

督脉敷贴利斯的明透皮贴剂治疗轻中度阿尔茨海默病临床研究

周时更¹, 倪秀渊¹, 汪聪玲¹, 蔡盛盛¹, 潘东波², 张胜靖²

1. 温州老年病医院, 浙江 温州 325099; 2. 温州市中医院, 浙江 温州 325029

[摘要] 目的: 观察督脉敷贴利斯的明透皮贴剂治疗轻中度阿尔茨海默病(AD)的临床疗效。方法: 采用随机数字表法将90例轻中度AD患者分为督脉敷贴组、常规敷贴组、多奈哌齐组各30例。多奈哌齐组给予多奈哌齐片治疗, 常规敷贴组给予常规敷贴利斯的明透皮贴剂治疗, 督脉敷贴组给予督脉敷贴利斯的明透皮贴剂治疗。比较3组治疗前后老年性痴呆认知评定量表(ADAS-Cog)、简易智力状态检查量表(MMSE)、老年性痴呆临床总体印象量表(ADAS-CGIC)、老年性痴呆日常生活活动量表(ADAS-ADL)评分, 并记录3组不良反应发生情况。结果: 治疗12周、24周后, 3组ADAS-CGIC、ADAS-Cog评分均较治疗前降低($P<0.05$), MMSE、ADAS-ADL评分升高($P<0.05$), 且督脉敷贴组治疗12周、24周后ADAS-CGIC、ADAS-Cog评分低于常规敷贴组、多奈哌齐组($P<0.05$), MMSE、ADAS-ADL评分高于低于常规敷贴组、多奈哌齐组($P<0.05$)。常规敷贴组治疗24周后ADAS-CGIC、ADAS-Cog评分低于多奈哌齐组($P<0.05$), MMSE、ADAS-ADL评分高于多奈哌齐组($P<0.05$)。督脉敷贴组及常规敷贴组不良反应发生率低于多奈哌齐组($P<0.05$)。结论: 督脉敷贴利斯的明透皮贴剂治疗轻中度AD, 能够有效改善患者认知功能、生活自理能力以及临床症状, 且安全性较高。

[关键词] 阿尔茨海默病; 利斯的明透皮贴剂; 督脉敷贴; 认知功能; 生活自理能力

[中图分类号] R741 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 09-0072-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.09.013

Clinical Study on Governor Vessel Application with Rivastigmine Transdermal Patch for Mild-to-Moderate Alzheimers Disease

ZHOU Shigeng, NI Xiuyuan, WANG Congling, CAI Shengsheng, PAN Dongbo, ZHANG Shengjing

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of governor vessel application with Rivastigmine Transdermal Patch on mild-to-moderate Alzheimers disease (AD). **Methods:** A total of 90 patients with mild-to-moderate AD were divided into the governor vessel application group, the routine application group and the Donepezil Hydrochloride group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The Donepezil Hydrochloride group was given Donepezil Hydrochloride Tablets, the routine application group was given routine application with Rivastigmine Transdermal Patch, and the governor vessel application group was given governor vessel application with Rivastigmine Transdermal Patch. Before and after treatment, the scores of Alzheimers Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog), Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimers Disease Assessment Scale-Clinical Global Impression of Change (ADAS-CGIC) and Alzheimers Disease Assessment Scale-Activities of Daily Living (ADAS-ADL) were compared among the three groups, and the incidence of adverse reactions in the three groups was recorded. **Results:** After 12 and 24 weeks of treatment, the scores of ADAS-CGIC and

[收稿日期] 2022-02-17

[修回日期] 2023-02-26

[基金项目] 温州市科技局项目(Y20180835, Y20190363)

[作者简介] 周时更(1991-), 男, 硕士, 主治医师, E-mail: 408117252@qq.com。

[通信作者] 张胜靖(1978-), 男, 副主任医师, E-mail: wzzsg@outlook.com。

ADAS-Cog in the three groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), the scores of MMSE and ADAS-ADL were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of ADAS-CGIC and ADAS-Cog in the governor vessel application group were lower than those in the routine application group and the Donepezil Hydrochloride group, respectively ($P < 0.05$), the scores of MMSE and ADAS-ADL were higher than those in the routine application group and the Donepezil Hydrochloride group, respectively ($P < 0.05$). After 24 weeks of treatment, the scores of ADAS-CGIC and ADAS-Cog in the routine application group were lower than those in the Donepezil Hydrochloride group ($P < 0.05$), the scores of MMSE and ADAS-ADL were higher than those in the Donepezil Hydrochloride group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the governor vessel application group and the routine application group was lower than that in the Donepezil Hydrochloride group, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of governor vessel application with Rivastigmine Transdermal Patch for mild-to-moderate AD can effectively improve the cognitive function, self-care ability and clinical symptoms of patients with good safety.

