

丁苯酞治疗阿尔茨海默病的临床观察

齐凡星^{1*}, 胡莹², 卢军栋¹, 李志安¹, 李恩¹ (1. 保定市第一中心医院神经内科, 河北保定 071000; 2. 保定市第一中心医院心内科, 河北保定 071000)

中图分类号 R745.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2412-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.37

摘要 目的: 观察丁苯酞治疗阿尔茨海默病(AD)的临床疗效及安全性。方法: 选取2013年1月—2014年6月我院收治的AD患者94例, 按治疗方案分为对照组(45例)和观察组(49例)。对照组患者给予营养神经、降血脂、口服盐酸美金刚片5 mg, bid等常规治疗; 观察组患者在对照组基础上口服丁苯酞软胶囊0.2 g, tid。两组患者均连续治疗1年。观察两组患者临床疗效及治疗前后简易精神状态检查表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、血清C反应蛋白(CRP)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平, 并比较不良反应发生率。结果: 观察组患者总有效率为85.71%, 显著高于对照组的66.67%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前MMSE和ADL评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组患者治疗后MMSE和ADL评分升高, 且观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前TNF- α 、IL-1、CRP、BDNF水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组患者治疗后上述指标均明显改善, 且观察组明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 丁苯酞治疗AD疗效显著, 能提高患者认知及生活能力、降低炎症因子的水平, 且安全性较好。

关键词 丁苯酞; 阿尔茨海默病; 安全性; 临床疗效

Clinical Observation of Butylphthalide in the Treatment of Alzheimer's Disease

QI Fanxing¹, HU Ying², LU Jundong¹, LI Zhi'an¹, LI Ken¹ (1. Dept. of Neurology, Baoding First Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China; 2. Dept. of Cardiology, Baoding First Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of butylphthalide in the treatment of Alzheimer's disease (AD). METHODS: 94 AD patients selected from our hospital during Jan. 2013-Jun. 2014 were divided into control group (45 cases) and observation group (49 cases). Control group was given routine treatment as nourishing nerve, lowering blood lipid, taking Memantine hydrochloride tablet orally 5 mg, bid. Observation group was additionally given Butylphthalide soft capsule orally 0.2 g, tid, on the basis of control group. Both groups were treated for consecutive 1 year. Clinical efficacy of 2 groups were observed, and MMSE, ADL, the levels of TNF- α , IL-1, CRP and BDNF were observed before and after treatment; the incidence of ADR was compared. RESULTS: The total effective rate of observation group was 85.71%, which was significantly higher than that of control group (66.67%), with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in MMSE and ADL between 2 groups before treatment ($P > 0.05$); those of 2 groups increased significantly after treatment, the observation group was higher than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the levels of TNF- α , IL-1, CRP and BDNF between 2 groups before treatment ($P > 0.05$). Above indexes of 2 groups were improved significantly after treatment, the observation group was better than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Butylphthalide is effective in the treatment of AD, can improve cognitive and life skills and reduce inflammatory level with good safety.

KEYWORDS Butylphthalide; Alzheimer's disease; Safety; Clinical efficacy

[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(3): 306.

[7] 赵施施, 包素红, 叶青青, 等. 丙泊酚对幼小鼠自主活动和学习记忆行为的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 198.

[8] González C, Cruz Andreotti E, Arrebola M, et al. Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: in vitro and ex vivo studies in surgical patients[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2008, 376(5): 331.

[9] 但颖之, 陈彬, 姜虹. 小剂量右旋美托咪啶联合芬太尼和丙泊酚对老年肠镜检查中呼吸循环的影响[J]. 老年医学与保健, 2011, 17(4): 236.

[10] 张了云, 李莉, 梅超南, 等. 复方生脉胶囊抗疲劳作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 143.

[11] 凌娜佳. 一氧化氮、一氧化氮合酶在心肌缺血再灌注损伤不同阶段的表达及作用[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(22): 3 976.

[12] Menku A, Ogdan M, Saraymen R. The protective effects of propofol and citicoline combination in experimental head injury in rats[J]. *Turk Neurosurg*, 2010, 20(1): 57.

[13] 刘延芹, 石磊, 李浩, 等. 丙泊酚与七氟醚单用或联用对缺血再灌注心肌功能的影响[J]. 中国药业, 2015, 24(15): 8.

