

卡巴拉汀联合硫辛酸治疗阿尔茨海默病的临床观察

王绪新*, 鲁磊(宜都市中医院, 湖北宜昌 443300)

中图分类号 R749.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)20-1863-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.14

摘要 目的:观察卡巴拉汀联合硫辛酸治疗阿尔茨海默病的临床效果及安全性。方法:将90例患者随机均分为卡巴拉汀组与试验组。卡巴拉汀组给予卡巴拉汀治疗,试验组在卡巴拉汀组治疗的基础上加用硫辛酸治疗。在治疗前和治疗第8、16周,比较两组患者简易精神状态量表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)和阿尔茨海默病评估量表-认知分量表(ADAS-cog)的评分,观察并记录两组不良反应发生情况。结果:治疗后第8周,两组患者的MMSE、ADL和ADAS-cog评分与治疗前及组间比较无显著性差异($P>0.05$)。治疗后16周,卡巴拉汀组MMSE、ADL和ADAS-cog评分与治疗前比较无显著性差异($P>0.05$),而试验组较治疗前评分有所改善($P<0.05$),且两组组间比较,差异亦有统计学意义($P<0.05$)。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:与单用卡巴拉汀比较,硫辛酸联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病临床效果、安全性较好。

关键词 卡巴拉汀;硫辛酸;阿尔茨海默病

Clinical Observation of Rivastigmine Combined with Lipoic Acid in the Treatment of Alzheimer's Disease

WANG Xu-xin, LU Lei (Yidu Municipal Hospital of TCM, Hubei Yichang 443300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of rivastigmine combined with lipoic acid (LA) in the treatment of Alzheimer's disease. METHODS: 90 patients with Alzheimer's disease were randomly divided into rivastigmine group and trial group; rivastigmine group were assigned to receive rivastigmine and trial group to receive LA additionally on the basis of rivastigmine. At baseline and after 8 and 16 weeks treatment, the patients were assessed by MMSE, ADL scale, ADAS-cog scale and the scores of MMSE, ADL and ADAS-cog were compared respectively. RESULTS: The scores of MMSE, ADL and ADAS-cog at baseline and after 8 weeks treatment had no difference ($P>0.05$), and there was no statistical significance. After 16 weeks treatment, the scores of MMSE, ADL and ADAS-cog were also the same in rivastigmine group when compared with the baseline ($P>0.05$), but the scores in the combination group were improved compared with the baseline ($P<0.05$); there were statistical significance between 2 groups ($P<0.05$). The incidence of ADR were similar in 2 groups, and there was no statistical significance ($P>0.05$). CONCLUSIONS: lipoic acid combined with rivastigmine is effective and safe in the treatment of Alzheimer's disease, and superior to the single use of rivastigmine.

KEY WORDS Rivastigmine; Lipoic acid; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种复杂的、多因素综合征表现,这一病理过程与多种生化因素有关,联合用药可以在神经毒性通路的不同阶段为AD和其他神经退行性疾病提供新的治疗方法^[1]。通过对AD患者以及转基因AD模型鼠大脑解剖发现,氧化应激以及线粒体功能的非正常化是AD的重要特征^[2]。卡巴拉汀是一种高度脑选择性乙酰胆碱酯酶抑制剂,可促进胆碱能神经传导。临床试验^[3]证实,卡巴拉汀可改善AD患者的认知功能、日常生活能力和疾病的严重程度,且耐受性较好。硫辛酸可以接受酰基与丙酮酸的乙酰基,形成一个硫酯键,可作为丙酮酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶——线粒体酶系复合物的辅助因子起作用^[4]。笔者将卡巴拉汀与硫辛酸联合,用于治疗轻、中度AD,观察其疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年5月—2012年4月我院精神科门诊患者,试验前均由患者本人或(和)监护人签署知情同意书。入选标准:

