

多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效及其对 β 淀粉样蛋白、炎症因子的影响研究

赵师德, 鲜利群, 陈峰

【摘要】 目的 观察多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效, 并探讨其对 β 淀粉样蛋白、炎症因子的影响。方法 选取 2015 年 2 月—2017 年 1 月广元市第二人民医院收治的阿尔茨海默病患者 68 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 34 例。对照组患者给予常规治疗, 观察组患者在对照组基础上给予多奈哌齐; 两组患者均连续治疗 24 周。比较两组患者治疗后 12、24 周临床疗效, 治疗前及治疗后 12、24 周认知障碍严重程度及血清 β 淀粉样蛋白、炎症因子水平; 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者治疗后 12、24 周临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者认知障碍严重程度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 12、24 周观察组患者认知障碍严重程度轻于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清 β 淀粉样蛋白 1-28 ($A\beta$ 1-28)、 β 淀粉样蛋白 1-40 ($A\beta$ 1-40)、 β 淀粉样蛋白 1-42 ($A\beta$ 1-42) 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 12、24 周观察组患者血清 $A\beta$ 1-28、 $A\beta$ 1-40 水平低于对照组, $A\beta$ 1-42 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 12、24 周观察组患者 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均未出现明显不良反应。**结论** 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效确切, 可有效减轻患者认知障碍严重程度, 调节 β 淀粉样蛋白的表达, 减轻炎症反应, 且安全性较高。

【关键词】 阿尔茨海默病; 盐酸多奈哌齐; 治疗效果; β 淀粉样蛋白; 炎症因子

【中图分类号】 R 745.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.01.011

赵师德, 鲜利群, 陈峰. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效及其对 β 淀粉样蛋白、炎症因子的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (1): 42-45. [www.syxnf.net]

ZHAO S D, XIAN L Q, CHEN F. Clinical effect of donepezil on Alzheimer's disease and its impact on amyloid β -peptide and inflammatory cytokines [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (1): 42-45.

Clinical Effect of Donepezil on Alzheimer's Disease and Its Impact on Amyloid β -peptide and Inflammatory Cytokines

ZHAO Shi-de, XIAN Li-qun, CHEN Feng

Department of Neurology, the Second People's Hospital of Guangyuan, Guangyuan 628017, China

基金项目: 四川省卫生厅科研课题 (170911)

628017 四川省广元市第二人民医院神经内科

通信作者: 赵师德, E-mail: 154430159@qq.com

j.issn.1007-5062.2011.06.014.

[11] 李立恒, 江桂华, 肖承江, 等. 机械碎栓与支架取栓结合动脉内溶栓治疗急性脑动脉闭塞的对照分析 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2014, 35 (3): 445-451.

[12] 李贵福, 马朝晖, 罗望池, 等. Solitaire AB 型支架用于急性脑动脉闭塞取栓术 31 例 [J]. 介入放射学杂志, 2012, 21 (2): 98-102. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.02.003.

[13] BARNARD E B, MORRISON J J, MADUREIRA R M, et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA): a population based gap analysis of trauma patients in England and Wales [J]. Emerg Med J, 2015, 32 (12): 926-932. DOI: 10.1136/emered-2015-205217.

[14] KIM M N, KIM H J, HWANG S H, et al. Sequential management

of coexisting aorta-to-pulmonary and coronary-to-pulmonary vein Fistulae [J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100 (6): 2354-2357. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.02.100.

[15] CAPOCCIA L, SBARIGIA E, RIZZO A, et al. Silent stroke and cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis revascularization [J]. Vascular, 2015, 20 (4): 181-187. DOI: 10.1258/vasc.2011.0a0342.

[16] 高培龙, 孙世中, 孙洪涛, 等. 静脉溶栓桥接血管介入治疗急性颅内大动脉闭塞的临床疗效观察: 附 7 例报告 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (2): 151-154. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.011.

