

参考文献

- [1] 中国呼吸科专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [2] 许杨宝. 痰热清注射液联合孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观[J]. 中国医刊, 2014, 49(2): 53.
- [3] 林炯, 张威, 脱鸣富, 等. 参芎葡萄糖注射液联用头孢哌酮/舒巴坦治疗 AECOPD 的随机对照研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(9): 1125-1129.
- [4] 张颖, 李廷谦, 王刚, 等. 痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热阻肺证)的随机对照试验[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(5): 300-305.
- [5] 郝文东, 王国芳, 张彩莲. 痰热清注射液治疗 AECOPD 合并肺炎的临床疗效[J]. 中成药, 2017, 39(11): 213-215.
- [6] 王娟, 郭秋野, 李艳红. 痰热清注射液联合莫西沙星治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(11): 4.
- [7] WANG L, FAN Y, XU J, et al. The efficacy and safety of Tanreqing injection combined with western medicine for severe pneumonia: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(35): e22010.
- [8] 李澎涛, 张娜, 朱晓磊. 痰热清注射液抗内毒素所致急性肺损伤的实验研究[J]. 中医药学杂志, 2005, 40(7): 518-521.
- [9] 李雪英. 慢性阻塞性肺病相关肺动脉高压与炎症反应[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(5): 900-902.
- [10] 王斌, 陈国强, 李琳暇, 等. 炎性生物标志物对 COPD 患者死亡的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2015, 12(4): 9-11.
- [11] ANDRIANA I P, ARGYRO M, THEODOROS K. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD[J]. Respir Med, 2010, 104(2): 275-282.
- [12] 樊满松. COPD 患者血浆白蛋白、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 水平与肺动脉高压的关系[J]. 中国临床研究, 2014, 27(8): 935-937.
- [13] 脱鸣富, 郭李玲, 赵斌斌, 等. 痰热清注射液静脉滴注联合雾化吸入给药治疗中、重度慢性阻塞性肺病急性加重临床疗效和经济学研究[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(4): 484-488.
- [14] 周杰, 周刚, 孙苗苗. 中药制剂痰热清治疗慢性阻塞性肺疾病急性期患者诱导血清 IL-17 和 IL-8 水平表达及其临床效果[J]. 中国保健营养, 2013, 12(12): 183.
- [15] 李静, 章勇. 痰热清对慢性阻塞性肺疾病稳定期氧化/抗氧化失衡的影响[J]. 当代医学, 2012, 18(23): 150-151.
- [16] 潘同国, 孙羽, 胡要飞, 等. 痰热清注射液对腺病毒感染的疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(6): 372.

(收稿日期: 2021-02-23 修回日期: 2021-09-11)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.23.036

牛磺酸联合肠内营养支持对老年阿尔茨海默病患者认知功能的影响

袁悦, 巢晨玢[△]

江苏省南京市中心医院老年科, 江苏南京 210008

摘要:目的 探讨牛磺酸联合肠内营养支持治疗对老年阿尔茨海默病(AD)患者认知功能的影响。方法 选取 2017 年 6 月至 2020 年 4 月该院收治的 96 例 AD 患者作为研究对象, 将所有研究对象随机分为联合组和对照组, 每组 48 例。对照组给予肠内营养支持治疗; 联合组在对照组治疗的基础上给予牛磺酸治疗, 各组均连续治疗 6 个月。观察两组患者治疗前后认知功能、神经损伤相关指标、日常生活能力及记忆力。结果 治疗后, 联合组 AD 评定量表认知分量表(ADAS-cog)评分低于对照组($P < 0.05$); 两组简易精神状态量表(MMSE)评分、加利福尼亚词语学习测验(CVLT)评分及日常生活能力量表(ADL)评分均高于治疗前($P < 0.05$), 且联合组明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 S100B 蛋白(S100B)、 β 淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)水平均低于治疗前($P < 0.05$), 且联合组明显低于对照组($P < 0.05$); 血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平高于治疗前, 且联合组明显高于对照组($P < 0.05$)。结论 牛磺酸联合肠内营养支持治疗 AD, 可有效改善患者的认知功能, 值得临床推广应用。

关键词:牛磺酸; 肠内营养; 阿尔茨海默病; 认知功能

中图分类号:R741.05

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)23-3483-04

阿尔茨海默病(AD)是临床上较常见的一种中枢神经系统退行性疾病, 该疾病的主要临床表现为执行

[△] 通信作者, E-mail: 310172257@qq.com。

本文引用格式: 袁悦, 巢晨玢. 牛磺酸联合肠内营养支持对老年阿尔茨海默病患者认知功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3483-3486.

