

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.04.019

乌灵胶囊联合奥拉西坦治疗阿尔茨海默病临床观察*

付玉忠,佟久芬,狄丽丽,张 静,刘秀花

(开滦精神卫生中心,河北 唐山 063001)

摘要:目的 探讨乌灵胶囊联合奥拉西坦治疗阿尔茨海默病(AD)的临床疗效。方法 选取开滦精神卫生中心2018年7月至2019年1月收治的AD患者84例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各42例。两组患者均予控血压、调血脂、降血糖等基础治疗,并予口服奥拉西坦胶囊,研究组患者加服乌灵胶囊,两组均持续治疗6个月。结果 研究组总有效率为90.48%,显著高于对照组的59.52% ($P < 0.05$);治疗后,研究组患者治疗后的简易精神状态检查量表(MMSE)评分、Barthel指数量表评分和阿尔茨海默病生活质量量表(QOL-AD)评分及A β 1-42水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$),超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及Tau蛋白和P-tau181蛋白水平均显著低于对照组。两组治疗期间均未见严重不良反应。结论 乌灵胶囊联合奥拉西坦治疗AD,可改善患者的认知功能,提高日常生活能力和生活质量,减轻炎症反应,升高A β 1-42水平,降低Tau蛋白和P-tau181蛋白水平。

关键词:阿尔茨海默病;乌灵胶囊;奥拉西坦;认知功能;日常生活能力;生活质量;炎症因子

中图分类号:R699.4;R2-031;R971

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)04-0069-03

Clinical Observation of Wuling Capsules Combined with Oxiracetam in the Treatment of Alzheimer's Disease

FU Yuzhong, TONG Jiufen, DI Lili, ZHANG Jing, LIU Xiuhua

(Kailuan Mental Health Center, Tangshan, Hebei, China 063001)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Wuling Capsules combined with oxiracetam in the treatment of Alzheimer's disease(AD). **Methods** Totally 84 patients with AD admitted to Kailuan Mental Health Center from July 2018 to January 2019 were selected and divided into the control group and the study group according to the random number table method, 42 cases in each group. The patients in the two groups were given basic treatment such as blood pressure control, blood lipid regulation, hypoglycemia and Oxiracetam Capsules, on this basis, the patients in the study group were given Wuling Capsules. Both groups were continuously treated for six months. **Results** The total effective rate of the study group was 90.48%, which was significantly higher than 59.52% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Mini-Mental State Examination(MMSE) score, Barthel index score, quality of life-Alzheimer's disease(QOL-AD) score and A β 1-42 level in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the levels of high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), Tau protein and P-tau181 protein in the study group were significantly lower than those in the control group. There were no serious adverse reactions in the two groups during the treatment. **Conclusion** Wuling Capsules combined with oxiracetam in the treatment of AD can improve the cognitive function, activities of daily living and quality of life, reduce the inflammatory reaction, increase the A β 1-42 level, and reduce the levels of Tau protein and P-tau181 protein.

Key words: Alzheimer's disease; Wuling Capsules; oxiracetam; cognitive function; ability of daily life; quality of life; inflammatory factors

阿尔茨海默病(AD)属隐性神经性退化疾病,具有进行性发展的特征,且随着我国老龄化进程的加快,其发病率逐年上升。多数患者表现出精神行为异常、生活自理能力下降等症状,严重者甚至出现行动困难、大小便失禁等^[1-2],认知功能障碍是最常见的表现。奥拉西坦是目前常用治疗药物,其通过结合谷氨酸受体,改善记忆力和智力,但单独应用毒副作用显著,患者依从性差,从而影响疗效^[3]。临床主张对AD进行综合治疗,从中医角度分析^[4],认知功能障碍属“健忘”“痴呆”“郁症”等范畴,因风、血、火、气等相互作用,患者出现神志

改变、语言障碍等表现。乌灵胶囊是由乌灵菌粉经现代工艺制成的纯中药制剂,适用于临床认知障碍类疾病的治疗。本研究探讨了乌灵胶囊联合奥拉西坦治疗AD的临床疗效,以及对患者认知功能的改善效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《神经病学》中AD相关诊断标准^[5];经CT及MRI等影像学检查确诊;睡眠障碍、兴奋、行为紊乱等精神行为障碍显著;年龄大于60岁。本研究经医

*基金项目:河北省卫生和计划生育委员会科研项目[20191322]。

第一作者:付玉忠,男,大学本科,主管药师,研究方向为精神疾病药理学,(电子信箱)jgi2nb7@163.com。

院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:合并严重躯体疾病;过敏体质;内分泌系统紊乱;合并其他神经性疾病;入组前 1 个月曾接受类似药物治疗。

病例选择与分组:选取我中心 2018 年 7 月至 2019 年 1 月收治的 AD 患者 84 例,按随机数字表法分为对照组和研究组,各 42 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($n = 42$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 42$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	病情程度[例(%)]		
				轻度	中度	重度
对照组	23/19	71.35 ± 6.21	3.82 ± 1.13	11(26.19)	15(35.71)	16(38.10)
研究组	21/21	70.95 ± 6.38	3.65 ± 1.09	10(23.81)	14(33.33)	18(42.86)
χ^2/t 值	0.191	0.291	0.702		0.200	
P 值	0.662	0.772	0.485		0.905	

