

候积分均低于对照组患者, 研究结果说明黄芪桂枝五物汤加味方能够明显改善气血两虚型类风湿关节炎患者的临床症状; 经治疗后, 观察组患者的 RF、ESR 及 CRP 水平均低于对照组患者, 研究结果说明黄芪桂枝五物汤加味方能够明显改善患者实验室相关指标, 降低类风湿因子及炎性因子水平, 控制机体炎性反应的转归。

综上所述, 黄芪桂枝五物汤治疗类风湿关节炎气血两虚型的疗效显著, 能够减轻患者的疾病症状, 降低 RF、ESR 及 CRP 水平。

参考文献

[1] 蒲卉明, 赵凌艳, 程建明, 等. 温针灸配合穴位注射鹿瓜多肽注射液治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(4): 711-714.

[2] 马武开, 周静, 姚血明, 等. 中医药对类风湿关节炎滑膜作用机制探讨[J]. 贵阳中医学院学报, 2016, 38(2): 5-7.

[3] 王宝新, 李鑫, 谷捷, 等. 正清风痛宁治疗类风湿关节炎有效性及安全性的系统评价[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(3): 67-71.

[4] 刘佳维, 王永辉, 李艳彦, 等. 黄芪桂枝五物汤对 CIA 模型大鼠关节滑膜细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 171-176.

[5] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheu-

matoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.

[6] 中华中医药学会风湿病分会. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 中国医药科技出版社, 2002: 230.

[8] 姜一真, 唐若余, 潘娇娇, 等. 泼尼松联合甲氨蝶呤或来氟米特治疗老年类风湿关节炎的疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(21): 6199-6201.

[9] 魏蕾, 姜林娣. 类风湿关节炎病因和发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(9): 1548-1551.

[10] 刘雪涛, 李庆. 类风湿关节炎治疗药物进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1171-1173.

[11] 朱洁宜, 吴鑫宇, 周海纯, 等. 中医药治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中医药信息, 2015, 32(1): 115-117.

[12] 刘雪辉, 谢淑玲, 伍文彬, 等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗老年 2 型糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 山东医药, 2015, 55(34): 60-61.

[13] 卢军, 陈燕芬, 林昌松从阴血亏虚论治类风湿关节炎经验[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(6): 1111-1113.

(收稿日期: 2019-04-10)

· 临床研究 ·

阿立哌唑联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的效果及对认知及行为能力的影响

朱琦^a, 谢琛红^b, 郭红^c, 张超男^a, 丁卓颖^d

(浙江绍兴市第七人民医院, a 神经内科, b 老年二科, c 精神二科, d 门诊, 312000)

[摘要] **目的** 探讨阿立哌唑联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的效果及对认知及行为能力的影响。**方法** 选取 100 例阿尔茨海默病患者按照随机数字表法纳入对照组(50 例)与观察组(50 例), 分别予以多奈哌齐与阿立哌唑 + 多奈哌齐治疗, 对比两组患者的症状评分[痴呆行为量表(BEHAVE-AD)]、临床疗效、认知功能[简易智能状态量表(MMSE)]、行为能力[日常生活能力量表(ADL)]。**结果** 治疗后观察组的 BEHAVE-AD 评分[(7.8 ± 1.4)分]低于对照组[(9.6 ± 1.7)分], 观察组总有效率(94.0%)高于对照组(80.0%), 治疗后观察组的 MMSE 评分[(22.0 ± 3.4)分]高于对照组[(17.6 ± 3.7)分], 治疗后观察组的 ADL 评分[(33.2 ± 3.5)分]低于对照组[(36.5 ± 3.9)分], 各组差异均有统计学意义(P < 0.05)。**结论** 阿立哌唑联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病疗效满意, 可明显减轻患者的临床症状, 提高其认知功能与行为能力。

