

阿托伐他汀钙联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床观察[△]

吴娟*,付朝晖,陈永*(重庆市第三人民医院老年科,重庆 400014)

中图分类号 R741;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)20-1855-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.11

摘要 目的:观察阿托伐他汀钙联合盐酸多奈哌齐治疗轻、中度阿尔茨海默病(AD)的临床效果。方法:将我院74例轻、中度AD患者采用抽签法随机均分为对照组与联合治疗组。对照组给予盐酸多奈哌齐5 mg,口服,qd;联合治疗组给予阿托伐他汀钙20 mg+盐酸多奈哌齐5 mg,口服,qd。两组总疗程均为1年。分别于治疗前及治疗后3、6、12个月进行血脂水平测定并采用简易精神状态检查表(MMSE)、临床痴呆程度量表(CDR)和日常生活能力量表(ADL)进行临床治疗效果评定。监测治疗前后的不良反应以及肌酐、尿素氮、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶含量的变化。结果:对照组治疗前后血脂(血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇)水平无显著变化($P>0.05$),但联合治疗组较治疗前显著改善($P<0.01$)。两组治疗后MMSE、CDR、ADL评分与治疗前比较均有显著性改善($P<0.05$),且联合治疗组治疗6、12个月后MMSE、CDR、ADL评分较对照组显著改善($P<0.01$)。两组均未见明显不良反应发生。结论:阿托伐他汀钙联合盐酸多奈哌齐降血脂的同时能改善轻、中度AD患者的认知功能,且安全性良好。

关键词 阿托伐他汀钙;盐酸多奈哌齐;阿尔茨海默病

Clinical Observation of Atorvastatin Calcium Combined with Donepezil Hydrochloride in the Treatment of Alzheimer Disease

WU Juan, FU Zhao-hui, CHEN Yong (Dept. of Geriatrics, Chongqing Municipal Third People's Hospital, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy of atorvastatin calcium combined with donepezil hydrochloride in the treatment of mild to moderate alzheimer disease (AD). METHODS: 74 patients with mild to moderate AD in our hospital were randomly divided into combination group and control group. The combination group received atorvastatin calcium 20 mg combined with donepezil 5 mg orally once a day, while the control group received donepezil hydrochloride 5 mg orally once a day for 1 year. The level of blood lipid and cognitive function were determined before treatment and 3, 6, and 12 months after treatment. Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating (CDR), and Activities of Daily Living (ADL) scores were used for the evaluation of cognitive function. The adverse drug reactions were recorded before and after treatment. The changes of creatinine, blood urea nitrogen, glutamic-oxalacetic transaminase and glutamic-pyruvic transaminase were also observed before and after treatment. RESULTS: After treatment, the levels of TC, LDL-C and HDL-C were significantly improved in combination group ($P<0.01$), whereas the control group did not show any such improvement ($P>0.05$). There were significant differences in scores of MMSE, CDR and ADL between 2 groups before and after treatment. The scores of MMSE, ADL and CDR were significantly improved in combination group 6 and 12 months after treatment, compared with control group ($P<0.01$). No significant adverse drug reaction was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Atrovstatin calcium can relieve cognitive function of patients with mild to moderate AD with good safety.

KEY WORDS Atrovstatin calcium; Donepezil hydrochloride; Alzheimer Disease

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种中枢神经系统慢性进行性退行性病变,是老年痴呆中最常见的一种类型。随着人口的老齡化,AD发病率和病死率逐年上升,严重影响着老年人的生活质量,给家庭和社会带来沉重的负担。目前,临床上治疗AD的药物繁多,但疗效均不确切,寻找有效、经济的治疗方法,有效预防和延缓其进展至关重要。近年来研究^[1]发现,高胆固醇血症等血管性因素在AD的发病中起

重要作用,高脂血症是发生老年痴呆的独立危险因素之一。他汀类药物除了降低血浆胆固醇水平、延缓动脉粥样硬化等作用外,还可降低AD发病率、改善认知功能和延缓AD的病程进展。为此,笔者采用阿托伐他汀钙联合多奈哌齐治疗轻、中度AD患者,取得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2009年1月—2011年6月我院老年神经内科就诊的轻、中度AD患者74例,其中男性47例,女性27例。所有入选病例均征得患者本人或者家属同意并签署知情同意书。

1.2 病例纳入及排除标准^[2]

