



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109200158 B

(45) 授权公告日 2021.05.28

(21) 申请号 201810737819.4

(22) 申请日 2018.07.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109200158 A

(43) 申请公布日 2019.01.15

(66) 本国优先权数据
201710547432.8 2017.07.06 CN

(73) 专利权人 厦门大学附属中山医院
地址 361000 福建省厦门市思明区湖滨南路201-209号

(72) 发明人 黄源鹏 彭阿香 林瑶琦 陈文凡
苏惠 陈婷婷 徐尚文 黄晓晴

(74) 专利代理机构 成都高远知识产权代理事务所(普通合伙) 51222

代理人 李高峡 张娟

(51) Int.Cl.

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 36/8888 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 35/62 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102335377 A, 2012.02.01

朱乃建. 祛痰化痰汤加减治疗老年血管性痴呆62例.《福建中医药》.2008,第42页.

林瑶琦. 化痰通窍方治疗阿尔茨海默病痰浊阻窍证的临床观察.《中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑》.2018,第1-40页.

审查员 林亚丽

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

一种治疗阿尔茨海默病的联合用药物

(57) 摘要

本发明提供了一种治疗阿尔茨海默病的联合用药物,它含有相同或者不同规格单位制剂的用于同时或者分别给药的化痰通窍药物组合物和多奈哌齐,以及药学上可接受的载体。本发明联合用药物能有效治疗阿尔茨海默病痰浊阻窍证,安全性良好,为临床用药提供了一种新的选择。

1. 一种治疗阿尔茨海默病痰浊阻窍证的联合用药物,其特征在于:它由多奈哌齐和中药组成,所述中药是由下述重量配比的原料药和药学上可接受的辅料或辅助性成分制备而成的制剂:

胆南星 3-9 份、地龙5-15 份、肉苁蓉 5-15 份、黄芪 5-15 份、茯苓 5-15 份、石菖蒲 3-9 份、远志 3-9 份、陈皮 1-5 份、乌梅 0.5-2 份、甘草 1-5 份、制半夏 3-8 份。

2. 根据权利要求 1 所述的联合用药物,其特征在于:所述中药是由下述重量配比的原料药制备而成的制剂:

胆南星 6 份、地龙 10 份、肉苁蓉 10 份、黄芪 10 份、茯苓 10 份、石菖蒲 6 份、远志 6 份、陈皮 3 份、乌梅 1 份、甘草 3 份、制半夏 5 份。

3. 根据权利要求 1 所述的联合用药物,其特征在于:所述中药是由所述原料药的原生药材粉、或原料药的水或/和有机溶剂提取物为活性成分,加上药学上可接受的辅料或辅助性成分制备成药学上常用的制剂。

4. 根据权利要求 3 所述的联合用药物,其特征在于:所述的制剂为口服制剂。

5. 根据权利要求 4 所述的联合用药物,其特征在于:所述口服制剂为汤剂、片剂、颗粒剂、煎膏剂。

6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述联合用药物,其特征在于:制备所述中药包括如下步骤:

a、称取重量配比的原料药;

b、各原料药的原生药材粉、或原料药的水或/和有机溶剂提取物为活性成分,加入药学上可接受的辅料或辅助性成分制备成药学上常用的制剂。

7. 根据权利要求 1 所述的联合用药物,其特征在于:所述联合用药物中,中药与多奈哌齐的比例为:组合物按照原料药计为 60-80 份,多奈哌齐 0.005 份。

8. 根据权利要求 1 所述的联合用药物,其特征在于:中药与多奈哌齐的比例为:组合物按照原料药计为 70 份,多奈哌齐 0.005 份。

9. 权利要求 1-8 任意一项所述的联合用药物在制备治疗阿尔茨海默病痰浊阻窍证的药物中的用途。

一种治疗阿尔茨海默病的联合用药物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治阿尔茨海默病的联合用药物,属药物领域。

背景技术

[0002] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD),是中老年人多发、以进行性认知功能障碍为特征的中枢神经退行性疾病,是痴呆最常见的病因,超过60%的痴呆患者患有AD。根据《World Alzheimer Report 2015》显示,全球痴呆的患者基数大,且新发病例的增长速度快,该报告提示到2050年痴呆患者的数量预计将达1亿3150万人;此外,用于治疗痴呆、照料痴呆患者的费用巨大,据估算,2030年时全球用于治疗痴呆的费用将增至2兆美元。必须引起重视的是AD随着年龄增加,其发病率亦随之迅猛增长,因AD具有很高的致残率和死亡率,在美国已成为位列心脏疾病、恶性肿瘤和脑卒中之后的第4位死因。随着人口老龄化的进一步加速和全球化,AD已经成为影响全世界经济和社会发展的重要疾病。在我国,AD所带来的社会压力和经济负担已远超欧美地区的发达国家。倘若没有有效的预防和治疗措施,这种疾病将强烈地冲击整个社会的经济和医疗保障系统。

