

小牛血去蛋白提取物注射液治疗 Alzheimer 病临床研究

朱正武, 殷晓明

[摘要] 目的: 观察小牛血去蛋白提取物注射液 (deproteinized hemoderivative of calf blood injection, DHCBI) 对阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 的临床疗效。方法: 将 66 例随机分为两组, 对照组静脉用吡拉西坦注射液, 治疗组静脉用 DHCBI, 2 周为 1 疗程, 观察两组的治疗效果。结果: 两组的临床症状有所改善, 两组的血浆高敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 和血脂各指标均有改善 ($P < 0.01$), 但以治疗组为优 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。结论: DHCBI 可以改善老年 AD 患者血浆炎症和血脂水平。

[关键词] 阿尔茨海默病; 小牛血去蛋白提取物注射液; 吡拉西坦

[中国图书资料分类法分类号] R 749.16 **[文献标识码]** A

Deproteinized hemoderivative of calf blood injection for the treatment of Alzheimer disease

ZHU Zheng-wu, YIN Xiao-ming

(Department of Geriatric Medicine, Anqing Municipal Hospital, Anqing Anhui 246003, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of deproteinized hemoderivative of calf blood injection (DHCBI) on Alzheimer disease. **Methods:** Sixty-six patients were randomly divided into control group and treatment group. The control group received the therapy of piracetam intravenous injection, and the treatment group received intravenous DHCBI. One course lasted for two weeks, and then the therapeutic effects were observed. **Results:** The clinical symptoms and the plasma high-sensitivity C-reactive protein and various lipid indicators of the two groups improved ($P < 0.01$), and there were more obvious effects in the treatment group ($P < 0.05 \sim P < 0.01$). **Conclusions:** DHCBI can improve the plasma lipid and the inflammation levels of the elderly with Alzheimer disease.

[Key words] Alzheimer disease; deproteinized hemoderivative of calf blood injection; piracetam

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种中枢神经系统 (CNS) 退行性疾病, 临床表现为进行性记忆力丧失和认知能力减退^[1]。随着我国人口老龄化, 国内的该病患者迅速增加。而阿尔茨海默病的治疗一直是个难题。有报道, 小牛血去蛋白提取物注射液 (deproteinized hemoderivative of calf blood injection, DHCBI) 对老年 AD 的治疗效果显著^[2]。本文就 DHCBI 对 AD 的临床疗效和部分作用机制作一探讨, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2006 年 4 月 ~ 2007 年 11 月本院住院 AD 患者 66 例, 病史 6 个月 ~ 3 年, 均为早中期 AD 患者。其中男 35 例, 女 31 例; 年龄 60 ~ 80 岁。随机分为两组: 治疗组 33 例, 男 18 例, 女 15 例; 年龄 61 ~ 79 岁; 病史 < 1 年者 3 例, 1 ~ 2 年者 24 例, > 2 ~ 3 年者 6 例; 文盲 4 例, 小学 3 例, 中学以上 26 例。对照组 33 例, 男 18 例, 女 15 例; 年龄 61 ~ 80 岁; 病史 < 1 年者 6 例, 1 ~ 2 年者 22 例, > 2 ~ 3 年者 5 例; 文盲 3 例, 小学 5 例, 中学以上 25 例。两组性别、年龄、病史、教育程度及智能方面均具可

比性。

1.2 纳入标准与诊断标准 66 例均符合美国精神病学学会《精神病诊断和统计手册》(第 4 版) 痴呆标准^[3]。66 例简易精神状态量表 (MMSE) 评分均在 15 ~ 24。

1.3 排除标准 (1) 不符合老年 AD 诊断标准者; (2) 其它如营养不良 (Vit B₁₂、Vit B₆ 缺乏)、感染 (脑膜炎、肺炎、血管炎)、甲状腺功能减退、甲状旁腺疾病、尿毒症或透析性痴呆、缺氧 (呼吸性或心源性)、硬膜下血肿、脑水肿、炎症及恶性肿瘤等躯体疾病所致痴呆。

1.4 治疗方法 对照组: 吡拉西坦注射液, 每次 100 ml, 每天 1 次。治疗组: DHCBI 800 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250 ml 中静脉缓慢滴注, 1 天 1 次, 2 周为 1 疗程。治疗期间, 治疗组和对照组均停用其它的益智药和改善脑循环的药物。

1.5 观察指标 采用 MMSE 评分 (通过观察患者的记忆力、判断力、计算力和语言能力等), 疗效判断标准用如下公式计算: 疗效指数 = (治疗后得分 - 治疗前得分) / 治疗前得分, 显效 $\geq 20\%$, 有效 $\geq 12\%$, 无效 $< 12\%$, 恶化 $< -12\%$ 。并测定血浆高敏 C 反应蛋白 (hsCRP)、胆固醇 (TC)、甘油三脂 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 和高密度脂蛋白 (HDL-C)。

