

引用格式:谢 芳,吴梦婷,吴琼莹.阿尔茨海默病患者应用丙戊酸镁联合加兰他敏治疗的临床效果及安全性评估[J].巴楚医学,2026,9(2):58-64.
DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2026.02.008
Cite as: Xie Fang, Wu Mengting, Wu Qiongying. Evaluation of Clinical Effect and Safety of Magnesium Valproate Combined with Galantamine Hydrobromide in the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease[J]. Bachu Medical Journal, 2026, 9(2): 58-64. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2026.02.008

阿尔茨海默病患者应用丙戊酸镁联合加兰他敏治疗的临床效果及安全性评估

谢 芳 吴梦婷 吴琼莹

(武汉市汉口医院 神经内科, 湖北 武汉 430014)

摘要: **目的:**探讨阿尔茨海默病(AD)患者应用丙戊酸镁联合加兰他敏治疗的临床效果及安全性。
方法:选取武汉市汉口医院 100 例 AD 患者,按随机数表法分为对照组($n=50$)和联合组($n=50$),对照组采用加兰他敏治疗,联合组在对照组基础上加用丙戊酸镁,比较两组患者治疗前后认知水平[阿尔茨海默病评估量表-认知部分(ADAS-Cog)]、日常生活能力[阿尔茨海默病合作研究-日常生活能力量表(ADCS-ADL)]、精神行为症状[神经精神量表(NPI)]、生物标志物[磷酸化 Tau 蛋白(p-Tau)、 β -淀粉样蛋白 42(A β 42)和脑源性神经营养因子(BDNF)]、氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和丙二醛(MDA)]、炎症因子指标[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]和不良反应发生率。**结果:**治疗 3 个月,联合组患者的 ADAS-Cog 评分[(24.33 $\pm$ 1.97)分 vs (26.69 $\pm$ 2.18)分]、NPI 评分[(46.57 $\pm$ 3.56)分 vs (49.67 $\pm$ 4.06)分]及血清 p-Tau [(149.99 $\pm$ 5.43) ng/L vs (186.87 $\pm$ 5.97) ng/L]、MDA[(6.14 $\pm$ 0.47) nmol/mL vs (6.61 $\pm$ 0.59) nmol/mL]、IL-6 [(3.89 $\pm$ 0.36) pg/mL vs (4.38 $\pm$ 0.37) pg/mL]、IL-1 β [(1.88 $\pm$ 0.31) pg/mL vs (2.44 $\pm$ 0.29) pg/mL]和 TNF- α 水平[(3.60 $\pm$ 0.27) pg/mL vs (3.97 $\pm$ 0.36) pg/mL]均显著低于对照组(均 $P<0.05$) ;ADCS-ADL 评分[(35.89 $\pm$ 3.73) 分 vs (31.28 $\pm$ 3.55) 分]及血清 A β 42 [(371.35 $\pm$ 18.85) pg/mL vs (359.93 $\pm$ 17.72) pg/mL]、BDNF[(14.45 $\pm$ 1.10) ng/mL vs (13.32 $\pm$ 1.08) ng/mL]、SOD [(121.55 $\pm$ 10.33) U/mL vs (110.32 $\pm$ 8.87) U/mL]、GSH-Px 水平[(92.87 $\pm$ 7.73) U/mL vs (89.04 $\pm$ 7.89) U/mL]均显著高于对照组(均 $P<0.05$)。治疗期间,两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**丙戊酸镁联合加兰他敏可显著提高 AD 患者的认知功能,促进日常生活能力恢复,减轻精神行为症状,其机制可能与调节生物标志物表达、减轻氧化应激及炎症反应有关,且该方案并未增加不良反应发生风险,用药安全性良好。

关键词: 阿尔茨海默病; 丙戊酸镁; 加兰他敏; 临床效果; 安全性

中图分类号: R749 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2026)02-0058-07

Evaluation of Clinical Effect and Safety of Magnesium Valproate Combined with Galantamine Hydrobromide in the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease

Xie Fang Wu Mengting Wu Qiongying

(Department of Neurology, Wuhan Hankou Hospital, Wuhan 430014, China)

基金项目:湖北省自然科学基金项目(2023AFF228)

