

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.25.008

文章编号: 1005-8982 (2018) 25-0037-04

新进展研究·论著

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*

张为, 胡才友, 吕渊, 付棉, 梁梅

(广西壮族自治区江滨医院 神经内科, 广西 南宁 530021)

摘要: **目的** 探讨复方丹参片联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病 (AD) 的安全性和有效性。**方法** 选取广西壮族自治区江滨医院 AD 患者共 100 例, 随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 50 例。对照组给予多奈哌齐治疗, 观察组给予复方丹参片联合多奈哌齐治疗。观察组与对照组治疗前、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月的简易精神状态量表 (MMSE) 评分、AD 认知功能评定量表 (ADAS-cog) 评分、日常生活能力量表 (ADL) 评分、血清谷氨酸 (Glu) 水平、血清天冬氨酸 (Asp) 水平, 均采用重复测量设计的方差分析。统计不良反应发生率。**结果** ①不同时间点间的 MMSE 评分、ADAS-cog 评分、ADL 评分、血清 Glu 水平、血清 Asp 水平有差异 ($P < 0.05$)。②观察组与对照组的 MMSE 评分、ADAS-cog 评分、ADL 评分、血清 Glu 水平、血清 Asp 水平有差异 ($P < 0.05$), 观察组与对照组比较 MMSE 评分较高, ADAS-cog 评分、ADL 评分、血清 Glu 水平、血清 Asp 水平较低。③观察组与对照组的 MMSE 评分、ADAS-cog 评分、ADL 评分、血清 Glu 水平、血清 Asp 水平变化趋势有差异 ($P < 0.05$)。观察组和对照组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 复方丹参片联合多奈哌齐治疗 AD 的效果确切, 其机制可能与抑制兴奋性氨基酸表达有关。

关键词: 复方丹参片; 多奈哌齐; 阿尔茨海默病; 兴奋性氨基酸

中图分类号: R749.1

文献标识码: A

Study of compound Danshen tablets combined with Donepezil on Alzheimer's disease*

Wei Zhang, Cai-you Hu, Yuan Lü, Mian Fu, Mei Liang

(Department of Neurology, Jiangbin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning,
Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of compound Danshen tablets combined with Donepezil on Alzheimer's disease (AD). **Methods** One hundred AD patients were randomly divided into an observation group and a control group, with 50 cases in each group. The control group was treated with Donepezil, and the observation group was treated with compound Danshen tablets combined with Donepezil. Before treatment, 1 month and 3 months after treatment, Mini-mental State Examination (MMSE) score, Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) score, activities of daily living (ADL) score, glutamic acid (Glu) level and aspartic acid (Asp) level of the two groups were analyzed by repeated measures. The incidences of adverse reactions of the two groups were counted. **Results** The MMSE score, ADAS-cog score, ADL score, serum Glu and Asp levels were different at different time points ($P < 0.05$). The MMSE score, ADAS-cog score, ADL score, serum Glu and Asp levels were different between the observation group and the control group ($P < 0.05$), the MMSE score of the observation group

收稿日期: 2017-11-30

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81460203)

[通信作者] 胡才友, E-mail: 247008992@qq.com; Tel: 13517884122

was higher than that of the control group, while the ADAS-cog score, ADL score, serum Glu and Asp levels of the observation group were lower than those of the control group. The variation trends of MMSE score, ADAS-cog score, ADL score, serum Glu and Asp levels were different at different time points ($P < 0.05$). The adverse reaction rate was not statistically different between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Compound Danshen tablets combined with Donepezil is effective for AD, its mechanism may be related to the inhibition of excitatory amino acid expression.

Keywords: compound Danshen tablets; Donepezil; Alzheimer's disease; excitatory amino acid