Keywords: Alzheimers disease; Rivastigmine Transdermal Patch; Governor vessel application; Cognitive function; Self-care ability

阿尔茨海默病(AD)是以认知功能减退、精神行为异常及生活自理能力受限为临床表现的进行性神经退行性疾病,严重影响患者健康及日常生活^[1]。AD发病机制复杂,临床治疗AD常采用胆碱酯酶抑制剂及兴奋性氨基酸受体拮抗剂来改善患者症状,但疗效有限,不能有效逆转病程^[2]。利斯的明透皮贴剂是第二代可逆性胆碱酯酶抑制剂,是世界首个以经皮给药方式来治疗AD的药物^[3]。中医学认为AD的发病部位在脑,且与肾、髓关系密切,而督脉为联络肾、髓、脑的重要通路。本研究采用督脉敷贴利斯的明透皮贴剂治疗轻中度AD,观察其临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》^[4]中AD的相关诊断标准。有明显精神症状和认知功能衰退、行为障碍、日常生活能力受限的症状。

1.2 纳入标准 符合上述诊断标准,且简易智力状态检查量表(MMSE)评分10~20分的轻中度AD患者;未进行过胆碱酯酶抑制剂治疗;年龄>50岁;患者及家属知晓研究内容,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 血管性痴呆等其他原因导致的痴

呆;治疗过程中不能耐受药物;因其他因素死亡的患者。

1.4 一般资料 选取2018年1月—2021年12月温州老年病医院收治的90例轻中度AD患者作为试验对象,采用随机数字表法将患者分为督脉敷贴组、常规敷贴组、多奈哌齐组各30例。督脉敷贴组男14例,女16例;年龄66~91岁,平均 (79.17 ± 5.02) 岁;病程2~4年,平均 (2.81 ± 0.82) 年。常规敷贴组男15例,女15例;年龄69~95岁,平均 (82.43 ± 5.56) 岁;病程2~6年,平均 (3.12 ± 0.42) 年。多奈哌齐组男14例,女16例;年龄68~93岁,平均 (81.83 ± 5.94) 岁,病程2~5年,平均 (3.04 ± 0.62) 年。3组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 多奈哌齐组 口服盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司,国药准字H20050978]治疗,起始剂量为每次5mg,每天1次。治疗4周后,若医生认为耐受性良好(无明显腹泻、呕吐、头痛等症状),则剂量增加至每次10mg,每天1次。

2.2 常规敷贴组 给予常规敷贴利斯的明透皮贴剂(瑞士诺华制药公司,国药准字HJ20170379)治

疗,起始剂量每次 4.6 mg,每天 1 次。操作如下:选取除脊柱中线两侧 3 cm 外的 14 处患者不易碰触皮肤,标注位置与开始使用时间,依次更换位置,14 d 后重新在第一位置开始依次贴敷,若 4 周后若未出现明显不良反应后,剂量改为每次 9.5 mg,每天 1 次,重复上述使用过程,如果观察到消化道不良反应或存在锥体外系症状加剧(如震颤),则应暂时中断治疗,直至不良反应好转。如果治疗中断不超过 3 d,则透皮贴剂可恢复至相同的剂量。否则,应每次 4.6 mg,每天 1 次剂量重新开始治疗。如果不良反应再次出现或出现重要脏器损害者应停止使用,退出治疗。