1.2.1 纳入标准 ①符合美国精神病学会《精神疾病诊断与

△基金项目:重庆市医学科研项目计划项目(No.2012-2-222)

*副主任医师,硕士。研究方向:老年认知功能障碍及脑血管病。电话:023-63516954。E-mail:wj423@126.com

#通信作者:副主任医师。研究方向:老年认知功能障碍。电话:023-63516954。E-mail:GSK96313@163.com

统计手册》第4版(DSM-IV)和美国国立神经病和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病学会(NINCDS-ADDA)制定的AD诊断标准;②简易精神状态检查表(Minimental state examination, MMSE)评分为12~24分,Hachinski(缺血指数量表)评分 ≤ 4 分,老年抑郁量表(Geriatric depression scale, GDS)评分 < 20 分;③初中及以上文化程度,患者身体状况允许且能够完成测试;④患者及家属同意合作并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①其他原因所致的痴呆;②伴有严重心、肝、肾疾病及活动性溃疡、癫痫、肿瘤、严重营养不良;③对多奈哌齐或阿托伐他汀钙过敏;④最近使用抗胆碱能药物;⑤急性谵妄状态等意识障碍;⑥血清总胆固醇(TC)水平低于3.7 mmol/L。

1.3 病例分组

将入选的74例轻、中度AD患者采用抽签法随机均分为盐酸多奈哌齐组(对照组)和阿托伐他汀钙联合盐酸多奈哌齐组(联合治疗组)。对照组男性24例,女性13例,年龄(75.4 \pm 2.1)岁;联合治疗组男性23例,女性14例,年龄(76.5 \pm 1.9)岁。两组患者性别、年龄、文化程度、婚姻状态、MMSE评分、临床痴呆程度量表(Clinical dementia rating, CDR)、日常生活能力量表(Activities of daily living, ADL)、TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患者一般资料比较见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

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

一般资料	对照组	联合治疗组
年龄,岁	75.4 \pm 2.1	76.5 \pm 1.9
男性/女性,例	24/13	23/14
受教育年限,年	11.7 \pm 2.8	12.3 \pm 3.1
已婚/未婚,例	33/4	34/3
MMSE评分,分	21.53 \pm 1.82	20.97 \pm 2.17
CDR评分,分	1.93 \pm 0.26	1.91 \pm 0.23
ADL评分,分	47.23 \pm 6.58	48.24 \pm 6.55
TC,mmol/L	5.36 \pm 1.22	5.48 \pm 1.31
HDL-C,mmol/L	1.21 \pm 0.34	1.28 \pm 0.29
LDL-C,mmol/L	3.58 \pm 0.78	3.42 \pm 0.81

1.4 治疗方法

联合治疗组每晚口服阿托伐他汀钙(美国辉瑞制药公司)20 mg+盐酸多奈哌齐(日本卫材株式会社)5 mg。对照组仅每晚口服盐酸多奈哌齐5 mg。两组总疗程均为1年,治疗期间禁止服用其他促智药及降脂药,可以继续服用肠溶阿司匹林、降糖药及降压药。

1.5 疗效判定标准

分别于用药前和用药后3、6、12个月检测患者的血脂水平以及认知功能。采用全自动生化分析仪清晨空腹采血检测血脂水平,包括TC、LDL-C、HDL-C;采用MMSE检测患者的认知功能,CDR检测患者的痴呆程度,ADL检测患者的日常生活自理能力。同时,记录用药期间的不良反应发生情况,并检测肌酐、尿素氮、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶含量。

1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件进行统计、分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验和方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<$

0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血脂水平比较

对照组患者治疗后TC、LDL-C及HDL-C水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组患者TC、LDL-C随时间增加逐渐降低,而HDL-C渐有上升,治疗3、6、12个月后,TC、LDL-C及HDL-C与治疗前及对照组同时时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。两组患者治疗前、后血脂水平比较见表2。

表2 两组患者治疗前后血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of blood lipid between 2 groups before and after treatment(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TC	LDL-C	HDL-C
对照组	治疗前	5.36 \pm 1.22	3.58 \pm 0.78	1.21 \pm 0.34
	治疗3个月	5.47 \pm 1.25	3.47 \pm 0.69	1.24 \pm 0.36
	治疗6个月	5.56 \pm 1.27	3.52 \pm 0.68	1.22 \pm 0.33
	治疗12个月	5.48 \pm 1.23	3.55 \pm 0.73	1.25 \pm 0.31
联合治疗组	治疗前	5.48 \pm 1.31	3.42 \pm 0.81	1.28 \pm 0.29
	治疗3个月	4.47 \pm 1.28**	3.02 \pm 0.55**	1.47 \pm 0.27**
	治疗6个月	3.48 \pm 1.34**	2.81 \pm 0.57**	1.50 \pm 0.27**
	治疗12个月	3.36 \pm 1.32**	2.75 \pm 0.61**	1.58 \pm 0.33**

