·临床研究·

阿尔茨海默病患者甲状腺功能及石杉碱甲联合美金刚疗效分析

高 畅,傅小玲,楚勤英,李建华,舒刚明*
(解放军总医院第一附属医院干部病房二科,北京 100048)

【摘 要】 **目的** 探讨阿尔茨海默病(AD)患者甲状腺激素水平变化及石杉碱甲联合美金刚的疗效。**方法** 入选2014年4月至2016年5月解放军总医院第一附属医院干部病房二科收治的86例AD患者作为AD组,男性48例,女性38例,年龄(69.9±8.6)岁;对照组为本院门诊体检中心的65例普通老年人,男性33例,女性32例,年龄(67.7±9.3)岁。AD组患者根据治疗方案随机分为石杉碱甲组(43例)和奥拉西坦组(43例),石杉碱甲组给予石杉碱甲联合美金刚治疗,奥拉西坦组给予奥拉西坦联合美金刚治疗,检测AD患者治疗前后血清甲状腺激素水平,并进行简明智力状态检查表(MMSE)和日常生活能力量表(ADL)评分。**结果** AD组患者治疗前的促甲状腺激素(TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离T3(FT3)水平均显著低于普通老年人群($P<0.05$)。相比治疗前,服药6个月时石杉碱甲组患者TSH、TT3、TT4、FT3水平明显升高,MMSE评分升高,ADL评分降低,奥拉西坦组患者TT4水平明显升高,MMSE评分升高,ADL评分降低,服用石杉碱甲患者的TSH、TT4以及MMSE和ADL评分改善效果明显高于服用奥拉西坦患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** AD患者的甲状腺激素水平明显降低,患甲状腺功能减低风险高,石杉碱甲联合美金刚疗效优并可提高甲状腺激素水平。

【关键词】 阿尔茨海默病;甲状腺激素;石杉碱甲;美金刚
【中图分类号】 R749.1,R749.6 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.063

Thyroid function in Alzheimer's disease patients and therapeutic efficacy of huperzine A combined with memantine

GAO Chang, FU Xiao-Ling, CHU Qin-Ying, LI Jian-Hua, SHU Gang-Ming*
(the Second Department of Cadre's Ward, the First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the changes of thyroid hormone levels in the patients with Alzheimer's disease (AD) and the clinical efficacy of huperzine A combined with memantine. **Methods** Eighty-six AD patients [48 males and 38 females, at an age of (69.9±8.6) years] admitted in our department from April 2014 to May 2016 were recruited in this study. Another 65 age-matched elders [33 males and 32 females, at an age of (67.7±9.3) years] who taking physical examination in our hospital during the same period served as controls. The AD patients were randomly divided into huperzine A group and oxiracetam group ($n=43$ for each group). Combination of memantine was given the patients of both groups. The serum levels of thyroid hormones were measured before and after the treatment. Mini-mental state examination (MMSE) and activities of daily living (ADL) scaling were used to evaluate their mental status and living abilities. **Results** Before the treatment, the AD patients had significantly lower serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), total triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4), and free T3 (FT3) than the normal elders ($P<0.05$). After 6 months' treatment, these levels were increased, the MMSE scores were elevated, and the scores of ADL were decreased in the huperzine A group. While except for the increment of TT4, other hormones had no obvious changes in the oxiracetam group, though the scores of MMSE were improved and the scores of ADL were decreased. Huperzine A treatment resulted in better outcomes in the serum levels of TSH and TT4 and scores of MMSE and TT4 when compared with oxiracetam treatment ($P<0.05$). **Conclusion** AD patients have significantly lower levels of thyroid hormones, and are at high risk for reduced thyroid function. Huperzine A combined with memantine shows good efficacy and improves thyroid hormone levels in the aged AD patients.

【**Key words**】 Alzheimer's disease; thyroid hormones; huperzine A; memantine.

