分减分率≥75.00%;显效: PANSS评分减分率50.00%~74.00%;有效: PANSS评分减分率25.00%~49.00%;无效:若PANSS评分减分率<25.00%。

临床总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.4.2 认知功能 经蒙特利尔认知评估量表(MoCA)分析两组患者的治疗前及治疗1、3、6个月后认知功能,包括语言、记忆、注意、抽象、延迟会议等,总评分为30分,其中评分<18分提示为重度认知功能障碍;评分在18~23分提示为中度认知功能障碍;评分介于24~27分提示为轻度认知功能障碍。

碍;若评分 >27 分提示无认知功能障碍^[7]。

1.4.3 日常生活能力 经日常生活能力量表(ADL)评估两组患者治疗前、1、3、6个月后日常生活能力,包括社交行为、生活自理、衣食住行等14项内容,自己完全可以做为1分,有些困难为2分,需要帮助为3分,根本没法做为4分,共56分,分值越低越好^[8]。

1.4.4 精神症状 经神经精神科量表(NPI)评估两组患者精神症状,量表包括攻击、抑郁等12个行为,评分越高提示患者精神症状越严重^[9]。

1.4.5 不良反应 治疗期间分析两组不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

经SPSS 22.0软件分析数据,计量资料经 $\bar{x} \pm s$ 分析,两独立样本比较应用 t 检验,不同时间点比较应用重复测量资料的方差,计数资料应用 χ^2 检验,等级资料对比采取秩和检验。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗后,观察组总有效率为85.19%,显著高于

对照组的60.00%,两组比较具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组MoCA评分比较

随着治疗时间延长,两组患者MoCA评分均显著提升($P < 0.05$),但观察组MoCA评分明显高于同时期对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组ADL评分比较

随着治疗时间延长,两组患者ADL评分均显著降低($P < 0.05$),但观察组ADL评分明显低于同时期对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组NPI评分比较

治疗后,观察组患者NPI评分低于治疗前($P < 0.05$),对照组较治疗前无统计学差异,观察组治疗后NPI评分显著低于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.5 不良反应情况分析

两组患者用药期间主要出现头痛、失眠等不良反应,两组不良反应发生率比较无显著性差异,见表5。

3 讨论

阿尔茨海默病在老年人群中发病率较高,目前

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	1	7	10	12	60.00
观察	27	2	11	10	4	85.19*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组MoCA评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of MoCA score between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MoCA 评分			
		治疗前	1个月	3个月	6个月
对照	30	15.32 $\pm$ 1.43	16.43 $\pm$ 1.67*	19.43 $\pm$ 2.87*	21.87 $\pm$ 2.89*
观察	27	15.33 $\pm$ 1.40	18.43 $\pm$ 2.78**	22.54 $\pm$ 2.96**	24.65 $\pm$ 2.90**

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 at the same period

表3 两组ADL评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of MoCA score between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ADL 评分			
		治疗前	1个月	3个月	6个月
对照	30	45.53 $\pm$ 5.67	42.10 $\pm$ 5.01*	39.56 $\pm$ 4.55*	37.10 $\pm$ 4.55*
观察	27	45.23 $\pm$ 5.88	39.08 $\pm$ 5.02**	36.64 $\pm$ 4.23**	34.10 $\pm$ 4.54**

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 at the same period

表4 两组患者NPI评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of MoCA score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NPI 评分	
		治疗前	治疗后
对照	30	19.23±2.65	18.34±2.60
观察	27	18.87±2.57	15.67±1.89 [#]

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 两组患者不良反应情况比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛/例	失眠/例	胃肠道反应/例	发生率/%
对照	30	2	2	2	20.00
观察	27	2	5	2	33.33

对其发病机制并不明确。一般认为,在大脑皮质和海马等中枢神经系统功能区产生神经纤维缠结和形成早老素,使相关功能降低,出现认知、行为和精神方面一系列变化。临床上将之归入中枢神经系统退行性病变范围,认为与遗传、免疫系统或头部损伤相关。本病除了常规脑电图外,需接受神经影像学、神经心理学等检查可确诊。临床上根据疾病发展将患者分为轻度、中度和重度3个阶段,发展至一定程度患者会出现昏迷,随时可能面临死亡。所以一旦确诊,应积极采取有效措施控制疾病进展。目前本病以内科药物使用作为主要治疗方案。由临床实践可知,单独用药难以达到理想疗效。