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一类以中枢神经系统发生退行性病变为主要特征的疾病, 临床主要表现为渐进性的记忆障碍、认知障碍、语言障碍, 以及人格和行为改变^[1]。随着我国人口老龄化的加剧, AD 患病率逐年上升, 严重影响老年患者生活质量^[2]。以多奈哌齐为代表的乙酰胆碱酯酶 (Acetylcholinesterase, AChE) 抑制剂是临床治疗 AD 的一线药物, 但单纯采用多奈哌齐治疗 AD 的效果并不显著^[3]。探讨更安全、高效的 AD 药物治疗方案, 是临床亟待解决的问题。复方丹参片为中药复方制剂, 具有活血化瘀、理气止痛等功效。动物实验表明, 复方丹参片可显著改善 AD 症状^[4]。但复方丹参片治疗 AD 的临床研究鲜见报道。本研究旨在探讨复方丹参片联合多奈哌齐治疗 AD 的安全性及有效性, 以期为 AD 的临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月 -2016 年 12 月广西壮族自治区江滨医院收治的 100 例 AD 患者为研究对象。AD 诊断标准依据美国《精神疾病诊断和统计手册》第 4 版 (DSM-IV)^[5]。纳入标准: ①符合 AD 诊断标准; ②病程 ≥ 6 个月; ③年龄 60 ~ 80 岁。排除标准: ①脑部器质性病变所致的认知功能障碍; ②合并意识障碍或语言功能障碍者; ③精神病史者; ④对受试药物过敏者。入组患者按随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 50 例。对照组中男性 28 例, 女性 22 例; 年龄 60 ~ 79 岁, 平均 (69.2 \pm 7.8) 岁; 病程 6 个月 ~ 11 年, 平均 (5.7 \pm 3.2) 年。观察组中男性 30 例, 女性 20 例; 年龄 61 ~ 79 岁, 平均 (70.8 \pm 9.1) 岁; 病程 6 个月 ~ 13 年, 平均 (6.0 \pm 3.5) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

对照组给予多奈哌齐 [卫材 (中国) 苏州药业有

限公司, 规格: 5 mg/片] 治疗, 起始剂量 5 mg/d, 晚上睡前口服, 4 周后可增至最大剂量 10 mg/d。观察组给予复方丹参片联合多奈哌齐治疗, 复方丹参片 (北京同仁堂科技发展股份有限公司, 规格: 0.32 g/片) 口服, 3 片/次, 3 次/d; 多奈哌齐治疗方法同对照组。两组均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 精神状态^[6] 分别于治疗前及治疗后 1 个月、3 个月, 采用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评价患者精神状态, 该量表包括 5 个部分内容, 即定向力、记忆力、回忆力、语言能力、注意力与计算力, 共 30 道题, 评分范围 0 ~ 30 分, 得分越高则精神状态越好。

1.3.2 认知功能^[7] 分别于治疗前及治疗后 1 个月、3 个月, 采用 AD 认知功能评定量表 (Alzheimer's disease assessment scale, ADAS-cog) 评价患者认知功能, 该量表共包括 12 个条目, 评分范围 0 ~ 75 分, 得分越高则认知受损越严重。

1.3.3 生活能力^[8] 分别于治疗前及治疗后 1 个月、3 个月, 采用日常生活能力量表 (activities of daily living, ADL) 评价患者日常生活能力, 共 20 个条目, 评分范围 14 ~ 64 分, 得分越高则日常生活能力越差。

1.3.4 血清检测 分别于治疗前及治疗后 1 个月、3 个月, 抽取患者清晨空腹肘静脉血 3 ml, 常规分离血清, 采用 Elisa 法检测血清兴奋性氨基酸, 即天冬氨酸 (aspartic acid, Asp)、谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 水平。

1.3.5 不良反应 统计用药期间不良反应发生率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用重复测量设计的方差分析, 组间两两比较用 LSD- t 检验, 计数资料以构成比 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MMSE、ADAS-cog 及 ADL 评分

观察组与对照组治疗前、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月的 MMSE、ADAS-cog 及 ADL 评分,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的 MMSE、ADAS-cog 及 ADL 评分有差异($F=17.258$ 、 16.644 和 19.754 , 均 $P=0.000$);②观察组与对照组的 MMSE、ADAS-cog 及 ADL 评分有差异($F=4.419$ 、 3.894 和 4.112 , $P=0.018$ 、 0.023 和 0.021),观察组与对照组相比 MMSE 评分较高,ADAS-cog 及 ADL 评分较低($P<0.05$)。③观察组与对照组的 MMSE、ADAS-cog 及 ADL 评分变化趋势有差异($F=11.495$ 、 9.878 和 13.258 , 均 $P=0.000$)。见表 1。