(收稿日期: 2017-09-05; 修回日期: 2017-12-16)

(本文编辑: 谢武英)

Corresponding author: ZHAO Shi-de, E-mail: 154430159@qq.com

【 Abstract 】 Objective To observe the clinical effect of donepezil on Alzheimer's disease, to investigate its impact on amyloid β -peptide and inflammatory cytokines. **Methods** A total of 68 patients with Alzheimer's disease were selected in the Second People's Hospital of Guangyuan from February 2015 to January 2017, and they were divided into control group and observation group, each of 34 cases. Patients in control group received conventional treatment, while patients in observation group received donepezil based on conventional treatment; both groups continuously treated for 24 weeks. Clinical effect 12 weeks and 24 weeks after treatment, cognitive impairment severity, serum levels of amyloid β -peptide and inflammatory cytokines before treatment, 12 weeks and 24 weeks after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during the treatment. **Results** Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group 12 weeks and 24 weeks after treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of cognitive impairment severity was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while cognitive impairment severity in observation group was statistically significantly milder than that in control group 12 weeks and 24 weeks after treatment, respectively ($P < 0.05$). No statistically significant differences of serum level of A β 1-28, A β 1-40 or A β 1-42 was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); 12 weeks and 24 weeks after treatment, serum levels of A β 1-28 and A β 1-40 in observation group were statistically significantly lower than those in control group, while serum A β 1-42 level in observation group was statistically significantly higher than that in control group, respectively ($P < 0.05$). No statistically significant differences of serum level of IL-1 β , IL-6 or TNF- α was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while serum levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in observation group were statistically significantly lower than those in control group 12 weeks and 24 weeks after treatment ($P < 0.05$). No one in the two groups occurred obvious adverse reactions during the treatment. **Conclusion** Donepezil has certain clinical effect in treating Alzheimer's disease, can effectively relieve the cognitive impairment severity, adjust the expression of amyloid β -peptide, relieve the inflammatory reaction, with relatively high safety.

【 Key words 】 Alzheimer disease; Donepezil; Treatment outcome; Amyloid β -protein; Inflammatory cytokines

阿尔茨海默病是一种发病隐匿的进行性疾病,患者存在智力异常及认知功能损伤。研究表明, β 淀粉样蛋白及炎性因子与阿尔茨海默病病情严重程度密切相关^[1],其中 β 淀粉样蛋白毒性较强,可造成血管壁淀粉样变及血管弹性改变,进而导致神经元过早凋亡;阿尔茨海默病患者脑内病灶存在炎性反应,是导致神经炎性反应相关损伤的重要原因^[2]。本研究旨在观察多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效,并探讨其对 β 淀粉样蛋白、炎性因子的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年2月—2017年1月广元市第二人民医院收治的阿尔茨海默病患者68例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组34例。对照组中男16例,女18例;年龄58~81岁,平均年龄(69.3 \pm 8.4)岁;病程2~11年,平均病程(4.2 \pm 0.8)年;病情严重程度:轻中度21例,重度13例。观察组中男15例,女19例;年龄58~82岁,平均年龄(69.6 \pm 8.2)岁;病程2~10年,平均病程(4.3 \pm 0.6)年;病情严重程度:轻中度20例,重度14例。两组患者性别($\chi^2=0.059$)、年龄($t=0.149$)、病程($t=0.583$)及病情严重程度($\chi^2=0.061$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组患者给予常规治疗,主要如下:

脑肌苷肽 10 ml+0.9%氯化钠溶液静脉滴注,1次/d,以改善神经递质、脑代谢;曲唑酮 50~100 mg口服,1次/d,以治疗伴发精神症状。观察组患者在常规治疗基础上加用多奈哌齐,5.0 mg/次,1次/d。两组患者均连续治疗24周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 比较两组患者治疗后12、24周临床疗效。临床疗效判定标准:以治疗后患者临床症状及体征明显缓解、简易智力状态检查量表(MMSE)评分升高 $>20\%$ 为显效;以治疗后患者临床症状及体征有所缓解、MMSE评分升高 $12\% \sim 20\%$ 为有效;以治疗后患者临床症状及体征无明显缓解、MMSE量表评分升高 $<12\%$ 为无效^[3]。

