

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.015  
文章编号: 1005-8982 (2021) 02-0077-05

新进展研究·论著

## 美金刚联合脑电磁治疗阿尔茨海默病 痴呆的行为精神症状的疗效观察\*

冯丽, 来芹美, 胡琳, 施铁英, 姜龙

[浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)望江山院区 干部科, 浙江 杭州 310014]

**摘要: 目的** 探讨美金刚联合脑电磁治疗阿尔茨海默病(AD)痴呆的行为精神症状(BPSD)的研究。  
**方法** 选取2017年1月—2020年1月在浙江省人民医院就诊的AD伴BPSD患者122例,按照随机表法分为观察组和对照组,各61例。对照组口服美金刚片;观察组在对照组基础上结合脑电磁治疗。两组疗程均为12周。比较两组疗效,以及治疗前后简易精神状态检查(MMSE)、日常生活活动(ADL)、AD病理行为症状量表(BEHAVE-AD)、神经精神量表(NPI)评分及脑源性神经营养因子(BDNF)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)水平变化。**结果** 观察组治疗后总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗前后MMSE评分、ADL评分、BEHAVE-AD评分、NPI总分和NPI苦恼因子评分的差值高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗前后血清BDNF、DA和5-HT水平的差值高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 美金刚联合脑电磁治疗AD患者BPSD临床疗效较好,值得临床借鉴。

**关键词:** 阿尔茨海默病;精神分析;美金刚;脑电磁;治疗,临床研究性

**中图分类号:** R749.16

**文献标识码:** A

## Memantine combined with brain electromagnetic therapy in the treatment of Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia\*

Li Feng, Qin-mei Lai, Lin Hu, Tie-ying Shi, Long Jiang

[Department of Cadres Healthcare, Wangjiangshan Campus, Zhejiang Provincial People's Hospital  
(People's Hospital of Hangzhou Medical College), Hangzhou, Zhejiang 310014, China]

**Abstract: Objective** To investigate the effect of memantine combined with brain electromagnetic therapy on Alzheimer's disease (AD) with behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). **Methods** The 122 patients with AD and BPSD in Zhejiang Provincial People's Hospital from January 2017 to January 2020 were randomly divided into observation group (61 cases) and control group (61 cases). The control group was treated with memantine tablets, while the observation group was treated with brain electromagnetic therapy on the basis of memantine. The course of treatment was 12 weeks in both groups. Before and after treatment, Mini-Mental State Examination (MMSE) score, Activities of Daily Living (ADL) score, Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) score, Neuropsychiatric Inventory (NPI) score, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), dopamine (DA) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) levels were compared between the two groups. **Results** After treatment, the overall effective rate in the observation group was higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). The differences of MMSE score, ADL score, BEHAVE-AD score, total NPI score and the score of caregivers' distress before and after treatment in the observation group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). The

收稿日期: 2020-07-18

\* 基金项目: 2019浙江省医药卫生科技计划面上项目 (No: 2019KY306)

differences of serum BDNF, DA and 5-HT levels before and after the treatment in the observation group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Memantine combined with brain electromagnetic therapy for AD patients with BPSD shows great clinical efficacy, which is worthy of clinical reference.

**Keywords :** memantine; brain electromagnetic therapy; Alzheimer's disease; behavioral and psychological symptoms of dementia

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统退行性疾病, 早期症状主要表现为短期记忆丧失、失语、方向感下降<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化的加剧, AD的发病率随着年龄的增长而升高, 严重危害老年人的身体健康和生活质量<sup>[2]</sup>。痴呆的行为精神症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) 随着疾病进展而增加, AD患者BPSD发生率高, 且这类患者具有潜在的危险性。寻找快速起效、副作用少的干预措施成为治疗AD患者BPSD的关键, 也是临床工作者的重要研究课题<sup>[3-4]</sup>。目前临床上治疗AD患者BPSD的方法有限, 基本靠药物控制, 由于老年AD患者代谢能力减退, 容易发生药物蓄积, 使治疗风险增加<sup>[5]</sup>。因此, 尽可能采取物理治疗在内的多种综合措施, 尽量减少药物治疗给患者带来的不良反应, 以最小药物剂量达到较满意的治疗效果是本项目的研究重点<sup>[6]</sup>。本文研究旨在探讨美金刚联合脑电磁治疗AD伴BPSD患者的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月—2020年1月在浙江省人民医院就诊的AD伴BPSD患者122例, 按照随机表法分为观察组和对照组, 各61例。观察组男性35例, 女性26例; 年龄71~83岁, 平均(76.83±5.42)岁; 病程(5.48±1.39)年; 受教育年限(8.16±2.36)年; 简易精神状态检查 (mini mental state examination, MMSE) 评分(16.54±3.87)分; AD病理行为症状量表 (BEHAVE-AD) 评分(13.74±2.97)分。对照组男性34例, 女性27例; 年龄70~85岁, 平均(78.01±5.98)岁; 病程(5.61±1.43)年; 受教育年限(8.23±2.64)年; MMSE评分(16.31±3.43)分; BEHAVE-AD评分(13.60±2.87)分。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ① BEHAVE-AD总分≥8分,