*主管药师,本科。研究方向:医院药学。电话:0717-4829973

①符合《精神疾病诊断与统计手册》(第4次修订版,DSM-IV)和美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所——老年性痴呆及相关疾病学会(NINCDS/ADRDA)制定的AD诊断标准;②50~80岁;③细微精神状态检查(MMSE)得分在7~26分的轻度和中度AD患者;④Hachinski缺血指数 <4 分,⑤汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17项 <17 分。排除标准:①存在可解释痴呆原因的其他疾病,如血管性痴呆,物理、化学因素及颅内占位性病变或内分泌系统病变引起的痴呆;②处于活动性癫痫或消化性溃疡活动期,患有严重的心血管病或严重哮喘者;③已知对胆碱类药物过敏以及存在干扰药物评价的其他疾病或其他用药;④长期嗜酒、吸毒、滥用抗精神病性药物所致无法正确评价认知功能;⑤病情危重,难以对新药的有效性和安全性做出确切评价;⑥HAMD评分 ≥ 17 分,属于抑郁症的患者。

1.2 分组及治疗方法

将符合标准的患者随机均分为对照组与试验组,两组患者年龄、性别、病程等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

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		平均年龄,岁	平均病程,年
		男性	女性		
对照组	45	27	18	69.3±10.4	5.7±3.2
试验组	45	28	17	70.7±9.1	6.1±2.7

对照组患者给予卡巴拉汀胶囊(西班牙诺华制药公司, 1.5 mg/片),开始用量为3 mg/d,分2次服用。4周后加量至6 mg/d,以后维持在6 mg/d。试验组患者在对照组基础上口服硫辛酸胶囊(吉林省博大制药有限责任公司, 300 mg/片)600 mg, bid。两组患者总疗程均为16周。若出现严重不良反应则提前中止试验,同时对于两组患者中所有血管性危险因素(如高血压、高血糖等)均给予积极有效的治疗。

1.3 观察指标

对两组患者的临床效果和安全性进行评价,两组患者分别在治疗前(基线评估),治疗后8周和16周进行MMSE、日常生活能力量表(ADL)及AD评估量表-认知分量表(ADAS-cog)评分。安全性评价每4周进行一次,包括不良反应和相应的体格检查与神经系统检查、生命体征检查(体质量、血压和脉搏)、实验室检查(血、尿常规和血生化)、心电图。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件进行统计、分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后神经精神状态评分比较

经过8周的治疗后,两组患者的MMSE、ADL以及ADAS-cog的分值与治疗前及组内比较均无显著变化($P > 0.05$)。经过16周的治疗后,对照组患者MMSE、ADL以及ADAS-cog的分值与治疗前比较无显著变化($P > 0.05$),而试验组MMSE、ADL以及ADAS-cog的分值较治疗前显著改善($P < 0.05$)。另外,治疗16周后两组患者比较,试验组MMSE、ADL以及ADAS-cog的分值优于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗前、后各项神经精神状态评分比较见表2。

表2 两组患者治疗前后各项神经精神状态评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)Tab 2 Comparison of indexes between 2 groups before and after treatment(score, $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组			试验组		
	治疗前	治疗后8周	治疗后16周	治疗前	治疗后8周	治疗后16周
MMSE	13.82±5.75	14.09±6.14 [*]	14.03±5.93 [*]	14.12±6.64	14.38±7.29 [*]	15.03±5.82 ^{△*}
ADL	35.64±7.94	35.37±8.16 [*]	34.59±8.58 [*]	34.93±9.02	33.48±10.41 ^{△*}	33.21±9.26 ^{△*}
ADAS-cog	32.71±10.85	31.81±11.93 [*]	31.75±10.97 [*]	32.91±9.89	31.15±10.88 ^{△*}	30.07±10.02 ^{△*}

与治疗前比较: * $P > 0.05$, [#] $P < 0.05$; 与对照组比较: [△] $P > 0.05$, ^{△*} $P < 0.05$

vs. before treatment: * $P > 0.05$, [#] $P < 0.05$; vs. control group: [△] $P > 0.05$, ^{△*} $P < 0.05$

2.2 不良反应

两组患者的不良反应类型大致相同,主要有恶心、呕吐、头晕、食欲不振、腹泻等消化道症状。对照组出现2例恶心、呕吐,1例头晕,2例腹泻,不良反应发生率为11.1%;试验组出现1例食欲不振、1例腹泻、1例皮肤瘙痒以及2例头晕,不良反应