2.3 督脉敷贴组 给予督脉敷贴利斯的明透皮贴剂,起始剂量每次 4.6 mg,每天 1 次。具体方法如下:选取从大椎穴(第七颈椎处)为第一位置,从此向下选取 14 处皮肤,标注位置与开始使用时间,依次更换位置,14 d 后重新在第一位置开始依次贴敷,若 4 周后若未出现明显不良反应后,改为每次 9.5 mg,每天 1 次剂量治疗,不良反应处理同常规敷贴组。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①认知功能。采用老年性痴呆认知评定量表(ADAS-Cog)和 MMSE 联合评估 3 组治疗前及治疗 12 周、24 周后的认知能力,其中 ADAS-Cog 包含记忆力、语言能力、操作能力、注意力 4 个方面,总分 0~75 分,分数越低认知功能越好^[5];MMSE 总分 0~30 分,得分 27~30 分视为正常,得分 <27 分视为有认知障碍,数值越小表示认知功能越差^[6]。②临床症状。采用老年性痴呆临床总体印象量表(ADAS-CGIC),医生根据患者的临床症状与基线状态进行比较后评分,分值为 0~7 分,基线赋分为 4 分,分值变小为改善,变大为恶化^[7]。③生活自理能力。采用老年性痴呆日常生活活动量表(ADAS-ADL)评估 3 组治疗前后日常生活能力,总分 0~54 分,评分越高自理能力越强^[8]。④不良反应。

3.2 统计学方法 数据用 SPSS21.0 统计学软件分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,事后两两比较采用 LSD-*t* 检验,重复测量资料采用重复测量方差分析;计数资料以百分比(%)表示,使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 3 组治疗前后 ADAS-Cog 评分比较 见表 1。治疗前,3 组 ADAS-Cog 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周、24 周后,3 组 ADAS-Cog 评分均较治疗前降低($P < 0.05$);督脉敷贴组治疗 12 周、24 周后 ADAS-Cog 评分低于多奈哌齐组与常规敷贴组($P < 0.05$),常规敷贴组治疗 24 周后 ADAS-Cog 评分低于多奈哌齐组($P < 0.05$)。

表 1 3 组治疗前后 ADAS-Cog 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后
督脉敷贴组	30	56.70±8.41	46.20±7.34 ^{①②③}	41.37±7.09 ^{①②③}
常规敷贴组	30	56.47±11.40	51.93±10.75 ^{①②}	47.23±10.09 ^{①②}
多奈哌齐组	30	56.93±8.15	55.00±8.40 ^①	52.83±8.55 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与同期多奈哌齐组比较, $P < 0.05$;③与同期常规敷贴组比较, $P < 0.05$

4.2 3 组治疗前后 MMSE 评分比较 见表 2。治疗前,3 组 MMSE 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周、24 周后,3 组 MMSE 评分均较治疗前升高($P < 0.05$);督脉敷贴组治疗 12 周、24 周后 MMSE 评分高于多奈哌齐组与常规敷贴组($P < 0.05$),常规敷贴组治疗 24 周后 MMSE 评分高于多奈哌齐组($P < 0.05$)。

表 2 3 组治疗前后 MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后
督脉敷贴组	30	15.70±2.92	18.63±2.61 ^{①②③}	20.00±2.63 ^{①②③}
常规敷贴组	30	14.63±2.88	16.57±2.19 ^①	17.50±2.68 ^{①②}
多奈哌齐组	30	14.40±2.54	15.50±1.68 ^①	16.67±1.60 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与同期多奈哌齐组比较, $P < 0.05$;③与同期常规敷贴组比较, $P < 0.05$

4.3 3 组治疗前后 ADAS-CGIC 评分比较 见表 3。治疗前,3 组 ADAS-CGIC 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周、24 周后,3 组 ADAS-CGIC 评分均较治疗前降低($P < 0.05$);督脉敷贴组治疗 12 周、24 周后 ADAS-CGIC 评分低于多奈哌齐组与常规敷贴组($P < 0.05$),常规敷贴组治疗 24 周后 ADAS-CGIC 评分低于多奈哌齐组($P < 0.05$)。

4.4 3 组治疗前后 ADAS-ADL 评分比较 见表 4。治疗前,3 组 ADAS-ADL 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周、24 周后,3 组 ADAS-

ADL 评分均较治疗前升高($P<0.05$);督脉敷贴组治疗 12 周、24 周后 ADAS-ADL 评分高于多奈哌齐组与常规敷贴组($P<0.05$),常规敷贴组治疗 24 周后 ADAS-ADL 评分高于多奈哌齐组($P<0.05$)。

表 3 3 组治疗前后 ADAS-CGIC 评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后
督脉敷贴组	30	4.00	3.33±0.61 ^{①②③}	2.40±0.62 ^{①②③}
常规敷贴组	30	4.00	3.70±0.47 ^①	3.13±0.63 ^{①②}
多奈哌齐组	30	4.00	3.86±0.35 ^①	3.67±0.55 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与同期多奈哌齐组比较, $P<0.05$;③与同期常规敷贴组比较, $P<0.05$