作者简介:谢 芳,主治医师,E-mail: 18702719947@163.com

通信作者:吴琼莹,副主任医师,E-mail: 34061887@qq.com

Abstract Objective: To investigate the clinical effect and safety of magnesium valproate combined with galantamine hydrobromide in the treatment of patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods:** One hundred patients with AD were selected and randomly divided into control group ($n=50$) and combined group ($n=50$). The control group was treated with galantamine hydrobromide, while the combined group was added with magnesium valproate on the basis of the control group. The cognition level [Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog)], daily living ability [Alzheimer's disease cooperative study-activity of daily living (ADCS-ADL)], behavioral and psychological symptoms [neuropsychiatric inventory (NPI)], biomarkers [phosphorylated Tau protein (p-Tau), amyloid β -protein 42 (A β 42), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF)], oxidative stress indexes [superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), and malondialdehyde (MDA)] and inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] before and after treatment and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After 3 months of treatment, the ADAS-Cog score [(24.33 $\pm$ 1.97) points vs (26.69 $\pm$ 2.18) points], NPI score [(46.57 $\pm$ 3.56) points vs (49.67 $\pm$ 4.06) points] and levels of serum p-Tau [(149.99 $\pm$ 5.43) ng/L vs (186.87 $\pm$ 5.97) ng/L], MDA [(6.14 $\pm$ 0.47) nmol/mL vs (6.61 $\pm$ 0.59) nmol/mL], IL-6 [(3.89 $\pm$ 0.36) pg/mL vs (4.38 $\pm$ 0.37) pg/mL], IL-1 β [(1.88 $\pm$ 0.31) pg/mL vs (2.44 $\pm$ 0.29) pg/mL] and TNF- α [(3.60 $\pm$ 0.27) pg/mL vs (3.97 $\pm$ 0.36) pg/mL] of patients in combined group were significantly lower than those in control group (all $P<0.05$). While the ADCS-ADL score [(35.89 $\pm$ 3.73) points vs (31.28 $\pm$ 3.55) points] and levels of serum A β 42 [(371.35 $\pm$ 18.85) pg/mL vs (359.93 $\pm$ 17.72) pg/mL], BDNF [(14.45 $\pm$ 1.10) ng/mL vs (13.32 $\pm$ 1.08) ng/mL], SOD [(121.55 $\pm$ 10.33) U/mL vs (110.32 $\pm$ 8.87) U/mL] and GSH-Px [(92.87 $\pm$ 7.73) U/mL vs (89.04 $\pm$ 7.89) U/mL] were significantly higher than those in control group (all $P<0.05$). During treatment, there was no statistical significance in the incidence of adverse reactions between the two groups of patients ($P>0.05$). **Conclusion:** Magnesium valproate combined with galantamine hydrobromide can significantly enhance the cognitive function, promote the recovery of daily living ability, and relieve the behavioral and psychological symptoms in AD patients. Its mechanism may be related to the regulation of biomarker expression, reduction of oxidative stress and relief of inflammatory response, and this regimen does not increase the occurrence risk of adverse reactions, with good safety of medication.

Keywords Alzheimer's disease (AD); magnesium valproate; galantamine hydrobromide; clinical effect; safety

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)属于神经退行性病变,其核心特征是认知功能进行性下降并伴有精神行为异常,患者大脑皮层及海马区 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)异常沉积、磷酸化 Tau 蛋白(phosphorylated Tau protein, p-Tau)聚合形成神经原纤维缠结,导致神经元大量凋亡和突触丢失,严重影响患者的认知功能与生活自理能力^[1-4]。在 AD 临床治疗领域,加兰他敏作为胆碱酯酶抑制剂,通过可逆性抑制大脑内乙酰胆碱酯酶活性,降低突触间隙中乙酰胆碱的降解速率,从而提高胆碱能神经通路的递质浓度,减缓 AD 患者认知功能减退^[5-6]。然而,临床观察显示,加兰他敏单药治疗对精神行为症状的改善作用较为有限,疗效持续性不足,治疗窗相对狭窄,AD 患者常因恶心呕吐、头晕嗜睡等不良反应而终止用药,影响治疗的依从性和方案连续性^[7-8]。

