

参考文献

[1]孙素娟,张若曦,赵景茹,等.高频重复经颅磁刺激对脑梗死后焦虑及神经功能康复的影响[J].河北医药,2018,40(3):421-424.
[2]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
[3]陈瑞全,吴建贤,沈显山.中文版 Fugl-Meyer 运动功能评定量表的最小临床意义变化值的研究[J].安徽医科大学学报,2015,50(4):519-522.
[4]金俏,吴世政,任启晶,等.重复经颅磁刺激偶联功能性电刺激对脑梗死患者运动功能恢复的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(10):747-749.
[5]代雄.高频重复经颅磁刺激结合运动康复治疗对脑梗死后康复期患者运动功能及脑循环动力学的影响[J].世界复合医学,2019,5(7):25-27.

(收稿日期: 2020-08-24)

百乐眠联合丁苯酞及多奈哌齐对 AD 患者认知功能及相关血清炎症介质的影响

陈胜枝

(河南省平顶山市第一人民医院全科医疗科 平顶山 467000)

摘要:目的:探讨百乐眠联合丁苯酞及多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及相关血清炎症介质的影响。方法:选择 2018 年 9 月~2019 年 9 月收治的阿尔茨海默病患者 84 例,根据盲抽法将其分为观察组和对照组,各 42 例。对照组在常规治疗基础上口服丁苯酞联合盐酸多奈哌齐治疗,观察组在对照组基础上加用百乐眠治疗。比较两组治疗前、治疗 3 个月后认知功能、相关血清炎症介质水平及不良反应发生率。结果:治疗 3 个月后,两组认知功能评分较治疗前提高,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 C-反应蛋白水平较治疗前降低,神经营养因子-3 水平较治疗前提高,且观察组改善幅度大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异不显著($P>0.05$)。结论:阿尔茨海默病患者采用百乐眠联合丁苯酞及多奈哌齐治疗可显著提高其认知功能,减轻神经损伤,且用药安全性较高。

关键词:阿尔茨海默病;丁苯酞;多奈哌齐;百乐眠;认知功能;相关血清炎症介质

中图分类号:R749.16

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.01.047

阿尔茨海默病(AD)的主要临床表现为进行性认知功能障碍和记忆力减退,发病较隐匿,目前发病机制尚未明确,治疗该病药物繁多,但疗效不一^[1-2]。丁苯酞属于人工合成的消旋体,是我国具有自主知识产权的国家创新一类新药,目前已有多项临床实践证实对改善血管性痴呆患者的认知功能有确切疗效。多奈哌齐是美国食品药品监督管理局首批治疗 AD 的药物之一,能有效改善部分 AD 患者临床症状,但对延缓或改变疾病发展进程效果欠佳^[3]。百乐眠是具有安神养血、滋阴清热的中成药,常用于治疗肝郁阴虚型失眠。鉴于此,本研究探讨百乐眠联合丁苯酞及多奈哌齐对 AD 患者认知功能及相关血清炎症介质的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院医学伦理委员会批准,选择 2018 年 9 月~2019 年 9 月我院收治的 AD 患者 84 例,根据盲抽法将其分为观察组和对照组,每组 42

例。观察组男 20 例,女 22 例;年龄 62~87 岁,平均年龄(75.09±6.74)岁;病程 8~23 个月,平均病程(15.09±4.74)个月;文化程度:小学及以下 14 例,中学 20 例,大学及以上 8 例。对照组男 21 例,女 21 例;年龄 62~88 岁,平均年龄(74.86±6.85)岁;病程 10~24 个月,平均病程(16.25±4.56)个月;文化程度:小学及以下 13 例,中学 22 例,大学及以上 7 例。两组一般资料比较,差异不显著($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入选标准 (1)纳入标准:患者均符合 AD 相关诊断标准^[4];简易精神状态量表(MMSE)评分≥10 分;患者及其家属知情并自愿签署同意书。(2)排除标准:因其他神经变性疾病所致的痴呆或因抑郁症造成的假性痴呆患者;合并脏器功能不全或消化系统溃疡患者;合并严重糖尿病、高血压、高脂血症患者;近期服用过抗抑郁、抗胆碱能或其他促智药物患者。