表 4 3 组治疗前后 ADAS-ADL 评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗 12 周后	治疗 24 周后
督脉敷贴组	30	29.00±4.57	37.87±4.63 ^{①②③}	40.77±4.57 ^{①②③}
常规敷贴组	30	28.23±5.70	33.87±5.63 ^①	37.27±5.87 ^{①②}
多奈哌齐组	30	28.47±4.07	31.97±4.20 ^①	33.77±4.12 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与同期多奈哌齐组比较, $P<0.05$;③与同期常规敷贴组比较, $P<0.05$

4.5 3 组不良反应发生率比较 见表 5。督脉敷贴组及常规敷贴组不良反应发生率低于多奈哌齐组($P<0.05$)

表 5 3 组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	红斑	易激惹与攻击行为	厌食	恶心呕吐	胃肠功能紊乱	总发生
督脉敷贴组	30	4(13.33)	1(3.33)	2(6.67)	3(10.00)	1(3.33)	11(36.67) ^①
常规敷贴组	30	5(16.67)	1(3.33)	3(10.00)	3(10.00)	2(6.67)	14(46.67) ^①
多奈哌齐组	30	0	6(20.00)	5(16.67)	8(26.67)	4(13.33)	23(76.67)

注:①与多奈哌齐组比较, $P<0.05$

5 讨论

研究认为 AD 的致病机制与 A β 淀粉样蛋白沉积、胆碱能损伤、血管病变等有关^[2]。临床上主要采用乙酰胆碱酯酶抑制剂,N-甲基 D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂、抗氧化剂等治疗,但效果不佳,仅能起到延缓疾病进展的作用。中医认为 AD 的发病部位在脑,病机为肾精亏虚,脑髓消减,神机失用。督脉为联络肾、髓、脑的重要通路,其具有统领周身之阳气,对精神活动具有重要的调节作用,临床常采用通调督脉、补肾温脑法治疗 AD。

本研究采用的 ADAS-Cog、MMSE 为临床评估 AD 患者认知功能的主要指标,其中 MMSE 主要用于快速筛选患者和临床疗效评估,ADAS-Cog 主要用于

认知损害纵向观察和药物疗效评估^[9]。研究结果显示,治疗 24 周后,3 组 ADAS-Cog 评分均低于治疗前,MMSE 评分高于治疗前,且督脉敷贴组 ADAS-Cog 评分低于多奈哌齐组与常规敷贴组,MMSE 评分高于多奈哌齐组与常规敷贴组,提示 3 种疗法均能改善患者的认知功能,且督脉敷贴利斯的明透皮贴剂治疗效果优于常规敷贴利斯的明透皮贴剂及多奈哌齐片治疗。ADAS-CGIC 主要通过观察具体患者的病情与同一研究的其他同类患者比较,以评估该患者的临床症状改善情况。本研究结果显示,经过 24 周的治疗,3 种疗法对于患者临床症状均有改善作用,以督脉敷贴组改善效果最突出,其次为常规敷贴组。此外,老年 AD 患者多存在生活不能自理的问题。ADAS-ADL 是通过观察患者生活事件的完成度以评估患者自理能力的一种量表,是临床 AD 患者生活自理能力的主要观察指标。本研究结果显示,治疗 24 周后,3 组 ADAS-ADL 评分均较治疗前升高,且督脉敷贴组治疗 24 周后 ADAS-ADL 评分高于多奈哌齐组与常规敷贴组,提示督脉敷贴利斯的明透皮贴剂、常规敷贴利斯的明透皮贴剂及多奈哌齐片治疗均能够改善患者的生活自理能力,其中督脉敷贴利斯的明透皮贴剂的改善效果最明显。