与对照组同时时间点比较: * $P<0.01$; 与同组治疗前比较: # $P<0.01$

vs. control group in the same time: * $P<0.01$; vs. the same group

before treatment: # $P<0.01$

2.2 两组患者治疗前后MMSE评分比较

两组患者治疗后3个月MMSE评分虽有所增加,但与治疗前比较均无显著性差异($P>0.05$)。治疗后6、12个月,两组患者MMSE评分分别较治疗前显著提高($P<0.01$),且联合治疗组与对照组同时时间点比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前、后MMSE评分比较见表3。

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

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

组别	n	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
对照组	37	21.53 \pm 1.82	21.91 \pm 2.24	23.24 \pm 2.02*	23.26 \pm 2.11*
联合治疗组	37	20.97 \pm 2.17	22.23 \pm 2.14	24.94 \pm 2.13**	24.83 \pm 1.94**

与同组治疗前比较: * $P<0.01$; 与对照组同时时间点比较: # $P<0.05$

vs. the same group before treatment: * $P<0.01$; vs. control group in the same time: # $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后CDR评分比较

两组患者治疗后3个月CDR评分虽然有所降低,但与治疗前比较无显著性差异($P>0.05$)。治疗后6、12个月,两组患者CDR评分分别较治疗前显著降低($P<0.01$),且联合治疗组患者治疗6、12个月后CDR评分与对照组同时时间点比较有显著性差异($P<0.05$)。两组患者治疗前、后CDR评分比较见表4。

2.4 两组患者治疗前后ADL评分比较

两组患者治疗后3个月ADL评分与治疗前比较无显著性差异($P>0.05$)。治疗后6、12个月,两组患者ADL评分分别较治疗前显著降低($P<0.01$),且联合治疗组患者治疗后6、12个月ADL评分与对照组比较有显著性差异($P<0.05$)。两组患者治疗前、后ADL评分比较见表5。

2.5 不良反应

表4 两组患者治疗前后CDR评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
对照组	37	1.93±0.26	1.90±0.23	1.75±0.27*	1.76±0.21*
联合治疗组	37	1.91±0.23	1.85±0.21	1.67±0.24**	1.65±0.23**

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组同时间点比较: # $P < 0.05$
vs. the same group before treatment: * $P < 0.01$; vs. control group
in the same time: # $P < 0.05$

表5 两组患者治疗前后ADL评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of ADL score between 2 groups before and after treatment (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
对照组	37	47.23±6.58	47.14±5.43	45.65±6.37*	45.46±5.87*
联合治疗组	37	48.24±6.55	46.26±4.78	43.38±5.98**	43.32±6.17**

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组同时间点比较: # $P < 0.05$
vs. the same group before treatment: * $P < 0.01$; vs. control group
in the same time: # $P < 0.05$

所有患者治疗期间生命体征平稳,未见明显不良反应发生。用药3、6、12个月后血肌酐、尿素氮、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶水平与用药前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗前、后生化指标比较见表6。

表6 两组患者治疗前后生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 Comparison of laboratory indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	肌酐, $\mu\text{mol/L}$	尿素氮, mmol/L	天冬氨酸氨基转移酶, U/L	丙氨酸氨基转移酶, U/L
对照组	治疗前	86.2±21.8	4.2±1.7	24.7±8.9	26.4±8.1
	治疗3个月	87.4±22.1	4.3±1.5	23.9±7.7	28.1±8.7
	治疗6个月	87.8±23.2	4.1±1.6	24.8±9.2	26.8±9.1
	治疗12个月	86.9±21.7	4.2±1.4	25.2±9.5	27.2±9.3
联合治疗组	治疗前	87.3±21.8	4.2±1.3	25.8±8.6	26.5±8.8
	治疗3个月	86.8±22.3	4.2±1.5	24.6±8.8	27.6±9.1
	治疗6个月	86.4±21.5	4.5±1.3	25.2±8.3	26.3±9.4
	治疗12个月	88.1±20.2	4.4±1.1	24.8±8.7	26.8±8.9