1.3 治疗方法 两组患者均给予抗血小板聚集、血压控制和血糖控制等常规治疗。对照组在常规治疗基础上口服丁苯酞联合盐酸多奈哌齐治疗,丁苯酞软胶囊(国药准字 H20050299),0.2 g/次,3 次/d;盐酸多奈哌齐片(国药准字 H20010723),5 mg/次,1 次/d。连续治疗 3 个月。观察组在对照组基础上加用百乐眠胶囊(国药准字 Z20020131)治疗,4 粒/次,2 次/d。连续治疗 3 个月。

1.4 评价指标 (1)认知功能:采用 MMSE 量表评估治疗前及治疗 3 个月后两组认知功能,量表满分 30 分,分值与患者认知功能呈正比。(2)相关血清炎症介质:抽取两组治疗前及治疗 3 个月后清晨空腹静脉血 5 ml,低速离心取血清,置于 -20℃ 冰箱内备测,采用酶联免疫法检测血清神经营养因子-3 (NT-3) 水平,采用免疫比浊法检测 C- 反应蛋白 (CRP) 水平。(3)不良反应发生率:观察并记录两组治疗期间是否有恶心、腹部不适、失眠等不良反应。

1.5 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据处理,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示计量资料,组间用独立样本 t 检验,组内用配对样本 t 检验,以 % 表示计数资料,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 MMSE 评分对比 治疗前,两组 MMSE 评分比较,差异不显著($P>0.05$);治疗 3 个月后,两组 MMSE 评分较治疗前提高,且观察组评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 MMSE 评分对比(分, $\bar{x} \pm s$)					
组别	n	治疗前	治疗 3 个月后	t	P
观察组	42	16.88± 2.46	24.95± 3.76	9.159	0.000
对照组	42	17.85± 3.02	19.62± 2.13	9.177	0.000
t		1.614	7.993		
P		0.110	0.000		

2.2 两组相关血清炎症介质对比 治疗前,两组血清 NT-3、CRP 水平比较,差异不显著($P>0.05$);治疗 3 个月后,两组血清 NT-3 水平较治疗前升高,CRP 水平较治疗前降低,且观察组各指标改善显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组相关血清炎症介质对比($\bar{x} \pm s$)				
时间	组别	n	NT-3(μg/L)	CRP(mg/L)
治疗前	观察组	42	18.97± 2.88	8.26± 0.77
	对照组	42	18.55± 3.22	8.23± 0.83
	t		0.630	0.172
	P		0.530	0.864
治疗 3 个月后	观察组	42	32.26± 3.77*	3.99± 0.37*
	对照组	42	24.99± 4.24*	6.36± 0.49*
	t		8.304	25.015
	P		0.000	0.000

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ 。

2.3 两组不良反应发生情况对比 治疗期间,对照组发生 2 例恶心、1 例腹部不适、1 例失眠,不良反应发生率为 9.52%;观察组发生 3 例恶心、2 例腹部不适、1 例失眠,不良反应发生率为 14.29%。两组不良反应发生率比较,差异不显著($\chi^2=0.454, P=0.500$)

3 讨论

AD 临床特征表现为丧失使用能力、识别能力,记忆障碍、失语症、视觉空间技能受损、执行功能障碍、个性和行为改变等,临床上多采取西药控制疾病,如抗凋亡抑制剂、神经营养因子或胆碱酯酶抑制剂等,但疗效不尽如人意^[5-6]。

本研究结果显示,治疗 3 个月后,与对照组相比,观察组 MMSE 评分高,两组不良反应发生率比较无显著差异,表明 AD 患者采用百乐眠联合丁苯酞及多奈哌齐治疗可显著提高其认知功能,且用药安全性较高。分析其原因在于,丁苯酞是我国自主研发的抗脑缺血药物,可改善脑缺血病灶,对患者的记忆、认知、情绪和行为均产生直接影响。盐酸多奈哌齐常作为治疗 AD 的首选药物,具有疗效好、副作用小等特点,对乙酰胆碱酯酶有特异性作用,使胆碱酯酶的活性降低,增加乙酰胆碱在突触空间的浓度和持续时间,从而恢复神经功能作用,最终使患者认知功能得到改善^[7-8]。百乐眠胶囊功能主治滋阴清热、安神养心,其中茯苓、五味子、酸枣仁及远志均具有舒缓身心、调和气血的作用,百合、刺五加具有滋阴养血、补肾养心之功效。

