

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.08.020

瑞舒伐他汀联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病临床评价*

王俐滢, 王亚男, 王静云, 高美香, 胡日光[△]

(山东省青岛市胶州中心医院, 山东 青岛 266300)

摘要:目的 探讨瑞舒伐他汀联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病(AD)患者氧化应激及认知功能的影响。方法 选取医院2016年6月至2017年6月收治的AD患者73例,按治疗方法的不同分为对照组(36例)和试验组(37例)。两组患者均予盐酸多奈哌齐治疗,试验组患者加用瑞舒伐他汀;两组患者均治疗3个月。结果 治疗3个月后和治疗后3个月,两组患者的超氧化物歧化酶(SOD)活性均明显增强,丙二醛(MDA)含量明显减少,阿尔茨海默病评估量表认知分量表评分均明显降低,且试验组均明显优于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率均较低且相当(11.11%比13.51%, $P > 0.05$)。结论 瑞舒伐他汀联合盐酸多奈哌齐治疗AD,可有效改善SOD及MDA水平,提升认知功能,且不良反应较少。

关键词:瑞舒伐他汀;盐酸多奈哌齐;阿尔茨海默病;氧化应激;认知功能

中图分类号:R969.4;R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)08-0056-03

Clinical Evaluation on Rosuvastatin Combined with Donepezil Hydrochloride in the Treatment of Alzheimer's Disease

WANG Liying, WANG Yanan, WANG Jingyun, GAO Meixiang, HU Riguang

(Jiaozhou Central Hospital, Qingdao, Shandong, China 266300)

Abstract: Objective To investigate the effect of rosuvastatin combined with donepezil hydrochloride on oxidative stress and cognitive function in patients with Alzheimer's disease(AD). **Methods** Totally 73 patients with AD admitted to our hospital from June 2016 to June 2017 were selected and divided into the control group(36 cases) and the experimental group(37 cases) according to different treatment methods. The patients in the two groups were treated with donepezil hydrochloride, on this basis, the patients in the experimental group were treated with rosuvastatin. The patients in the two groups were treated for 3 months. **Results** After 3 months of treatment and 3 months after treatment, the levels of superoxide dismutase(SOD) in the two groups were significantly increased, while the content of malondialdehyde(MDA) and cognitive subscale scores of Alzheimer's Disease Assessment Scale in the two groups were significantly reduced($P < 0.05$), and those in the experimental group were better than those of the control group($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups were low and similar(11.11% vs. 13.51%, $P > 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin combined with donepezil hydrochloride in the treatment of AD can effectively improve the levels of SOD and MDA, improve cognitive function, and has fewer adverse reactions.

Key words: rosuvastatin; donepezil hydrochloride; Alzheimer's disease; oxidative stress; cognitive function

阿尔茨海默病(AD)为常见中枢神经系统退行性疾病,临床表现以进展性的记忆障碍、认知功能障碍等为主,常见于老年人,在老年痴呆性疾病中占65.0%^[1]。临床治疗AD常选择乙酰胆碱酯酶抑制剂,通过抑制中枢神经系统中乙酰胆碱酯酶降解,提升记忆脑区神经传导功能,从而改善记忆^[2]。他汀类药物可通过多种机制对神经系统产生作用,如保护血管内皮、减轻炎症反应等^[3]。本研究中观察了瑞舒伐他汀联合盐酸多奈哌齐治疗AD的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:参照美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所-老年性痴呆及相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)标准^[4],日常生活能力损害,行为发生改变,有

类似家族史,实验室检查显示腰穿脑压、脑电图正常,影像学检查可见脑萎缩。

纳入标准:符合AD诊断标准;入组前未接受过认知相关药物治疗;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属对研究知情并签署知情同意书。

排除标准:合并甲亢、糖尿病等影响神经功能的疾病;精神类疾病;有脑卒中史;其他严重的器官、系统病变;治疗依从性较差;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2016年6月至2017年6月收治的AD患者73例,按治疗方法的不同分为对照组(36例)和试验组(37例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予盐酸多奈哌齐片(贵州圣济堂制药有

*基金项目:山东省青岛市2017年度医药科研指导计划[2017-WJZD099]。

第一作者:王俐滢,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管病和神经变性疾病,(电子信箱)kaola627@163.com。

[△]通信作者:胡日光,男,主任医师,研究方向为脑血管病和神经变性疾病,(电子信箱)qdhrg1962@126.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别[例(%)]		年龄(岁)		病程(年)	
	男	女	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
对照组($n=36$)	19(52.77)	17(47.22)	53~84	68.53 $\pm$ 4.69	0.5~9	4.75 $\pm$ 2.32
试验组($n=37$)	19(51.35)	18(48.65)	54~83	67.48 $\pm$ 4.85	0.5~10	5.21 $\pm$ 2.02
χ^2/t 值	0.031		-0.126		0.006	
P 值	0.769		0.976		0.814	

限公司,国药准字 H20040751,规格为每片 5 mg)5 mg 口服,1次/日,持续 3 个月。试验组患者加服瑞舒伐他汀钙片(AstraZeneca UK limited,国药准字 J20120006,规格为每片 10 mg)5 mg 口服,1次/日,持续 3 个月。

