

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.06.012

不同剂量多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及血清 IGF-1 水平的影响*

宋宇¹, 方堃^{1△}, 杨文君², 周云竹¹

1. 四川省科学城医院, 四川绵阳 621000; 2. 四川省精神卫生中心, 四川绵阳 621000

摘要:目的 探讨不同剂量多奈哌齐对阿尔茨海默病(AD)患者认知功能与血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响。**方法** 选取四川省科学城医院 2016 年 9 月至 2017 年 8 月收治的 AD 患者 96 例为研究对象,按照随机数字表法分为低剂量组、中剂量组、高剂量组 3 组,每组 32 例。低剂量组每次口服 2.5 mg 多奈哌齐,中剂量组每次口服 5.0 mg 多奈哌齐,高剂量组每次口服 10.0 mg 多奈哌齐。比较 3 组患者治疗前,治疗后 3、6、9 个月的简易精神状态量表(MMSE 量表)、阿尔茨海默病评定量表认知分量表(ADAS-cog 量表)评分及血清 IGF-1 水平。**结果** 低剂量组治疗前与治疗后 3、6、9 个月的 MMSE 量表评分、ADAS-cog 量表评分、IGF-1 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。中剂量组与高剂量组治疗后 6、9 个月的 MMSE 量表评分、ADAS-cog 量表评分、IGF-1 水平与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且高剂量组治疗后 6、9 个月的 MMSE 量表评分、IGF-1 水平高于中剂量组、低剂量组,ADAS-cog 量表评分低于中剂量组、低剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 多奈哌齐可显著改善 AD 患者认知功能、提升日常生活能力和升高血清 IGF-1 水平,且存在剂量相关效应,高剂量多奈哌齐疗效更佳。

关键词:多奈哌齐; 阿尔茨海默病; 认知功能; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号:R745.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)06-0761-04

Effects of different doses of donepezil on cognitive function and serum IGF-1 level in patients with Alzheimer's disease*

SONG Yu¹, FANG Kun^{1△}, YANG Wenjun², ZHOU Yunzhu¹

1. Sichuan Provincial Science City Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China; 2. Sichuan Provincial Mental Health Center, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of different doses of donepezil on the cognitive function and serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** Ninety-six patients with AD admitted to Sichuan Provincial Science City Hospital from September 2016 to August 2017 were selected as the study subjects and divided into the low dose group, middle dose group and high dose group according to the random number table method, 32 cases in each group. The low dose group took oral 2.5 mg donepezil each time, the middle dose group took oral 5.0 mg donepezil each time and the high dose group received oral 10.0 mg donepezil each time. The Mini Mental State Scale (MMSE scale), the Alzheimer's disease Assessment Scale-cognitive Subscale scale (ADAS-cog scale) and serum IGF-1 level before treatment, in 3, 6, 9 months after treatment were compared among the three groups. **Results** The MMSE scale score, ADAS-cog scale score and IGF-1 level in the low dose group had no statistical differences between before treatment and in 3, 6, 9 months after treatment ($P>0.05$). The MMSE scale score, ADAS-cog scale score and IGF-1 level in the middle dose group and the high dose group had statistical differences between before treatment and in 6, 9 months after treatment ($P<0.05$), moreover the scores of MMSE scale and IGF-1 levels in 6, 9 months after treatment in the high dose group were higher than those in the middle dose group and the low dose group, the ADAS-cog scale score was lower than that in the middle dose group and the low dose group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Donepezil can significantly improve the cognitive function, increase the daily living ability and serum IGF-1 level in the patients with AD,

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会基金项目(16PJ402);西部精神医学协会公益基金项目(wcpafund2014-12)。

作者简介:宋宇,女,副主任医师,主要从事疾病预防与健康管理研究。△ 通信作者,E-mail:625256603@qq.com。

moreover the dose related effect exists, and the curative effect of high dose donepezil is better.

Key words: donepezil; Alzheimer's disease; cognitive function; insulin-like growth factor-1

阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的进展性神经变性疾病,主要临床表现为认知功能下降、生活能力下降、行为不便等^[1]。AD多发于70岁以上的老年群体,随着我国人口老龄化趋势加剧,其发病率呈现上升趋势^[2]。在AD的发生、发展过程中,认知功能下降通常表现为患者记忆功能减退,生活自理能力下降,最终给患者和家属的生活质量带来严重影响。因此,探讨如何减缓AD患者认知功能下降显得尤为重要。目前为止,AD的具体发病机制尚不十分明确,近年来较多研究显示血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在AD的发病过程中起到重要作用^[3]。另有相关研究表明,胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐在治疗AD的过程中临床疗效较佳^[4]。但关于确切剂量的多奈哌齐对AD患者认知功能与IGF-1水平的影响报道较少。因此,本文探讨了不同剂量多奈哌齐对AD患者认知功能及IGF-1水平的影响,旨在为临床治疗AD提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取四川省科学城医院2016年9月至2017年8月收治的AD患者96例为研究对象。纳入标准:(1)符合临床AD的诊断标准^[5];(2)缺血指数量表(HIS)评分不超过4分;(3)AD病理行为评分表(BEHAVE-AD)评分超过8分;(4)入院前未接受其他相关治疗且病历资料完整者;(5)脑部影像学证实脑部无局部病变者;(6)所有患者均能完成本次研究;(7)患者及其家属知情同意本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)因血管性疾病、帕金森病等各种原因导致的认知功能障碍者;(2)入院前服用过影响认知功能或IGF-1水平的药物者;(3)对本研究使用药物过敏者;(4)合并血液系统疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病及恶性肿瘤者。按照随机数字表法分为低剂量组、中剂量组、高剂量组3组,每组32例。低剂量组男20例,女12例;年龄61~87岁,平均(70.36±4.78)岁;病程8个月至10年,平均(4.36±1.78)年。中剂量组男18例,女14例;年龄62~87岁,平均(71.20±7.14)岁;病程10个月至9年,平均(5.16±2.54)年。高剂量组男21例,女11例;年龄63~85岁,平均(72.56±6.49)岁;病程9个月至11年,平均(4.36±1.57)年。3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。本研究经该院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 3组患者入院前行常规检查,如血

常规、尿常规、心电图、肝肾功能检查及甲状腺功能检查等。上述检查无明显异常后行以下治疗。(1)低剂量组给予低剂量(2.5毫克/次)的多奈哌齐[卫材(中国)药业有限公司,国药准字H20070181]进行治疗,1次/天,每晚睡前口服;(2)中剂量组给予中剂量(5.0毫克/次)的多奈哌齐进行治疗,1次/天,每晚睡前口服;(3)高剂量组给予初始剂量(5.0毫克/次)的多奈哌齐,1次/天,每晚睡前口服,连续治疗1个月后增加至10.0毫克/次。3组患者治疗周期均为9个月。

1.2.2 血清IGF-1水平检测 所有患者均于治疗前,治疗后3、6、9个月采集空腹静脉血5mL。静置5min后3500r/min离心8min,离心半径10cm,常规分离血清置于-70℃冰箱待测。应用免疫放射法测定血清IGF-1水平,试剂盒购自雅培有限公司,严格按照试剂盒说明书进行检测。IGF-1的正常范围:女性37~207ng/mL,男性42~250ng/mL。

1.3 观察指标 (1)比较3组患者治疗前,治疗后3、6、9个月的简易精神状态量表(MMSE量表)^[6]、阿尔茨海默病评定量表认知分量表(ADAS-cog量表)^[7]评分。其中MMSE量表包括5个测评项目,分别为定向力、记忆力、注意力、计算力和语言能力,总分30分,分数越低认知受损越严重;ADAS-cog量表包括12个项目,分别为词语回忆、命名、执行指令、定向力、意向性练习、结构性练习、词语辨认、口头表达、找词能力、语言表达、注意力、回忆测验指令,总分75分,分数越高认知受损越严重。(2)对比3组患者治疗前,治疗后3、6、9个月的IGF-1水平。(3)观察并对比3组患者治疗期间的不良反应发生情况,如失眠、呕吐、恶心、反胃等。

1.4 统计学处理 采用SPSS25.0软件进行统计处理和分析。IGF-1水平、各量表评分经正态性检验均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,组内不同观察时间点的比较采用重复测量方差分析;性别、不良反应发生情况等计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗前后MMSE量表评分比较 低剂量组治疗后3、6、9个月的MMSE量表评分较治疗前有所提高,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。中剂量组与高剂量组治疗后3、6、9个月的评分较治疗前有所提高,评分呈递增趋势,但治疗后3个月与治疗前的评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后

6、9 个月的评分与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。高剂量组治疗后 6、9 个月的评分高于中剂量组、低剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组患者治疗前后 ADAS-cog 量表评分比较
低剂量组治疗后 3、6、9 个月的 ADAS-cog 量表评分较治疗前下降, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。中剂量组与高剂量组治疗后 3、6、9 个月的评分较治疗前下降, 评分呈递减趋势, 其中治疗后 3 个月与治疗前评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 6、9 个月的评分与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。高剂量组治疗后 6、9 个月的评分低于中