CRP 是一种急性期反应蛋白,可作为非特异性炎症反应的标志物,在 AD 中的发病机制可能与参与到炎症、补体、凝血纤溶等多种系统诱导氧化应激有关;NT-3 能改善自由基兴奋所致局部缺血造成的神经损伤,可提高自由基代谢能力,促进钙平衡,NT-3 还参与神经元细胞的生长和分化,在促进神经元细胞成熟和活性方面发挥重要作用。本研究结果显示,治疗 3 个月后,两组 NT-3 水平较治疗前高,CRP 水平较治疗前低,且观察组改善显著,表明 AD 患者采用百乐眠联合丁苯酞及多奈哌齐治疗可有效减轻神经损伤。

综上所述,AD 患者采用百乐眠联合丁苯酞及多奈哌齐治疗可显著提高其认知功能,减轻神经损伤,且用药安全性较高,值得临床推广应用。

参考文献

[1]程喆歆,梁庆成,吴云,等.阿尔茨海默病的发病机制及药物治疗的研究进展[J].现代生物医学进展,2017,17(10):1981-1985.
[2]刘梦婵,袁波,周竹青,等.临床前阿尔茨海默病患者主观认知下降研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2019,45(下转第 103 页)

92.68%, 高于对照组的 68.29%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗效果比较[例(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	41	10(24.39)	8(19.51)	10(24.39)	13(31.71)	28(68.29)
观察组	41	17(41.46)	15(36.59)	6(14.63)	3(7.32)	38(92.68)
χ^2						7.765
P						0.005

2.2 两组治疗前后症状疗效评分比较 治疗前, 两组 CGI、HAMD、HAMA 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 观察组 CGI 评分较对照组高, HAMD、HAMA 评分较对照组低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后症状疗效评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	CGI	HAMA	HAMD
治疗前	对照组	41	0.52± 0.23	22.96± 6.12	27.13± 7.74
	观察组	41	0.46± 0.33	23.58± 6.04	26.02± 9.18
	t		0.955	0.462	0.592
	P		0.342	0.646	0.556
治疗 4 周后	对照组	41	1.15± 0.38*	10.78± 2.73*	16.02± 4.87*
	观察组	41	2.14± 0.94*	5.02± 1.06*	7.46± 3.95*
	t		6.252	12.594	8.741
	P		0.000	0.000	0.000

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

2.3 两组不良反应发生情况比较 治疗过程中, 观察组出现恶心呕吐、便秘、厌食、晕厥各为 2 例、3 例、3 例、1 例, 不良反应发生率为 21.95%; 对照组各为 5 例、4 例、3 例、2 例, 不良反应发生率为 34.15%。组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2=1.511$, $P=0.219$)。

3 讨论

抑郁症患者伴有焦虑症状比例高达 85%, 与无焦虑症状的抑郁症患者相比, 其病程呈慢性化, 自杀风险更高, 疾病恢复时间更长, 职业和社会功能受损情况更严重^[7-8]。因此, 应及早治疗, 积极控制焦虑症状对改善患者预后尤为重要。