发生率为11.1%,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的不良反应均可通过其药理作用提前预测,且不严重,治疗过程中无患者因不良反应退出试验,服用对症药物或减少剂量即可缓解或自行缓解。所有患者治疗前后血、尿常规,肝、肾功能,血糖、血压、血脂等指标均未见异常。

3 讨论

AD的发病机制有很多假说,包括中枢神经系统胆碱功能障碍和兴奋性氨基酸的毒性作用,AD患者海马、基底核、额叶、颞叶和顶叶皮质的乙酰胆碱浓度下降,造成记忆、学习等认知功能障碍。胆碱酯酶抑制剂可改善AD患者大脑胆碱功能状态,主要用于缓解症状,已被越来越广泛的应用^[5]。卡巴拉汀是一种作用于中枢神经系统的长效乙酰胆碱酯酶(AchE)和丁酰胆碱酯酶(BuChE)双重高选择性抑制剂,模拟乙酰胆碱作为AchE的底物与酶结合后,使酶酯解位点上的氨基甲酸酯部位“变平”,可抑制酶活性达10 h,约经10~12 h酶再活化,延长了其抑制作用。对不同严重程度的AD患者的认知功能、日常生活功能及精神行为症状都有显著改善作用^[6-7]。

硫辛酸可通过多种途径干扰AD的疾病进程,如可通过对胆碱乙酰基转移酶的激活以及增加葡萄糖的摄取产生更多的乙酰辅酶A,从而使乙酰胆碱的产生增加;还可以通过与还原激活过渡金属螯合来抑制羟自由基的产生,同时对活性氧进行清除,从而增加还原型谷胱甘肽的水平^[8];另外,可下调包括肿瘤坏死因子(TNF)在内的氧化还原敏感的促炎蛋白的表达,同时诱导一氧化氮合酶的产生;还可清除脂质过氧化产物如羟基壬烯酸以及丙烯醛^[9]。国外研究^[10]显示,通过12个月的治疗,AD患者给予600 mg/d的硫辛酸时,患者的认知功能稳定,MMSE以及ADAS-cog评分稳定,同时经过48个月的样本扩大试验后发现,硫辛酸的应用使MMSE以及ADAS-cog评分的下降速度明显变缓。

本研究结果表明,卡巴拉汀可使AD患者的MMSE、ADAS-cog以及ADL的分值稳定,与硫辛酸联用时,三者的分值较治疗前显著改善,且试验过程中主要不良反应为较轻的恶心、呕吐等,未见严重不良反应发生,显示卡巴拉汀联合硫辛酸治疗AD具有较好的临床治疗效果和安全性。

参考文献

- [1] Bolognesi ML, Cavalli A, Melchiorre C. Memoquin: a multi-target-directed ligand as an innovative therapeutic opportunity for Alzheimer's disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2009, 6(1): 152.
- [2] Dumont M, Lin MT, Beal MF. Mitochondria and antioxidant targeted therapeutic strategies for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(Suppl 2): S633.
- [3] 王荫华,陈清棠,张振馨,等.卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病患者的临床研究[J]. *中华神经科杂志*, 2001, 34(4): 210.
- [4] 王磊.硫辛酸在糖尿病合并心力衰竭患者中应用的临床观察[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(12): 80.
- [5] 韦柠琳,郑金瓴.美金刚联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效观察[J]. *华夏医学*, 2011, 24(1): 30.

依托咪酯乳剂与丙泊酚全凭静脉麻醉在妇科腹腔镜手术中的应用比较

李妮娟*, 唐 勇*(成都市锦江区妇产科医院麻醉科, 成都 610016)

中图分类号 R713 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)20-1865-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.15