3 讨论

近年来研究^[3]表明,高胆固醇血症等血管性因素显著促进AD的发生和发展,TC升高可导致脑动脉和毛细血管内皮细胞功能受损,加速动脉粥样硬化、降低脑血流,使脑代谢受损,从而增加认知功能障碍和发生痴呆的危险性。另一方面,胆固醇还可诱发 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)的过度产生和Tau蛋白过度磷酸化。脑内胆固醇过高可沉积于海马内,促使淀粉样前体蛋白(APP)降解为A β ,造成神经元变性,从而导致AD^[4-5]。也有研究^[6]认为,胆固醇失衡促进 β 分泌酶抑制 α 分泌酶对APP的裂解作用,促进了A β 产生,进而也增加了A β 的聚集。动物实验^[7]也证明,喂饲高胆固醇的兔和鼠其脑内呈现出许多类似AD的病理改变,包括A β 免疫反应性,超氧化物歧化酶-1(SOD-1)活性和血脑屏障通透性增强及小胶质细胞激活。以上研究说明,胆固醇在AD的发生、发展过程中具有重要调节作用。

他汀类药物是胆固醇生物合成限速酶羟甲基戊二酰辅酶A(HMG2CoA)还原酶的竞争性抑制剂,能够有效地降低血浆

中的胆固醇含量,是治疗高胆固醇血症的一线药物,可有效减少和缓解AD的发生、发展。他汀类药物除具有降低血TC、TG、LDL-C和升高HDL-C等调脂作用外,还有其他多种非降脂效应,包括通过降低异戊烯化水平减少A β 生成,调节神经受体的表达,改善血管内皮功能,减轻炎症反应、抗氧化等多向性效应,具有不依赖调脂的神经保护作用^[8]。他汀类药物也可以通过上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达和活性,增加一氧化氮合成,减少一氧化氮的氧化灭活,从而起到改善脑血管功能,缓解AD症状的作用^[9-10]。他汀类药物还可减少载脂蛋白E(ApoE)的分泌,减少老年斑生成数量并改善AD患者的认知功能^[11]。

本研究结果显示,阿托伐他汀钙联合盐酸多奈哌齐能显著降低轻、中度AD患者TC、LDL-C水平,并有升高HDL-C的作用。虽然单用盐酸多奈哌齐或者阿托伐他汀钙联合盐酸多奈哌齐均能够显著改善轻、中度AD患者的认知功能以及日常生活能力,但联合应用效果更佳($P < 0.05$),并且未见明显不良反应发生,说明阿托伐他汀钙的非降脂作用可能在AD的防治过程中发挥着重要作用。

参考文献

- [1] Wolozin B. Cholesterol, statins and dementia[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2004, 15(6):667.
- [2] Sparks DL, Sabbagh MN, Conno DJ, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(5):753.
- [3] Li J, Zhang M, Xu ZQ, et al. Vascular risk aggravates the progression of Alzheimer's disease in a Chinese cohort [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(2):491.
- [4] Locatelli S, Lutjohann D, Schmidt HH, et al. Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia: evidence that simvastatin affects cholesterol-metabolism in the human brain[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(2):213.
- [5] 张瑞峰,马东明,姜希娟.辛伐他汀对铜和高胆固醇阿尔茨海默病家兔海马淀粉样肽前蛋白mRNA表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(3):443.
- [6] 郝俊巍,李林.胆固醇代谢异常与阿尔茨海默病[J]. *生理科学进展*, 2005, 36(1):64.
- [7] Stepien K, Tomaszew S, Czuczwar SJ. Neuroprotective properties of statins[J]. *Pharmacol Rep*, 2005, 57(5):561.
- [8] 杨瑞丽,钟伟,崔嫣.辛伐他汀对轻、中度老年痴呆合并高脂血症患者疗效的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2006, 5(12):1261.
- [9] 顾萍,蒋卫民.他汀类药物防治阿尔茨海默病的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2005, 25(2):221.
- [10] 邵蓓丽,李焰生.他汀类药物用于痴呆的预防和治疗[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2009, 6(2):137.
- [11] Naidu A, Xu P, Catalano R, et al. Secretion of apolipoprotein E by statins[J]. *Brain*, 2002, 125(1):100.

(收稿日期:2012-09-27 修回日期:2013-01-16)