

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.016

基于神经递质和肠道菌群探讨甘露特钠胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗轻中度阿尔茨海默病的疗效*

张颖 于小琪 卢福昌 王敏健 王双艳

(广州市第一人民医院(华南理工大学附属第二医院)老年医学神经内科 广东 广州 510180)

摘要 目的:探讨轻中度阿尔茨海默病(AD)患者采用盐酸多奈哌齐片、甘露特钠胶囊联合治疗后,患者神经递质、认知功能和肠道菌群的变化情况。**方法:**采用随机数字表法将我院2020年3月~2023年3月期间收治的102例AD患者分为对照组(n=51,盐酸多奈哌齐片治疗)和研究组(n=51,甘露特钠胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗)。对比两组患者相关量表评分、神经递质和肠道菌群的变化。**结果:**研究组治疗6个月后简易智能精神量表评分(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、血清乙酰胆碱(Ach)、5-羟色胺(5-HT)、谷氨酸(Glu)、粪便双歧杆菌、乳酸杆菌数量高于对照组,痴呆病理行为评定表(BEHAVE-AD)、粪便梭状芽胞杆菌、葡萄球菌、假单胞菌、变形杆菌数量低于对照组($P<0.05$)。**结论:**轻中度AD患者采用盐酸多奈哌齐片、甘露特钠胶囊联合治疗,可改善认知功能,调节神经递质和肠道菌群。

关键词:甘露特钠胶囊;轻中度;阿尔茨海默病;盐酸多奈哌齐片;认知功能;肠道菌群;神经递质

中图分类号:R749.16 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3870-03

Exploring the Therapeutic Effect of Lumannate Sodium Capsules Combined with Donepezil Hydrochloride Tablets in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease Based on Neurotransmitters and Gut Microbiota*

ZHANG Ying, YU Xiao-qi, LU Fu-chang, WANG Min-jian, WANG Shuang-yan

(Department of Geriatric Neurology, Guangzhou First People's Hospital

(Second Hospital Affiliated to South China University of Technology), Guangzhou, Guangdong, 510180, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes in neurotransmitters, cognitive function, and gut microbiota in patients with mild to moderate Alzheimer's disease (AD) treated with a combination of donepezil hydrochloride tablets and mannitol sodium capsules. **Methods:** The random number table method was used, 102 AD patients admitted to our hospital from March 2020 to March 2023 were divided into control group (n=51, treated with donepezil hydrochloride tablets) and study group (n=51, treated with ganlute sodium capsules combine with donepezil hydrochloride tablets). The related scale scores, neurotransmitters and intestinal flora in two groups were compared. **Results:** The score of Mini-Mental State Examination (MMSE), Activity of Daily Living (ADL), serum acetylcholine (Ach), 5-hydroxytryptamine (5-HT) and glutamic acid (Glu), number of fecal Bifidobacterium and Lactobacillus in study group was higher than that in control group 6 months after treatment, and the scores of Behavioral Pathology of Dementia (BEHAVE-AD), number of fecal *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* and *Bacillus proteus* in study group were lower than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Combination treatment of donepezil hydrochloride tablets and mannitol sodium capsules for mild to moderate AD patients, can improve cognitive function, regulate neurotransmitters and gut microbiota.

Key words: Ganlute sodium capsules; Mild to moderate; Alzheimer's disease; Donepezil hydrochloride tablets; Cognitive function; Intestinal microbiota; Neurotransmitters

Chinese Library Classification(CLC): R749.16 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3870-03

前言

阿尔茨海默病(AD)的发病机制至今不明确,也没有明确有效的特效药物,轻中度AD患者的预后相对良好。目前临床针对该病的治疗药物主要为盐酸多奈哌齐片,该药物通过增加大脑中乙酰胆碱水平,帮助改善机体的认知功能,但是长期服