Corresponding author: SHU Gang-Ming, E-mail: shugangming@126.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿、进行性发展的神经系统退行性疾病,临床以记忆障碍、认知功能障碍、人格和行为改变以及语言障碍等表现为特征,严重影响患者的日常生活和自理能力,为患者及家庭带来沉重的经济负担。AD病理改变主要为大脑皮质萎缩、神经原纤维化

收稿日期:2016-10-13;**修回日期**:2016-11-18
通信作者:舒刚明,E-mail:shugangming@126.com

和脑神经细胞变性，是老年期较常见疾病，但其发病机制目前尚不明确。Van Osch 等[1]对178例AD患者进行危险因素分析的结果表明促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）水平低下是AD的独立危险因素，可能在AD发病中起一定作用。张霞萍等[2]的研究表明胆碱酯酶抑制剂（cholinesterase inhibitor，ChEI）可提高乙酰胆碱和甲状腺激素水平，从而改善认知功能。石杉碱甲作为一种高效ChEI，不良反应小、价格低，是临床治疗AD的常用药物，本研究探讨了石杉碱甲联合美金刚的疗效及AD患者甲状腺功能的变化。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2014年4月至2016年5月解放军总医院第一附属医院干部病房二科收治了101例AD患者，排除15例甲状腺功能减低诊断明确患者，最后入选86例作为AD组，其中男性48例，女性38例，年龄（69.9±8.6）岁。入选标准：符合《中国痴呆诊疗指南》中关于AD的诊断标准[3]；就诊前1个月内未服用相关治疗药物。本院门诊体检中心的普通老年人65例作为对照组，其中男性33例，女性32例，年龄（67.7±9.3）岁，无脑卒中和痴呆家族史，无甲状腺疾病和服用相关药物史。AD组患者根据治疗方案随机又分成石杉碱甲（huperzine A）组和奥拉西坦（oxiracetam）组，每组43例。石杉碱甲组患者男性25例，女性18例，年龄（70.3±7.4）岁；奥拉西坦组患者男性23例，女性20例，年龄（69.5±9.1）岁。排除标准：脑卒中及严重脑血管疾病、甲状腺疾病、服用甲状腺疾病相关药物患者。本研究已通过医院伦理委员会批准，所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

石杉碱甲组患者口服石杉碱甲0.2 mg/次，2次/d；美金刚从5 mg/次开始，1次/d，逐渐加量至10 mg/次，2次/d。奥拉西坦组患者口服奥拉西坦800 mg/次，3次/d；美金刚从5 mg/次开始，1次/d，逐渐加量至10 mg/次，2次/d。连续服药6个月。

1.3 观察指标

留取患者5 ml血液，放免检测血清甲状腺激素水平，包括TSH、总三碘甲状腺原氨酸（total triiodothyronine，TT3）、总甲状腺（total thyroxine，TT4）、游离T3（free T3，FT3）、游离T4（free T4，FT4）（正常参考值：TSH：0.35 ~ 4.94 mIU/ml，TT3：0.58~1.59 ng/ml，TT4：4.87 ~ 11.72 ug/dl，FT3：1.71~3.71 pg/ml，FT4：0.70~1.48 ng/dl）。

对AD组患者进行简明智力状态检查表（mini-mental state examination，MMSE）和日常生活能力量表（activities of daily living，ADL）评分。MMSE通过患者定向能力、语言组织和记忆能力、结构模仿等项目评价患者的基本认知功能，满分30分。27~30分正常，21 ~ 26分轻度痴呆，10 ~ 20分中度痴呆，0~9分重度痴呆。ADL通过躯体生活自理能力和工具性日常生活能力共14项内容评估患者的日常生活能力，得分最低14分，最高64分，分值越高说明患者脑部功能受损越严重。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0统计软件对数据进行分析，计量资料中呈正态分布者用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组比较采用t检验。计数资料用百分率表示，组间比较用χ^2检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AD患者与普通老年人一般临床资料比较

AD组患者与普通老年人的年龄、性别、受教育年限、基础疾病等一般资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$；表1）。

2.2 AD患者与普通老年人甲状腺激素水平比较

AD组患者治疗前的TSH、TT3、TT4、FT3水平均明显低于普通老年人群（$P<0.05$），FT4水平差异无统计学意义（$P>0.05$；表2）。

2.3 石杉碱甲组和奥拉西坦组疗效分析

相比治疗前，服药3个月时石杉碱甲组患者

表1 AD患者与普通老年人一般临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between AD patients and the elderly

Item	AD group ($n=86$)	Control group ($n=65$)	t/χ^2	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	69.9±8.6	67.7±9.3	1.655	0.101
Gender(male/female)	48/38	33/32	0.379	0.538
Education(years, $\bar{x}\pm s$)	8.13±3.69	7.94±3.53	0.281	0.779
Diabetes mellitus[n(%)]	18(20.93)	12(18.46)	0.142	0.707
Hyperlipemia[n(%)]	19(22.09)	11(16.92)	0.622	0.430
Hypertension[n(%)]	29(33.72)	19(29.23)	0.344	0.557