[0003] 目前AD的病因尚不明确,缺乏能够有效减少神经元死亡和延缓疾病进程的药物,临床上多为对症支持治疗,故AD治疗应重在未病先防。目前用于临床的药物主要有乙酰胆碱酯酶抑制剂(Acetylcholinesterase Inhibitor,AchEI)和N-乙酰,D-天冬氨酸受体(N-Methyl D-Aspartate Receptor,NMDAR)拮抗剂。但这些药物只能有限度地减缓临床症状或在病情发展的特定阶段稳定病情,并不能达到治愈本病的临床效果。近年来,不少新研发的治疗AD的药物由于作用仅针对单靶点或单致病途径而在临床试验中未能获得成功,于是当前国际上许多学者认为,应当发展新的治疗方式,转换治疗理念,运用多靶点、多方式、多环节的治疗思路来研发新的药物。

[0004] 作为天然药物的代表,中药在本病治疗方面,具有多靶点、多方式、多途径的作用特点,由于其作用广泛,不良反应小,临床运用安全有效,相对于西药有一定的优势。中药具有改善学习记忆能力和防治AD的作用,其机制主要体现在减少A β 对神经元的毒性作用、保护并减少神经细胞死亡、改善神经能量代谢、调节胆碱能神经功能、减少突触损伤、调节神经突触的可塑性、改善tau蛋白过度磷酸化、抗氧化和清除自由基和抑制钙超载等多个病理环节。因此,进一步研究中医药对AD的治疗效果与其内在作用机制,对提高AD患者生活质量具有重要的意义。

[0005] 中医观点认为:痴呆的发生与脏腑功能低下、气血亏虚相关,肾虚为其核心;其基本病机为年迈体衰,脏腑不足,肾精亏虚,髓减脑消,痰浊上蒙,闭阻神窍;其病理性质为本虚标实,临床以虚实夹杂证者多见。痰浊阻窍证在AD众多中医证型中属常见,然针对此证的临床研究却少见,临床研究不够完善。

发明内容

[0006] 本发明的技术方案是提供了一种治疗阿尔茨海默病的药物组合物以及联合用药

物。

[0007] 本发明治疗阿尔茨海默病的药物组合物,它是由下述重量配比的原料药制备而成的制剂:

[0008] 胆南星3-9份、地龙5-15份、肉苁蓉5-15份、黄芪5-15份、茯苓5-15份、石菖蒲3-9份、远志3-9份、陈皮1-5份、乌梅0.5-2份、甘草1-5份、制半夏3-8份。

[0009] 其中,所述药物组合物由下述重量配比的原料药制备而成的制剂:

[0010] 胆南星6份、地龙10份、肉苁蓉10份、黄芪10份、茯苓10份、石菖蒲6份、远志6份、陈皮3份、乌梅1份、甘草3份、制半夏5份。

[0011] 其中,它是由所述原料药的原生药材粉、或原料药的水或/和有机溶剂提取物为活性成分,加上药学上可接受的辅料或辅助性成分制备成药学上常用的制剂。

[0012] 其中,所述的制剂为口服制剂,优选地,所述口服制剂为汤剂、片剂、颗粒剂、煎膏剂。

[0013] 本发明制备前述物组合物的方法,它包括如下步骤:

[0014] a、称取重量配比的原料药;

[0015] b、各原料药的原生药材粉、或原料药的水或/和有机溶剂提取物为活性成分,加入药学上可接受的辅料或辅助性成分制备成药学上常用的制剂。

[0016] 本发明前述物组合物在制备治疗阿尔茨海默病的药物中的用途。

[0017] 其中,所述的用途,其特征在于:所述阿尔茨海默病为阿尔茨海默病痰浊阻窍证。

[0018] 本发明还提供了一种治疗阿尔茨海默病的联合用药物,它含有相同或者不同规格单位制剂的用于同时或者分别给药的前述组合物与多奈哌齐,以及药学上可接受的载体。

[0019] 所述联合用药物中,组合物与多奈哌齐的比例为:组合物按照原料药计为60~80份,多奈哌齐0.005份;优选地,组合物与多奈哌齐的比例为:组合物按照原料药计为70份,多奈哌齐0.005份。

