

复方海蛇胶囊联合多奈哌齐对阿尔茨海默病生化指标的影响

钟高堂¹, 魏 亮², 付德安²

(1. 重庆医科大学附属第三医院, 重庆 401120; 2. 重庆开州区人民医院, 重庆 405400)

摘要: **目的** 观察复方海蛇胶囊联合多奈哌齐对阿尔茨海默病(AD)生化指标的影响。**方法** 将阿尔茨海默病患者 78 例,随机分为对照组和观察组各 39 例,对照组单用多奈哌齐治疗,观察组在此基础上加用复方海蛇胶囊治疗。治疗前及治疗后 3 个月采用个人和社会功能评定量表(The Personal And Social Functional Rating Scale,PSP)以及激越行为量表(Agitation Behavior Scale,CMAI)评估 2 组患者个人和社会功能、激越行为;比较 2 组治疗前后载脂蛋白 AI(Apo AI)、载脂蛋白 B(Apo B)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)等生化指标水平;比较 2 组药物不良反应。**结果** 治疗后 8 周,2 组 Apo AI、HDL-C 水平均明显上升,且观察组 Apo AI、HDL-C 水平均明显高于对照组 ($P<0.05$);2 组 Apo B、LDL-C、TC 水平均明显下降,且观察组以上生化指标水平均明显低于对照组 ($P<0.05$);治疗期间,2 组患者头晕、头痛、恶心等药物不良反应差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后 3 个月,观察组 PSP 评分明显高于对照组 ($t=4.65, P=0.00$);2 组 CMAI 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗 AD 效果肯定,安全性更高。

关键词: 复方海蛇胶囊;多奈哌齐;阿尔茨海默病;生化指标

中图分类号: R749.16

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)02-0022-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.02.006

阿尔茨海默症(Alzheimer disease,AD)是一种病程较长且发病隐匿的神经系统疾病,随着我国人口老龄化日趋严重,AD 的发病人群也日趋庞大^[1]。AD 发病机制尚未明确,但目前研究多考虑其与家族遗传、头部外伤以及免疫系统疾病相关。血脂代谢是近年来发现与 AD 的发生和预后存在密切关系的病理环节,能通过引起 Tau 蛋白沉积、影响中枢神经系统能量代谢等途径损害认知功能^[2]。目前广泛应用于临床的药物主要针对患者精神病理改变和认知功能障碍,但药物对心脑血管和锥体外系存在副作用,如何有效治疗 AD 患者精神症状、改善认知功能并降低药物副作用成为临床治疗的难点^[3-4]。近年来不断有文献报道^[5-6],长效 AD 治疗药物多奈哌齐联合脑神经系统治疗药物复方海蛇胶囊的治疗效果较好,但关于二者疗效和安全性的比较的报道较少。笔者应用复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗 AD,疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究的全部对象来自我院 2016 年 4 月-2017 年 12 月收治的 AD 患者 78 例。按照随机数字表法分为对照组和观察组各 39 例。对照组年龄 65~79 岁,平均(76.36 ± 7.18)岁,男 12 例,女 27 例;身体质量指数为(22.78 ± 2.69) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$;低血压 14 例,高血压 16 例,糖尿病 9 例。观察组年龄 65~80 岁,平均(77.69 ± 7.26)岁;男 10 例,女 29 例;身体质量指数为(23.42 ± 2.58) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$;低血压 15 例,高血压 14 例,糖尿病 10 例。2 组患者在性别、年龄、身体质量指数和基础疾病患病情况等一般资料比较无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准^[7]:①有明显精神症状和认知功能衰退、行为障碍、日常生活能力受限的症状;②符合《中国精神障碍分类与诊断标准-第 3 版》(CCMD-3)中关于 AD 的诊断标准;③年龄大于 65 岁;④无合并严重的肝脏、肾脏、肺等组织疾病,心脑血管指标检查正常;

收稿日期: 2018-04-02

第一作者简介: 钟高堂(1979-),男,硕士,主治医师,从事内科疾病中西医结合治疗。

⑤对本研究内容知情,自愿参加本项研究并签署知情同意书。

排除标准^[8]:①非 AD 引起的精神病病史的患者;②脑卒中或脑卒中病史的患者;③艾滋病、结核等传染性疾病;④严重的血液系统、免疫系统疾病或其他系统恶性肿瘤;⑤对本研究中所涉及药物过敏。

