

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00580

• 短篇论著 •

# 盐酸美金刚对轻、中度阿尔茨海默病患者短期认知功能及脑电功率谱的影响

## Influence of memantine hydrochloride on short-term cognition and EEG power spectrum in patients with mild to moderate Alzheimer's disease

孙家栋, 周 晖\*, 黄流清, 黄树其, 吴维华, 董淑桢, 赵 瑛, 赵忠新

第二军医大学长征医院神经内科, 上海 200003

**[摘要]** **目的:**运用简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和药物脑电图功率谱技术观察盐酸美金刚治疗轻、中度阿尔茨海默病(AD)的近期疗效。**方法:**记录分析20例轻、中度AD患者口服盐酸美金刚治疗前、治疗4周后、治疗8周后的MMSE和脑电功率谱变化情况。**结果:**盐酸美金刚治疗4周和8周后患者地点定向、瞬时记忆、短程回忆值及总分较治疗前明显升高( $P < 0.01$ )。盐酸美金刚治疗4周后,除右颞区外的其他脑皮质区 $\theta$ 频带功率值较治疗前均明显下降,左枕区 $\alpha_2$ 频带功率值较治疗前明显增高( $P < 0.05$ );治疗8周后,右顶区 $\delta$ 频带功率值较治疗前下降,双侧额、颞、顶、枕区 $\theta$ 频带功率值较治疗前均明显下降( $P < 0.05$ )。**结论:**盐酸美金刚对轻、中度AD有较明确的近期疗效,药物脑电图可作为指导AD患者诊疗的重要手段。

**[关键词]** 阿尔茨海默病;美金刚;简易智能精神状态检查量表;药物脑电图

**[中图分类号]** R 749.16 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2009)05-0580-03

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是中枢神经系统慢性进行性变性疾病,主要病变部位在大脑皮质,以渐进性记忆力减退、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状为主要特征<sup>[1-3]</sup>。N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂盐酸美金刚是新一代改善认知功能药物,2003年10月17日被FDA批准用于治疗中、重度AD患者。欧洲一项由轻、中度AD患者参加的大型随机双盲临床试验结果证实,美金刚治疗轻、中度AD患者有效<sup>[4]</sup>。本研究评估盐酸美金刚治疗轻、中度AD患者近期对简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)的影响,同时运用药物脑电图功率谱评价盐酸美金刚引起的皮质功能变化。

### 1 材料和方法

#### 1.1 入选对象及分组

1.1.1 诊断、纳入及排除标准 诊断标准:纳入者均须符合美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所AD及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)推荐的“很可能AD”的诊断标准,以及《精神障碍诊断和统计工作手册》中的诊断标准。纳入标准:年龄65~85岁;头部MRI检查显示为脑皮质萎缩、侧脑室扩张等退行性病变征象;临床表现为记忆或其他认知功能进行性损害,神经系统检查无阳性体征,且患者在进行脑电图检查过程中能够配合;MMSE评分:文盲 $\leq 17$ 分,小学文

化程度 $\leq 20$ 分,中学及以上文化程度 $\leq 24$ 分;Hachinski缺血积分量表 $\leq 4$ 分。排除标准:通过甲状腺功能、维生素B<sub>12</sub>、叶酸、肝肾功能、心电图、头部MRI以及汉密尔顿抑郁量表(评分 $> 17$ 分)等辅助检查,排除意识障碍、因其他神经系统损害所致痴呆、全身性疾病引起的痴呆、精神障碍(如抑郁症)、严重心肾功能障碍、消化性溃疡活动期、活动性癫痫以及对胆碱类药物过敏者。

1.1.2 一般资料 根据上述标准,选择2006年12月至2008年3月在第二军医大学长征医院神经内科记忆力障碍门诊就诊的AD患者20例。男8例,女12例;年龄70~85岁,平均(77.72 $\pm$ 4.18)岁;教育程度小学以下者7例,小学8例,初中4例,中专1例,均获得患者和照料者的书面知情同意书。正常对照组为第二军医大学长征医院神经内科住院老年患者家属志愿者,无记忆力或其他认知功能损害;头部MRI检查显示正常;MMSE评分为28~30分;20例受试者中男10例,女10例;年龄65~84岁,平均(72.93 $\pm$ 5.50)岁;教育程度小学以下者5例,小学7例,初中5例,高中或中专3例。均衡性检验显示,两组受试者年龄( $t = 1.23, P = 0.218$ )、性别( $\chi^2 = 0.404 0, P = 0.525$ )和受教育程度( $\chi^2 = 1.313 4, P = 0.252$ )比较均衡可比。