2.2 血清兴奋性氨基酸水平

观察组与对照组治疗前、治疗后 1 个月、治疗后

3 个月的血清 Glu、Asp 水平,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的血清 Glu、Asp 水平有差异($F=16.887$ 和 15.295 , 均 $P=0.000$);②观察组与对照组的血清 Glu、Asp 水平有差异($F=5.848$ 和 6.114 , $P=0.009$ 和 0.005),观察组与对照组相比血清 Glu、Asp 水平较低($P<0.05$)。③观察组与对照组的血清 Glu、Asp 水平变化趋势有差异($F=12.376$ 和 13.948 , 均 $P=0.000$)。见表 2。

2.3 不良反应

治疗期间,对照组出现恶心呕吐 2 例、食欲不振 2 例,总不良反应发生率为 8% (4/50);观察组出现恶心呕吐 3 例、食欲不振 2 例、腹痛 1 例,总不良反应发生率为 12% (6/50)。观察组和对照组不良反应发生率比较,采用 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.444$, $P=0.505$)。

表 1 两组 MMSE、ADAS-cog 及 ADL 评分比较 ($n=50$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	MMSE			ADAS-cog			ADL		
	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
观察组	17.6 ± 3.8	21.5 ± 3.3 ¹⁾	24.8 ± 4.3 ¹⁾²⁾	34.3 ± 3.6	28.7 ± 2.9 ¹⁾	25.2 ± 3.1 ¹⁾²⁾	40.2 ± 4.3	34.5 ± 3.5 ¹⁾	29.8 ± 3.3 ¹⁾²⁾
对照组	18.0 ± 5.0	19.0 ± 4.1 ¹⁾³⁾	22.1 ± 3.7 ¹⁾²⁾³⁾	34.8 ± 4.7	31.0 ± 3.5 ¹⁾³⁾	29.6 ± 4.3 ¹⁾²⁾³⁾	41.5 ± 5.6	37.2 ± 2.5 ¹⁾³⁾	33.7 ± 3.1 ¹⁾²⁾³⁾

注: 1) 与同组治疗前比较, $P<0.05$; 2) 与同组治疗后 1 个月比较; $P<0.05$; 3) 与观察组比较, $P<0.05$

表 2 两组血清兴奋性氨基酸水平比较 ($n=50$, $\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	Glu			Asp		
	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
观察组	45.3 ± 11.6	38.2 ± 4.1 ¹⁾	33.6 ± 4.8 ¹⁾²⁾	36.3 ± 9.6	30.1 ± 4.2 ¹⁾	27.4 ± 5.8 ¹⁾²⁾
对照组	46.4 ± 13.7	42.0 ± 4.5 ¹⁾³⁾	40.2 ± 5.7 ¹⁾²⁾³⁾	37.8 ± 10.7	34.0 ± 5.4 ¹⁾³⁾	30.8 ± 3.7 ¹⁾²⁾³⁾

注: 1) 与同组治疗前比较, $P<0.05$; 2) 与同组治疗后 1 个月比较; $P<0.05$; 3) 与观察组比较, $P<0.05$

3 讨论

AD 发病机制尚未完全明确,存在较多学说,其中胆碱能损伤学说和兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAAs)毒性作用学说得到较多公认。AD 所致的中枢神经退行性病变,可导致胆碱乙酰转移酶活性降低,从而抑制脑区突触前间隙神经递质乙酰胆碱的合成、再摄取、存储及释放,进而引发机体认知功能损害^[9]。EAAs 是机体内重要的兴奋性神经递质,其在维持神经元正常信号传递过程中发挥重要作用。但过量的 EAAs 会对机体产生毒性作用,引起神经元细胞

凋亡,是导致中枢神经元变性坏死的重要原因^[10]。因此,稳定脑组织内乙酰胆碱水平、抑制 EAAs 毒性作用是 AD 治疗的关键环节。多奈哌齐是经美国 FDA 批准上市的第二代 AChE 抑制剂,其可通过选择性抑制 AChE 对乙酰胆碱的水解,从而增加神经细胞突触间隙内乙酰胆碱水平^[11]。目前,多奈哌齐被广泛应用于 AD 的临床治疗。但在临床实践中发现,单纯采用多奈哌齐治疗 AD 仍有部分患者无法获益,究其原因可能与多奈哌齐仅能调控乙酰胆碱水平而无法抑制 EAAs 毒性作用有关。