AD：Alzheimer's disease

MMSE评分明显升高,ADL评分明显降低,奥拉西坦组患者ADL评分明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。服药6个月时石杉碱甲组患者TSH、TT3、TT4、FT3水平明显升高,MMSE评分明显升高,ADL评分明显降低,奥拉西坦组患者TT4水平明显升高,MMSE评分明显升高,ADL评分明显降低,服用石杉碱甲患者的TSH、TT4水平以及MMSE和ADL评分改善效果明显高于服用奥拉西坦患者,差异有统计学意义($P<0.05$;表3)。

3 讨 论

本研究结果表明,AD组患者治疗前的TSH、TT3、TT4、FT3水平均显著低于普通老年人群,提示患甲状腺功能减低风险高。越来越多的研究将甲状腺功能紊乱与AD发病风险联系起来,AD患者多伴有甲状腺激素水平异常[4]。Luo等[5]的研究表明AD患者甲状腺激素水平降低可能与神经系统退行性病变导致促甲状腺素释放激素分泌减少有关。林梅等[6]的研究表明,AD患者下丘脑-垂体-甲状腺轴的各激素水平都显著降低,提示下丘脑和垂体可能存在与海马相似的神经细胞退行性病变,甲状腺激素合成障碍进一步影响糖、核酸和蛋白质代谢,从而诱发脑退行性病变,导致AD患者病情加重。

AD是一种多因素引起的病变,发病机制复杂,包括β-淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)级联、Tau蛋白过度磷酸化、衰老与氧化应激、神经递质通道等学说[7],其中Aβ过度聚集和乙酰胆碱减少占主要地位。目前,ChEI和非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂是治疗AD应用最广泛的两类药物。尽管Aβ学说近30年来一直居主流地位,但Aβ抗体Ⅲ期临床试验的研究表明,针对单一靶点的治疗很难奏效,开发多靶点和鸡尾酒组方药物可能是未来AD药物治疗的一个研究方向[8],联合用药是多靶点治疗最简单也最易成功的方法。2015年3月,欧洲神经科学协会联盟(European Federation of Neurological Societies, EFNS)发布的关于同时应用ChEI和美金刚治疗中重度AD的指南中指出:对于中重度AD患者,采用ChEI联合美金刚治疗较ChEI单药治疗在改善患者行为、认知、日常生活能力及整体临床印象等方面均显著有效[9]。

石杉碱甲是中国学者从中草药千层塔中提取的一种ChEI,易于透过血脑屏障,进入大脑的颞叶、额叶、海马等部位,可选择性抑制脑内的胆碱酯酶,增强乙酰胆碱合成,作用时间长,稳定性好。同时,石杉碱甲还可对抗多种神经毒性物质,降低患者脑内Aβ水平[10],显著改善AD患者的记忆障碍、认知功能、行为异常、日常生活能力提高等[11]。美金刚是NMDA受体拮抗剂,通过非竞争性阻断NMDA受体,可降低谷氨酸引起的NMDA受体过度兴奋,抑

表2 AD患者与普通老年人甲状腺激素水平比较

Table 2 Comparison of thyroid hormones between AD patients and the controls ($\bar{x}\pm s$)

Item	AD group ($n=86$)	Control group ($n=65$)	t	P value
TSH(mIU/ml)	0.96±0.27	1.19±0.45	-6.583	0.000
TT3(ng/ml)	0.71±0.15	0.83±0.20	-3.394	0.001
TT4(ug/dl)	5.71±0.97	6.67±1.02	-4.990	0.000
FT3(pg/ml)	1.98±0.29	2.28±0.51	-6.169	0.000
FT4(ng/dl)	1.01±0.22	1.08±0.19	-1.843	0.058

AD: Alzheimer's disease; TSH: thyroid-stimulating hormone; TT3: total triiodothyronine; TT4: total thyroxine; FT3: free T3; FT4: free T4

表3 石杉碱甲组和奥拉西坦组疗效分析

Table 3 Analysis of curative effect between huperzine A group and oxiracetam group ($n=43, \bar{x}\pm s$)

