

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.13.021

美金刚联合卡巴拉汀对阿尔茨海默病患者认知功能及血清同型半胱氨酸、尿酸水平的影响*

王亚男, 张瑞莲, 王俐滢[△], 王静云, 胡日光

(山东省青岛市胶州中心医院神经内科, 山东 青岛 266300)

摘要:目的 探讨美金刚联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的临床疗效及对患者认知功能、血清同型半胱氨酸(Hcy)和尿酸水平的影响。方法 选取医院2018年1月至7月收治的阿尔茨海默病患者90例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。对照组给予卡巴拉汀治疗,观察组在此基础上加用盐酸美金刚片治疗,均连续治疗1个月。结果 观察组临床总有效率为91.11%,显著高于对照组的73.33% ($P < 0.05$);观察组患者老年痴呆量表-认知评分量表(ADAS-cog)评分低于对照组,日常生活活动能力量表(ADL)、简易精神状态量表(MMSE)评分均高于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的Hcy水平显著低于对照组,尿酸水平显著高于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者不良反应发生率为22.22%,与对照组的13.33%比较差异不显著 ($P > 0.05$)。结论 美金刚联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的临床疗效显著,安全性较好,对患者的认知功能、生活质量和精神状态均有改善作用,还可改善Hcy和尿酸水平。

关键词:阿尔茨海默病;美金刚;卡巴拉汀;认知功能;血清同型半胱氨酸;尿酸;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)13-0066-03

Effect of Memantine Combined with Carbaratin on Cognitive Function and the Levels of Serum Homocysteine and Uric Acid in Patients with Alzheimer's Disease

WANG Yanan, ZHANG Ruilian, WANG Liying, WANG Jingyun, HU Riguan

(Department of Neurology, Jiaozhou Central Hospital, Qingdao, Shandong, China 266300)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of memantine combined with carbaratin in the treatment of Alzheimer's disease and its effect on cognitive function and the levels of serum homocysteine(Hcy) and uric acid. **Methods** Totally 90 patients with

*基金项目:山东省青岛市2017年度医药科研指导计划项目[2017-wjzd105]。

第一作者:王亚男,女,大学本科,住院医师,研究方向为神经内科学,(电子信箱)jiaofen891@163.com。

[△]通信作者:王俐滢,女,主治医师,研究方向为脑血管病及神经变性疾病,(电子信箱)kaola627@163.com。

卡前列素氨丁三醇注射液为含有天然前列腺素衍生物的氨丁三醇盐溶液。前列腺素作为一种普遍存在于人体的不饱和脂肪酸,能增强平滑肌活动,降低血压,对人体气管、子宫与平滑肌、生殖系统及血小板与内皮细胞功能均能起到有益作用^[10]。卡前列素氨丁三醇含有的前列腺素 F_{2α} 能有效作用于子宫,促进子宫平滑肌收缩,使宫缩加强,进而使血窦及时闭合,减少出血;其生物活性强,半衰期长,易被吸收,促进宫缩、减少出血效果好,且能减少不良反应^[11]。卡前列素氨丁三醇还可增加子宫肌层缩宫素受体数量,提高缩宫素敏感性,与缩宫素联用,具有较好的协同作用^[12]。

综上所述,卡前列素氨丁三醇注射液联合米索前列醇治疗藏族妇女宫缩乏力所致产后出血疗效显著,可推广。

参考文献:

- [1] 谢 幸,孔北华,段 涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018:184,212.
- [2] 罗玉玲. 高海拔地区藏族妇女产后出血400例临床分析[J]. 中国医药指南,2013,11(17):187.
- [3] 陈联和. 卡前列素氨丁三醇用于防治产后出血的有效性 & 安全性观察[J]. 现代诊断与治疗,2014,25(23):5347-5348.