[关键词] 阿尔茨海默病; 阿立哌唑; 多奈哌齐; 认知; 日常生活活动

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.04.032

Therapeutic effect of aripiprazole combined with donepezil on Alzheimer's disease and its influence on cognitive and behavioral ability Zhu Qi^{*}, Xie Chenhong, Guo Hong, Zhang Chaonan, Ding Zhuoying(^{*} Department of Neurology, the Seventh People's Hospital of Shaoxing, Shaoxing 312000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the efficacy of aripiprazole combined with donepezil in the treatment of Alzheimer's disease and its influence on cognitive and behavioral ability, and to explore the better clinical treatment for the disease. **Methods** 100 patients with Alzheimer's disease were randomly divided into the control group (50 cases) and the observation group (50 cases). They were treated with donepezil and aripiprazole combined with donepezil respectively. The symptoms score (BEHAVE-AD), clinical efficacy, cognitive function (MMSE) and behavior of the two groups were compared. Ability (ADL). **Results** After treatment, the BEHAVE-AD score of the observation group [(7.8 ± 1.4) points] was lower than that of the control group [(9.6 ± 1.7) points], the total effective rate of the observation group (94.0%) was higher than that of the control group (80.0%), the MSE score of the observation group [(22.0 ± 3.4) points] was higher than that of the control group [(17.6 ± 3.7) points], and the ADL score of the observation group [(33.2 ± 3.5) points] was lower than that of the control group [(36.5 ± 3.9) points], and the differences among the groups were all. Significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Aripiprazole combined with donepezil is effective in the treatment of Alzheimer's disease. It can obviously relieve the clinical symptoms and improve the cognitive and behavioral abilities of patients.

[Keywords] Alzheimer disease; Aripiprazole; Donepezil; Cognition; Activities of daily living

阿尔茨海默病为神经系统退行性疾病,主要发生在老年前期和老年时期,具有潜隐起病、病程时间长、病情逐渐发展的特点^[1]。近年来,阿尔茨海默病的发病数量和发病率也呈逐年增长的趋势,应引起高度重视。该病患者常伴有精神性行为障碍,部分患者会出现记忆能力衰退、语言功能障碍、视空间技能损坏、社交能力下降、人格变化、行为怪异等表现^[2]。阿尔茨海默病的治疗难度较大,给患者家庭以及社会均造成了沉重的负担。本研究为了进一步探讨临床治疗该病的最佳疗法,选出本院100例患者的病历资料展开对比分析,总结汇报如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018年1—12月我院收治的100例阿尔茨海默病患者,均满足CCMD-3诊断规定。按照随机数字表法将患者纳入对照组(50例)与观察组(50例)。对照组:男22例,女28例;年龄范围54~87岁,年龄 (70.6 ± 4.1) 岁;病程范围2~11年,病程 (4.9 ± 1.8) 年。观察组:男21例,女29例;年龄范围54~89岁,年龄 (70.9 ± 4.3) 岁;病程范围2~11年,病程 (5.0 ± 1.9) 年。两组一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法 对照组予以多奈哌齐治疗;观察组予以阿立哌唑+多奈哌齐治疗。

多奈哌齐治疗方法:口服盐酸多奈哌齐[卫材(中国)药业有限公司生产],5毫克/次,1次/天,共治疗3个月。

阿立哌唑治疗方法:口服阿立哌唑片(浙江大冢制药有限公司生产),初始剂量为10~15毫克/次,1次/天,2周后视患者病情慢慢调整为20~30 mg/d;共治疗3个月。

各项功能训练:两组患者治疗期间,均强化各项功能训练,具体措施包括:①训练安排:由专门受过训练的医护人员制定功能训练方案,5次/周,30分钟/次,每月作1次汇总,根据训练成果制定下个月的训练计划,持续6个月。②语言训练:鼓励患者多开口说话,发音不清楚者从简单的单词开始训练,用词贫乏者通过简单语句训练其正确表达自己的想法。③生活能力训练:从易到难,训练项目包括吃饭、洗刷、穿衣、如厕等,以提高患者的生活能力。④记忆力训练:重点训练瞬间记忆力,告诉患者星期、日期等数字,让其重复说出数字;也可以聊天的方式,鼓励患者回忆过往经历,如最喜欢的人、事、物等。⑤智力训练:让患者数数、下象棋、玩扑克等智力类游戏,以培养其智能。⑥推理能力训练:解释相关知识,再由患者讲述其后的内容,如告诉患者今天是周几,再由患者说出明天是周几。

1.3 观察指标 (1)对比两组的症状评分:参照痴呆行为量表(BEHAVE-AD)进行评估,共25项,症状从无、轻、中、重分别以0、1、2、3分进行评分,得分越高提示症状越严重^[3]。(2)对比两组的临床疗效:参照BEHAVE-AD评分结果进行综合评定,分为①痊愈:评分减少75%以上。②显效:评分减少

50% ~ 74%, ③有效:评分减少 25% ~ 49%, ④无效:评分低于 25%^[4]。(3)对比两组的认知功能:参照简易智能状态量表(MMSE)进行评估,低于 24分提示存在认知功能障碍^[5]。(4)对比两组的行为能力,参照日常生活能力量表(ADL)进行评估,共 14项,每项均以 1~4分进行评分,共 14~56分,得分越高提示行为能力越差^[6]。