奥拉西坦对磷酸乙醇胺、磷酸胆碱的生成具有促进作用,可加速脑代谢。同时还可穿透血脑屏障,刺激特异性中枢神经,减轻疾病对智力的影响^[10-11]。现代药理学研究表明,奥拉西坦可提升葡萄糖神经元利用率,对改善脑损伤、记忆力障碍具有积极作用^[12]。艾地苯醌是一种脑代谢激活剂,有研究提示,艾地苯醌通过激活线粒体呼吸活性,改善脑缺血时脑能量代谢,具有提升脑内葡萄糖利用率的作用,从而促使线粒体功能神经元的氧化应激状态得到改善,增加脑内ATP,抑制脑线粒体生成过氧化脂质,从而达到修复脑损伤及减缓疾病进程的作用,同时一定程度上可改善患者精神症状^[13]。

本次研究结果显示,一方面,观察组临床总有有效率85.19%明显高于对照组临床总有效率60.00%($P < 0.05$),证实艾地苯醌联合奥拉西坦治疗

老年阿尔茨海默病具有一定的临床疗效;另一方面,与对照组相比,观察组患者的认知功能、行为能力和精神症状均得到有效改善。此外,患者用药期间出现胃肠道反应、头痛等不良反应,经干预后改善,提示用药相对安全。

综上所述,艾地苯醌联合奥拉西坦治疗老年阿尔茨海默病效果显著,且能有效改善患者认知及行为能力,改善精神症状,同时用药安全性较高。

参考文献

- [1] 王英全, 梁景宏, 贾瑞霞, 等. 2020-2050年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究 [J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2019, 2(1): 289-298.
- [2] Jang J, Kim Y, Choi Y, et al. Association of Nutritional Status with Cognitive Stage in the Elderly Korean Population: The Korean Brain Aging Study for the Early Diagnosis and Prediction of Alzheimer's Disease [J]. J Clin Neurol, 2019, 15(3): 292-300.
- [3] 庞润慧. 盐酸多奈哌齐联合奥拉西坦治疗老年痴呆的效果观察 [J]. 中国民康医学, 2018, 30(20): 73-74, 79.
- [4] 贾国强, 付宝莲. 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 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(18): 50-52.
- [5] 戴云飞, 肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第3版与国际疾病分类第10版的比较 [J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(6): 426-427.
- [6] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS, 中文版)的信、效度研究 [J]. 中国心理卫生杂志, 2004, 18(1): 45-47.
- [7] 郭佳翔. 蒙特利尔认知评估量表中文版的初步应用 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [8] 钱时兴, 肖世富, 张新凯, 等. 日常生活功能量表评定阿尔茨海默病患者日常生活功能的信度与效度及其应用 [J]. 上海精神医学, 2010, 22(1): 22-25.
- [9] 陈娜. 神经精神问卷——临床医师等级评定量表(NPi-C)中文版在老年痴呆患者中的信效度研究 [D]. 北京: 首都医科大学, 2012.
- [10] 申小龙. 多奈哌齐联合奥拉西坦治疗阿尔茨海默病的疗效 [J]. 实用临床医学, 2019, 20(4): 41-42.
- [11] 谷媛媛. 奥拉西坦改善阿尔茨海默病患者神经功能与记忆功能的综合护理效果 [J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(8): 1686-1691.
- [12] 宫姝宁, 张玲燕, 武彩凤. 多奈哌齐联合奥拉西坦治疗阿尔茨海默病疗效观察 [J]. 基层医学论坛, 2019, 23(13): 1847-1848.
- [13] 张云云, 李欣欣, 李鹏鹏. 艾地苯醌联合认知康复治疗高龄血管性痴呆患者的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 4706-4708.