1.3 观察指标

氧化应激因子:分别于治疗前,治疗 3 个月后和治疗后 3 个月采集患者空腹静脉血标本,通过黄嘌呤氧化

酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性,通过硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)含量。

认知功能:通过阿尔茨海默病评估量表认知分量表(ADAS-Cog)测定患者治疗前及治疗后 3,6 个月的认知功能,量表共 12 个项目,得分越高,认知功能越差^[5]。

不良反应:统计两组恶心、失眠、头晕、皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。

表2 两组患者实验室指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SOD(U/L)			MDA(nmol/mL)			ADAS-Cog(分)		
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗后 3 个月	治疗前	治疗 3 个月后	治疗后 3 个月	治疗前	治疗 3 个月后	治疗后 3 个月
对照组($n=36$)	73.28 $\pm$ 4.37	81.82 $\pm$ 3.48*	96.38 $\pm$ 3.37*	7.12 $\pm$ 0.84	6.13 $\pm$ 0.53*	5.62 $\pm$ 0.79*	34.21 $\pm$ 1.33	27.52 $\pm$ 2.45*	23.53 $\pm$ 1.32*
试验组($n=37$)	74.17 $\pm$ 4.24	86.86 $\pm$ 2.96*	118.27 $\pm$ 2.24*	7.13 $\pm$ 0.85	5.74 $\pm$ 0.45*	3.27 $\pm$ 0.75*	34.22 $\pm$ 1.34	24.26 $\pm$ 1.37*	19.76 $\pm$ 1.25*
t 值	-0.183	24.421	45.331	-0.348	23.513	34.723	-0.032	9.387	10.762
P 值	0.764	0.019	0.007	0.872	0.020	0.012	0.729	0.037	0.036

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表3 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心	失眠	头晕	皮疹	合计
对照组($n=36$)	1(2.78)	1(2.78)	1(2.78)	1(2.78)	4(11.11)
试验组($n=37$)	2(5.41)	1(2.70)	1(2.70)	1(2.70)	5(13.51)*

注:与对照组比较, $\chi^2=0.097$,* $P=0.755>0.05$ 。

3 讨论

AD 为常见神经系统性病变,病理特征以老年斑、神经纤维缠结为主,临床主要表现为中枢神经胆碱能系统障碍^[6]。AD 发病机制较复杂,氧化应激损伤学说认为,大脑中自由基产生、清除失衡后,脑部自由基堆积,对大脑产生了氧化损伤^[7]。AD 患者海马、颞叶等认知功能相关区域的乙酰胆碱酯酶浓度及活性均会下降,可导致认知、精神、行为等出现障碍。当前,临床多使用乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗,但单用效果不佳。近年来的临床研究发现,本病的发生、进展与血管内皮功能受损、动脉粥样硬化、炎症反应等有关^[8]。因此,临床逐渐将他汀类药物应用于其治疗,以改善血管内皮功能,并减轻动脉粥样硬化,进而改善炎症因子水平及认知功能。

SOD 为体内主要自由基,可减轻组织损伤,MDA 是机体脂质受到过氧化损伤后产生的毒性物质,其含量直接反映组织细胞受损情况^[9]。瑞舒伐他汀为新型调脂药,可通过调脂、抑制血小板聚集、稳定斑块等保护脑部血流,可逆转血管内皮失调,减轻机体氧化应激反应,增强 SOD 活性、减少 MDA 含量,减轻组织受自由基及氧化损

伤,进而改善神经功能^[10-11]。盐酸多奈哌齐为新型六氢吡啶衍生物,不仅可通过抑制乙酰胆碱酯酶改善脑功能,还可增加脑血流量,并减轻类淀粉样蛋白神经毒性作用,有助于改善患者的认知功能^[12-13]。本研究结果显示,治疗 3 个月后和治疗后 3 个月,两组患者 SOD 活性明显增强,MDA 含量减少及 ADAS-Cog 评分明显降低,且试验组均明显优于对照组($P<0.05$),提示联用瑞舒伐他汀与盐酸多奈哌齐治疗 AD 效果好,且优于单用盐酸多奈哌齐。瑞舒伐他汀主要改善 SOD 和 MDA 水平,盐酸多奈哌齐主要抑制乙酰胆碱酯酶,两者具有协同作用。

AD 患者多需长时间用药治疗,其间可能发生不良反应,故还需考虑药物安全性及患者耐受度。盐酸多奈哌齐药效半衰期约为 70 h,不良反应少,仅可见轻微胃肠道反应,瑞舒伐他汀不良反应极少。本研究结果显示,两组不良反应发生率均较低且相当,提示联合用药不会增加药品不良反应。

综上所述,瑞舒伐他汀联合盐酸多奈哌齐治疗 AD,可有效改善 SOD 及 MDA 水平,并提升认知功能,且安全性较好。但本研究缺乏大样本数据分析,且随访时间较短,尚需增加样本量、延长随访时间进一步研究。

参考文献:

- [1] 于红梅,方 宇. 阿尔茨海默病免疫治疗新进展及其药物研发展望[J]. 中国药业,2016,25(19):1-5.
- [2] 张琳琳,宋宛珊,王 凯,等. 阿尔茨海默病发病机制及药物