1.2 方法 对照组给予口服盐酸多奈哌齐片(金日制药中国有限公司,国药准字 H20110091,5 mg)治疗,睡前口服 1 片,1 次/d,疗程 8 周。观察组在对照组治疗基础上,口服复方海蛇胶囊(浙江杭康药业有限公司,国药准字 Z2000130,0.3 g×30),1 片/次,1 次/d,疗程 8 周。

1.3 观察指标 ①2 组治疗前后 Apo AI、Apo B、LDL-C、HDL-C 及 TC 的水平;②2 组治疗前后 PSP 评分和 CMAI 评分;③2 组治疗期间的不良反应发生情况。

1.4 检测方法 治疗结束后,对患者随访 3 月,检查患者 PSP 以及 CMAI 评分,录入档案后进行数据分析;分别对治疗前及治疗完成时空腹采集静脉血,检测 Apo AI、Apo B、LDL-C、HDL-C 及 TC 的水平。

1.5 统计学方法 采用 SPSS23.0 进行分析,以 n (%)表示研究中计数资料,进行 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;以 $P < 0.05$ 比较差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后生化指标水平的比较 治疗后 3 个月,2 组 Apo AI、HDL-C 水平均明显上升,且观察组 Apo AI、HDL-C 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$);2 组 Apo B、LDL-C、TC 水平均明显下降,且观察组生化指标水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后生化指标水平的比较($\bar{x} \pm s, n=39$)

组别	Apo A-I/(g·L ⁻¹)		Apo B/(g·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)		HDL-C/(mmol·L ⁻¹)		TC/(mmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.19±0.15	1.23±0.17 [*]	0.78±0.08	0.72±0.10 [*]	2.96±0.39	2.92±0.35 [*]	0.90±0.11	0.93±0.14 [*]	5.01±0.76	4.63±0.70 [*]
观察组	1.20±0.14	1.58±0.21 ^{*#}	0.79±0.07	0.68±0.04 ^{*#}	2.95±0.39	2.03±0.28 ^{*#}	0.91±0.10	1.17±0.16 ^{*#}	5.02±0.75	3.97±0.44 ^{*#}
<i>P</i>	0.76	0.00	0.56	0.02	0.91	0.00	0.68	0.00	0.95	0.00
<i>t</i>	0.30	8.09	0.59	2.32	0.11	12.40	0.42	7.05	0.06	8.01

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

2.2 2 组治疗前后 PSP 评分和 CMAI 评分的比较 治疗前,2 组 PSP 和 CMAI 评分均无明显差异 ($P > 0.05$);治疗后 3 个月,观察组 PSP 评分明显高于对照组 ($t=4.65, P=0.00$);治疗后 3 个月,2 组 CMAI 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后 PSP 评分和 CMAI 评分的比较($\bar{x} \pm s, n=39$)

组别	PSP		CMAI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45.63±5.97	64.76±13.86 ^①	46.92±8.49	33.18±7.36 ^①
观察组	45.74±6.15	80.36±15.73 ^{①②}	47.79±8.67	32.74±6.56 ^①
<i>P</i>	0.08	0.00	0.66	0.78
<i>t</i>	0.94	4.65	0.45	0.28

注:与治疗前比较,^① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^② $P < 0.05$

2.3 2 组患者药物不良反应的比较 治疗后,2 组患者头晕、头痛、恶心等药物不良反应,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者药物不良反应的比较 n (%)

组别	<i>n</i>	头晕	头痛	恶心	皮疹	腹泻
对照组	39	4(10.26)	5(12.82)	3(7.69)	3(7.69)	5(12.82)
观察组	39	2(5.13)	1(2.56)	1(2.56)	1(2.56)	2(5.13)
<i>P</i>		0.40	0.09	0.32	0.32	0.23
χ^2		5.72	2.89	1.00	1.00	1.41