本研究结果发现 3 种疗法在改善 AD 患者认知功能、临床症状以及自理能力均有明显疗效,其中督脉敷贴利斯的明透皮贴剂疗效最佳且见效最快,常规贴敷利斯的明透皮贴剂亦优于多奈哌齐组。分析差异结果,认为有以下几个原因,首先是利斯的明与多奈哌齐均属于胆碱酯酶抑制剂,而利斯的明可作用于乙酰胆碱酯酶与丁酰胆碱酯酶,而多奈哌齐仅作用于乙酰胆碱酯酶,更多的受体使得利斯的明透皮贴剂对减少胆碱的分解有着更强的药效,从而能够达到有效缓解 AD 患者临床症状的作用^[10];其次,研究发现通过皮肤给药方式药物吸收平缓,血药浓度稳定,且较传统的口服方式患者治疗更加舒适,且便于照料者监督,可避免漏服药物而影响疗效^[11-12];最后,中医认为督脉作为阳脉之海,诸阳皆汇于头面,而大脑作为髓海,正位于头颅之中,药物作用于督脉能直达大脑^[13],如前人通过动物实验证实督脉贴敷给药对于改善小鼠记忆功能疗效明显高于非督脉贴敷^[14];有学者提出“督脉入脑途径”假说,认为督脉通过鼻窍经嗅黏膜-嗅球-室周带途

径直达于脑,以及督脉可以通过无屏障脑区直接与脑取得联系^[15]。此外,本研究发现,使用利斯的明透皮贴剂的督脉敷贴组和常规敷贴组的不良反应发生次数明显少于多奈哌齐组,其不良反应主要集中在皮肤红斑上,多奈哌齐组的不良反应主要集中在消化系统症状和激越行为上。推测造成以上结果的原因有两点,一方面是给药途径不同,督脉贴敷组跟常规敷贴组主要通过皮肤给药,故以皮肤反应多见,而多奈哌齐组通过口服给药,故消化系统反应多见;另外一方面血药浓度不同,督脉贴敷组跟常规敷贴组主要通过皮肤缓慢吸收,且由照料者贴敷、更换,可以避免断药情况,血药峰谷浓度波动较口服多奈哌齐片更小^[16]。

综上所述,督脉贴敷利斯的明透皮贴剂治疗轻中度AD,能缓解患者临床症状,改善认知功能及生活自理能力,安全性较好。

[参考文献]

- [1] 中国痴呆与认知障碍指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 965-970.
- [2] 李婉琳,宋勋,叶亮,等. 阿尔茨海默病发病机制及药物治疗方法研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(5): 581-589, 596.
- [3] WINBLAD B, MACHADO J C. Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2008, 5(12): 1377-1386.
- [4] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [5] 李霞,肖泽萍,肖世富,等. ADAS-Cog中文版信效度分析[J]. 中国临床心理学杂志, 2009, 17(5): 538-540.
- [6] 蔡国钧,张明园,张少平,等. MMSE和BDRS的应用效度[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1988, 14(5): 298-299.
- [7] SCHNEIDER L S, CLARK C M, DOODY R, et al. ADCS Prevention Instrument Project: ADCS- clinicians' global impression of change scales(ADCS-CGIC), self-rated and study partner-rated versions[J]. Alzheimer Dis Disord, 2006, 20(4 Suppl 3): S124-S138.
- [8] 郑彩娥,潘克勤,丁燕萍,等. 康复护理ADL评定量表的信度和效度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26(3): 330-333.
- [9] 曹瑾,李昱颀,李家琦,等. 督脉论治阿尔茨海默病及其机理研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(8): 1322-1326.
- [10] 贾建平,陈生弟,郭起浩,等. 利斯的明透皮贴剂治疗阿尔茨海默病若干问题解析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(1): 9-14.
- [11] PAI M C, HANY M, BASSIL N, et al. Real-world evaluation of compliance and preference in Alzheimer's disease treatment[J]. Clin Interv in Aging, 2015, 10: 1779-1787.
- [12] GAUTHIER S, ROBILLARD A, COHEN S, et al. Real-life effectiveness and tolerability of the rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: the EMBRACE study[J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(8): 989-1000.
- [13] 邓元江,梁伟雄. 针灸治疗阿尔茨海默病的机理研究进展[J]. 新中医, 2006, 38(1): 25-27.
- [14] 史红,叶金翠,张望刚,等. 石杉碱甲透皮控释贴片对小鼠学习记忆的改善作用[J]. 中国现代应用药学, 2002, 19(4): 276-277.
- [15] 沈彦喜,范刚启. 论“督脉入脑”之途径 [J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(5): 24-28.
- [16] ZHANG Z, HONG Z, WANG Y, et al. Rivastigmine Patch in Chinese Patients with Probable Alzheimer's disease: A 24-week, Randomized, Double-Blind Parallel-Group Study Comparing Rivastigmine Patch (9.5 mg/24 h) with Capsule (6 mg Twice Daily)[J]. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2016, 22(6): 488-496.

(责任编辑:冯天保,沈崇坤)