[0020] 本发明还提供了前述的联合用药物在制备治疗阿尔茨海默病的药物中的用途。

[0021] 其中,所述阿尔茨海默病为阿尔茨海默病痰浊阻窍证。

[0022] 本发明还提供了前述组合物与多奈哌齐在制备治疗阿尔茨海默病的联合用药物中的用途。

[0023] 其中,所述阿尔茨海默病为阿尔茨海默病痰浊阻窍证。

[0024] 所述联合用药物中,组合物与多奈哌齐的比例为:组合物按照原料药计为60~80份,多奈哌齐0.005份;优选地,组合物与多奈哌齐的比例为:组合物按照原料药计为70份,多奈哌齐0.005份。

[0025] 本发明药物组合物可以有效改善阿尔茨海默病痰浊阻窍证,与多奈哌齐联合使用可以治疗阿尔茨海默病,且疗效优良,为临床治疗阿尔茨海默病提供了一种新的选择。

[0026] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0027] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

[0028] 实施例1本发明治疗阿尔茨海默病的药物组合物的制备

[0029] 取胆南星6g、地龙10g,肉苁蓉10g、黄芪10g、茯苓10g、石菖蒲6g、远志6g、陈皮3g、乌梅1枚、甘草3g、制半夏5g组成),以上中药饮片均来自我院中药房,煎制,得300ml药液,分装成150ml于真空袋。

[0030] 实施例2本发明治疗阿尔茨海默病的联合用药物

[0031] 本发明联合用药物包括多奈哌齐片和中药口服液。

[0032] 多奈哌齐片(安理申)(生产公司:卫材(中国)药业有限公司,国药准字:H20050978),5mg/次,一日一次,睡前口服。

[0033] 中药口服液:胆南星6g、地龙10g,肉苁蓉10g、黄芪10g、茯苓10g、石菖蒲6g、远志6g、陈皮3g、乌梅1枚、甘草3g、制半夏5g组成),煎药机煎制,得300ml药液,分装成150ml于真空袋。服用方法:150ml/次,一日两次,早晚饭后温服。

[0034] 以下通过药效学试验证明本发明的有益效果。

[0035] 一、研究资料和方法

[0036] 1病例来源

[0037] 本研究中纳入轻、中度阿尔茨海默病患者65例,均为2015年01月至2016年08月就诊于我院门诊和病房的患者。

[0038] 2诊断标准

[0039] 2.1阿尔茨海默病的诊断标准

[0040] 参照2011年版美国国立神经病学、语言障碍和卒中-阿尔茨海默病及相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)标准(修订版)。