功能障碍、失语、失认、行为和人格改变、记忆障碍、视觉空间技能损害、认知功能障碍等,其中认知功能障碍是 AD 患者的主要症状,并对患者正常生活造成严重影响^[1]。因此,寻找治疗 AD 的有效方法,一直是神经科医生研究的重点之一。有研究显示,对 AD 患者进行营养干预,可有效改善患者病情,但单独使用效果欠佳^[2]。牛磺酸是人体内较为丰富的一种自由氨基酸,广泛分布于组织细胞如神经肌肉中,有研究显示,牛磺酸对 AD 患者学习及记忆能力的恢复具有积极作用^[3]。然而,有关牛磺酸对认知功能影响的研究较少。基于此,本研究采用牛磺酸联合肠内营养支持治疗 AD,通过观察治疗前后患者的认知功能、神经损伤相关指标、日常生活能力及记忆力,分析牛磺酸联合肠内营养支持治疗对 AD 患者认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2020 年 4 月本院收治的 96 例 AD 患者作为研究对象,其中男 56 例、女 40 例,年龄 61~75 岁。将所有 AD 患者随机分为联合组($n=48$)和对照组($n=48$)。联合组中男 27 例,女 21 例;年龄 61~75 岁,平均(69.11 ± 2.15)岁;文化程度:小学及以下 16 例,中学 22 例,专科及以上 10 例;简易营养评估法(MNA)评分为(17.65 ± 2.08)分。对照组中男 29 例,女 19 例;年龄 62~75 岁,平均(68.79 ± 2.31)岁;文化程度:小学及以下 18 例,中学 21 例,专科及以上 9 例;MNA 评分为(17.65 ± 2.08)分。联合组和对照组 AD 患者性别、年龄、文化程度及 MNA 评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准通过。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)符合 AD 的相关诊断标准^[4];(2)在本院首次确诊,且未进行相关治疗者;(3)患者家属同意参加本研究,并签署《同意书》;(4)年龄大于 60 岁。排除标准:(1)合并心、肾等功能不全者;(2)有脑出血、脑梗死病史者;(3)合并甲状腺等内分泌疾病者;(4)同时患有恶性肿瘤者。

1.3 方法 两组患者日常饮食均为正常经口摄食,所有患者均在用药前 1 d 由营养师评估营养摄入量,并交由医院食堂统一供应患者一日三餐,以力求饮食摄入无差别。

两组患者均给予基础治疗:口服盐酸多奈哌齐片(生产厂家:浙江华海药业股份有限公司;批准文号:国药准字 H20183418;规格:每片 5 mg)治疗。1 天 1 次,每次 5 mg,连续治疗 6 个月。

对照组患者在基础治疗的同时给予肠内营养支持,口服肠内营养乳剂(TPF-T,生产厂家:华瑞制药有限公司;批准文号:国药准字 H20040723;规格:每瓶 500 mL),每天 500 mL,连续治疗 6 个月。