MMSE评分在0~20分 (符合中、重度及重度AD诊断); ②患者文化程度在小学及以上; ③患者年龄70~85岁; ④家属同意并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①既往有颅脑手术史及严重颅脑外伤史; ②合并肿瘤; ③有血液病、活动性肺结核; ④入组前1个月服用过抗精神病药或其他影响精神活动的药物; ⑤磁过敏反应严重。⑥对相关治疗药物有禁忌证, 血管性痴呆及其他脑器质性精神障碍。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 睡前口服盐酸美金刚片 (丹麦灵北药厂, 规格: 10 mg; 进口药品注册证号: H20120268、H20130372)。第1周: 半片/次, 1次/d; 第2周: 1片/次, 1次/d; 第3周: 1.5片/次, 1次/d; 第4周: 2片/次, 1次/d。之后维持2片/次, 1次/d继续治疗, 服药过程中如有不适可酌情减少剂量, 12周为1个疗程, 由精神科专科医生根据患者病情调整用药剂量。

1.3.2 观察组 在对照组基础上结合脑电磁治疗, 患者取坐位或半卧位, 安静状态下佩戴YS-7002T型脑电磁治疗仪 (常州雅思医疗器械有限公司), 5个治疗体分别置于双侧额叶、颞叶及枕叶对应的头皮投影位置, 磁场强度17 mT, 频率50 Hz, 30 min/次, 1次/d。2周为1个疗程, 共进行6个疗程, 2个疗程之间间隔3 d。两组疗程均为12周。

### 1.4 疗效判定标准

以BEHAVE-AD减分率评价: ①显效: BEHAVE-AD减分率>60%; ②有效: BEHAVE-AD减分率>30%~60%; ③无效: BEHAVE-AD减分率≤30%。

### 1.5 观察指标

1.5.1 MMSE评分 MMSE量表总分0~30分, 由6个方面组成, 包括定向力、短时回忆、视空间、语言、注意力及计算力、即刻记忆, 评分越高说明精神状态越好。

1.5.2 日常生活活动 (activities of daily living, ADL) 评分 ADL包含14项, 两部分内容, 一是工具性

日常生活能力量表,包含8项;二是躯体性生活自理量表,包含6项。最高64分,总分 $\geq 22$ 分表明存在明显功能障碍。

**1.5.3 BEHAVE-AD评分** BEHAVE-AD包含25个条目,7个分量表(焦虑和恐惧、情感障碍、日夜节律紊乱、攻击行为、幻觉、偏执妄想观念、行为紊乱),最高75分,评分越高表示精神行为症状越严重。

**1.5.4 神经精神量表(neuropsychiatric inventory, NPI)评分** 通过NPI问卷确定具体症状,并评定症状的严重程度(1~3分)、症状的频度(1~4分)和照料者对该症状的苦恼程度(0~5分)。NPI共12个条目,以每个条目严重程度和频度积分为本条目得分(0~12分);其中以12个条目得分之和为NPI总分(0~144分),苦恼因子总分为12个项目苦恼程度得分之和,苦恼因子评分不包含在NPI总分之内。

**1.5.5 血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、多巴胺(Dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)** 分别于治疗前后抽取6ml外周静脉血,2500 r/min离心10 min,离心半径10 cm,取上清液,采用酶联免疫吸附法测定BDNF、DA、5-HT水平。检测试剂盒均购自厦门慧嘉生物科技有限公司,检测仪器为美国Bio-Rad公司的Beckman酶标仪。本实验均经科研伦理审查。

## 1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,计数资料用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

两组治疗后总有效率比较,经 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义( $\chi^2=13.959, P=0.000$ ),观察组高于对照组。见表1。

表1 两组疗效比较 [n=61, 例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	9(14.75)	39(63.93)	13(21.31)	48(78.69)
对照组	3(4.92)	30(49.18)	28(45.90)	33(54.10)

### 2.2 两组治疗前后MMSE和ADL评分变化

两组治疗前后MMSE和ADL评分的差值比较,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组高于对照组。见表2。

表2 两组治疗前后MMSE和ADL评分的差值比较 (n=61,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	MMSE评分	ADL评分
观察组	4.72 $\pm$ 1.46	6.27 $\pm$ 0.72
对照组	2.06 $\pm$ 0.67	2.69 $\pm$ 0.54
$t$ 值	12.933	31.067
$P$ 值	0.000	0.000