- [4] 沈春波. 卡前列素氨丁三醇治疗产后出血31例[J]. 中国药业,2013,22(9):43-44.
- [5] 陈蛰志. 欣母沛联合护理干预治疗宫缩乏力产后出血疗效评价[J]. 中国药业,2017,26(2):70-72.
- [6] 周素云,江 玲. 卡前列素氨丁三醇治疗产后出血疗效观察[J]. 中国基层医药,2015,22(20):3132-3135.
- [7] 陈敦金,许 波. 产科失血性休克的血流动力学监测及补液治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2007,23(3):171-173.
- [8] 华绍芳,薛凤霞. 妇科围术前的输液输血治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2011,27(3):154.
- [9] 刘洪娟,于绪金,贾爱凤. 多糖铁复合物与叶酸联合应用对妊娠贫血患者的临床疗效及对新生儿结局的影响[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(2):146-148.
- [10] 黄晓曼. 卡前列素氨丁三醇联合纱条宫腔内填塞治疗产后出血42例疗效观察[J]. 北方药学,2017,14(8):102-103.
- [11] 胡建国,李 瑞,梁义娟,等. 卡前列素氨丁三醇与排式缝合术联合应用预防凶险型前置胎盘剖宫产产后出血的研究[J]. 河北医药,2015,43(9):1346-1348.
- [12] 唐丽芳. 欣母沛治疗宫缩乏力产后出血疗效及安全性评价[J]. 中国药业,2016,25(22):61-63.

(收稿日期:2018-10-19)

Alzheimer's disease admitted to our hospital from January to July 2018 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 45 cases in each group. The patients in the control group took carbaratin orally, on this basis, the patients in the observation group took Memantine Hydrochloride Tablets orally. All the patients were given 1 month of continuous treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.11%, which was significantly higher than 73.33% of the control group ($P < 0.05$). The score of Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive section (ADAS - cog) in the observation group was lower than that in the control group, while the scores of Activity of Daily Living (ADL) and Mini - mental State Examination (MMSE) in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of Hcy in the observation group was significantly lower than that in the control group, while the level of uric acid in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 22.22% in the observation group and 13.33% in the control group, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Memantine combined with carbaratin is effective and safe in the treatment of Alzheimer's disease. It can improve the cognitive function, quality of life and mental state of the patients, it can also improve the levels of Hcy and uric acid.

Key words: Alzheimer's disease; memantine; carbaratin; cognitive function; serum homocysteine; uric acid; clinical efficacy

阿尔茨海默病易发于老年患者,是一种起病隐匿的进行性神经系统退行性疾病^[1]。该病目前尚无特效治疗手段,多采用改善患者认知功能和生活质量的治疗药物。卡巴拉汀是乙酰胆碱酯酶抑制剂,通过抑制乙酰胆碱的释放而改善认知功能,是治疗阿尔茨海默病的常用治疗药物。美金刚为兴奋性氨基酸受体拮抗剂,与卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的作用机制完全不同,可显著缓解阿尔茨海默病的症状^[2]。本研究中探讨了美金刚联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的协同增效作用,以及对患者认知功能、血清同型半胱氨酸(Hcy)和尿酸水平的改善情况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合美国精神学会《精神疾病诊断与统计手册》中阿尔茨海默病的诊断标准^[3];年龄不低于60岁;入组前未服用相关治疗药物;对本研究中拟用治疗药物无严重过敏反应。

排除标准:头颅CT及MRI检查显示有其他脑部疾病;视听异常,不能配合疗效评估;严重心、肝、肾功能不全。

病例选择与分组:选取我院2018年1月至7月收治的患者90例,男51例,女39例;年龄62~87岁,平均(73.98±8.23)岁。按随机数字表法分为观察组和对照组,各45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。

表1 两组患者一般资料比较($n=45$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	体质量 ($\bar{X} \pm s$,kg)
观察组	28/17	72.18±8.17	8.91±3.21	55.29±10.23
对照组	23/22	74.23±8.45	9.25±3.37	54.10±12.34
t/χ^2 值	1.131	1.170	0.490	0.498
P 值	0.288	0.245	0.625	0.620