联合组在对照组治疗的基础上给予牛磺酸治疗。

口服牛磺酸(生产厂家:上海上药信谊药厂有限公司;批准文号:国药准字 H19999420;规格:每片 0.4 g),每天服用 0.2 g,连续治疗 6 个月。

1.4 观察指标 (1)两组治疗前后认知功能比较。使用简易精神状态量表(MMSE)和阿尔茨海默病评定量表认知分量表(ADAS-cog)对患者认知功能进行评定。其中,MMSE 评分主要包括注意力、定向力、视觉空间能力、语言抽象能力等,总分为 30 分,27~30 分为正常,21~26 分为轻度痴呆,10~20 分为重度痴呆,0~9 分为极重度痴呆,患者得分越低,表示认知功能障碍越严重。ADAS-cog 评分主要包括 12 个条目,主要对语言、定向力、注意力进行评定,总分为 70 分,患者得分越高,表示认知功能障碍越严重。(2)两组治疗前后神经损伤相关指标比较。于治疗前及治疗完成后清晨采集患者静脉血,离心后收集上层血清。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组患者治疗前及治疗后血清 S100B 蛋白(S100B)、 β 淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平。(3)两组治疗前后日常生活能力比较。采用日常生活能力量表(ADL)对患者日常生活能力进行评定。ADL 主要对患者出行、大小便、穿衣、吃饭等日常生活情况进行评分,总分共 100 分,患者得分越低,表示其日常生活能力越差。(4)两组治疗前后记忆力比较。采用加利福尼亚词语学习测验(CVLT)对患者记忆能力进行评定。CVLT 评分共 75 分,主要包括瞬时记忆、延时记忆、长时记忆 3 个方面。瞬时记忆测定:让患者浏览 15 个常用词语,并进行复述,反复进行 3 次,并记录 3 次总分,若得分小于 18 分,则为异常;延时记忆测定:上述瞬时记忆完成 5 min 后,让患者说出上述 15 个词语,若得分小于 6 分,则为异常;长时记忆:重新选出 15 个词语,并和上述词语混合,于瞬时记忆完成 1 h 后,让患者进行识别哪些已看过,若得分小于 6 分,则为异常。(5)观察两组治疗前后营养状况,营养状况采用 MNA 评定,其主要包括人体测量、整体评估、膳食问卷、主观评估 4 个部分,共 18 项指标,总分为 30 分,其中 MNA 评分 ≥ 24 分为营养状况正常; ≥ 17 分~24 分为潜在营养不良,MNA 评分 < 17 分为营养不良。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后认知功能比较 两组患者治疗前,ADAS-cog 评分、MMSE 评分相比,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后联合组 ADAS-cog 评分明显低于对照组,MMSE 评分明显高于对照组($P<$

0.05)。见表 1。

2.2 两组治疗前后神经损伤相关指标比较 两组患者治疗前,血清 S100B、A β 1-42、BDNF 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前后血清 S100B、A β 1-42、BDNF 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),且联合组治疗后血清 S100B、A β 1-42 水平明显低于对照组,血清 BDNF 水平明显高于对照组

($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后日常生活能力、营养状况比较 治疗前,两组 ADL、MNA 评分相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗前后 ADL、MNA 评分比较差异有统计学意义($P<0.05$),且联合组治疗后 ADL、MNA 评分明显高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组认知功能比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	ADAS-cog 评分				MMSE 评分			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
联合组	48	65.38 $\pm$ 7.15	36.85 $\pm$ 6.03	21.133	<0.001	16.73 $\pm$ 2.55	22.06 $\pm$ 2.71	9.924	<0.001
对照组	48	64.96 $\pm$ 7.08	49.10 $\pm$ 6.75	11.233	<0.001	16.25 $\pm$ 2.28	18.34 $\pm$ 2.36	4.413	<0.001
t		0.289	9.377			1.038	7.172		
P		0.773	<0.001			0.302	<0.001		

表 2 两组神经损伤相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	S100B(ng/mL)				A β 1-42(pg/mL)				BDNF(ng/mL)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
联合组	48	0.72 $\pm$ 0.18	0.36 $\pm$ 0.09	12.394	<0.001	53.05 $\pm$ 6.73	35.12 $\pm$ 3.84	16.032	<0.001	15.46 $\pm$ 2.61	22.51 $\pm$ 3.14	11.962	<0.001
对照组	48	0.70 $\pm$ 0.17	0.58 $\pm$ 0.12	3.995	<0.001	52.86 $\pm$ 6.81	46.49 $\pm$ 3.13	5.888	<0.001	15.83 $\pm$ 2.75	18.13 $\pm$ 2.93	3.965	<0.001
t		0.560	10.161			0.137	15.901			0.676	7.066		
P		0.577	<0.001			0.891	<0.001			0.501	<0.001		