Item	Huperzine A group			Oxiracetam group		
	Before treatment	After 3 months treatment	After 6 months treatment	Before treatment	After 3 months treatment	After 6months treatment
TSH(mIU/ml)	0.95±0.29	1.03±0.27	1.12±0.24*#	0.96±0.26	0.99±0.23	1.02±0.21
TT3(ng/ml)	0.72±0.14	0.75±0.13	0.79±0.12*	0.70±0.16	0.72±0.12	0.75±0.14
TT4(ug/dl)	5.68±0.93	5.99±0.76	6.46±0.72*#	5.74±1.00	5.91±0.62	6.09±0.66*
FT3(pg/ml)	1.97±0.31	2.05±0.31	2.10±0.29*	1.99±0.27	2.02±0.26	2.04±0.25
FT4(ng/dl)	1.01±0.25	1.02±0.20	1.05±0.17	1.02±0.20	1.03±0.18	1.04±0.19
MMSE score	17.31±4.12	19.25±4.59*	20.71±4.71*#	17.03±4.86	18.31±4.80	18.97±5.13*
ADL score	40.40±6.41	36.96±6.09*	34.02±5.71*#	41.04±7.25	38.41±6.45*	35.81±6.16*

TSH: thyroid-stimulating hormone; TT3: total triiodothyronine; TT4: total thyroxine; FT3: free T3; FT4: free T4; MMSE: mini-mental state examination; ADL: activities of daily living. Compared with before treatment, *$P<0.05$; compared with Oxiracetam group, #$P<0.05$

制 Aβ 生成及其毒性作用，从而保护神经细胞，改善 AD 患者的记忆能力，同时还可兴奋多巴胺受体，改善 AD 患者运动功能[12]。杜文津等[13]的研究表明美金刚治疗能使 AD 患者在认知功能、日常生活能力、精神行为、总体功能等方面得到改善，并且安全性好。美金刚和石杉碱甲的药物作用机制完全不同，联合用药能协同互补，在缓解神经递质改变的同时阻断突触外的 NMDA 受体，增强治疗效果。奥拉西坦属促智药，是一种 γ－氨基丁酸衍生物，具有乙酰胆碱激动作用，可促进磷酰胆碱和磷酰乙醇胺合成，对受损脑神经细胞有保护、修复和激活作用，可改善记忆和学习能力，促进认知功能恢复，奥拉西坦和美金刚联合用药效果优于美金刚单独使用[14]。

本研究表明，服药 6 个月时石杉碱甲组和奥拉西坦组患者 MMSE 和 ADL 评分均明显好转，但石杉碱甲组患者 TSH、TT3、TT4 及 FT3 水平均明显上升，奥拉西坦组患者仅 TT4 水平明显上升，并且石杉碱甲组患者的 TSH、TT4 水平以及 MMSE 和 ADL 评分明显优于奥拉西坦组患者，提示石杉碱甲联合美金刚可明显改善 AD 患者的甲状腺激素水平，降低甲状腺激素水平低下导致的 AD 发展风险，同时还能改善认知功能和日常生活能力，疗效优于奥拉西坦联合美金刚。而且石杉碱甲价格低廉，可以减轻 AD 患者长期服药带来的经济负担，值得临床推广应用。但是，本研究数据偏少，后续将开展更大规模、更长治疗周期且在合理范围内调整给药剂量的研究，以便获得更为可靠的结论，进一步指导石杉碱甲联合美金刚在 AD 治疗中的临床应用。

【参考文献】

[1] Van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, *et al*. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease[J]. Neurology, 2004, 62(11): 1967－1971. DOI: 10.1212/01.wnl.0000128134.84230.9f.

[2] 张霞萍，俞海泓，包信一，等. 阿尔茨海默病患者甲状腺激素变化与胆碱酯酶抑制剂的干预作用：开放分组，半年随访，盲法评估[J]. 中国临床康复，2005，9(17)：63－65. DOI：10.3321/j.issn:1673-8225.2005.17.035.
Zhang XP, Yu HH, Bao XY, *et al*. Cholinesterase inhibitors for the changes of thyroid hormone levels in patients with Alzheimer's disease: open grouping, half-year follow-up, blind evalution[J]. Chin J Clin Rehabil, 2005, 9(17): 63－65. DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2005.17.035.