用易引起胃肠道功能和肾功能异常^[1]。甘露特钠胶囊是一种靶向脑-肠轴药物,将研究证实其可通过调节AD患者的肠道菌群来改善其临床症状^[2]。本次研究以认知功能、神经递质和肠道菌群为观察指标,探讨盐酸多奈哌齐片联合甘露特钠胶囊在轻中度AD患者中的疗效,以期为临床治疗方案提供多样化选择。

1 资料与方法

* 基金项目:广东省中医药局中医药科研项目(20231261)

作者简介:张颖(1968-),女,本科,副主任医师,从事老年神经病学方向的研究,E-mail: 16620443309@163.com

(收稿日期:2024-05-05 接受日期:2024-05-30)

1.1 一般资料

采用随机数字表法,将我院2020年3月~2023年3月期间收治的102例AD患者分为对照组(例数为51例,盐酸多奈哌齐片治疗)和研究组(例数为51例,甘露特钠胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗)。对照组男29例,女22例,病情程度:轻度32例,中度19例;年龄61~83岁,平均(72.49±3.49)岁;研究组男31例,女20例,病情程度:轻度30例、中度21例;年龄65~85岁,平均(72.84±3.58)岁,两组一般资料对比未见差异($P>0.05$)。纳入标准:(1)符合AD的诊断标准^[3];(2)痴呆病理行为评定表(BEHAVE-AD)总分^[4]≥8分;(3)临床痴呆评定量表(CDR)评分^[5]≤2分;排除标准:(1)伴消化系统疾病;(2)合并心肝肾障碍者;(3)存在精神疾病者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)伴免疫系统、血液系统疾病者。本研究获得了我院伦理委员会的审核与批准(编号:K-2024-096-0)。

1.2 治疗方法

两组患者在接受基础疾病的常规治疗(调血脂、控血压、降血糖等)基础上予盐酸多奈哌齐片[植恩生物技术股份有限公司,国药准字H20010723,规格:5mg(按 $C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$ 计)]治疗,初始治疗用量5mg/天,1日1次于晚上睡前口服。研究组在对照组的基础上接受甘露特钠胶囊(上海绿谷制药有限公司,国药准字H20190031,规格:150mg)治疗,口服,一次3粒,一日2次,可空腹服用或与食物同服。两组均持续治疗了6个月。

1.3 观察指标

(1)量表评分:收集治疗前、治疗6个月后的BEHAVE-AD、简易智能精神量表评分^[6](MMSE)、日常生活能力量表^[7](ADL)数据,以评估患者的痴呆症状、认知功能和日常生活能力。(2)血清神经递质:收集两组治疗前、治疗6个月后的血清5-羟色胺(5-HT)、乙酰胆碱(Ach)、谷氨酸(Glu)数据,取血样本各5mL,采用酶联免疫吸附试验测定。(3)粪便肠道菌群:收集患者粪便的检验结果,检测方法是采集新鲜粪便约3g,立即-80℃冰箱冻存,采取定量聚合酶链式反应检测肠道菌群,并计算乳酸杆菌、葡萄球菌、梭状芽胞杆菌、双歧杆菌、假单胞菌、变形杆菌样本的拷贝数。

1.4 统计学方法

采用SPSS27.0软件进行数据处理,血清神经递质、粪便肠道菌群等计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两两比较经LSD-t检验;计数资料用百分比表示,用 χ^2 检验; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 相关量表评分对比

两组治疗6个月后BEHAVE-AD评分下降,MMSE评分、ADL评分升高,研究组的改善幅度较对照组更大($P<0.05$)。见表1。

表1 相关量表评分对比(分)

Table 1 Comparison of related scale scores(score)

Groups	Time point	MMSE	ADL	BEHAVE-AD
Control group(n=51)	Before treatment	23.26±1.27	36.83±4.19	14.49±2.15
	6 months after treatment	25.23±1.44*	28.61±3.97*	10.22±1.94*
Study group(n=51)	Before treatment	23.01±1.38	37.01±5.68	14.51±2.26
	6 months after treatment	26.85±1.53* [¥]	20.25±3.16* [¥]	7.39±1.38* [¥]