表 3 两组治疗前后日常生活能力、营养状况比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	ADL 评分				MNA 评分			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
联合组	48	27.89 $\pm$ 2.92	51.45 $\pm$ 4.36	31.106	<0.001	17.65 $\pm$ 2.08	21.03 $\pm$ 2.02	8.076	<0.001
对照组	48	28.21 $\pm$ 3.03	35.18 $\pm$ 3.51	10.414	<0.001	17.89 $\pm$ 2.12	19.35 $\pm$ 2.11	3.382	0.001
t		0.527	20.139			0.561	3.985		
P		0.600	<0.001			0.577	<0.001		

2.4 两组治疗前后 CVLT 评分比较 治疗前,两组 CVLT 评分相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗前后 CVLT 评分比较差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗后联合组患者 CVLT 评分明显高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 CVLT 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
联合组	48	31.20 $\pm$ 3.57	50.38 $\pm$ 2.45	30.69	<0.001
对照组	48	30.54 $\pm$ 3.35	41.19 $\pm$ 2.31	18.133	<0.001
t		0.111	18.908		
P		0.912	<0.001		

3 讨 论

AD 是老年人中常见疾病之一^[5]。流行病学研究

显示,随着人口老龄化的加剧,AD 患者逐年增多,该病已成为威胁老年人健康的重要疾病^[6]。因此,探究治疗 AD 的有效方案,是医学关注的重点。研究显示,营养不良可导致 AD 患者脑功能损伤、生活能力降低,因此,对 AD 患者进行肠内营养支持可有效缓解患者症状^[4-5]。牛磺酸广泛存在于细胞内,在提高神经传导、改善记忆及认知功能等方面发挥重要作用。本课题组对 AD 患者采用牛磺酸联合肠内营养支持治疗,并取得一定疗效。

认知功能下降是 AD 患者较为常见的临床症状,ADAS-cog 评分和 MMSE 评分是评估患者认知功能的重要指标^[7]。马琰等^[8]研究发现,AD 患者经优质护理后,MMSE 评分升高,ADAS-cog 评分降低,认知功能得到有效改善,且有助于生活能力的提高。本研

究发现,治疗后,联合组 ADAS-cog 评分明显低于对照组,MMSE 评分明显高于对照组($P < 0.05$),提示牛磺酸联合肠内营养支持治疗能有效改善患者的认知功能。S100B 是一种钙结合蛋白,其水平变化与脑组织损伤有关^[9]。A β 1-42 广泛存在于脑组织中,其与 AD 的发生密切相关^[10]。BDNF 是一种碱性蛋白,在防止脑神经元死亡中发挥重要作用^[11]。刘江红等^[12]研究发现,S100B 和 A β 1-42 在 AD 患者血清中高表达,BDNF 呈低表达,三者水平变化可作为评估 AD 患者神经功能缺损的重要因子。本研究发现,治疗后,联合组血清 S100B、A β 1-42 水平明显低于对照组,血清 BDNF 明显高于对照组($P < 0.05$),提示牛磺酸联合肠内营养支持治疗可有效降低 AD 患者的神经损伤程度,说明牛磺酸和肠内营养支持治疗对 AD 患者均有一定的帮助,推测可能是肠内营养剂中含有维生素 B、维生素 E 以及矿物质等,能够抑制脂质过氧化反应,从而达到保护细胞膜免受自由基攻击以及过氧化损伤,或者是通过抗氧化作用减少 A β 蛋白的沉积,最终促使大脑免受损伤;而牛磺酸是中枢神经系统中含量较高的内源性氨基酸,其不仅具有抗炎、抗氧化以及促进中枢神经系统发育等功能,同时对阻止 A β 蛋白的聚集,增强神经突出兴奋性以及改善学习记忆能力也具有显著的作用。