剂量组、低剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组患者治疗前后 IGF-1 水平比较
低剂量组治疗前与治疗后 3、6、9 个月的 IGF-1 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。中剂量组与高剂量组治疗后 3、6、9 个月的 IGF-1 水平较治疗前上升, 呈递增趋势, 其中治疗后 3 个月与治疗前 IGF-1 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 6、9 个月与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。高剂量组治疗后 6、9 个月的 IGF-1 水平高于中剂量组、低剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组患者治疗前后 MMSE 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
低剂量组	32	14.43 ± 5.42	14.69 ± 4.38	15.02 ± 5.01	15.11 ± 4.35
中剂量组	32	15.29 ± 4.78	15.73 ± 6.23	18.41 ± 4.78*	21.24 ± 5.26*
高剂量组	32	14.92 ± 4.89	16.15 ± 7.34	20.37 ± 6.89*#△	23.37 ± 5.73*#△

注: 与同组治疗前相比, * $P < 0.05$; 与低剂量组相比, # $P < 0.05$; 与中剂量组相比, △ $P < 0.05$ 。

表 2 3 组患者治疗前后 ADAS-cog 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
低剂量组	32	45.28 ± 10.32	44.67 ± 9.13	44.18 ± 10.21	43.93 ± 11.26
中剂量组	32	45.78 ± 11.74	44.52 ± 10.32	41.08 ± 10.52*	38.13 ± 10.55*
高剂量组	32	46.37 ± 9.28	44.98 ± 10.37	36.22 ± 11.85*#△	35.06 ± 10.74*#△

注: 与同组治疗前相比, * $P < 0.05$; # 与低剂量组相比, # $P < 0.05$; 与中剂量组相比, △ $P < 0.05$ 。

表 3 3 组患者治疗前后 IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/L)

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
低剂量组	32	97.45 ± 10.58	98.22 ± 11.51	98.55 ± 6.11	99.12 ± 9.01
中剂量组	32	96.12 ± 7.12	98.18 ± 9.58	110.78 ± 12.12*	128.32 ± 10.18*
高剂量组	32	98.78 ± 8.28	101.18 ± 12.11	123.72 ± 13.23*#△	136.44 ± 11.15*#△

注: 与同组治疗前相比, * $P < 0.05$; # 与低剂量组相比, # $P < 0.05$; 与中剂量组相比, △ $P < 0.05$ 。

2.4 3 组患者治疗期间不良反应发生情况比较
低剂量组有 4 例患者出现不良反应, 其中 2 例为失眠, 2 例为恶心、反胃等症状; 中剂量组有 5 例患者出现不良反应, 其中 1 例为失眠, 3 例为呕吐, 1 例为恶心、反胃等症状; 高剂量组有 4 例患者出现不良反应, 其中 2 例为失眠, 2 例为呕吐。所有失眠患者均改为早上服药, 之后失眠症状消失; 所有出现消化道不适症状患者均继续服药且后续不适症状消失。3 组患者治疗期间不良反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.027$, $P = 0.962$)。

3 讨论

AD 是一种中枢神经系统退行性病变, 患者通常伴有认知功能障碍, 具有发病率高、致残率高的特点,

严重影响患者的健康及生活质量, 给患者家庭及社会带来巨大的经济负担^[8]。AD 的发病机制尚不十分明确, 临床上治疗 AD 的药物主要以阻止发病、延缓疾病进展、改善患者的认知功能及记忆力为目的, 但疗效一般, AD 已经成为困扰广大医学科研人员及临床医师的一大难题。多奈哌齐是第二代胆碱酯酶抑制剂, 具有可逆性、高选择性等优点, 目前被临床广泛使用。近年来较多研究结果显示, 多奈哌齐治疗 AD 患者的疗效确切^[9-10]。由于每项研究纳入病例数不一致, 且试验剂量也略有不同, 因此尚不能为多奈哌齐的确切剂量提供充足的证据。IGF-1 是一种广泛分布在中枢神经系统的神经营养因子, 在神经系统的增殖、分化及神经功能调控方面起重要作用。较多研究