1.3.2 认知障碍严重程度 比较两组患者治疗前及治疗后12、24周认知障碍严重程度,采用MMSE进行评定,该量表总分30分,以MMSE评分27~30分为正常,21~26分为轻度认知障碍,10~20分为中度认知障碍, <10 分为重度认知障碍^[4]。

1.3.3 β 淀粉样蛋白和炎性因子 分别于治疗前及治疗后12、24周采集两组患者空腹外周静脉血5 ml,3 000 r/min离心5 min(离心半径 $r=15.0$ cm),采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 β 淀粉样蛋白和炎性因子水平,其中 β 淀粉样蛋白包括 β 淀粉样蛋白

1-28 (Aβ 1-28)、β 淀粉样蛋白 1-40 (Aβ 1-40) 及 β 淀粉样蛋白 1-42 (Aβ 1-42)；炎症因子包括白介素 1β (IL-1β)、白介素 6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子 α (TNF-α)。

1.3.4 安全性 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SAS 9.0 统计学软件进行数据分析，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用两独立样本 *t* 检验；计数资料以百分数表示，采用 χ^2 检验；等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者治疗后 12、24 周临床疗效优于对照组，差异有统计学意义 (*u* 值分别为 2.034、2.229, $P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 认知障碍严重程度 治疗前两组患者认知障碍严

重程度比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后 12、24 周观察组患者认知障碍严重程度轻于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 血清 β 淀粉样蛋白水平 治疗前两组患者血清 Aβ 1-28、Aβ 1-40、Aβ 1-42 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后 12、24 周观察组患者血清 Aβ 1-28、Aβ 1-40 水平低于对照组，血清 Aβ 1-42 水平高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 血清炎症因子水平 治疗前两组患者血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后 12、24 周观察组患者血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.5 不良反应 两组患者治疗期间均未出现明显不良反应。

3 讨论

阿尔茨海默病多见于老年人，可导致患者认知功能及生存质量降低等^[5-6]，给患者家庭及社会造成沉重负担。β 淀粉样蛋白由 β 淀粉样前体蛋白水解生成，可沉积于细胞基质且聚集性极强，具有较强的神经毒性作用，在阿尔茨海默病的发生发展过程中具有重要作用^[7-9]。研究表明，β 淀粉样蛋白的神经毒性作用

表 1 两组患者治疗后 12、24 周临床疗效比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups 12 weeks and 24 weeks after treatment

组别	例数	治疗后 12 周			治疗后 24 周		
		显效	有效	无效	显效	有效	无效
对照组	34	10 (29.4)	10 (29.4)	14 (41.2)	14 (41.2)	12 (35.3)	8 (23.5)
观察组	34	16 (47.1)	12 (35.3)	6 (17.6)	22 (64.7)	10 (29.4)	2 (5.9)

表 2 两组患者治疗前后认知障碍严重程度比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of cognitive impairment severity between the two groups before and after treatment

组别	例数	治疗前			治疗后 12 周			治疗后 24 周		
		轻度认知障碍	中度认知障碍	重度认知障碍	轻度认知障碍	中度认知障碍	重度认知障碍	轻度认知障碍	中度认知障碍	重度认知障碍
对照组	34	9 (26.5)	12 (35.3)	13 (38.2)	10 (29.4)	12 (35.3)	12 (35.3)	12 (35.3)	11 (32.4)	11 (32.4)
观察组	34	10 (29.4)	10 (29.4)	14 (41.2)	17 (50.0)	12 (35.3)	5 (14.7)	18 (52.9)	14 (41.2)	2 (5.9)
<i>u</i> 值		0.026			2.107			2.225		
<i>P</i> 值		>0.05			<0.05			<0.05		