摘要 目的:比较依托咪酯乳剂与丙泊酚联合瑞芬太尼全凭静脉麻醉对妇科腹腔镜手术患者血流动力学的影响与安全性。方法:将择期行妇科腹腔镜手术患者60例随机均分为依托咪酯组(E组)与丙泊酚组(P组)。分别应用依托咪酯乳剂或丙泊酚联合瑞芬太尼全凭静脉麻醉。观察两组患者围麻醉期各时间点血流动力学的变化及停药后患者各阶段恢复时间,以及用药后患者反应、术后24h内不良反应发生情况。结果:诱导时,P组收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和心率(HR)与麻醉前比较显著下降($P < 0.05$),而E组则轻度下降或下降不显著($P > 0.05$);气管插管时及插管后1min,P组SBP与DBP显著高于诱导前($P < 0.05$),而E组轻度升高($P > 0.05$),插管后3~5min和手术开始时,P组SBP与DBP也显著升高,而E组SBP与DBP低于P组($P < 0.05$)。在整个围麻醉期间,E组血压及HR与P组比较波动较小,而两组患者自主呼吸恢复、睁眼、拔除气管导管及清醒时间比较无显著性差异($P > 0.05$)。两组患者均未见严重不良反应发生。结论:依托咪酯乳剂全凭静脉麻醉时血流动力学比丙泊酚更加稳定,对循环功能干扰轻,更适合用于时间短、恢复快的妇科腹腔镜手术麻醉。

关键词 依托咪酯乳剂;丙泊酚;瑞芬太尼;妇科腹腔镜手术;全凭静脉麻醉

Comparison of Intravenous Anesthesia of Etomidate Emulsion or Propofol in Gynecological Laparoscopic Operation

LI Ni-juan, TANG Yong (Dept. of Anesthesiology, Chengdu Jinjiang District Obstetrics and Gynecology Hospital, Chengdu 610016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effects, clinical efficacy and safety of total intravenous anesthesia of Etomidate emulsion or propofol combined with remifentanyl on hemodynamics of patients underwent gynecological laparoscopic operation. METHODS: 60 patients undergoing elective gynecological laparoscopic operation were randomized into etomidate group (group E) and propofol group (group P). The hemodynamic changes of patients in 2 groups were observed at different time points of stage of anesthesia, and recovery time was also observed after drug withdrawal. The response of patients after the injection and the occurrence of ADR within 24 h after operation were observed. RESULTS: During induction, SBP, DBP and HR of group P decreased obviously, compared with before anesthesia ($P < 0.05$); those of group E declined slightly or had no evident decrease ($P > 0.05$). SBP and DBP of group P during tracheal intubation and 1 min after intubation were significantly higher than before induction ($P < 0.05$), and those of group E increased slightly ($P > 0.05$). SBP and DBP of group P increased significantly 3-5 minutes after intubation and at the beginning of operation, and those of group E were lower than group P ($P < 0.05$). Perioperative blood pressure and heart rate of group E had no significant change, compared with group P; while autonomic respiratory recovery, gagging, extubation and awake time had no significant difference between 2 groups ($P > 0.05$). There was no serious ADR found in both groups. CONCLUSIONS: The hemodynamics of gynaecological laparoscopic operation patients with general anesthesia of etomidate is more stable than propofol, less interference on the circulatory function, and it is suitable for a short time, rapid recovery of laparoscopic operation anesthesia.

KEY WORDS Etomidate emulsion; Propofol; Remifentanyl; Gynecological laparoscopic operation; Total intravenous anesthesia

[6] 肖艳丽,傅洁民,董志.卡巴拉汀:治疗阿尔茨海默病的胆碱酯酶抑制剂[J].中国医院用药评价与分析,2002,2(2):117.

[7] 戴婧,肖世富.卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的疗效与安全性[J].药物与临床,2012,33(4):233.

[8] Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and relat-

ed dementias [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 113(1):154.

[9] Maczurek A, Hager K, Kenkies M, et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(13/14):1463.

[10] Hage K, Kenkies M, McAfoose J, et al. alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease: a 48 months follow-up analysis[J]. *J Neural Transm Suppl*, 2007(72):189.

* 主治医师,本科。研究方向:产科麻醉。电话:028-66250609。

E-mail: linzixiaoguaiguai@126.com

通信作者:主治医师,本科。研究方向:产科麻醉。电话:028-

66250609。E-mail: tomlasan@yahoo.com.cn

(收稿日期:2012-08-24 修回日期:2012-11-18)