1.4 统计学处理 运用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行成组 t 检验,组内前后比较行配对 t 检验。计数资料以例数或率(%)表示,率的比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效对比 观察组总有效率(94.0%)高于对照组(80.0%), $P < 0.05$ 。见表 1。

表 1 两组的临床疗效对照表

组别	例数	痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效[例(%)]
对照组	50	11	18	11	10	40(80.0)
观察组	50	17	22	8	3	47(94.0)

注:两组总有效率比较 $\chi^2 = 4.332, P = 0.037$

2.2 各种评分比较 各评分数据及组间组内比较结果列于表 2,结合主要数据来看:(1)症状评分对比:对比两组治疗前的 BEHAVE-AD 评分, $P > 0.05$;治疗后观察组的 BEHAVE-AD 评分低于对照组, $P < 0.05$ 。(2)认知功能对比:对比两组治疗前的 MMSE 评分, $P > 0.05$;治疗后观察组的 MMSE 评分高于对照组, $P < 0.05$ 。(3)行为能力对比:对比两组治疗前的 ADL 评分, $P > 0.05$;治疗后观察组的 ADL 评分低于对照组, $P < 0.05$ 。

3 讨论

阿尔茨海默病起病缓慢,少数人会在精神受到刺激后或发生躯体疾病后症状逐渐显现出来,多发

于 75 岁以上的老年人,并且女性患者多于男性患者^[7]。当前,该病的发病机制尚无统一定论,但相关假说较多,常见如胆碱能神经元、自由基损伤、氧化不平衡、基因突变等,但是,该病为复杂性疾病,主要是由遗传因素和所处环境因素引起的,所以单一的假说不能完全解释阿尔茨海默病的发病机制^[8-9]。

阿尔茨海默病较难治愈,目前其治疗措施和治疗方案只是对症治疗,干扰病情的发展,缓解患者的痛苦,并不能从根本上完全治愈患者,因此要多层次、多角度的探究治疗阿尔茨海默病的有效措施,充分结合患者的症状表现及病情变化,以进一步提高治疗疗效^[10-11]。多奈哌齐是一种可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂,具有提升胆碱能神经功能的作用,对肽的处置、神经递质受体以及钙离子通路均可产生一定的影响,能提高中枢神经系统中乙酰胆碱的浓度,因而能显著改善患者的认知水平,且其达到最高血药浓度的时间较快,药效作用快,口服方便,患者用药依从性较高^[12-14]。相关文献报道指出,多奈哌齐能明显提高轻中度阿尔茨海默病患者的认知功能与生活质量,且安全性高^[15]。阿立哌唑片属于多巴胺系统稳定剂,可选择性刺激 5-羟色胺 1A 受体,也可阻滞 5-羟色胺 2A 受体,具有稳定多巴胺作用,可有效缓解患者的精神症状,并可改善其认知功能;阿立哌唑不会影响患者的正常运动功能,且可间接改善机体的糖脂代谢及体质指数^[16-17]。阿立哌唑联合多奈哌齐治疗,可进一步提高临床疗效,患者病情转归优于单一药物治疗。

药物无法改善阿尔茨海默病患者日益恶化的身体功能,部分药物还会引起体质量增加、锥体外路经综合征或是代谢异常等副作用^[18]。因此,除了药物治疗之外,阿尔茨海默病患者还需结合其他治疗措施^[19]。相关研究报道也指出,在对阿尔茨海默病患者进行药物治疗的过程中,结合语言、生活能力、记

表 2 两组的 BEHAVE-AD 评分对照表($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间	BEHAVE-AD 评分	MMSE 评分	ADL 评分
对照组	50	治疗前	13.7 ± 2.1	13.7 ± 3.2	42.4 ± 4.1
		治疗后	9.6 ± 1.7	17.6 ± 3.7	36.5 ± 3.9
配对 t 值, P 值			15.259, <0.001	7.071, <0.001	4.967, <0.001
观察组	50	治疗前	13.8 ± 2.0	13.5 ± 3.3	43.0 ± 4.2
		治疗后	7.8 ± 1.4	22.0 ± 3.4	33.2 ± 3.5
配对 t 值, P 值			21.213, <0.001	7.420, <0.001	15.064, <0.001
两组比较		治疗前	0.244, 0.808	0.308, 0.759	0.723, 0.471
(成组 t 值, P 值)		治疗后	5.779, <0.001	6.192, <0.001	4.453, <0.001