1.2 试药与功能检查 盐酸美金刚片(易倍申)为丹麦灵北制药有限公司产品(10 mg/片,生产批号:H20060272),服用方法:第1周5 mg/d,第2周10 mg/d,第3周15 mg/d,第4

**[收稿日期]** 2008-09-01 **[接受日期]** 2009-03-16

**[作者简介]** 孙家栋,硕士生. E-mail: sjd7877@yahoo.com.cn

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81885454, E-mail: hzhou@public7.sta.net.cn

周及4周后20 mg/d。采用MMSE评分量表对所有受试者进行认知功能评价,盐酸美金刚组于治疗前、治疗4周后、治疗8周后各评价1次,正常对照组仅检测、评价1次,由神经内科记忆力障碍门诊主任医师和主治医师进行评价。应用加拿大蒙特利尔 Harmonie 数字化无纸脑电图(Stellate System,申请号:进02-0046)按照国际脑电图记录10~20导联系统进行脑电功率谱分析。每次于量表评定后进行,保持受试者认知功能状态与其脑电生理的同步性。

1.3 统计学处理 采用SAS 9.13软件进行数据处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。盐酸美金刚组治疗前与对照组MMSE分值的比较运用Wilcoxon秩和检验方法进行对比分析,盐酸美金刚组治疗4周、8周后分别与治疗前MMSE分值的比较运用配对秩和检验进行对比分析。盐酸美金刚组治疗前与对照组脑电功率值的比较运用 $t$ 检验进行对比分析,盐酸美金刚组治疗4周、8周后分别与治疗前脑电功率值

的比较运用配对 $t$ 检验进行对比分析。

## 2 结果

2.1 一般情况 所有研究对象均完成试验疗程,无因故退出者,无并发症,无死亡病例发生。

2.2 治疗前功能评价结果 盐酸美金刚组治疗前与对照组相比MMSE各亚项分值降低( $P < 0.001$ ),有统计学差异;盐酸美金刚组治疗前与对照组相比双侧额、颞、顶、枕区 $\theta$ 频带功率值增高( $P < 0.01$ ),差异有统计学意义。

2.3 治疗后AD患者MMSE各亚项分值的变化 结果(表1)表明:盐酸美金刚组治疗4周后,地点定向、短程回忆分值及总分较治疗前明显升高( $P < 0.01$ );治疗8周后,地点定向、瞬时记忆、短程回忆分值及总分较治疗前明显升高( $P < 0.01$ )。

表1 盐酸美金刚组治疗前后MMSE各亚项分值的比较

指 标		定向力评分		记忆力评分		计算力评分	语言能力评分	总分
		时间定向	地点定向	瞬时记忆	短程回忆			
$t_1-t_2$	$t$	-26.5	-27.5	-8.5	-18	-2.5	-26	-79
	$P$	0.100	0.002**	0.125	0.008**	0.688	0.078	<0.001**
$t_1-t_3$	$t$	-20	-33	-23.5	-39	-11	-19.5	-90
	$P$	0.301	0.001**	0.016**	<0.001**	0.094	0.149	<0.001**

$t_1-t_2$ :盐酸美金刚组治疗4周后与治疗前比较; $t_1-t_3$ :盐酸美金刚组治疗8周后与治疗前比较; \*\* $P < 0.01$

2.4 治疗后AD患者脑电功率谱的变化 结果(表2)表明:盐酸美金刚组治疗4周后,除右颞区外的其他脑皮质区 $\theta$ 频带功率值较治疗前均明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),左枕区 $\alpha_2$ 频带功率值较治疗前明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗8周后,右顶区 $\delta$ 频带功率值较治疗前下降,双侧额、颞、顶、枕区 $\theta$ 频带功率值较治疗前均明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