丙戊酸镁作为情绪稳定剂和抗惊厥药物,可增强 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经递质系统,抑制 AD 患者脑内过度激活的神经元活动,拮抗谷氨酸介导的兴奋性神经毒性,减轻神经元损伤。此外,丙戊酸镁还能促进神经元存活及突触修复,发挥神经保护作用,延缓 AD 患者神经变性进程^[9-10]。目前,丙戊酸镁与加兰他敏联合治疗 AD 的应用较少,联合治疗的具体作用机制有待深入阐明。本研究旨在深入探讨丙戊酸镁联合加兰他敏治疗 AD 的临床效果与安全性,为 AD 临床治疗方案提供优化选择。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2024 年 2 月—2025 年 2 月在武汉市汉口医

院接受治疗的100例AD患者,依照随机数表法分为对照组($n=50$)和联合组($n=50$)。本研究已通过武汉市汉口医院伦理委员会审查批准(批号:[2024]01-09)。

纳入标准:①符合AD诊断标准^[11];②经临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)^[12]测定为轻度和中度痴呆;③伴有精神行为症状;④年龄大于60岁;⑤可完成正常交流,有固定照顾人员。

排除标准:①临床资料不全;②严重心肝肾功能不全;③合并肿瘤或感染性疾病;④存在脑部手术史;⑤对本研究所用药物存在过敏史;⑥近半年内接受过相关治疗;⑦存在酒精成瘾或药物滥用史;⑧需服用抗精神和抑郁药物;⑨存在失眠症状,需要服用安眠镇静药物。

1.2 研究方法

对照组口服氢溴酸加兰他敏分散片(生产企业:海南凯健制药有限公司,国药准字:H20051349,规格:4 mg),初始剂量为4 mg/次,2次/d,随餐服用以减少肠胃刺激。

联合组在对照组基础上口服丙戊酸镁缓释片(生产企业:湖南省湘中制药有限公司;国药准字:H20030537,规格:250 mg),初始剂量为250 mg/次,2次/d,随餐服用。

治疗期间,照顾人员需密切观察AD患者是否出现头晕呕吐等不良反应,并在每隔2周复诊时汇报给主治医师,以便根据AD患者耐受情况和认知功能调整用药剂量。治疗期间叮嘱照顾人员督促AD患者多饮水,多食用高营养食物,采用少食多餐模式进食。两组治疗周期均为3个月。

1.3 观察指标

①认知水平评估:由专业人员于治疗前和治疗3个月后采用阿尔茨海默病评估量表-认知部分(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-Cog),从12个条目(条目评分为0~3或0~5分)、6个维度对AD患者进行认知水平评估,总分0~75分,分值越高代表认知受损越严重^[13]。

②日常生活能力评估:分别于治疗前和治疗3个月后采用阿尔茨海默病合作研究-日常生活能力量表(Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living, ADCS-ADL),对AD的日常生活能力进行评估,该量表包含19个条目,每个条目分值0~5分不等,总分0~54分,分值越高代表AD患者的日常生活能力越好^[14]。

③精神行为症状评估:于治疗前和治疗3个月后

采用神经精神量表(neuropsychiatric inventory, NPI),从12个维度对AD患者进行精神行为症状评估,每个维度都需要从频率(0~4分)、严重程度(1~3分)和照料者苦恼程度(0~5分)三个方面评分,每个维度得分=频率分数×严重程度分数,总分为0~144分,分数越高表明AD患者的神经精神症状越严重^[15]。

④生物标志物检测:于治疗前和治疗3个月后,由专业人员于清晨固定时间段(8:00~9:00)采集AD患者空腹静脉血样5 mL,4℃条件下3 000 r/min离心10 min,分离血清并分装至无酶离心管中保存。采用酶联反应吸附法检测p-Tau、 β -淀粉样蛋白42(amyloid β -protein 42, A β 42)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在血清中的含量。所用试剂盒分别为生工生物人p-Tau ELISA试剂盒、酶联生物人A β 42 ELISA试剂盒、奥瑞达人BDNF ELISA检测试剂盒。所有操作步骤严格遵循各试剂盒说明书。检测使用全自动酶标仪Microlab F. A. M. E.(生产企业:瑞士哈美顿博纳图斯股份公司,国械注进20162224218,型号:F. A. M. E. 16/20)完成。为保证检测质量,每批次实验均设置标准曲线,拟合优度 $R^2 \geq 0.99$ 、空白对照与阳性对照,所有样本及对照均设3个复孔,复孔间吸光度变异系数控制在10%以内。质控采用试剂盒配套标准品,其检测值均落在说明书标定的参考范围内,确保实验数据准确、可靠。