1.2 方法

对照组给予重酒石酸卡巴拉汀胶囊(Novartis Eu-

ropharm Limited,进口药品注册证号H2018044,规格为每粒3mg),每次1粒,每天2次,于早、晚饭后服用。观察组在对照组基础上加用盐酸美金刚片(H Ludbeck A/S,进口药品注册证号H20120268,规格为每片10mg),第1周每日5mg,晨服;第2周每日10mg,早、晚各服用5mg;第3周每日服用15mg,晨服10mg,晚上服用5mg;第4周每日服用20mg,早、晚各服用10mg。两组患者均连续治疗1个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用老年痴呆量表-认知评分量表(ADAS - cog)评价认知功能,满分70分,得分越低表明认知功能越好。采用日常生活活动能力量表(ADL)评价日常生活质量,满分100分,得分越高,表明生活质量越好。采用简易精神状态量表(MMSE)评估精神状态,满分30分,得分越高,表明精神状态越好。于治疗前后分别采集患者空腹静脉血各2mL,置抗凝管中,采用SH-318KR型高速离心机(常州万合仪器制造有限公司)离心处理,3000r/min,离心半径12cm,离心10min后分离血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中Hcy水平。患者禁食12h后抽取静脉血约2mL,采用日立7600型全自动生化分析仪检测尿酸水平。观察患者治疗期间不良反应发生情况。

临床疗效:显效,各项症状消失,生命体征平稳,ADAS - cog评分降低不低于70%;有效,各项症状显著减轻,生命体征得到改善,ADAS - cog评分降低40%~69%;无效,各项症状无改善,ADAS - cog评分降低低于40%。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t/F 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至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n=45]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	22(48.88)	19(42.22)	4(8.89)	41(91.11)*
对照组	18(40.00)	15(33.33)	12(26.67)	33(73.33)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.865$, * $P = 0.027 < 0.05$ 。

表3 两组患者 ADAS-cog, ADL, MMSE 评分比较
($\bar{X} \pm s$, 分, n=45)

组别	ADAS-cog		ADL		MMSE	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42.18 ± 5.34	20.78 ± 2.91*	44.28 ± 6.43	68.92 ± 7.29*	17.78 ± 3.29	26.31 ± 2.01*
对照组	41.56 ± 4.97	25.37 ± 3.09*	45.37 ± 6.89	63.19 ± 6.56*	18.45 ± 3.52	23.68 ± 2.24*
t 值	0.570	7.254	0.776	3.919	0.933	5.862
P 值	0.570	0.000	0.460	0.000	0.353	0.000

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者 Hcy、尿酸水平比较($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$, n=45)

组别	Hcy		尿酸	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	29.98 ± 3.29	15.27 ± 2.34*	256.23 ± 21.76	389.21 ± 32.37*
对照组	30.67 ± 3.67	18.23 ± 2.76*	260.37 ± 22.35	327.67 ± 30.56*
t 值	0.939	5.488	0.890	9.273
P 值	0.350	0.000	0.376	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=45]

组别	头晕恶心	失眠	食欲下降	腹泻	合计
观察组	3(6.67)	3(6.67)	2(4.44)	2(4.44)	10(22.22)*
对照组	2(4.44)	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	6(13.33)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 1.216$, * $P = 0.270 > 0.05$ 。

3 讨论

阿尔茨海默病的发病机制目前尚未完全清楚,与老年人的中枢神经系统功能性障碍有关^[4],而中枢神经系统功能又受到机体的胆碱能神经功能活动和兴奋性氨基酸酶作用的调节。因此,当机体大脑中胆碱能神经元的功能出现紊乱,以及乙酰胆碱水平的异常改变,都有可能引发阿尔茨海默病,并引起认知功能障碍,影响日常生活^[5]。