[3] 中国痴呆临床实践指南工作组. 中国痴呆诊疗指南[M]. 北京：人民卫生出版社，2012：17－21.
Chinese Working Group on Dementia Clinical Practice Guidelines. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and other dementias[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 17－21.

[4] 张亚峰，孙桂香，王炳花. 中国阿尔茨海默病患者血清促甲状腺激素水平的 meta 分析[J]. 郑州大学学报(医学版)，2015，50(6)：838－842. DOI：10.13705/j.issn.1671-6825.2015.06.027.
Zhang YF, Sun GX, Wang BH. Meta analysis on the level of serum thyroid stimulating hormone in Chinese people with Alzheimer's disease[J]. J Zhengzhou Univ Med Sci, 2015, 50(6): 838－842. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2015.06.027.

[5] Luo L, Yano N, Mao Q, *et al*. Thyrotropin releasing hormone (TRH) in the hippocampus of Alzheimer patients[J]. J Alzheimers Dis, 2002, 4(2): 97－103.

[6] 林 梅，黄昶荃，刘清秀，等. 阿尔茨海默病患者下丘脑－垂体－甲状腺轴激素水平的变化[J]. 中国老年学杂志，2012，32(16)：3378－3379. DOI：10.3969/j.Issn.1005-9202.2012.16.004.
Lin M, Huang CQ, Liu QX, *et al*. Changes of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in Alzheimer's disease patients[J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(16): 3378－3379. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2012.16.004.

[7] 赵 鹏，孙亚平，陈 红. 阿尔茨海默病发病机制探究[J]. 中风与神经疾病杂志，2016，33(1)：86－89.
Zhao P, Sun YP, Chen H. Research on the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2016, 33(1): 86－89.

[8] 彭 英，李萍萍，李 琳，等. 抗阿尔茨海默病药物临床研究进展[J]. 药学学报，2016，51(8)：1185－1195.
Peng Y, Li PP, Li L, *et al*. Progress of clinical drugs trials for Alzheimer's disease[J]. Acta Pharm Sin, 2016, 51(8): 1185－1195.

[9] Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, *et al*. EFNS-ENS/EAN guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(6): 889－898. DOI:10.1111/ene.12707.

[10] 张旭君. 石杉碱甲与尼莫地平治疗轻中度血管性痴呆的疗效及安全性评价[J]. 中国实用神经疾病杂志，2012，15(21)：76－78. DOI：10.3969/j.issn.1673-5110.2012.21.046.
Zhang XJ. Efficacy and safety evaluation of huperzine A combined with nimodipine for the treatment of mild and moderate vascular dementia[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2012, 15(21): 76－78. DOI:10.3969/j.issn.1673-5110.2012.21.046.

[11] 程永杰，李红杰，孙肖爽，等. 石杉碱甲对阿尔茨海默病细胞模型的防护作用[J]. 中国老年学杂志，2010，30(17)：2489－2490. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2010.17.039.
Cheng YJ, Li HJ, Sun XS, *et al*. Protective effect of huperzine A on the cell model of Alzheimer's disease[J]. Chin J Gerontol, 2010, 30(17): 2489－2490. DOI: 10.3969/ j.issn.1005-9202.2010.17.039.

[12] Shiryaev OY, Shapovalov DL, Polozova TM, *et al*. A comparison of the efficacy and safety of memantal and original memantine in the treatment of mild and moderate dementia in Alzheimer's disease[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2015, 115(10): 56－61. DOI: 10.17116/jnevro201511510156-61.

[13] 杜文津，陈晋文，徐 巍. 美金刚治疗阿尔茨海默病随机对照试验的系统评价[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2011，10(4)：321－325. DOI：10.3724/SP.J.1264.2011.00009.
Du WJ, Chen JW, Xu W. Memantine for Alzheimer's Disease: a systematic review of randomized controlled trials in China[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2011, 10(4): 321－325. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2011.00009.

[14] 王梅珍，梁一江，罗秋梅，等. 奥拉西坦联合美金刚治疗老年性痴呆的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报，2013，34(6)：848－849. DOI：10.3969/j.issn.1002-1256.2013.06.049.
Wang MZ, Liang YJ, Luo QM, *et al*. The curative effect of oxiracetam combined with memantine in the treatment of senile dementia[J]. J Qiqihaer Med Coll, 2013, 34(6): 848－849. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2013.06.049.

（编辑：王彩霞）