1.2 方法

两组患者均接受控血压、调血脂、降血糖等基础治疗,并予奥拉西坦胶囊(湖南健朗药业有限责任公司,国药准字 H20030037,规格为每粒 0.4 g)口服,每次 0.8 g,每日 2 次。研究组患者加服乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司,国药准字 Z19990048,规格为每粒 0.33 g),每次 3 粒,每日 3 次。两组均持续治疗 6 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

认知功能评价:采用简易精神状态检查量表(MMSE)评估患者认知功能,该量表包括记忆力(3分)、定向力(10分)、计算力和注意力(5分)、语言能力(9分)4个项目,满分 27 分,分值越高表明认知功能越好。

日常生活能力:采用 Barthel 指数量表评估患者日常生活能力,该量表包括进食、穿衣、洗澡、如厕等 10 项内容,每项满分 10 分,总分 100 分,分值越高表明日常生活能力越强。

生活质量:采用阿尔茨海默病生活质量量表(QOL-AD)评估患者的生活质量,该量表包括记忆、生理健康、情绪、精神等 13 个条目,采用 Likert 5 级计分法,每项满分 5 分,总分 65 分,分值越高表明生活质量越好。

血清炎性因子和 A β 1-42、Tau 蛋白:采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 A β 1-42、Tau 蛋白、P-tau181 蛋白水平。

疗效判定^[6]:根据阿尔茨海默病评估量表认知量表(ADAS-cog)减分率[减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%],将疗效分为显效(减分

率≥20%)、有效(12%≤减分率<20%)、无效(0≤减分率<12%)和恶化(减分率<0)。总有效=显效+有效。

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 至表 5。两组患者治疗期间均未发现严重不良反应。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 42$]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 42$]

组别	显效	有效	无效	恶化	总有效
对照组	7(16.67)	18(42.86)	15(35.71)	2(4.76)	25(59.52)
研究组	23(54.76)	15(35.71)	3(7.15)	1(2.38)	38(90.48)
χ^2 值		4.025			10.730
P 值		0.000			0.001

表 3 两组患者认知功能、日常生活能力和生活质量比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 42$)

Tab.3 Comparison of cognitive function, activities of daily living and quality of life between the two groups($\bar{X} \pm s$,point, $n = 42$)

组别	MMSE 评分		Barthel 指数量表评分		QOL-AD 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	16.13 ± 3.12	18.11 ± 2.16*	38.02 ± 5.14	56.46 ± 6.17*	25.14 ± 3.58	47.14 ± 4.51*
研究组	15.95 ± 3.30	21.32 ± 2.25*	37.86 ± 5.02	71.45 ± 6.24*	24.86 ± 3.67	54.79 ± 4.47*
t 值	0.257	6.670	0.144	11.070	0.354	7.808
P 值	0.798	0.000	0.886	0.000	0.724	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4、表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表 4 两组患者血清炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 42$)

Tab.4 Comparison of serum inflammatory factors levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n = 42$)

组别	hs-CRP(mg/L)		IL-1 β (ng/L)		TNF- α (mg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	8.75 ± 2.35	6.75 ± 1.82*	32.58 ± 4.15	31.36 ± 3.25	6.58 ± 0.41	5.42 ± 0.25*
研究组	8.82 ± 2.41	5.21 ± 1.35*	33.02 ± 3.92	28.76 ± 3.31*	6.49 ± 0.38	4.52 ± 0.23*
t 值	0.135	4.404	0.500	3.632	1.043	17.170
P 值	0.893	0.000	0.619	0.0001	0.300	0.000

3 讨论

AD 患者常表现出记忆力减退、语言表达能力下降等临床症状^[7]。其两大病理特征为神经原纤维因细胞 Tau 蛋白过度磷酸化缠结,细胞外 β 淀粉蛋白沉积形成老年斑^[8-9]。奥拉西坦作为吡拉西坦类似物,具有恢复损伤神经细胞功能的作用,可促进磷酸乙醇胺和磷酸胆碱合成,稳定神经细胞膜结构和机能,可经血脑屏障刺激

表5 两组患者 Aβ1-42、Tau 蛋白和 P-tau181 蛋白水平比较
($\bar{X} \pm s, n=42$)

Tab. 5 Comparison of Aβ1-42, Tau protein and P-tau181 protein levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n=42$)

组别	Aβ1-42 (ng/L)		Tau 蛋白 (ng/L)		P-tau181 蛋白 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	193.62 ± 9.87	212.26 ± 10.44 [*]	227.46 ± 10.57	221.25 ± 8.43 [*]	120.02 ± 12.41	81.23 ± 11.43 [*]
研究组	195.12 ± 9.85 [*]	223.75 ± 12.49	226.62 ± 11.03	138.25 ± 9.04 [*]	119.84 ± 12.53	61.11 ± 12.06 [*]
t 值	0.181	7.739	0.356	43.517	0.066	7.847
P 值	0.857	0.000	0.723	0.000	0.947	0.000