### 2.3 两组BEHAVE-AD评分比较

观察组、对照组治疗前后BEHAVE-AD评分的差值分别为(6.52 $\pm$ 0.79)分和(4.34 $\pm$ 0.58)分,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $t=17.373, P=0.000$ ),观察组高于对照组。

### 2.4 两组治疗前后NPI总分和NPI苦恼因子评分变化

两组治疗前后NPI总分和NPI苦恼因子评分的差值比较,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组高于对照组。见表3。

表3 两组治疗前后NPI总分和NPI苦恼因子评分的差值比较 (n=61,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	NPI总分	NPI苦恼因子评分
观察组	45.92 $\pm$ 2.43	9.11 $\pm$ 2.25
对照组	36.06 $\pm$ 3.64	5.92 $\pm$ 1.64
$t$ 值	17.596	8.948
$P$ 值	0.000	0.000

### 2.5 两组治疗前后血清BDNF、DA、5-HT水平变化

两组治疗前后血清BDNF、DA和5-HT水平的差值比较,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组高于对照组。见表4。

表4 两组血清治疗前后BDNF、DA、5-HT的差值比较 (n=61,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	BDNF/( $\mu$ g/L)	DA/(pg/L)	5-HT/(pg/L)
观察组	4.15 $\pm$ 0.78	6.23 $\pm$ 0.78	16.96 $\pm$ 3.56
对照组	1.14 $\pm$ 0.27	2.09 $\pm$ 0.46	6.28 $\pm$ 2.07
$t$ 值	28.482	35.70	20.256
$P$ 值	0.000	0.000	0.000

### 3 讨论

AD患者BPSD发生率高,且这类患者具有潜在的危险性,如碰伤、跌伤,严重的会导致骨折,对病区管理带来安全隐患,容易导致医疗纠纷,因此快速控制症状非常必要<sup>[7-10]</sup>。目前临床上治疗AD患者BPSD的方法有限,基本靠药物控制,由于AD患者,特别是高龄AD患者脑器质性病变和躯体衰老等因素,其代谢能力减退,容易发生药物蓄积,从而增加治疗风险<sup>[11-13]</sup>。另外,临床上,也碰到有部分AD患者药物治疗不配合,一定程度上增加了医护人员的工作难度。

目前,BPSD发生机制并不完全明确。近年来研究发现,中枢兴奋性氨基酸作用于N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体产生氨基酸兴奋性毒性,在BPSD中发挥重要作用<sup>[14-15]</sup>。盐酸美金刚是NMDA受体拮抗剂,是治疗中、重度AD患者BPSD的一线药物<sup>[16]</sup>。盐酸美金刚治疗BPSD的机制为:抑制A $\beta$ 的生成及其毒性;降低脑脊液中磷酸化Tau浓度;调整中枢神经递质平衡;增加在边缘皮质增加BDNF的浓度等<sup>[17-19]</sup>。脑电磁治疗是利用一定强度的时变磁场在生物体内诱发感应电流,以此刺激神经组织,为各种脑损伤和脑血管疾病所致慢性运动功能缺损患者提供有用的物理治疗措施<sup>[6,20]</sup>。脑电磁治疗AD相关疾病的机制有<sup>[21-25]</sup>:其产生的感应电流作用于神经细胞,该电流可以干扰或促进神经细胞的功能;在神经元不应期也能够进行刺激,从而加强治疗的效率,对皮质代谢及脑血流有显著影响;对脑内神经递质及其传递(包括5-HT、DA、NMDA等)受体,以及调解神经元兴奋性的基因表达有明显影响,并可持续一段时间。从两者的治疗机制上分析,盐酸美金刚及脑电磁治疗在机制上存有共同点:①盐酸美金刚是N-甲基-D-天冬氨酸NMDA受体拮抗剂,而脑电磁治疗对NMDA受体有明显影响;②盐酸美金刚可调整中枢神经递质平衡,脑电磁治疗对脑内神经递质的传递亦有影响。故笔者认为,盐酸美金刚联合脑电磁治疗可发挥协同作用,两者联合能显著提高临床疗效。本研究结果表明,观察组总有效率高于对照组,提示美金刚联合脑电磁可提高疗效;观察组治疗前后MMSE评分的差值高于对照组,提示美金刚联合脑电磁可改善患者认知功