表明,IGF-1 与 AD 关系密切,它通过影响大脑内 β -淀粉样蛋白毒性、减少神经元内蛋白质磷酸化等,从而在认知功能中发挥重要作用^[11-12]。

本研究结果表明,低剂量组治疗前与治疗 3、6、9 个月的 MMSE、ADAS-cog 量表评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),中剂量组与高剂量组治疗后 6、9 个月的 MMSE、ADAS-cog 量表评分与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且高剂量组治疗后 6、9 个月的 MMSE 量表评分高于中剂量组、低剂量组($P < 0.05$),ADAS-cog 量表评分低于中剂量组、低剂量组($P < 0.05$)。这提示多奈哌齐在改善患者认知功能,提高患者日常生活能力方面存在剂量效应:2.5 mg 剂量可在一定程度上改善上述量表评分,但治疗前后数据差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示认知功能障碍并未得到缓解;5.0 mg 剂量与 10.0 mg 剂量均可改善患者认知功能,且 10.0 mg 剂量改善认知功能的效果更为显著,这与任钦等^[13]研究结果一致。多奈哌齐改善认知功能的可能机制:AD 患者中枢胆碱能神经元的蛋白质变性,使神经元活性降低,而多奈哌齐作为胆碱酯酶抑制剂可以使胆碱酯酶活性受到抑制,使中枢胆碱能系统激活,从而改善患者认知功能,提高患者日常生活能力并改善患者生活质量^[14]。本研究结果还显示,中剂量组与高剂量组 IGF-1 水平在治疗后 6、9 个月与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且高剂量组治疗后 6、9 个月的 IGF-1 水平高于中剂量组、低剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这表明多奈哌齐治疗 AD 可显著提升血清 IGF-1 水平,且存在量效关系,高剂量的多奈哌齐效果更佳。IGF-1 及其受体在健康人大脑内广泛分布,在大脑皮层、下丘脑、海马及小脑皮层均有表达,而 AD 患者额叶皮质、海马和下丘脑部位的 IGF-1 及其受体表达减少,造成记忆功能障碍^[15]。多奈哌齐可能通过参与调控 IGF-1 信号转导通路上调 AD 患者血清 IGF-1 水平,这也可能是不同剂量的多奈哌齐调控效果不同的原因。治疗过程中 3 组不良反应发生率较低,且差异无统计学意义($P > 0.05$),表明不同剂量的多奈哌齐治疗 AD 患者的安全性高。

综上所述,多奈哌齐可显著改善 AD 患者认知功能,提升血清 IGF-1 水平,安全性佳。其中 10.0 mg 剂量较 5.0 mg 剂量治疗效果更高,临床应根据患者实际症状灵活给药、坚持治疗。

参考文献

[1] SCHNEIDER L S, MANGIALASCHE F, ANDREASEN N, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014[J]. J Intern Med, 2014, 275(3): 251-283.

- [2] 周超,滕昌军,武欣. 阿尔茨海默病高风险患者默认网络功能连接改变特征及与认知功能的关联[J]. 四川精神卫生, 2018, 31(5): 446-454.
- [3] JIANG G H, WANG C M, ZHANG J, et al. Mediation of insulin growth factor-1 in Alzheimer's disease and the mechanism of PRNP genetic expression and the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6): 2763-2766.
- [4] 雷莹. 盐酸美金刚联合多奈哌齐治疗阿兹海默病的疗效及安全性分析[J]. 医学临床研究, 2016, 33(8): 1632-1634.
- [5] 王洪涛,陈凡. 老年阿尔茨海默病并发吞咽障碍患者康复效果评价[J]. 中国康复, 2014, 29(3): 228.
- [6] 张一,姚秋近,陈超,等. 蒙特利尔认知评估量表对简易精神状态量表得分正常的颅脑创伤患者的认知功能评价[J]. 中华创伤杂志, 2015, 31(7): 604-607.
- [7] 翁映虹,黄坚红. 阿尔茨海默病评定量表认知部分中文版与日常生活能力量表评价血管性痴呆的信度与效度[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(7): 1751-1753.
- [8] BOGOLEPOVA A N, ZHURAVLEVA A N, MAKHNOVICH E V. Perspectives of the diagnosis of Alzheimer's disease using optic coherent tomography[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017, 117(9): 112-117.
- [9] 陈洪振. 银杏叶制剂联合盐酸多奈哌齐对老年轻度认知功能障碍的疗效[J]. 四川精神卫生, 2015, 28(4): 330-333.
- [10] UM Y H, KIM T W, JEONG J H, et al. Prediction of treatment response to donepezil using automated hippocampal subfields volumes segmentation in patients with mild alzheimer's disease[J]. Psychiatry Investig, 2017, 14(5): 698-702.
- [11] 廖联明,杨渐,俞昌喜,等. 胰岛素样生长因子-1 和阿尔茨海默病的关系研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2010, 31(2): 142-144.
- [12] HU X, YANG Y, GONG D. Circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein-3 level in Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2016, 37(10): 1671-1677.
- [13] 任钦,戎立辉,陶云海. 不同剂量多奈哌齐对 AD 患者认知功能的干预作用研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 36(1): 145-147.
- [14] CAVEDO E, GROTHE M J, COLLIOT O, et al. Reduced basal forebrain atrophy progression in a randomized Donepezil trial in prodromal Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11706.
- [15] 唐晓春,练学淦,姜晴晴,等. 急性脑梗死患者血清胰岛素生长因子-1 水平的改变及其临床意义[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(3): 176-178.