⑤氧化应激指标检测:分别于治疗前和治疗3个月后,由专业人员于清晨固定时间段(8:00~9:00)采集AD患者静脉血样5 mL,样品经低温离心处理后获取血清,使用全自动生化分析仪ADVIA® Chemistry XPT System(生产企业:美国西门子医学诊断股份有限公司,国械注进20152224028,型号:ADVIA Chemistry XPT)检测谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)浓度。检测所用试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供,所有操作步骤均严格遵循仪器操作规程与试剂盒说明书。

⑥炎症因子指标检测:分别于治疗前和治疗3个月后,由专业人员采集AD患者静脉血样本5 mL,样品经低温离心处理后获取血清,使用全自动化学发光免疫分析仪Atellica IM Analyzer(生产企业:美国西门子医学诊断股份有限公司,国械注进20182220492,型号:Atellica IM 1300)对白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α

(tumor necrosis factor- α , TNF- α)的含量进行检测。检测采用美国 R&D Systems 公司的人类细胞因子检测试剂盒,严格遵循仪器与试剂盒操作规程。检测过程中,仪器自动执行定标与质控程序;每批次标准曲线的相关系数大于 0.990,且质控品检测值落在其声明范围内,以保证检测的灵敏度与特异性。

⑦不良反应发生率:记录治疗期间,AD 患者是否出现胃肠道反应(恶心呕吐、腹泻、食欲减退)、头晕、嗜睡、震颤、心动过缓等不良反应。

1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 28.0 软件,计数资料以 $n(\%)$ 描述,两组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,同一

组治疗前后比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

对照组男性占 56.00%,平均年龄为(69.65 $\pm$ 3.12)岁,平均病程为(10.32 $\pm$ 1.89)月;联合组男性占 62.00%,平均年龄为(70.02 $\pm$ 3.08)岁,平均病程为(10.67 $\pm$ 2.06)月。两组患者性别、年龄、病程、身体质量指数和 CDR 分级均无统计学差异(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 一般资料对比 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

项目		对照组($n=50$)	联合组($n=50$)	χ^2/t	P
性别	男	28(56.00)	31(62.00)	0.372	0.542
	女	22(44.00)	19(38.00)		
平均年龄/岁		69.65 $\pm$ 3.12	70.02 $\pm$ 3.08	-0.597	0.552
平均病程/月		10.32 $\pm$ 1.89	10.67 $\pm$ 2.06	-0.885	0.378
身体质量指数/(kg/m ²)		22.86 $\pm$ 1.26	22.94 $\pm$ 1.35	-0.306	0.760
CDR 分级	轻度	35(70.00)	32(64.00)	0.407	0.523
	中度	15(30.00)	18(36.00)		

注:CDR:临床痴呆评定量表。

2.2 两组患者认知水平、日常生活能力和精神行为症状比较

治疗前,两组患者的 ADAS-Cog、ADCS-ADL 和 NPI 评分均无显著差异(均 $P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者的 ADAS-Cog 评分和 NPI 评分均较治疗前显著下降,ADCS-ADL 评分较治疗前显著上升

(均 $P < 0.05$)。联合组患者的 ADAS-Cog 评分[(24.33 $\pm$ 1.97)分 vs (26.69 $\pm$ 2.18)分]和 NPI 评分[(46.57 $\pm$ 3.56)分 vs (49.67 $\pm$ 4.06)分]均显著低于对照组,ADCS-ADL 评分显著高于对照组[(35.89 $\pm$ 3.73)分 vs (31.28 $\pm$ 3.55)分](均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 ADAS-Cog、ADCS-ADL 和 NPI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