* 主治医师, 硕士。研究方向: 神经内科。电话: 0312-5976500。
E-mail: 56375033@qq.com

(收稿日期: 2015-11-14 修回日期: 2016-05-12)
(编辑: 黄欢)

阿尔茨海默病(AD)是一种慢性神经功能退行性病变,常见于60岁以上的老年人群^[1],临床主要表现为记忆、语言、视空间能力、执行功能、社交障碍及行为上的损伤,老年患者多呈现全面性痴呆症状^[2],严重影响患者的生活质量,给患者的家庭和社会带来巨大的经济负担。目前,AD的临床治疗药物按其发病机制可分为神经递质类、营养神经类、脑血管扩张类及抗精神症状类4种^[3]。丁苯酞可以保护血管结构,恢复血管管径,增加脑血管血流的灌注量,对脑卒中及缺血患者疗效较好^[4]。因此,本研究通过观察丁苯酞治疗AD痴呆患者的疗效和对血清中相关炎症因子及脑源性神经营养因子(BDNF)水平的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:符合《美国精神障碍诊断和统计手册》^[5](DSM-IV)中AD的诊断标准。排除标准:(1)血管性痴呆者;(2)肝肾功能疾病、心脑血管疾病、精神类疾病患者;(3)长期酗酒者。

1.2 资料来源

收集2013年1月—2014年6月我院收治的AD患者94例,按治疗方案分为对照组(45例)和观察组(49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。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别,例		体质量指数(BMI),kg/m ²	病程,年	年龄,岁	吸烟史,例		饮酒史,例	
		男	女				是	否	是	否
观察组	49	27	22	25.8±3.1	6.1±3.6	71.4±11.2	31	18	33	16
对照组	45	21	24	25.3±2.7	5.7±3.2	68.5±9.6	25	20	23	22
χ^2		0.668		0.831	0.567	1.342	0.704		0.402	
P		0.414		0.408	0.572	0.183	2.568		0.109	

1.3 治疗方法

对照组患者给予营养神经、降血脂、口服盐酸美金刚片[灵北制药(天津)有限公司,批准文号:国药准字J20130003,规格:5 mg/片]5 mg, bid等常规治疗;观察组患者在对照组基础上口服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,批准文号:国药准字H20050299,规格:0.1 g/粒)0.2 g, tid。两组患者均治疗1年。

1.4 疗效评价标准

显效:简易精神状态量表(MMSE)评分增分率 $>20\%$;有效:MMSE评分增分率介于 $10\%\sim 20\%$;无效:MMSE评分增分率 $<10\%$ 。MMSE量表评分减分率=(治疗后评分-治疗前评分)/治疗前评分 $\times 100\%$;总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 观察指标

(1)观察两组患者治疗前、后MMSE评分及日常生活能力量表(ADL)评分。MMSE通过检测患者的定向能力、语言组织、记忆能力等项目评价患者的基本认知功能,判断患者认知

功能受损情况,满分30分,27~30分为认知正常,21~26分为认知轻度受损,10~20分为认知中度受损,0~9分为认知重度受损。ADL主要用来评价受试者日常行为能力及预后效果; >60 分为良;41~59分为日常生活存在障碍,部分依赖他人; <40 分为患者日常生活不能自理,需完全依赖他人。(2)观察两组患者治疗前后肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、血清C反应蛋白(CRP)等炎症因子及脑源性神经营养因子(BDNF)水平。取两组患者治疗前、后清晨静脉血各5 ml,离心后取其上层清液置于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 环境下保存,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清中TNF- α 、IL-1、CRP及BDNF水平。(3)观察两组患者不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	49	33(73.33)	9(18.37)	6(12.24)	42(85.71)
对照组	45	18(40.00)	12(26.67)	15(33.33)	30(66.67)
χ^2					4.742
P					0.029

2.2 两组患者治疗前后MMSE和ADL评分比较

两组患者治疗前MMSE和ADL评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后MMSE和ADL评分显著升高,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后MMSE和ADL评分比较见表3。

表3 两组患者治疗前后MMSE和ADL评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 3 Comparison of MMSE and ADL between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

组别	n	时期	MMSE评分	ADL评分
观察组	49	治疗前	14.68±3.09	39.27±7.42
		治疗后	21.47±4.16**	48.24±10.63**
对照组	45	治疗前	15.56±2.14	41.35±6.75
		治疗后	17.02±3.81*	42.58±7.39*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后炎症因子及BDNF水平比较

两组患者治疗前各炎症因子及BDNF水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后TNF- α 、IL-1、CRP水平显著降低,BDNF水平显著升高,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后炎症因子及BDNF水平比较见表4。

2.4 不良反应

表4 两组患者治疗前后炎症因子及BDNF水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of inflammatory factor between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	TNF- α , ng/L	IL-1, ug/L	CRP, mg/L	BDNF, ng/ml
观察组	49	治疗前	72.51 \pm 4.46	0.68 \pm 0.14	14.85 \pm 5.62	1.71 \pm 0.75
		治疗后	61.74 \pm 7.04**	0.54 \pm 0.07**	8.01 \pm 2.25**	2.83 \pm 0.64**
对照组	45	治疗前	71.83 \pm 4.25	0.67 \pm 0.11	13.94 \pm 5.33	1.74 \pm 0.69
		治疗后	67.39 \pm 6.81*	0.61 \pm 0.09*	11.36 \pm 2.84*	2.03 \pm 0.47*