表 3 两组患者治疗前后血清 β 淀粉样蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum amyloid β-peptide level between the two groups before and after treatment

组别	例数	Aβ 1-28 (μg/L)			Aβ 1-40 (ng/L)			Aβ 1-42 (ng/L)		
		治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周
对照组	34	3.99 ± 0.45	2.84 ± 0.41	1.90 ± 0.36	579.69 ± 33.78	530.42 ± 31.28	428.78 ± 29.56	275.65 ± 24.63	363.23 ± 30.78	424.72 ± 36.53
观察组	34	3.96 ± 0.50	1.68 ± 0.32	1.20 ± 0.24	580.24 ± 33.29	399.79 ± 28.76	375.65 ± 25.42	274.96 ± 24.76	480.45 ± 39.84	510.63 ± 41.35
<i>t</i> 值		0.280	6.678	7.992	0.176	7.731	8.689	0.054	8.953	11.236
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注: Aβ 1-28=β 淀粉样蛋白 1-28, Aβ 1-40=β 淀粉样蛋白 1-40, Aβ 1-42=β 淀粉样蛋白 1-42

表 4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum inflammatory cytokines between the two groups before and after treatment

组别	例数	IL-1β (ng/L)			IL-6 (ng/L)			TNF-α (μg/L)		
		治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周
对照组	34	3.76 ± 0.45	3.43 ± 0.40	2.20 ± 0.36	14.56 ± 1.68	13.78 ± 1.56	11.95 ± 1.37	1.95 ± 0.33	1.76 ± 0.26	1.45 ± 0.16
观察组	34	3.80 ± 0.43	1.84 ± 0.35	1.35 ± 0.26	14.62 ± 1.63	10.10 ± 1.22	8.20 ± 0.82	1.96 ± 0.31	1.22 ± 0.15	1.01 ± 0.12
<i>t</i> 值		0.173	5.993	7.456	0.301	7.890	9.246	0.084	6.456	8.541
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注: IL-1β = 白介素 1β, IL-6 = 白介素 6, TNF-α = 肿瘤坏死因子 α

主要表现为血管壁淀粉样变,可直接导致血管硬化、血栓形成及神经元凋亡,阿尔茨海默病患者 A β 1-28、A β 1-40 及 A β 1-42 表达明显异常^[10-11]。近年研究表明,阿尔茨海默病患者存在微炎症及免疫失调^[12-13],血清炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等水平明显升高,且与免疫、炎症损伤程度相关^[14-15]。

本研究结果显示,观察组患者治疗后 12、24 周临床疗效优于对照组,认知障碍严重程度轻于对照组,提示多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效确切,可有效减轻认知障碍严重程度,与赖福生等^[12]、岳莉莉等^[13]研究结果基本一致,分析其原因主要与多奈哌齐可通过减缓突触间隙乙酰胆碱分解而抑制神经元损伤及凋亡、保护脑组织、改善认知功能等有关;治疗前两组患者血清 A β 1-28、A β 1-40、A β 1-42 及 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平间无差异,治疗后 12、24 周观察组患者血清 A β 1-28、A β 1-40 及 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平低于对照组,血清 A β 1-42 水平高于对照组,表明多奈哌齐可有效调节阿尔茨海默病患者 β 淀粉样蛋白的表达,减轻患者炎症反应,与既往研究结果一致^[16-17]。本研究结果还显示,两组患者治疗期间均未出现明显不良反应,表明多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的安全性较高。

综上所述,多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效确切,可有效减轻患者认知障碍严重程度,调节 β 淀粉样蛋白的表达,减轻炎症反应,且安全性较高,值得临床推广应用;但本研究样本量较小,观察时间较短,所得结果仍有待扩大样本量进一步研究证实。