项目		对照组($n=50$)	联合组($n=50$)	t	P
ADAS-Cog 评分	治疗前	42.35 $\pm$ 2.56	43.11 $\pm$ 3.01	-1.360	0.177
	治疗 3 个月	26.69 $\pm$ 2.18 ^a	24.33 $\pm$ 1.97 ^a	5.679	<0.001
ADCS-ADL 评分	治疗前	27.35 $\pm$ 3.77	27.73 $\pm$ 3.82	-0.501	0.618
	治疗 3 个月	31.28 $\pm$ 3.55 ^a	35.89 $\pm$ 3.73 ^a	-6.330	<0.001
NPI 评分	治疗前	79.92 $\pm$ 5.22	80.14 $\pm$ 5.33	-0.209	0.835
	治疗 3 个月	49.67 $\pm$ 4.06 ^a	46.57 $\pm$ 3.56 ^a	4.060	<0.001

注:ADAS-Cog:阿尔茨海默病评估量表-认知部分;ADCS-ADL:阿尔茨海默病合作研究-日常生活能力量表;NPI:神经精神量表;与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者血清生物标志物比较

治疗前,两组患者的 p-Tau、A β 42 和 BDNF 水平均无显著差异(均 $P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者的 p-Tau 水平与治疗前相比显著降低(均 $P < 0.05$),

A β 42 和 BDNF 水平与治疗前相比均显著提高(均 $P < 0.05$)。联合组患者的 p-Tau 水平显著低于对照组[(149.99 $\pm$ 5.43) ng/L vs (186.87 $\pm$ 5.97) ng/L], A β 42 水平[(371.35 $\pm$ 18.85) pg/mL vs (359.93 $\pm$

17.72) pg/mL]和 BDNF 水平[(14.45±1.10) ng/mL vs (13.32±1.08) ng/mL]均显著高于对照组(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者氧化应激指标比较

治疗前,两组患者的 SOD、GSH-Px 和 MDA 水平均无显著差异(均 $P>0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者的 SOD 和 GSH-Px 水平与治疗前相比均显著提

高,MDA 水平与治疗前相比显著降低(均 $P<0.05$)。联合组患者 SOD 水平[(121.55±10.33) U/mL vs (110.32±8.87) U/mL]和 GSH-Px 水平[(92.87±7.73) U/mL vs (89.04±7.89) U/mL]均显著高于对照组,MDA 水平显著低于对照组[(6.14±0.47) nmol/mL vs (6.61±0.59) nmol/mL](均 $P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者 p-Tau、Aβ42 和 BDNF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目		对照组(<i>n</i> =50)	联合组(<i>n</i> =50)	<i>t</i>	<i>P</i>
p-Tau/(ng/L)	治疗前	226.88±7.32	227.53±7.43	−0.441	0.660
	治疗 3 个月	186.87±5.97 ^a	149.99±5.43 ^a	32.315	<0.001
Aβ42/(pg/mL)	治疗前	267.24±20.88	271.78±18.86	−1.142	0.257
	治疗 3 个月	359.93±17.72 ^a	371.35±18.85 ^a	−3.121	0.002
BDNF/(ng/mL)	治疗前	9.13±1.18	9.26±1.26	−0.533	0.596
	治疗 3 个月	13.32±1.08 ^a	14.45±1.10 ^a	−5.183	<0.001

注:p-Tau:磷酸化 Tau 蛋白;Aβ42:β-淀粉样蛋白 42;BDNF:脑源性神经营养因子;与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表 4 两组患者 SOD、GSH-Px 和 MDA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目		对照组(<i>n</i> =50)	联合组(<i>n</i> =50)	<i>t</i>	<i>P</i>
SOD/(U/mL)	治疗前	97.14±7.78	98.09±8.13	−0.597	0.552
	治疗 3 个月	110.32±8.87 ^a	121.55±10.33 ^a	−5.832	≤0.001
GSH-Px/(U/mL)	治疗前	71.69±6.69	72.08±7.35	−0.277	0.782
	治疗 3 个月	89.04±7.89 ^a	92.87±7.73 ^a	−2.452	0.016
MDA/(nmol/mL)	治疗前	7.72±0.78	7.69±0.66	0.208	0.836
	治疗 3 个月	6.61±0.59 ^a	6.14±0.47 ^a	4.406	≤0.001

注:SOD:超氧化物歧化酶;GSH-Px:谷胱甘肽过氧化物酶;MDA:丙二醛;与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组患者炎症因子指标比较