Note: Compared with control group, [¥] $P<0.05$. Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.2 两组神经递质水平对比

两组治疗6个月后血清Ach、Glu、5-HT升高($P<0.05$)。研

究组治疗6个月后血清Ach、Glu、5-HT高于对照组($P<0.05$)。

见表2。

表2 两组神经递质水平对比

Table 2 Comparison of neurotransmitter levels in two groups

Groups	Time point	Ach(nmol/L)	Glu(μ mol/L)	5-HT(ng/mL)
Control group(n=51)	Before treatment	25.23±3.69	53.23±5.69	53.46±5.35
	6 months after treatment	30.53±4.54*	68.53±7.38*	71.65±7.26*
Study group(n=51)	Before treatment	25.15±3.77	52.62±4.51	53.21±6.26
	6 months after treatment	38.75±5.69* [¥]	79.35±5.45* [¥]	82.15±5.35* [¥]

Note: Consistent with Table 1.

2.3 两组肠道菌群指标对比

两组治疗6个月后梭状芽胞杆菌、假单胞菌、葡萄球菌、变形杆菌数量下降,粪便双歧杆菌、乳酸杆菌数量升高($P<0.05$)。研究组治疗6个月后粪便双歧杆菌、乳酸杆菌数量高于对照组,粪便梭状芽胞杆菌、葡萄球菌、假单胞菌、变形杆菌数量低

于对照组($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

本次研究结果显示轻中度AD患者采用盐酸多奈哌齐片和甘露特钠胶囊联合治疗,可有效改善患者痴呆症状、认知功

表 3 两组肠道菌群指标对比(copys)

Table 3 Comparison of intestinal flora indexes in two groups(copys)

Groups	Time point	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Bacillus proteus</i>
Control group (n=51)	Before treatment	7.32±0.97	5.19±0.65	11.08±1.09	11.39±0.85	10.34±0.67	12.06±1.06
	6 months after treatment	9.57±1.33*	7.81±0.94*	8.13±0.87*	9.93±0.76*	8.32±0.74*	9.18±0.97*
Study group (n=51)	Before treatment	7.51±1.84	5.23±0.72	10.83±0.93	11.52±0.75	10.59±0.68	11.85±0.96
	6 months after treatment	11.47±1.71* [¥]	9.36±0.88* [¥]	6.52±0.81* [¥]	7.23±0.64* [¥]	6.68±0.78* [¥]	7.16±0.83* [¥]

Note: Consistent with Table 1.

能和日常生活能力。盐酸多奈哌齐片可提高乙酰胆碱的含量来改善 AD 的认知功能，甘露特钠胶囊能够减少脑组织内 β-淀粉样蛋白(Aβ)的生成，抑制脑内 Aβ 斑块沉积，有助于提高患者的学习和记忆能力。另有研究证明^[9]，AD 患者在使用甘露特钠胶囊后，MMSE 评分明显提高，进一步证实了本研究的结论。

神经递质水平紊乱可导致神经元缺失，导致 AD 患者记忆力、执行能力、注意功能障碍，其中 Ach 参与胆碱能神经元信息传递^[9]，5-HT 参与情感、食欲、记忆等功能调节^[10]；Glu 则可抑制神经元兴奋性，共同参与大脑兴奋抑制平衡的维持，上述神经递质分泌紊乱可起神经元功能下降和认知功能障碍^[11]。本次研究结果显示联合治疗可有效调节患者的神经递质，研究组治疗后血清 Ach、Glu、5-HT 较对照组下降。盐酸多奈哌齐片通过提高多巴胺含量与其相互协调作用，共同促进神经递质分泌，调节患者情绪，改善记忆功能等^[12]。甘露特钠胶囊与神经递质的直接改善作用目前尚未知晓，推测其可能通过平衡肠道菌群，抑制 AD 患者疾病进展，从而改善血清神经递质水平^[13]。