3 讨论

AD 患者大脑功能的改变会导致患者出现行为异常、激越以及焦虑和抑郁等症状,因中晚期患者多表现为痴呆,AD 又被称为老年性痴呆^[9-10]。其具体发病

原因仍未知,一般认为 AD 患者为大脑退行性病变所致,其发病与代谢异常和 A β 沉积有关。研究发现^[11],高 TC 血症、糖尿病、高血压为 AD 的危险因素,在 AD 的发生发展过程中,血脂代谢紊乱发挥重要作用。有学者认为^[12]AD 的血管性危险因素可能是内皮损伤和功能障碍及动脉粥样硬化。而血清 TC 升高可损害脑动脉和造成毛细血管内皮细胞功能障碍,使动脉粥样硬化加速和脑血流降低,从而损害脑代谢,进而使痴呆和认知功能障碍的危险性增加。此外,在 A β 前体基因的处理过程中因高 TC 血症的参与而致使 A β 沉积,从而对 AD 的发生发展造成影响^[13]。LDL-C 是血浆中胆固醇含量最高的脂蛋白,其与主要的载脂蛋白 ApoB 对胆固醇的合成及沉积具有促进作用,在代谢过程中使血管内皮细胞受损,增加管壁通透性,同时造成大量的胆固醇沉积;而 HDL-C 与其主要的载脂蛋白 ApoAI 则对胆固醇的代谢和降解具有促进作用,因此,LDL-C 的水平升高与 HDL-C 的水平降低加速动脉粥样硬化,从而加速痴呆的发展^[14-15]。

AD 患者的行为和情绪等改变与神经递质乙酰胆碱(Acetylcholine, ACh)、5-羟色胺(5-HT)和神经传导物质多巴胺(DA)密切相关,大脑细胞结构受损后其含量明显降低^[16]。目前,AD 临床治疗的药物即通过影响这些影响神经功能物质的表达而缓解患者的脑部症状,盐酸多奈哌齐、阿立哌唑以及利培酮是目前临床应用最为广泛的几种药物。孔佳等^[17]研究通过设立对照试验证实,多奈哌齐、复方海蛇胶囊(RSC)对 AD 患者精神症状和认知功能改善均有一定效果,但多奈哌齐联合 RSC 的治疗效果较单一药物治疗更显著,安全性更高。多奈哌齐是第二代胆碱酯酶(Cholinesterase, ChE),其能高效地识别乙酰胆碱酯酶(Acetyl Cholinesterase, AchE)并与之结合,从而使 AchE 丧失水解 ACh 的能力,进而使多奈哌齐受体部位 ACh 的含量大大增加^[18]。多奈哌齐在国内外均已上市,且临床应用研究表明其神经毒副作用较小,有利于患者生活质量的改善。复方海蛇胶囊(RSC)是一种治疗脑神经系统的药物,其主要成分为石菖蒲、南海半环蛇、远志和玉足海参的提取物,可有效防治运动能力及学习能力衰退,作用机制可能与降低脑内

LPO 和脑组织谷氨酸含量、改善脑神经元功能、增加乙酰胆碱相关^[19]。AD 患者血脂代谢异常会造成 LDL-C 和 TC 水平升高,胆固醇异常增高从而促进 A β 沉积,因此降低 LDL-C 和 TC 含量可使血脂代谢恢复正常。本研究结果显示:治疗后,2 组 Apo AI、HDL-C 水平均明显上升,且观察组 Apo AI、HDL-C 水平均明显高于对照组;2 组 Apo B、LDL-C、TC 水平均明显下降,且观察组以上生化指标水平均明显低于对照组;治疗后,2 组行为病理评分、个人和社会功能评分以及激越行为评分结果较治疗前均明显改善,观察组的改善效果更为明显,且药物不良反应评分更低。

综上所述,复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗 AD 效果较好,安全性更高,可以为临床提供借鉴。

参考文献:

- [1] 尹雅菲,童贻刚,庆宏. 阿尔茨海默症的诊断与治疗研究进展[J]. 生物技术通讯,2013,12(2):276-279.
- [2] 沐楠,徐世超,常青,等. 散发性阿尔茨海默病患者胰岛素抵抗与血脂皮质醇的临床研究 [J]. 广州医药,2010,41(1):1-3.
- [3] 张贺昇,庆宏. 阿尔茨海默症发病机制及治疗方法研究进展[J]. 科技导报,2017,35(10):52-63.
- [4] 胡令江,林鑫,郭金鸣,等. 阿尔茨海默症研究热点的战略情报分析 [J]. 中华医学图书情报杂志,2017,26(4):26-33.
- [5] 张翠云,卢祖能. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的效果评价与临床意义[J]. 中国临床保健杂志,2015,18(6):601-603.
- [6] 刘瑛. 盐酸多奈哌齐治疗轻中度阿尔茨海默病疗效观察 [J]. 人民军医,2016(9):929-930.
- [7] DUBOIS B, CHUPIN M, HAMPEL H, et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement.*, 2015,11(9):1041-1049.
- [8] RICHARD J L, COSMAN K M, PORSTEINSSON A P. Donepezil in the treatment of severe Alzheimer's disease [J]. *Aging Health*, 2016,3(4):419-435.
- [9] TINKLENBERG J R, KRAEMER H C, YAFFE K, et al. Donepezil treatment in ethnically diverse patients with Alzheimer disease [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015,23(4):384-390.
- [10] 刘振东,王文婷,赵松涛,等. 阿立哌唑联用利培酮对精