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

两组患者的不良反应主要表现为恶心呕吐、转氨酶升高、厌食、皮疹、上腹不适等,经对症处理后均好转。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	恶心呕吐	转氨酶升高	厌食	皮疹	上腹不适	合计
观察组	49	4(8.16)	2(4.08)	0(0)	0(0)	0(0)	6(12.24)
对照组	45	3(6.67)	0(0)	1(2.22)	1(2.22)	2(4.44)	7(15.56)
χ^2							0.216
P							0.642

3 讨论

临床认为,AD是一种由遗传因素和环境因素共同作用的疾病^[5]。通过病理学研究发现,50%以上的AD患者会出现脑部血管病理改变,其中脑淀粉血管病(CAA)可以使患者血管细胞损伤,血管壁变厚、狭窄, β 淀粉样蛋白沉积,脑血管功能紊乱,血流灌注量减少,引起患者出现脑缺血症状,这是导致患者出现痴呆表现的一个重要原因^[6]。目前,AD的发病机制有较多假说,其中较为重要的假说有 $A\beta$ 毒性假说、胆碱能神经元假说、Tau蛋白假说、自由基损伤假说等,每种假说之间存在交叉联系且又相互影响^[7]。

丁苯酞是一种从芹菜中提取的有效成分,对于治疗轻、中度急性脑缺血性卒中的患者临床疗效较好^[8]。丁苯酞可以重构脑部微循环,增加缺血区血流灌注,促进缺血区周围微血管的新生。此外,还可以保护线粒体的结构完整,提高细胞内线粒体复合酶IV及三磷酸腺苷酶的活性,维持细胞膜的完整性,抑制自由基的产生,提高抗氧化酶活性,清除体内异常积聚的 β 淀粉样蛋白,减少脑细胞的损伤与凋亡,改善患者脑部血液循环等功能^[9]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率明显高于对照组,说明丁苯酞可以有效改善患者痴呆状况。两组患者治疗后MMSE和ADL评分显著升高,且观察组显著高于对照组,说明给予丁苯酞治疗的患者认知功能、日常生活能力较常规对症治疗的患者有明显的提高,这可能与丁苯酞可以增加AD患者脑血流的灌注,改善患者脑细胞能量代谢,促进神经元细胞功能恢复有关。两组患者治疗后血清中TNF- α 、IL-1、CRP水平显著降低,BDNF水平显著升高,提示AD患者脑部神经元周

围TNF- α 、IL-1 β 、CRP等炎症因子水平较正常人明显升高,可作为诊断AD的靶点^[10]。BDNF是一种与患者记忆和认知功能密切相关神经营养因子,具有促进神经元功能恢复、增殖分化等作用。本研究结果表明,丁苯酞可以显著降低AD患者TNF- α 、IL-1、CRP水平,减少炎症因子对神经细胞的进一步损伤,此外还可以提高BDNF,促进神经元的营养与功能恢复。两组患者不良反应率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明丁苯酞不会增加患者不良反应。

综上所述,丁苯酞治疗AD疗效显著,能提高患者认知及生活能力、降低炎症因子的水平,且安全性较好。但本研究样本量较小,且无长期随访,有待大样本、长期的前瞻性试验进一步探讨。

参考文献

- Arab L, Sabbagh MN. Are certain lifestyle habits associated with lower alzheimer's disease risk?[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015,48(3):877.
- Guo Z, Liu X, Jia X, et al. Regional coherence changes in alzheimer's disease patients with depressive symptoms: a resting-state functional MRI study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015,48(3):603.
- Kosik KS. Personalized medicine for effective alzheimer disease treatment[J]. *JAMA Neurol*, 2015,72(5):497.
- Jia J, Wei C, Liang J, et al. The effects of DL-3-n-butylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 12(2):89.
- 美国精神医学学会.精神障碍诊断与统计手册:第五版[M].北京:北京大学出版社,2014:258-396.
- Mhatre SD, Tsai CA, Rubin AJ, et al. Microglial malfunction: the third rail in the development of alzheimer's disease[J]. *Trends Neurosci*, 2015,38(10):621.
- 应侠,吴振,雷严,等.阿尔茨海默病的发病机制及治疗药物研究进展[J].*中国药房*,2014,25(33):3152.
- 朱海生,王东红.丁苯酞对血管源性轻度认知障碍患者认知功能及脑血流量的影响[J].*中国医药导报*,2012,9(25):92.
- Kapoor S. DL-3-n-butylphthalide and its emerging beneficial effects in neurology[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(18):3360.
- Combarros O, Infante J, Llorca J, et al. Interaction between interleukin-6 and intercellular adhesion molecule-1 genes and alzheimer's disease risk[J]. *J Neurol*, 2005,252(4):485.

(收稿日期:2015-10-21 修回日期:2016-03-25)

(编辑:黄欢)