人体内的微生物群(如细菌、真菌、病毒、和原生动物等)主要宿居在胃肠道中，其中细菌是最主要的分类群^[14]。肠道菌群主要维系结肠黏膜结构和功能完整性，肠道菌群紊乱可能通过上调促炎症性的多不饱和脂肪酸代谢，促进了小神经胶质细胞活化及神经炎症，促使 AD 患者出现认知功能下降情况^[15]。本次研究结果显示，轻中度 AD 患者采用盐酸多奈哌齐片和甘露特钠胶囊联合治疗可有效调节肠道菌群，研究组治疗后粪便双歧杆菌、乳酸杆菌数量较对照组更多，粪便梭状芽胞杆菌、葡萄球菌、假单胞菌、变形杆菌数量对照组更少。推测甘露特钠胶囊主要作用于人体肠-脑轴效应器上，通过抑制小型胶质细胞的活化以及外周促炎细胞的分化和增殖来减少大脑中枢炎症，降低后期神经炎症发生率，改善患者肠道菌群^[16]。

综上所述，甘露特钠胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗轻中度 AD 患者，可通过改善认知功能、调节神经递质和肠道菌群来控制疾病进展。

参考文献(References)

[1] Nakamura Y, Kim R, Nishiyama K, et al. Efficacy and safety of a transdermal donepezil patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, multicenter, double-blind, parallel group, non-inferiority study [J]. Geriatr Gerontol Int, 2023, 23(4): 275-281.

[2] 戚辰, 冯海一, 楼之茵. 甘露特钠联合多奈哌齐治疗 ApoE ε3/ε4 型

阿尔茨海默病 1 例[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(3): 189-192.

[3] 中国痴呆与认知障碍写作组, 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(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 971-977.

[4] Reisberg B, Monteiro I, Torossian C, et al. The BEHAVE-AD assessment system: a perspective, a commentary on new findings, and a historical review [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2014, 38(1-2): 89-146.

[5] Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). Psychopharmacol Bull. 1988, 24(4): 637-9.

[6] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.

[7] 日常生活能力量表 (ADL)[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2006, 11(11): 516.

[8] Zhang LF, Zhang YP, Lin PX, et al. Efficacy and safety of sodium oligomannate in the treatment of Alzheimer's disease[J]. Pak J Pharm Sci, 2022, 35(3): 741-745.

[9] 张晓燕. 探讨乙酰胆碱酶抑制剂类药物联合盐酸美金刚治疗老年痴呆(AD)患者的临床疗效[J]. 中国医药指南, 2015, 13(11): 92-93.

[10] 孙海涛, 巨淑慧, 庄建华, 等. 5-羟色胺受体对阿尔茨海默病的意义及相关药物研发进展[J]. 中国临床医学, 2017, 24(06): 964-969.

[11] Sears SM, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(9): 1069-1083.

[12] 王娟, 马超英, 岳雅君. 白藜芦醇联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者炎症因子及认知功能水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(23): 5736-5739.

[13] Bosch ME, Dodiya HB, Michalkiewicz J, et al. Sodium oligomannate alters gut microbiota, reduces cerebral amyloidosis and reactive microglia in a sex-specific manner [J]. Mol Neurodegener, 2024, 19(1): 18.

[14] 张立楷, 许龙, 吕冬云, 等. 肠道微生物菌群对阿尔兹海默症的相关作用机制[J]. 临床荟萃, 2021, 36(1): 84-88.

[15] Wu Y, Hang Z, Lei T, et al. Intestinal Flora Affect Alzheimer's Disease by Regulating Endogenous Hormones [J]. Neurochem Res, 2022, 47(12): 3565-3582.

[16] 王云霞, 李旺俊. 甘露特钠联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(10): 2258-2262.