目前,阿尔茨海默病的治疗主要以拟胆碱药物调节胆碱能神经功能,增强中枢胆碱能活动,从而改善患者的认知功能。卡巴拉汀为常用的阿尔茨海默病治疗药物,属双重乙酰胆碱酯酶抑制剂,能抑制乙酰胆碱酯酶的降解,降低中枢神经元内突触后膜的乙酰胆碱浓度,改善大脑胆碱能功能,进而改善记忆脑区的神经传导活性等神经功能,同时还可纠正患者因胆碱能缺乏引起的认知功能障碍。卡巴拉汀在患者脑内的海马区和皮质区有高度选择性作用,且对淀粉样蛋白及前体蛋白的形成有抑制作用^[5-6]。

美金刚主要拮抗由 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)型谷氨酸受体所介导兴奋性神经递质,该类物质可广泛

性参与大脑内神经功能的传导,对记忆功能有调节作用^[7]。当患者大脑内部的 NMDA 水平大量升高时,处于过度激活状态,导致谷氨酸兴奋毒性增加,进而导致大脑内神经细胞衰亡,从而影响患者的认知功能。因此,美金刚作为 NMDA 拮抗剂,对谷氨酸兴奋性进行拮抗,可减少神经记忆细胞的凋亡,改善患者的认知功能^[8]。由本研究结果可见,观察组患者的临床疗效显著,患者的 ADAS-cog, ADL, MMSE 评分均有进一步改善,表明美金刚联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病具有显著的协同增效作用,且能从不同的作用途径协同增效,以改善患者的认知功能。另外,对患者的 Hcy 和尿酸水平也有改善作用,这是因为 Hcy 是阿尔茨海默病发病的独立危险因素, Hcy 水平的升高增加了患者脑血管病变的可能,也有进一步增加了引发阿尔茨海默病的可能,而尿酸为阿尔茨海默病发病的保护因素^[9]。观察组增加美金刚治疗,未见不良反应显著增加,表明联合用药安全性良好。

综上所述,美金刚联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病临床疗效显著,对患者的认识功能、生活质量、精神状态均有进一步的改善作用,且可改善 Hcy 和尿酸水平,且联合用药的治疗安全性较好,值得推广。

参考文献:

- [1] 刘艳,周黔,江学锋. 多奈哌齐联合奥拉西坦对阿尔茨海默病患者认知功能及日常生活能力的影响[J]. 中国药业, 2018,27(9):54-56.
- [2] 赵晓玲,刘艳,张仲,等. 阿托伐他汀联合美金刚治疗中重度阿尔茨海默病的疗效和安全性[J]. 中国实用神经疾病杂志,2010,13(21):9-11.
- [3] 梁兵,袁芳. 国际新近阿尔茨海默病痴呆诊断标准解读[J]. 重庆医科大学学报,2017,34(6):682-683.
- [4] 邓增山,彭志峰. 盐酸美金刚联合维生素 D 对阿尔茨海默病患者认知功能的影响[J]. 中国药物与临床,2016,16(6):881-883.
- [5] DIMITROVA D, GETOVA D. Study of the effects of galantamine and memantine on scopolamine model of cognitive dysfunction[J]. European Neuropsychopharmacology, 2016,26(2):648-649.
- [6] 孙红生,任邵新,丛向阳. 盐酸多奈哌齐联合盐酸美金刚对改善阿尔茨海默病认知功能和精神行为的作用[J]. 中国基层医药,2015,23(10):1534-1539.
- [7] 宋杨,孙雅萍. 多奈哌齐联合美金刚对阿尔茨海默病患者认知功能与行为能力的作用及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2017,37(21):120-123.
- [8] 魏炯. 多奈哌齐联合美金刚对阿尔茨海默病患者认知功能与行为能力的作用及安全性[J]. 武汉大学学报(医学版), 2016,37(3):461-463.
- [9] 李胜利,李银银. 丁苯酞联合美金刚治疗阿尔茨海默病的疗效及对患者认知功能的影响[J]. 现代诊断与治疗,2018,30(8):1209-1211.

(收稿日期:2018-08-10)