中枢神经通路,促进脑组织对葡萄糖的利用,增加大脑中蛋白质和核酸的合成,改善认知功能^[10-11]。但奥拉西坦类药物作用机制单一,只能改善部分症状。

乌灵胶囊的主要成分为乌灵菌粉,具有补肾健脑、调节中枢神经机能、保护脑组织、改善记忆障碍等多种功效。程记伟等^[12]的研究显示,乌灵胶囊与西药联时可发挥协同增效作用,同时可缓解用药副作用。

本研究结果显示,研究组总有效率显著高于对照组。分析原因可能为乌灵胶囊具有增加谷氨酸、γ-氨基丁酸脑摄取量的作用,同时促进神经递质合成,增加其在大脑皮层中与受体结合的活性^[13]。MMSE 是目前公认的评测认知功能的量表,本研究中,研究组患者治疗后的 MMSE 评分显著高于对照组,且 Barthel 指数和 QOL-AD 评分均显著升高,即患者的日常生活能力和生活质量提高。

AD 患者认知功能损害程度与 Aβ1-42、Tau 蛋白和 P-tau181 蛋白具有关联性^[14]。同健康人群相比,该类患者的 Aβ1-42 水平较低,Tau 蛋白和 P-tau181 蛋白水平升高。患者脑内 Tau 蛋白磷酸化位点多,与微小血管结合性不好,易出现磷酸化。过度的磷酸化必然引发 Tau 蛋白生理功能变化,不利于微管和微管蛋白结合,使神经细胞受损。过度表达的 Aβ 诱导机体产生炎症反应、氧化应激和凋亡,凋亡细胞进一步促进 Aβ 合成,最终导致认知障碍。本研究中,研究组患者的 Aβ1-42、Tau 蛋白和 P-tau181 蛋白水平均显著改善。

Aβ 诱导的炎症反应可能是 AD 发病和病情进一步发展的重要机制。hs-CRP, IL-1β, TNF-α 等是常用的反映炎症程度的指标。本研究中,研究组患者的 hs-CRP, IL-1β, TNF-α 水平均显著低于治疗前,提示

患者的炎症反应减少。谢燕等^[15]在采用乌灵胶囊治疗帕金森病伴抑郁的临床研究中发现,乌灵胶囊

不增加药品不良反应,与本研究结论一致。

综上所述,乌灵胶囊和奥拉西坦联合治疗 AD,可显著提高临床疗效,改善患者的认知功能,提高日常生活能力和生活质量,减轻炎症反应,升高 Aβ1-42,降低 Tau 蛋白和 P-tau181 蛋白水平。

参考文献

- [1] 张金涛. 老年认知与心理[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018,20(12):1233-1235.
- [2] 蒋园园,张建薇. 多学科认知干预在老年 2 型糖尿病合并轻度认知障碍患者中的应用[J]. 解放军护理杂志,2018,35(9):22-26.
- [3] 王会,王玉才. 帕金森病痴呆与阿尔茨海默病的认知功能和精神行为症状比较[J]. 中国神经精神疾病杂志,2018,44(2):70-74.
- [4] 刘立瑾,蔡浩斌,王建军,等. 血管性认知障碍患者痰、瘀、虚型中医证候与认知功能损害的相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2019,37(11):2686-2689.
- [5] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2013:68-69.
- [6] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍诊治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:25-26.
- [7] 王金芳,陈红燕,李越秀,等. 老年认知功能障碍患者默认网络、凸显网络和中央执行网络研究进展[J]. 中国康复理论与实践,2018,24(3):282-286.
- [8] 陈庆华,张凤强,李立新,等. 阿尔茨海默病发病机制和诊断技术研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(1):108-110.
- [9] 张霞,罗利婷,牛俊奇. 慢性高氨血症诱导大鼠的外周炎症导致认知功能障碍:抗肿瘤坏死因子治疗的逆转[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(4):784.
- [10] 郭飞,黄云慧,牛慧芳,等. 奥氮平联合奥拉西坦治疗老年精神分裂症患者认知功能障碍的对照研究[J]. 中国现代应用药学,2019,36(20):2565-2569.
- [11] 朱子煜,王磊,谢清明. 奥拉西坦对高血压脑出血患者神经功能和认知功能的影响[J]. 中国药业,2019,28(19):49-51.
- [12] 程记伟,白宇,张利军,等. 乌灵胶囊治疗脑卒中后抑郁疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中成药,2014,36(10):2049-2055.
- [13] 磨宾宇,韦韬,李纪辉,等. 乌灵胶囊干预耳鸣模型大鼠听觉功能的变化及机制[J]. 中国组织工程研究,2019,23(35):5645-5651.
- [14] 卢丽敏. 盐酸多奈哌齐联合美金刚对血管性认知障碍患者血清相关蛋白酶水平的影响[J]. 中国药业,2018,27(12):38-40.
- [15] 谢燕,高智玉,王雪花,等. 乌灵胶囊治疗帕金森病伴抑郁的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(11):980-982.

(收稿日期:2020-04-10;修回日期:2020-06-21)

本栏目由

重庆药友制药有限责任公司

协办