记忆力、智力、推理能力等功能训练,通过规范化的治疗,可进一步提高患者的认知与行为能力^[20]。

本研究对比分析了单纯多奈哌齐治疗与阿立哌唑联合多奈哌齐治疗对阿尔茨海默病疗效的影响,结果显示,治疗后观察组的 BEHAVE-AD 评分与 ADL 评分均低于对照组,且总有效率与 MMSE 评分均高于对照组,提示观察组患者的临床症状、治疗效果、认知功能及行为能力均优于对照组,说明阿立哌唑联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的效果优于单纯多奈哌齐治疗。

综上所述,阿立哌唑联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病疗效满意,可明显减轻患者的临床症状,提高其认知功能与行为能力。

参考文献

- [1] KUDOH C, ARITA R, HONDA M, et al. Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation [J]. *Psychogeriatrics*, 2016, 16(2): 85-92.
- [2] ZHENG F F, CHEN S H, WEN C Y, et al. Effects of donepezil combined with folic acid and vitamin B12 on serum levels of inflammatory factors, HCY, NSE and neurotransmitters in elderly patients with Alzheimer's disease complicated with hyperhomocysteinemia [J]. *J Hainan Med Univer*, 2017, 23(16): 285-286.
- [3] 欧阳基鹏, 刘晓加, 黎泳欣, 等. 不同剂量多奈哌齐联用奥氮平治疗阿尔茨海默病的认知与精神行为症状疗效对比 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(4): 44-47.
- [4] 杨青云. 神经生长因子联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效及对血清炎症因子水平的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(9): 8-10.
- [5] 张建强, 高红安, 宋程光, 等. 酒石酸卡巴拉汀联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病病人轻度认知功能障碍的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 10(3): 116-118.
- [6] 龙瑶, 肖林. 不同剂量多奈哌齐联用奥氮平在改善阿尔茨海默病病人的认知功能与精神症状的临床效果 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(12): 589-590.
- [7] PENG W, ZHOU J, XU M, et al. The effect of electroacupuncture combined with donepezil on cognitive function in Alzheimer's disease patients: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 301-303.
- [8] KIM J Y, HAN M R, KIM Y H, et al. Tip-loaded dissolving microneedles for transdermal delivery of donepezil hydrochloride for treatment of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 105: 148-155.
- [9] KUS K, RATAJCZAK P, CZAJA N, et al. Effect of combined administration of aripiprazole and fluoxetine on cognitive functions in female rats exposed to ethyl alcohol [J]. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 2017, 77(1): 86-88.
- [10] 王丹琼, 卜星彭, 王蕾, 等. 脑蛋白水解物注射液联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病的认知改善观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(21): 2554-2556.
- [11] 陈赞, 何志聪, 李战辉, 等. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的疗效、安全性及其对患者血清炎症因子的影响 [J]. *医学临床研究*, 2018, 35(1): 195-197.
- [12] 白银, 王淑贞, 郭洪志, 等. 盐酸多奈哌齐治疗轻、中度阿尔茨海默病患者临床疗效及血清炎症介质水平变化的动态观察 [J]. *中国老年学*, 2016, 36(8): 1871-1873.
- [13] KUCINSKI A, DE JONG I E, SARTER M. Reducing falls in Parkinson's disease: interactions between donepezil and the 5-HT₆ receptor antagonist idalopirdine on falls in a rat model of impaired cognitive control of complex movements [J]. *Eur J Neurosci*, 2016, 45(2): 217-231.
- [14] MA Y, JI J, LI G, et al. Effects of donepezil on cognitive functions and the expression level of β -amyloid in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1875-1878.
- [15] 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, 7(1): 42-45.
- [16] 付旭, 秦晓霞. 阿立哌唑联合奥氮平治疗老年阿尔茨海默病伴精神障碍的临床疗效及安全性评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(7): 609-611.
- [17] 马世发, 张雄, 郭秀华, 等. 利培酮与阿立哌唑对阿尔茨海默病伴精神障碍患者糖脂代谢的影响 [J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 31(6): 1021-1023.
- [18] WU M N, KAO Y H, CHOU P S, et al. Location of white matter changes and response to donepezil in patients with Alzheimer's disease: A retrospective and observational study [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 18(12): 265-267.
- [19] 汪周兵, 张长春, 张广华, 等. 多奈哌齐联合丙戊酸钠治疗阿尔茨海默病伴精神行为症状对照研究 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2016, 22(2): 295-297.
- [20] 李张燕, 陈婷, 余建英. 社交技能训练干预对精神分裂症患者精神症状和社会功能的影响 [J]. *海南医学*, 2016, 27(21): 3605-3607.