作者贡献:赵师德进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,进行数据整理及统计学处理,负责撰写论文,并对文章整体负责,监督管理;鲜利群进行数据收集,负责论文修订;陈峰进行结果的分析与解释,负责文章质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 周付涛,陈双容,谭波涛.miRNAs 对阿尔茨海默病淀粉样蛋白产生和 tau 蛋白代谢作用的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(1): 149-152. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2015.01.057.
- [2] 孙永安,金海强,黄一宁. β 淀粉样蛋白与血脑屏障的功能障碍在阿尔茨海默病发病中的关系分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(3): 327-330. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.03.031.
- [3] 金贺,王蓉.阿尔茨海默病:自噬与 β 淀粉样肽关系的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(8): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.008.014.
- [4] 赵弘轶,刘宇.线粒体相关性 β 淀粉样前体蛋白及线粒体相关性 β 淀粉样蛋白针对阿尔茨海默病致病机制的研究[J]. 中国临床神经科学, 2017, 25(4): 450-457. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2017.04.016.
- [5] 刘炫君,杨国帅. β 淀粉样蛋白所致的炎症反应在阿尔茨海默病中的作用机制[J]. 医学综述, 2016, 22(24): 4803-4806. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.24.005.
- [6] 王玉香,曾爱源,李清华. β 淀粉样蛋白在阿尔茨海默病中的作用研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 29(12): 3495-3497. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.12.142.
- [7] SCHEDIN-WEISS S, INOUE M, HRONADKOVA L, et al. Monoamine oxidase B is elevated in Alzheimer disease neurons, is associated with γ -secretase and regulates neuronal amyloid β -peptide levels[J]. Alzheimers Res Ther, 2017, 9(1): 57. DOI: 10.1186/s13195-017-0279-1.
- [8] 邢晓娜,沙莎,陈晓虹,等.DNA 疫苗对阿尔茨海默病转基因小鼠行为学及脑内 β 淀粉样蛋白沉积的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(12): 1062-1065. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2015.12.002.
- [9] 狄婷婷,王瑞婷.小胶质细胞与 β 淀粉样蛋白致阿尔茨海默病研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 30(24): 7270-7272. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.24.145.
- [10] 邸杰,崔春霞,刘钟.盐酸多奈哌齐治疗老年性痴呆患者效果及对神经生长因子和 A β 的调控[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 3968-3969. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.16.045.
- [11] 张明之.多奈哌齐联合胞磷胆碱钠治疗轻中度阿尔茨海默病临床研究[J]. 北方药学, 2016, 13(8): 116-117.
- [12] 赖福生,焦冬生,卢少军,等.多奈哌齐联合天智颗粒治疗轻中度阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(10): 23-25.
- [13] 岳莉莉,左文秀,汪辉耀,等.盐酸多奈哌齐联合美金刚对阿尔茨海默病患者认知及生活能力改善的研究[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(10): 1020-1022. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2015.10.009.
- [14] 支胜利,陈科,潘新根,等.叶酸、维生素 B₁₂ 和多奈哌齐治疗高同型半胱氨酸血症阿尔茨海默病患者的对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(6): 390-393.
- [15] 王丹琼,卜星彭,王蕾,等.替米沙坦对高血压合并阿尔茨海默病患者血清 A β 蛋白、Tau 蛋白和炎症细胞因子的影响[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(6): 546-549. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2017.06.008.
- [16] D'ANNA L, ABU-RUMEILEH S, FABRIS M, et al. Serum Interleukin-10 Levels Correlate with Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta Deposition in Alzheimer Disease Patients[J]. Neurodegener Dis, 2017, 17(4/5): 227-234. DOI: 10.1159/000474940.
- [17] 王莉智,和荣丽,杨桂姣,等.自主跑轮运动对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力和海马内炎症细胞因子表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2017, 36(4): 328-332. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6710.2017.04.009.

(收稿日期:2017-11-15;修回日期:2018-01-15)

(本文编辑:宋朋花)