盐酸美金刚是新一代改善认知功能药物,通过临床试验,已经证实了盐酸美金刚的疗效和安全性,被认为是一种有前途的治疗痴呆症(尤其是AD)的神经保护类药物<sup>[2]</sup>。Glodzik等<sup>[3]</sup>运用三维高分辨率磁共振质子波谱分析观察10例AD患者在给予美金刚治疗6个月前后的谷氨酸水平变化,发现左侧海马区谷氨酸/肌酸比值明显下降,证实美金刚降低了海马区谷氨酸的水平,与它对兴奋性氨基酸毒性作用的特性相一致。北京、上海多家医院联合对美金刚进行多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究后发现美金刚的疗效优于安慰剂,显著改善AD患者的认知功能,安全且耐受性良好<sup>[4]</sup>。

MMSE是用于筛查老年期痴呆的临床量表,其涵盖的认知项目较为广泛,敏感度较高,操作简单方便,痴呆早期即可出现检测项目值的降低<sup>[5]</sup>。Prichep<sup>[6]</sup>近期研究显示,使用定

量脑电图技术可以及时发现发展为AD前的以轻度记忆力障碍为主要表现的老年人脑的病变, $\delta$ 及 $\theta$ 频带功率增高和平均中间频带功率下降,而这些病变在以后的病程中通过脑磁图、核磁共振、正电子发射断层扫描等检查得以证实,其预测的准确率接近95%。Rodriguez等<sup>[7]</sup>对16例轻到中度AD患者给予多奈哌齐治疗1年后,药物脑电图与光电子发射断层扫描的比较研究,发现左枕、右顶、右额等区域脑电功率值的改善与脑血流灌注的改善相一致,从而证实了药物脑电图评价AD药物疗效的敏感性、客观性和有效性。Sneddon等<sup>[8]</sup>对3例轻度AD患者口服加兰他敏、盐酸美金刚、利凡斯的明等药物治疗,并先后进行多个时间点的14次定量脑电图监测,结果发现其功率值的改变有显著统计学意义,能准确反映治疗的效果。在本研究中,盐酸美金刚组较正常对照组MMSE各亚项分值明显降低,双侧额、颞、顶、枕区 $\theta$ 频带功率值明显增高,综合表明盐酸美金刚组患者的认知功能受到全面的损害,脑皮质区广泛性功能下降。

口服盐酸美金刚治疗4周后,地点定向、短程回忆分值及总分较治疗前明显升高,除右颞区外的其他脑皮质区 $\theta$ 频带功率值较治疗前均明显下降,左枕区 $\alpha_2$ 频带功率值较治疗前明显增高;服药8周后,地点定向、瞬时记忆、短程回忆分值及总分较治疗前明显升高,右顶区 $\delta$ 频带功率值较治疗前下降,双侧额、颞、顶、枕区 $\theta$ 频带功率值较治疗前均明显下降。本项实验结果与上述国内外相关文献报道基本一致。

表2 盐酸美金刚组治疗前后脑电功率值的比较

(n=20,  $\bar{x} \pm s$ )