能及日常生活能力;观察组治疗前后BEHAVE-AD评分的差值高于对照组,提示美金刚联合脑电磁可减轻精神行为症状;观察组治疗前后NPI总分和NPI苦恼因子评分的差值高于对照组,提示美金刚联合脑电磁可减轻神经精神症状;观察组治疗前后血清BDNF、DA、5-HT水平的差值高于对照组,提示美金刚联合脑电磁可提高血清BDNF、DA、5-HT水平。

综上所述,美金刚联合脑电磁治疗AD患者BPSD临床疗效良好,具有重要研究价值,值得临床借鉴。

### 参 考 文 献 :

- [1] 毛延平,于恩彦.阿尔茨海默病的治疗进展[J].浙江临床医学,2020,22(5):754-756.
- [2] BRUNO P I, MARK W. Investigational BACE inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2019, 28(11): 967-975.
- [3] 吴金隆,林张良,杨堃,等.阿尔茨海默病患者血清8-OHdG、MnSOD水平与认知功能的相关性分析[J].重庆医学,2020,49(10):1639-1642.
- [4] LINZY B, SHEREE T K, HELENE H F. Preference for emotionally meaningful activity in Alzheimer's disease[J]. Aging & Mental Health, 2019, 23(11): 1578-1585.
- [5] 戴敏,姜红燕.奥氮平联合喹硫平治疗伴精神行为症状阿尔茨海默病临床评价[J].中国药业,2020,29(10):115-117.
- [6] 徐桥,齐钢桥.重复经颅磁刺激联合复方海蛇胶囊治疗阿尔茨海默病的疗效及对神经损伤指标的影响[J].浙江医学,2020,42(7):697-699.
- [7] 侯伟丽,马兰.阿尔茨海默病诊断研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(4):417-419.
- [8] CAITLIN N, MARIA P, POUL H, et al. Evidence for nucleolar dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Reviews in the Neurosciences, 2019, 30(7): 685-700.
- [9] 李瑞天,赵园园,蔡灵钰,等.盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及氧化应激水平的影响[J].中国医药,2020,15(3):382-385.
- [10] 涂艳,周薇.普罗布考联合美金刚治疗阿尔茨海默病的效果和安全性评价[J].中国医院药学杂志,2017,37(10):976-979.
- [11] 邓育,娄元菊,邓丽,等.奥氮平合并阿托伐他汀钙治疗伴精神行为症状阿尔茨海默病患者的对照研究[J].临床精神医学杂志,2018,28(3):193-195.
- [12] 包品,孙强.不同剂量多奈哌齐联合美金刚治疗中重度阿尔茨海默病患者有效性和安全性的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(7):77-81.
- [13] 刘瑞,高见,朱江,等.盐酸美金刚联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病患者精神行为症状临床研究[J].临床军医杂志,2017,45(12):1272-1274.

- [14] 陈嫣,于恩彦,廖峥变,等. 盐酸美金刚联合复方海蛇胶囊治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(4): 598-599, 602.
- [15] 林荫,罗海东,陈圣丽. 美金刚联合利培酮治疗对阿尔茨海默病患者精神症状、认知及血清S100B、ABAb、NSE水平的影响[J]. 医学临床研究, 2019, 36(3): 575-577.
- [16] 陈亮,陈洁,金戈,等. 美金刚治疗阿尔茨海默病精神行为症状疗效及安全性的系统评价[J]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(7): 461-467.
- [17] 崔凯,张勤,陈浙冷. 多奈哌齐联合盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 868-870.
- [18] 陈业鹏. 美金刚联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病伴精神行为症状的临床效果观察[J]. 中国医药科学, 2020, 10(10): 60-62.
- [19] 肖小华. 盐酸美金刚联合阿立哌唑对伴精神行为症状的阿尔茨海默病患者的效果[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(6): 1024-1026, 1041.
- [20] 章瑜,谢健,朱大荣. 阿尔茨海默病伴精神行为症状患者低频振幅功能磁共振研究[J]. 预防医学, 2018, 30(11): 1106-1111.
- [21] 黄娜雁,宋鲁平,童志前,等. 重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的应用进展[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(3): 261-266.
- [22] 张恒,季荣霞,李佳. 经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的临床疗效[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(1): 18-22.
- [23] 易春艳,刘可智,陈思宇,等. 经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病患者记忆障碍的疗效观察[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(4): 272-276.
- [24] 金俊花,胡静. 5Hz重复经颅磁刺激对轻、中度阿尔茨海默病患者的精神行为症状及认知功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(13): 1867-1869.
- [25] 胡卫红,李惠. 重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(6): 437-440.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 冯丽,来芹美,胡琳,等. 美金刚联合脑电磁治疗阿尔茨海默病精神行为症状的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(2): 77-81.

**Cite this article as:** FENG L, LAI M Q, HU L, et al. Memantine combined with brain electromagnetic therapy in the treatment of Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(2): 77-81.