复方丹参片由丹参、三七、冰片等中药制成,是我国自主研发药物,既往多被应用于心脑血管疾病治疗。近年来动物研究发现,复方丹参片可有效改善 AD 模型大鼠学习记忆障碍,提示复方丹参片在 AD 治疗方面具有一定应用前景^[12]。但复方丹参片用于 AD 治疗的临床研究鲜见报道,其与多奈哌齐联合治疗 AD 的临床疗效也尚未可知。本研究采用 MMSE、ADAS-cog、ADL 量表共同评价 AD 患者临床症状。其中,MMSE 是国际公认的精神状态评估量表,可反映个体精神状态;ADAS-cog 是 AD 专用的认知缺损筛查量表,可反映受试者认知功能;ADL 则可反映受试者日常生活能力。本研究结果显示,治疗后两组患者 MMSE、ADAS-cog、ADL 评分均较治疗前显著改善,而复方丹参片联合多奈哌齐治疗组较单纯多奈哌齐治疗组改善更为显著,提示复方丹参片联合多奈哌齐治疗具有协同作用,可有效改善 AD 患者临床症状。Glu 和 Asp 均属于 EAAs,是维持中枢神经活动的重要组成部分。蔡桂兰等^[13]研究发现,AD 患者血清 Glu 和 Asp 水平高于健康人群,且其高表达与 AD 严重程度呈正相关,提示以 Glu、Asp 为代表的 EAAs 代谢紊乱参与了 AD 的发生与发展。本研究结果表明,相较于单纯多奈哌齐治疗,采用复方丹参片联合多奈哌齐治疗可有效降低 AD 患者血清 Glu、Asp 水平,该结论与动物研究结果一致^[14]。提示复方丹参片联合多奈哌齐治疗可有效拮抗 AD 所致的 EAAs 毒性作用,而这也是两者联合治疗 AD 的可能作用机制之一。

综上所述,复方丹参片联合多奈哌齐治疗 AD 的效果确切,其机制可能与抑制 EAAs 表达有关。但由于本研究纳入病例较少、随访时间较短,故研究结果可能存在一定的偏倚,仍有待多中心、大样本的深入研究证实。

参 考 文 献:

- [1] KUMAR A, SINGH A, EKAVALI. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(2): 195-203.
- [2] CHAN K Y, WANG W, WU J J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2019.
- [3] TAN C C, YU J T, WANG H F, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Alzheimers Disease* Jad, 2014, 41(2): 615-631.
- [4] 胡华,李彩云,周德生,等.复方丹参片对阿尔茨海默病模型小鼠 LRP-1/RAGE 表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(6): 662-665.
- [5] BELL C C. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders[J]. *Jama the Journal of the American Medical Association*, 1994, 35(272):828-829.
- [6] FIORENZATO E, WEIS L, FALUPPECURARIU C, et al. Montreal Cognitive assessment (MoCA) and mini-mental state examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2016, 123(12): 1435-1438.
- [7] BALSIS S, UNGER A A, BENGE J F, et al. Gaining precision on the Alzheimer's disease assessment scale-cognitive: A comparison of item response theory-based scores and total scores[J]. *Alzheimers & Dementia the Journal of the Alzheimers Association*, 2012, 8(4): 288-290.
- [8] LIMASILVA T B, BAHIA V S, CARVALHO V A, et al. Direct and indirect assessments of activities of daily living in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2015, 28(1): 9290-9296.
- [9] 蒲亚岚,王永红.阿尔茨海默病中枢胆碱能系统的损伤及主要机制[J]. *中国老年学*, 2010, 30(24): 3840-3842.
- [10] 刘靓靓,张丹参,王倩,等. T7.16 NMDA 受体神经毒性与阿尔茨海默病[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2013, 27(1): 2-5.
- [11] 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.
- [12] 覃仁安,罗佳波,黄竹英,等.复方丹参片对阿尔茨海默病大鼠学习记忆障碍和脑组织 β -AP 含量的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2005, 20(6): 377-378.
- [13] 蔡桂兰,贾建平.轻度认知障碍和阿尔茨海默病患者血清中兴奋性氨基酸的含量[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40(8): 544-548.
- [14] 覃仁安,罗佳波,陈矛,等.复方丹参片对阿尔茨海默病大鼠脑内氨基酸类神经递质含量的影响[J]. *中草药*, 2004, 35(8): 905-907.

(张西倩 编辑)