ADL 评分是评估 AD 患者日常生活能力的重要指标,其评分越高,表示患者日常生活能力越强^[13]。李鹏等^[14]研究发现,AD 患者经肠内营养干预后,可有效改善患者的营养状况,提高患者日常生活能力。本研究结果显示,治疗后,联合组 ADL 评分患者明显高于对照组($P < 0.05$),提示牛磺酸联合肠内营养支持治疗,可有效提高 AD 患者的日常生活能力。CVLT 评分是评估患者记忆能力的重要指标,其分数越高,表示患者记忆力越好。胡春雨等^[15]研究发现,AD 患者经牛磺酸联合左旋肉碱治疗后,CVLT 评分升高,患者记忆能力显著提高。本研究结果显示,治疗后,两组 CVLT 评分均显著高于治疗前,且联合组患者明显高于对照组,提示牛磺酸联合肠内营养支持治疗,可有效提高 AD 患者的记忆力。

综上所述,牛磺酸联合肠内营养支持治疗 AD,可有效改善患者的认知功能,提高日常生活能力及记忆力,值得临床推广应用。

参考文献

[1] HIREMATHAD A, KERI R S, ESTEVES A R, et al. Novel Tacrine-Hydroxyphenylbenzimidazole hybrids as

potential multitarget drug candidates for Alzheimer's disease[J]. Eur J Med Chem, 2018, 25(1): 255-267.

- [2] 刘晓亮,秋军峰,李建强,等. 重度阿尔茨海默病伴吞咽功能障碍患者行早期标准化肠内营养对神经功能和免疫系统指标的疗效[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(4): 440-442.
- [3] 王丽娟,赵留庄,周晓梅,等. 牛磺酸对大鼠脑缺血-再灌注时缺血区脑组织小胶质细胞活性的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(1): 71-74.
- [4] SPEDING R A, MONTINE T J, PARK D C, 等. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组: 阿尔茨海默病临床前阶段的定义[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(5): 336-344.
- [5] MOSTAFAVI S, GAITERI C, SULLIVAN S E, et al. A molecular network of the aging human brain provides insights into the pathology and cognitive decline of Alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(6): 811-819.
- [6] 黄东明,胡才友,覃少东,等. 阿尔茨海默病患者 Ghrelin 水平及其与 Toll 样受体 4 信号通路的关系[J]. 广西医学, 2018, 40(10): 1141-1144.
- [7] 张珊珊,季一飞,蒲超,等. 有氧运动联合叶酸治疗对阿尔茨海默病患者认知功能及血清细胞因子、Hcy 的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(8): 84-87.
- [8] 马琰,林伟,张明晖,等. 优质护理对阿尔兹海默症患者认知功能障碍及生活能力的效果[J]. 中国医药导报, 2018, 15(4): 156-159.
- [9] 叶樱泽,熊晓星,古丽娟. IL-4 基因敲除小鼠脑外伤后脑水肿程度及血清 HMGB1 和 S100B 水平变化[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(5): 385-389.
- [10] 黄攀,徐敏,何晓英,等. 阿尔茨海默病患者外周血 microRNA-146a、A β 1-42 蛋白、tau 蛋白的表达及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(7): 859-863.
- [11] 赵春林,杨艳红,杨海澜. 脑源性神经营养因子在新生儿缺氧缺血性脑病中的作用研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(10): 690-694.
- [12] 刘江红,张纪红,翟怡,等. 阿尔茨海默病患者弥散峰度成像参数与认知功能、细胞因子分泌的相关性[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(1): 43-45.
- [13] 黄一苇,张昊,李灵真. 瑞舒伐他汀联合盐酸美金刚对 AD 患者血清 IL-1、IL-6 和 IL-10 水平的影响[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(3): 384-386.
- [14] 李鹏,林萍. 口服肠内营养液改善阿尔茨海默病病人的临床研究[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(2): 75-77.
- [15] 胡春雨,徐银燕,何慧君,等. 牛磺酸联合左旋肉碱的肠内营养对 AD 患者认知功能的影响[J]. 中国保健营养, 2018, 28(34): 131-132.

(收稿日期:2021-03-18 修回日期:2021-07-23)