rTMS 作为一种新型的精神疾病非侵入性物理治疗方法, 具有耐受性好、症状缓解有效、不良反应发生率低等优点, 已被用于焦虑症、重度抑郁症、精

神分裂症等疾病辅助治疗中^[9]。盐酸氟西汀是一种 5-HT 再摄取抑制药, 可增加神经细胞突触间隙中 5-HT 含量, 通过抑制突触前膜对 5-HT 再摄取, 从而产生抗抑郁作用。本研究结果显示, 观察组治疗总有效率较对照组高, CGI 评分较对照组高, HAMA、HAMD 评分较对照组低 ($P<0.05$), 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 表明盐酸氟西汀结合 rTMS 治疗抑郁症伴焦虑效果确切, 可改善其抑郁、焦虑症状, 且安全性较高。分析其原因在于, rTMS 刺激疗法可通过对人体脑组织发挥脉冲磁场作用, 使得神经细胞被高强度的感应电流去极化, 从而产生诱发电位; 同时, rTMS 刺激疗法可刺激人体大脑皮层, 提高大脑皮层局部代谢水平, 使其与神经元连接, 调节大脑功能状态, 从而缓解抑郁、焦虑症状^[10]。但本研究因纳入样本量较少, 导致结果存在一定局限性, 且未对患者进行长时间随访。综上所述, 盐酸氟西汀结合 rTMS 治疗抑郁症伴焦虑效果确切, 可改善抑郁、焦虑症状, 且安全性较高, 值得临床推广应用。

参考文献

[1]何红波,常青,马亚荣.抑郁症患者临床症状伴随的自知力与自知力变化之间的关系[J].上海精神医学,2018,30(2):110-118.
[2]何小婷,孙宁,杜巧荣,等.抑郁症伴焦虑症状的影响因素分析[J].中国神经精神疾病杂志,2016,42(4):206-210.
[3]蒋硕,曾骥,周勇.丁螺环酮联合帕罗西汀治疗老年抑郁症伴焦虑症状的临床观察[J].中国药房,2016,27(21):2923-2925.
[4]中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J].中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
[5]马元业,李刚,周东林,等.低频重复经颅磁刺激治疗首发抑郁症患者的临床疗效观察[J].国际精神病学杂志,2015,42(2):21-24.
[6]何海珍,凌秋喜,赵明.抑郁症对躯体症状障碍患者的社会功能和生活质量的影响分析[J].现代诊断与治疗,2019,30(11):1919-1921.
[7]司夏樱,任丽娜,岳秀宁,等.舒肝解郁胶囊联合重复经颅磁刺激治疗抑郁症的疗效评价[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2019,26(4):328-331.
[8]屠丽回,付倩芝,李日鹏.重复经颅磁刺激与改良电休克治疗抑郁症疗效比较的 Meta 分析[J].中华精神科杂志,2018,51(2):125-132.
[9]孙秀媛,李海玲,朱相华,等.rTMS 及 MECT 在不同时间点对抑郁症疗效和 BDNF 的影响及相关性研究[J].徐州医学院学报,2017,37(4):262-265.
[10]周平,张瑶,谭庆荣.盐酸氟西汀联合重复经颅磁刺激治疗伴焦虑症状抑郁症的随机对照研究[J].中国临床医学,2017,24(5):715-718.

(收稿日期: 2020-08-10)

(上接第 99 页)(7):445-448.

[3]程度,晁志文,何远宏,等.多奈哌齐联合喹硫平对阿尔茨海默病患者的认知功能和精神症状的疗效[J].国际精神病学杂志,2019,46(3):477-480.
[4]Jack CR Jr,Albert MS,Knopman DS.美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组.对阿尔茨海默病诊断指南的推荐和介绍[J].中华神经科杂志,2012,45(5):332-335.
[5]刘茉莉,左小芹,许慧宁,等.阿尔茨海默病患者血清炎症因子水平

与认知功能的相关性分析[J].国际精神病学杂志,2018,45(3):422-425.
[6]齐凡星,胡莹,李志安,等.银杏达莫联合丁苯酞对 $A\beta_{1-42}$ 致阿尔茨海默病模型大鼠记忆的影响及其可能机制[J].中药材,2016,39(6):1411-1414.
[7]王丽华,杨慧,王国辉,等.多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的远期疗效和安全性[J].医学综述,2017,23(2):356-359.
[8]刘华乙,张韬韬,谷涓华,等.p75 神经营养因子受体胞外域在阿尔茨海默病防治中的研究进展[J].中华神经科杂志,2019,52(3):226-231.

(收稿日期: 2020-04-29)