1.6 统计学方法 采用 *t* 检验和秩和检验。

[收稿日期] 2008-01-25

[作者单位] 安徽省安庆市立医院 老年病内科, 246003

[作者简介] 朱正武 (1953 -), 男, 副主任医师。

2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗组总有效率为 97.0%，对照组为 81.8%，两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 两组患者疗效比较 (n)

分组	n	显效	有效	无效	总有效率 (%)	u_c	P
治疗组	33	23	9	1	97.0		
对照组	33	17	10	6	81.8	1.78	>0.05
合计	66	40	19	7	86.4		

2.2 两组患者治疗后各指标变化 各指标差异无

表 2 两组患者治疗前后血浆 hsCRP 和血脂变化比较 ($n_1 = 33; \bar{x} \pm s$)

分组	hsCRP (g/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-c (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
治疗前					
治疗组	4.02 ± 0.60	5.19 ± 0.33	2.75 ± 0.7	2.67 ± 0.23	0.91 ± 0.19
对照组	4.03 ± 0.57	5.21 ± 0.34	2.77 ± 0.6	2.65 ± 0.25	0.93 ± 0.11
t	0.07	0.24	0.12	0.34	0.52
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后 ($\bar{d} \pm s_d$)					
治疗组	-0.29 ± 0.28**	-0.40 ± 0.08**	-0.50 ± 0.07**	-0.21 ± 0.01**	0.05 ± 0.004**
对照组	-0.06 ± 0.43	-0.23 ± 0.06**	-0.18 ± 0.05**	-0.09 ± 0.02**	0.02 ± 0.005**
t	2.57	9.77	21.37	30.83	26.91
P	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

配对 t 检验: ** $P < 0.01$

量减少^[5]。到目前为止,究竟是什么物质使淀粉样 β 蛋白积聚和扩散尚不十分清楚。最近诸多研究提示,炎症反应在 AD 的病因和病理过程中具有重要作用,并在淀粉样 β 蛋白-淀粉样沉淀中发现了被激活的小胶质细胞和炎症分子;同时抗炎药物能够减缓 AD 发病的过程。另外,有学者观察到抗炎药物能够缓解动物模型中的缺血损伤^[6]。1994 年首次报道了摄入高胆固醇食物的家兔海马神经元内淀粉样 β 蛋白的免疫反应性增加。后来的研究发现,高胆固醇食物可增加淀粉样蛋白前体 (APP) 基因转基因小鼠脑内淀粉样 β 蛋白沉积,而应用胆固醇合成抑制剂后脑内淀粉样 β 蛋白沉积减少,体外研究发现,经他汀类药物处理的原代神经元可减少总淀粉样 β 蛋白,尤其是淀粉样 β 蛋白^[7,8]。高胆固醇血症还与 AD 的神经病理表现,尤其是老年斑和神经原纤维缠结 (TNF) 相关^[9]。体内研究表明,AD 患者的血浆 TC 水平升高,LDL-C 升高。高脂血症患者常伴有血液黏滞度的异常,血流变慢,血液黏稠度增加而致的脑血流量的下降,脑部缺血缺氧加重了神经元损伤,在损害学习记忆过程中起极其重要作用^[10]。DHCBI 是以新生 6 个月以内小牛

统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后 hsCRP、TC、TG 和 LDL-C 均较治疗前降低 ($P < 0.01$),且以治疗组更明显 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见表 2)。

3 讨论

阿尔茨海默病主要临床表现为痴呆综合征,以记忆、认知、智力障碍及人格、情感改变为主,患者的感觉、运动、语言、生活能力、社会交往受到影响^[4]。虽然 AD 的病因多样、复杂,但组织病理学特点却几乎完全一致,即:(1)形成以淀粉样 β 蛋白沉淀为特征的老年斑;(2)形成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NT);(3)神经细胞及轴突数

血清经严格滤制成的小分子量肽、核苷酸及寡糖类物质,相对分子质量 < 5 kDa。其中磷酸肌醇寡糖是主要物质之一,它具有类胰岛素活性,而且不依赖胰岛素受体,可促进缺氧细胞对氧和葡萄糖的摄取与利用,改善能量代谢;同时能激活丙酮酸脱氢酶,使缺氧情况下的细胞更多地利用葡萄糖,促使三磷酸腺苷合成增加,改善外周微循环障碍,促进神经细胞髓鞘代谢及再生作用,增加末梢神经的传导功能。

本研究表明,DHCBI 对老年 AD 的治疗作用明显;使 CRP 降低 ($P < 0.01$);TC、TG 和 LDL-C 含量降低,HDL-C 含量升高 ($P < 0.01$),治疗中未发现明显的副作用。DHCBI 治疗老年 AD 的疗效优于吡拉西坦注射液治疗。说明 DHCBI 除了上述提到的作用机制外,还可能通过减轻炎症和调节脂代谢途径,改善老年 AD。

[参 考 文 献]

- [1] Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy [J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 741-766.
- [2] Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effect [J]. *Neurology*, 2004, 63(5): 865-873.