治疗前,两组患者的 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平均无显著差异(均 $P>0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者的 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平与治疗前相比均显著降低(均 $P<0.05$)。联合组患者的 IL-6[(3.89±0.36) pg/mL vs (4.38±0.37) pg/mL]、IL-1β[(1.88±

0.31) pg/mL vs (2.44±0.29) pg/mL]和 TNF-α [(3.60±0.27)pg/mL vs (3.97±0.36)pg/mL]水平均显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表 5。

2.6 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间,两组患者总不良反应发生率(6.00% vs 12.00%)无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 5 两组患者 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

项目		对照组(<i>n</i> =50)	联合组(<i>n</i> =50)	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-6	治疗前	6.03±1.11	5.94±0.93	0.439	0.661
	治疗 3 个月	4.38±0.37 ^a	3.89±0.36 ^a	6.712	<0.001
IL-1β	治疗前	2.78±0.38	2.85±0.40	−0.897	0.372
	治疗 3 个月	2.44±0.29 ^a	1.88±0.31 ^a	9.328	<0.001
TNF-α	治疗前	4.45±0.48	4.50±0.52	−0.500	0.619
	治疗 3 个月	3.97±0.36 ^a	3.60±0.27 ^a	5.814	<0.001

注:IL-6:白细胞介素-6;IL-1β:白细胞介素-1β;TNF-α:肿瘤坏死因子-α;与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表 6 两组患者不良反应发生率比较[n(%)]

项目	对照组 (n=50)	联合组 (n=50)	χ^2	P
胃肠道反应	2(4.00)	3(6.00)	—	—
头晕	1(2.00)	1(2.00)	—	—
嗜睡	0(0.00)	1(2.00)	—	—
震颤	0(0.00)	1(2.00)	—	—
心动过缓	0(0.00)	0(0.00)	—	—
总计	3(6.00)	6(12.00)	0.488	0.485

3 讨论

本研究发现,治疗 3 个月后,联合组患者的 ADAS-Cog 和 NPI 评分显著低于对照组,ADCS-ADL 评分显著高于对照组,这表明丙戊酸镁联合加兰他敏治疗可有效提升 AD 患者认知水平、增强日常生活能力,并有效减轻其精神行为症状。联合组患者的 p-Tau 水平较对照组显著下降,BDNF 和 A β 42 水平均显著高于对照组,这一结果提示丙戊酸镁联合加兰他敏可能改善患者的生物标志物。联合组患者的 SOD 和 GSH-Px 水平显著高于对照组,MDA、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平显著低于对照组,且两组患者不良反应发生率并无统计学差异,提示丙戊酸镁与加兰他敏的联合应用可能显著改善 AD 患者的氧化应激状态,降低炎症反应,且并未增加不良反应发生风险。

该结果与既有文献中关于丙戊酸镁联合加兰他敏有助于改善 AD 患者认知、精神、生活能力相符合,进一步说明丙戊酸镁联合加兰他敏对治疗 AD 患者具有潜在应用价值^[16]。药理学研究发现,加兰他敏是胆碱酯酶抑制剂,通过抑制乙酰胆碱酯酶活性,降低乙酰胆碱降解速率,改善 AD 患者胆碱能神经传递功能。但临床研究发现,AD 不仅与胆碱能神经递质缺陷相关,还涉及 A β 异常沉积、Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结、小胶质细胞介导的慢性炎症反应和兴奋性神经元损伤等多重病理机制^[17-18]。丙戊酸镁可通过调控 GABA 能神经递质系统,平衡谷氨酸能神经传递、减轻兴奋性毒性对神经元的损伤。同时,丙戊酸镁还能抑制糖原合成酶激酶-3 β 活性,减少 Tau 蛋白过度磷酸化,与加兰他敏的胆碱能调节形成互补作用,共同延缓认知功能衰退进程^[19]。认知功能提升有助于增强 AD 患者参与日常活动的意愿和能力,从而改善其生活质量,并减轻照顾者负担^[20]。丙戊酸镁通过调节边缘系统神经活动,缓解 AD 患者激越、焦虑等精神行为症状,促进 AD 患者