- 神分裂症患者认知功能及生活质量的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 25(4): 613-616.
- [11] 周汝娟, 何龙锦, 汪小荣, 等. 阿尔茨海默病与血脂代谢异常、颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(23): 149-151.
- [12] 金其贯, 张美玲, 潘艳娟, 等. 有氧运动和大豆多肽对高脂饮食大鼠胰岛素抵抗形成和血脂代谢的干预作用[J]. 北京体育大学学报, 2008, 31(1): 40-43.
- [13] 张克明, 雷雯, 职心乐, 等. 叶酸和维生素 B12、B6 对阿尔茨海默症患者血浆 Hcy、血脂水平的影响[J]. 山东医药, 2013, 53(15): 20-22.
- [14] LIU Q, ZHANG J. Lipid metabolism in Alzheimer's disease[J]. Neurosci Bull, 2014, 30(2): 331-345.
- [15] JONES L, HAROLD D, WILLIAMS J. Genetic evidence for the involvement of lipid metabolism in Alzheimer's disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1801(8): 754-761.
- [16] 支胜利, 陈科, 潘新根, 等. 盐酸多奈哌齐和复方海蛇胶囊联合治疗阿尔茨海默病的研究[J]. 浙江医学, 2013(23): 2087-2088.
- [17] 杜彪, 范小冬, 张春燕, 等. 复方海蛇胶囊联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的 Meta 分析[J]. 药物评价研究, 2017, 40(7): 987-992.
- [18] 封野芳. 多奈哌齐联合复方海蛇胶囊治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. 临床研究, 2016, 13(6): 21-22.
- [19] 那万秋, 李建华, 陈科, 等. 复方海蛇胶囊治疗老年阿尔茨海默病的研究[J]. 中国海洋药物, 2012(1): 42-45.
- ~~~~~
- (上接第 21 页)
- [9] FERRA H, BEHRENS G, TUMER Y, et al. Endovascular diagnosis and management of chronic cerebrospinal venous insufficiency: retrospective analysis of 30-day morbidity and mortality in 90 consecutive patients[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200(6): 1358-1364.
- [10] 方军, 谢怀全, 程生赋, 等. 脑心通胶囊联合氟桂利嗪胶囊治疗慢性脑供血不足临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(5): 18-20.
- [11] 董素娟, 代晓杰. 阿司匹林联合奥扎格雷钠对急性脑梗死血清 hs-CRP、FIB、MDA、SOD 及 CAT 表达水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(21): 27-30.
- [12] 赵涛. 应用尼莫地平治疗慢性脑供血不足患者的疗效观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37(5): 575.
- [13] 孙强, 吕晓红. 慢性脑供血不足的基础及临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2009, 26(6): 756-760.
- [14] 黄志恩, 李茹冰, 姚晖, 等. 补阳还五汤对急性脑缺血大鼠 CD63 和 CD62P 因子表达的影响[J]. 中成药, 2016, 38(4): 735-740.
- [15] 刘志勇, 游宇, 刘玉晖, 等. 补阳还五汤通过调节 MAPK 信号通路抗内皮细胞损伤的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(22): 2098-2103.
- [16] 钟芳芳, 吴承龙, 孙新芳, 等. 补阳还五汤和依达拉奉联用对小鼠急性脑缺血损伤后脑保护机制的研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(4): 267-271.
- [17] 张欣, 张志明. 补阳还五汤防治复苏后脑缺血再灌注损伤的机制研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2014(2): 84-87.
- [18] 马春燕. 急性脑梗死患者血同型半胱氨酸、S100B 蛋白与神经功能的相关性[J]. 中国基层医药, 2012, 19(21): 3212-3213.
- [19] 刘清平, 刘国荣, 李月春. 同型半胱氨酸与几种脑血管疾病的关系[J]. 脑与神经疾病杂志, 2002, 10(5): 319.