多西他赛为主方案治疗非小细胞肺癌 35 例分析

杨 玲

[摘要] 目的:观察以多西他赛为主方案治疗非小细胞肺癌的疗效。方法:35 例非小细胞肺癌用多西他赛 100 mg d₁ 静脉滴注,分别配伍顺铂 100 mg 或奥沙利铂 200 mg,静脉滴注 d₁,3 周为 1 周期,4 周期后按 WHO 标准评价疗效。结果:35 例中 CR 1 例,PR 21 例,NC 10 例,PD 3 例,总有效率(CR + PR)62.86%。主要毒副作用是骨髓抑制、消化道反应和脱发。结论:多西他赛为主方案是目前治疗非小细胞肺癌的安全可靠方案。

[关键词] 肺肿瘤;癌,非小细胞肺;肿瘤/药物治疗;多西他赛

[中国图书资料分类法分类号] R 734.2;R 730.53 [文献标识码] A

Docetaxel combination therapy for treatment of non-small cell lung cancer: Report of 35 cases

YANG Ling

(Department of Respiratory Diseases, Bengbu Third People's Hospital, Bengbu Anhui 233000, China)

[Abstract] Objective: To observe the efficacy and side effect of docetaxel combination therapy on advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Methods: Thirty-five patients with NSCLC were treated by docetaxel 100 mg intravenous d₁, combined with cisplatin 100 mg or oxaliplatin intravenous 200 mg d₁, respectively. The therapy was repeated every 3 weeks. After 4 cycles the effects and side effects were evaluated by WHO criteria. Results: CR was achieved in 1, PR in 21, NC in 10 and PD in 3. The overall response rate (CR + PR) was 62.86%. The major toxicities were, nausea/vomiting, neutropenia and alopecia. Conclusions: Docetaxel-based combination chemotherapy is safe and effective for treatment of advanced NSCLC.

[Key words] lung neoplasms; cancer, non-small cell lung; neoplasms/drug therapy; docetaxel

随着循证医学及新药研发的深入,肿瘤的治疗正发生日新月异的变化,其中非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)的治疗更是出现了许多令人鼓舞的新动向。2005~2006 年,我科应用以多西他赛为主方案治疗 NSCLC,取得较好的疗效,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 35 例,男 25 例,女 10 例;年龄 40~71 岁。其中初治 27 例,复治 8 例。鳞癌 20

例,腺癌 12 例,腺鳞癌 3 例。按 TNM 分期 III 期 25 例(IIIa 14 例,IIIb 11 例),IV 期 10 例。35 例均经细胞学或病理学手段确诊,并有 CT 可测量的临床客观病灶。化疗前 Karnofsky 评分 ≥ 60 分, EKG、肝、肾功能及血常规正常,预计生存超过 3 个月以上。近 4 周末做任何抗肿瘤治疗。

1.2 治疗方法 全组用江苏恒瑞公司产多西他赛 100 mg,静脉滴注 d₁,用药前 1 天开始口服地塞米松 8 mg,每天 2 次,共 3 天,预脱敏。18 例配伍顺铂 100 mg,静脉滴注 d₁;17 例配伍奥沙利铂 200 mg,静脉滴注 d₁。每 21 天为 1 周期,治疗 4 个周期后评价疗效。治疗期间均用盐酸格拉司琼止吐,必要时用集落刺激因子支持保护骨髓,同时保肝、水

[收稿日期] 2007-01-24

[作者单位] 安徽省蚌埠市第三人民医院 呼吸内科,233000

[作者简介] 杨玲(1971-),女,主治医师。

[3] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [M]. 4th ed (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 143.

[4] 沈渔邨. *精神病学* [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 381.

[5] Price DL, Tanzi RE, Borchelt DR, et al. Alzheimer's disease: genetic studies and transgenic models [J]. *Annu Rev Genet*, 1998, 32(1): 461-493.

[6] McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies [J]. *Neurology*, 1996, 47(3): 425-432.

[7] Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins [J]. *Lancet*, 2004, 363(9415): 1139-1146.

[8] Sjogren M, Mielke M, Gustafson D, et al. Cholesterol and Alzheimer's disease—is there a relation [J]? *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(2): 138-147.

[9] Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Circulating biomarkers of cognitive decline and dementia [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 364(1-2): 91-112.

[10] 高维娟. 高脂血症与血管性痴呆发病 [J]. *中国基础医学杂志*, 2004, 5(2): 31.