社会功能和生活质量的提高。

加兰他敏作为胆碱酯酶抑制剂,主要通过增强胆碱能神经传递以改善突触功能完整性;并能够稳定线粒体膜电位,减轻由 A β 介导的氧化损伤^[21]。丙戊酸镁则通过抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC),调控 Tau 磷酸酶活性,从而抑制 Tau 蛋白过度磷酸化;减少神经原纤维缠结的形成与聚集,并通过抗凋亡、拮抗谷氨酸兴奋性毒性和抑制神经小胶质细胞激活等多种途径,减轻神经元损伤,改善 AD 的关键病理过程^[22]。BDNF 是维持神经元存活、突触可塑性和学习记忆的关键蛋白^[23]。丙戊酸镁作为 HDAC 抑制剂,可促进 BDNF 的转录和表达,增强机体内源性抗氧化能力,减轻氧化应激反应^[24-25];加兰他敏则通过增强胆碱能信号传递^[26]促进 BDNF 的胞内转运与突触释放。两者协同提高 BDNF 水平,增强神经元对病理损伤的耐受能力,促进神经修复,为延缓 AD 疾病进展提供帮助。炎症因子能激活小胶质细胞,损害突触功能,并通过促进 A β 沉积与 Tau 蛋白过度磷酸化,恶化 AD 病程发展^[27-29]。丙戊酸镁和加兰他敏可协同抑制小胶质细胞的过度活化,阻断核因子 κ B 等关键炎症信号通路的转录活性,抑制促炎因子的生成与释放,降低中枢及外周炎症因子水平^[30]。

本研究的局限性主要包括以下几个方面。①受限于相对严格的纳入标准,研究所纳入的患者群体未能充分代表临床实践中常见的多病共存老年 AD 患者。②本研究样本量较小且随访周期有限,缺乏大样本长期随访数据的支持,这可能影响结果的稳健性和外推性。③本研究未针对不同疾病分期患者进行亚组分析,因此无法明确该联合方案在不同病程阶段是否存在疗效差异,亦未能评估其在延缓疾病进展方面的潜在作用。④此外,统计分析中未考察时间与处理因素之间的交互效应,限制了对治疗效果随时间动态变化特征的深入理解。⑤本研究分析均未进行多重比较校正,因此应被视为探索性分析,解读时需保持审慎,避免过度推断。未来研究应着重于验证当前发现的可靠性,并进一步揭示其内在作用机制。

综上所述,丙戊酸镁联合加兰他敏可显著提高 AD 患者的认知功能,促进日常生活能力恢复,减轻精神行为症状,其机制可能与调节生物标志物表达、减轻氧化应激及炎症反应有关,且该方案并未增加不良反应发生风险,用药安全性良好,为进一步验证研究提供了线索。

参考文献:

- [1] 潘 翩, 鲁 际. 基于深度学习的磁共振成像在阿尔茨海默病诊断中的应用[J]. 巴楚医学, 2024, 7(3): 118-124.
- [2] 符丹丹, 邵鑫源, 张 琦, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨白桦茸防治阿尔兹海默病的潜在作用机制[J]. 食品与发酵工业, 2025, 51(14): 228-235.
- [3] 马 澜, 时 晶, 李 婷, 等. 中药复方金思维含药血清调控 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路对拟阿尔茨海默病细胞模型 tau 蛋白磷酸化的影响[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(5): 50-58.
- [4] 吴 琪. Alzheimer 病神经原纤维缠结与 tau 蛋白研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2000, 26(1): 63-64.
- [5] 向逸飞, 周 舟, 陈 凤, 等. 氢溴酸加兰他敏肌肉注射在大鼠体内的药动学[J]. 医药导报, 2025, 44(8): 1208-1214.
- [6] 吴亚平, 孙文强, 纪海霞, 等. 氢溴酸加兰他敏治疗脑卒中后轻度认知功能障碍患者的效果[J]. 中国药物应用与监测, 2025, 22(1): 5-8.
- [7] 荆国晓, 董小娟. 乙酰胆碱酯酶抑制剂罕见不良反应比萨综合征分析[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(5): 551-554.
- [8] 罗 玲, 胡 敏. 多元养护模式对阿尔茨海默病患者的影响[J]. 护理实践与研究, 2023, 20(17): 2630-2634.
- [9] 崔佩瑾, 王 钊, 曹茂林, 等. 奥氮平片联合丙戊酸镁缓释片治疗青少年抑郁患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(19): 2817-2821.
- [10] 陈延会, 张富松, 肖合印, 等. 丙戊酸镁联合喹硫平对双相躁狂发作患者的疗效[J]. 国际精神病学杂志, 2025, 52(2): 438-440.
- [11] 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.
- [12] 翁映虹, 黄坚红. 阿尔茨海默病评定量表-认知部分中文版与日常生活能力量表评价血管性痴呆的信度与效度[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(7): 1751-1753.
- [13] 李 霞, 肖世富, 李华芳, 等. 轻度认知功能障碍、轻度阿尔茨海默病和正常对照老人的 ADAS-Cog 中文版评分比较[J]. 中国心理卫生杂志, 2010, 24(6): 425-429.
- [14] 王 蔚, 朱 奕, 杨思雨, 等. 有氧训练对阿尔茨海默病患者认知功能和日常生活活动能力的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(12): 1151-1155.
- [15] 伍 力, 王 燕, 李 超, 等. 简明神经精神量表中文版在老年痴呆患者中的信效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2010, 24(2): 103-107.
- [16] 敖小君, 朱丽莎, 王晓芳, 等. 加兰他敏联合丙戊酸镁治疗阿尔茨海默病疗效及对患者血清 CER、BDNF、miR-132 水平的影响[J]. 中国药师, 2020, 23(2): 303-306.
- [17] 刘玉香, 贺娅旋, 林雪盈, 等. 咖啡酸苯乙酯通过抑制 mGluR5-Fyn 表达减轻 AD 的神经炎症及病理改变[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(5): 833-842.
- [18] 李春艳, 赵洪庆, 杨 蕙, 等. 谷氨酸兴奋毒性及其调节剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(5): 645-649.
- [19] 李旭丹, 杜 颖, 张士巧, 等. 丙戊酸镁联合多奈哌齐在治疗老年痴呆中的效果分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(7): 1208-1211.
- [20] 杨晓佳, 江 萌, 吴 敏, 等. 藏红花素介导 DKK3 调控 GSK-3 β / β -catenin 通路对阿尔兹海默症大鼠的认知改善作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(5): 489-497.
- [21] 张 平, 季 晖, 胡庆华. 阿尔茨海默症的临床治疗和天然来源潜在药物的研究进展[J]. 药学学报, 2022, 57(7): 1954-1961.
- [22] 乔 育, 张 阳, 雷 彪, 等. 丙戊酸镁联合多奈哌齐治疗对阿尔茨海默病精神行为状态、血清神经递质和细胞因子的影响[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(13): 77-81.
- [23] 胡 帅, 徐 帅, 沈 飞, 等. BDNF 在运动改善肌少症中的作用与机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(10): 1542-1547.
- [24] 马亦林, 孙 静, 齐 玉, 等. 喹硫平联合丙戊酸镁在双相情感障碍抑郁中的应用[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(7): 791-795.
- [25] 左 燕, 李方捷. 碳酸锂联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效及对血清 BDNF、认知功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(1): 99-102.
- [26] 黑明伟, 黄 月. 氢溴酸加兰他敏注射液致急性胆碱能综合征 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(15): 1592-1594.
- [27] 迟文鑫, 张存鑫, 高 凯, 等. 川陈皮素抑制 BV2 小胶质细胞炎症反应的机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(7): 1321-1327.
- [28] 匡 铭, 周 红, 张贵婷, 等. ox-LDL/ β 2GPI/ α β 2GPI 复合物促进小鼠 RAW264.7 细胞凋亡和炎症因子表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(1): 1-8.
- [29] 刘 玲, 刘付宁. 鼠李糖乳杆菌对老年小鼠术后海马区小胶质细胞激活及 Tau 蛋白磷酸化的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2024, 45(2): 226-232.
- [30] 李莉莉, 李明月, 何小飞, 等. 运动训练抑制 NLRP3 介导的小胶质细胞焦亡改善阿尔茨海默病小鼠焦虑样行为和认知障碍的作用与机制研究[J]. 中国康复医学杂志, 2025, 40(9): 1298-1307.

[收稿日期 2025-10-09]