频带	治疗前	治疗4周后			治疗8周后			
		功率值	t	P	功率值	t	P	
δ	P3-Cz	6.114±1.987	0.610±2.647	1.03	0.316	0.790±1.947	1.81	0.086
	P4-Cz	6.150±2.189	0.554±2.550	0.97	0.344	1.325±2.551	2.32	0.032*
	F3-Cz	7.630±3.253	0.358±3.141	0.51	0.617	0.475±4.657	0.46	0.654
	F4-Cz	7.207±2.356	0.263±2.441	0.48	0.636	0.902±2.735	1.47	0.157
	O1-Cz	5.769±1.892	-0.640±1.990	-1.44	0.167	0.172±2.744	0.28	0.782
	O2-Cz	6.156±2.274	-0.170±2.916	-0.26	0.797	0.518±3.264	0.71	0.487
	T3-Cz	5.682±2.286	-0.276±2.575	-0.48	0.638	-0.211±3.373	-0.28	0.783
	T4-Cz	6.565±1.600	0.307±2.606	0.53	0.604	-0.132±3.443	-0.17	0.866
θ	P3-Cz	5.832±3.210	1.694±2.659	2.85	0.010*	2.146±2.858	3.36	0.003**
	P4-Cz	5.333±2.656	1.295±2.408	2.40	0.027*	1.767±2.143	3.69	0.002**
	F3-Cz	6.265±2.206	0.878±1.325	2.96	0.008**	1.740±2.184	3.56	0.002**
	F4-Cz	6.201±1.738	1.069±1.338	3.57	0.002**	1.548±1.599	4.33	<0.001**
	O1-Cz	6.006±3.095	1.374±1.901	3.23	0.004**	2.174±2.556	3.80	0.001**
	O2-Cz	5.501±2.240	1.050±1.699	2.76	0.012*	1.731±1.943	3.98	0.001**
	T3-Cz	6.040±2.759	1.271±1.902	2.99	0.008**	2.113±2.174	4.35	<0.001**
	T4-Cz	5.508±1.937	0.755±1.643	2.06	0.054	1.426±1.414	4.51	<0.001**
α2	P3-Cz	3.056±1.258	0.031±1.810	0.08	0.941	0.036±1.860	0.09	0.933
	P4-Cz	2.636±0.862	-0.170±0.866	-0.88	0.391	-0.518±1.734	-1.34	0.197
	F3-Cz	3.723±1.926	-0.021±1.897	-0.05	0.962	0.111±2.568	0.19	0.849
	F4-Cz	3.471±1.422	-0.143±1.114	-0.57	0.573	-0.295±1.577	-0.84	0.413
	O1-Cz	3.085±1.416	-0.508±0.805	-2.82	0.011*	-0.180±1.142	-0.70	0.489
	O2-Cz	2.786±1.002	-0.519±1.129	-2.05	0.054	-0.567±1.540	-1.64	0.117
	T3-Cz	3.666±1.481	0.269±1.714	0.70	0.491	-0.076±2.209	-0.15	0.879
	T4-Cz	3.058±0.936	-0.231±1.265	-0.82	0.425	-0.270±1.541	-0.78	0.444

\* P<0.05, \*\* P<0.01 与治疗前比较

综上所述,通过MMSE和药物脑电图功率谱的评估,盐酸美金刚对轻、中度AD近期的疗效是明确的,它改善了患者的地点定向、瞬时记忆、短程回忆等多项认知功能。药物脑电图功率谱对AD治疗结果的评估客观、敏感、有效,与MMSE相辅相成,有利于优化药物治疗方案,可以作为临床治疗评估的参考指标。本研究仅限于短期药物治疗后的MMSE和药物脑电图功率谱的结果,长期药物治疗的影响有待于进一步的随访研究。

[参考文献]

[1] Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study[J]. J Alzheimers Dis, 2008, 13: 97-107.

[2] Jain K K. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2000, 9: 1397-1406.

[3] Glodzik L, King K G, Gonen O, Liu S, De Santi S, de Leon M J. Memantine decreases hippocampal glutamate levels: a magnetic resonance spectroscopy study[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32: 1005-1012.

[4] 陈霞,张振馨,王新德,姚景莉,陈生弟,钱采,等.美金刚在阿尔茨海默病患者中的疗效与耐受性多中心研究[J].中华神经科杂志, 2007, 40: 364-368.

[5] 彭丹涛,许贤豪,刘江红,矫玉娟,张华,殷剑,等.简易智能精神状态检查量表检测老年期痴呆患者的应用探讨[J].中国神经免疫学和神经病学杂志, 2005, 12: 187-190, 211.

[6] Prichep L S. Quantitative EEG and electromagnetic brain imaging in aging and in the evolution of dementia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1097: 156-167.

[7] Rodriguez G, Vitali P, Canfora M, Calvini P, Girtler N, De Leo C, et al. Quantitative EEG and perfusional single photon emission computed tomography correlation during long-term donepezil therapy in Alzheimer's disease[J]. Clin Neurophysiol, 2004, 115: 39-49.

[8] Sneddon R, Shankle W R, Hara J, Rodriguez A, Hoffman D, Saha U. QEEG monitoring of Alzheimer's disease treatment: a preliminary report of three case studies[J]. Clin EEG Neurosci, 2006, 37: 54-59.

[本文编辑] 贾泽军