[0041] 2.2中医证候诊断标准

[0042] 参照2002年出版的《中药新药临床研究指导原则(试行)》其中老年期痴呆痰浊阻窍证的诊断标准。

[0043] 3病例选择

[0044] 3.1纳入标准

[0045] (1)符合阿尔茨海默病的诊断标准者。

[0046] (2)符合辨证为痰浊阻窍证的中医诊断标准者。

[0047] (3)根据研究需要及本病的特点,确定受试者为年龄 ≥ 50 岁的男性或绝经后女性。

[0048] (4)受试者应具有足够的认知及语言能力(文化程度在小学以上)以完成神经心理评估。

[0049] (5)简易智能状态检查(MMSE)评分在10—24分的轻到中度AD患者。

[0050] (6)能正确认识本研究的试验意义,具有良好的依从性。

[0051] (7)自愿加入本研究,取得受试者或家属同意并签署知情同意书者。

[0052] 3.2排除标准

[0053] (1)阿尔茨海默病以外的其它类型痴呆,如血管性痴呆、帕金森病、混合性痴呆等。

[0054] (2)中医证型并非为痰浊阻窍证;有明显兼夹证或合并证者。

[0055] (3)有可能导致痴呆的其它疾病,如脑肿瘤、脑炎、梅毒等。

[0056] (4)对多奈哌齐及本研究中的中药药物过敏者。

[0057] (5) 有癫痫发作史;有精神分裂症病史;有明显抑郁状态:汉密尔顿抑郁量表(24项): ≥ 17 分者。

[0058] (6) 有严重的心律失常,影响脑灌注;患有不能控制的高血压(收缩压 >180 mmHg或舒张压 >120 mmHg)者。

[0059] (7) 有严重肝、肾、胃肠道疾病;有严重全身性疾病或器官功能衰竭者。

[0060] (8) 有不能控制的糖尿病(空腹血糖 >10.0 mmol/L或180mg/dl)患者。

[0061] (9) 病情较重,无法确切地评估出本研究药物的有效性及安全性者。

[0062] (10) 最近1个月内参加其他临床药物试验者。

[0063] 3.3剔除标准

[0064] (1) 纳入后发现不符合以上标准而被错误收入者。

[0065] (2) 因受试者的研究资料不全或其他原因,影响研究结果判断者。

[0066] (3) 联合使用对试验药物及研究结果影响较大的药物,影响研究药物的有效性和安全性判断者。

[0067] 3.4脱落标准

[0068] (1) 试验过程中自行退出者。

[0069] (2) 试验过程中,由痰浊阻窍证转为痴呆其他证型者。

[0070] (3) 试验过程中,受试者依从性差,未按照规定服药及未能及时复诊,影响研究药物的有效性及安全性判断者。

[0071] (4) 因其他因素在试验未结束前失访或死亡者。

[0072] 3.5中止试验标准

[0073] (1) 试验过程中,出现严重的不良反应、合并症、并发症等,不宜继续进行临床研究的受试者。

[0074] (2) 试验过程中,受试者病情恶化,有可能发生危险事件,结合相关科室医生的判断应该停止临床研究的患者,即中止该病例临床研究。

[0075] (3) 受试者在试验过程中不愿意继续进行本研究,向主管医生提出中止本研究的要求,可以中止该病例的临床研究。

[0076] 4研究方案

[0077] 4.1样本量估算

[0078] 参照2005年出版颜虹主编的《医学统计学》(人民卫生出版社),对试验的样本量进行估算。经前期临床统计,化痰通窍方联合多奈哌齐对改善患者日常生活能力的有效率为85%,单用多奈哌齐对改善日常生活能力的有效率为45%(倪福文等研究显示多奈哌齐对改善日常生活能力的有效率为43%),以 $\alpha=0.05$ 为统计意义水准,为使试验结果的相对误差不超过10%,保持置信水平为95%,估计总体的样本含量,置信水平为 $1-\alpha=95\%$ 。检验效能(power)设定为90%($\beta=0.1$),公共标准差 $\sigma=40\%$,样本量估算公式为:

$$[0079] \quad n = \frac{\left[\frac{u_{\alpha}}{2} \sqrt{2\bar{p}(p_1 + p_2)} \pm u_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$[0080] \quad \bar{p} = (p_1 + p_2) / 2, \quad p_1 = 0.85, \quad p_2 = 0.45, \quad \frac{u_{0.05}}{2} = 1.96, \quad u_{0.10} = 1.282$$

[0081] 经过统计学估算,每组各需27例,总计54例。考虑到研究过程中病例可能存在脱落、剔除、中止等因素,故决定本试验总病例数为65例。

[0082] 4.2分组方法

[0083] 本方案采用平行对照,随机临床研究设计方法,将65例受试者随机分为中西药组和西药组。以随机对照原则为根据,按照患者的就诊时间顺序进行编号,之后采用随机数字表法将患者随机分为两组。

[0084] 4.3治疗方案

[0085] 基础治疗:给予多奈哌齐片(安理申)(生产公司:卫材(中国)药业有限公司,国药准字:H20050978),5mg/次,一日一次,睡前口服。

[0086] 中西药组:在基础治疗之上,加服化痰通窍方(由胆南星6g、地龙10g、肉苁蓉10g、黄芪10g、茯苓10g、石菖蒲6g、远志6g、陈皮3g、乌梅1枚、甘草3g、制半夏5g组成),煎药机煎制,得300ml药液,分装成150ml于真空袋。服用方法:150ml/次,一日两次,早晚饭后温服。

[0087] 西药组:仅予基础治疗。

[0088] 两组均连续治疗6个月。

[0089] 4.4疗效性观察指标

[0090] (1) 认知功能评定:《简易智能状态检查》(MMSE)具有操作简便、用时短、易于临床推广的优点。MMSE筛查痴呆灵敏度较高,对认知功能的测定较为全面,是目前应用范围最为广泛、影响力最大的认知筛查和疗效评价量表。《阿尔茨海默病评定量表的认知部分》(ADAS-cog)属于AD评定量表(Alzheimer's disease scale, ADAS),是根据老年性痴呆患者的认知损害特点而设计的量表,包含了诊断AD必须的主要认知功能测评,其检查内容详尽,目前广泛应用于老年性痴呆患者语言、记忆和其他认知能力损害的纵向临床观察和治疗老年性痴呆的药物临床疗效研究,是评价治疗轻中度AD患者药物临床疗效的“金标准”。

[0091] (2) 日常生活能力评定:本研究使用我国修订的《日常生活能力量表》(ADL)版本,主要用于测评患者的生活能力,痴呆患者的日常生活能力下降是其重要的临床表现,也是诊断痴呆的要点,因此ADL是辅助AD的早期诊断、评定功能障碍的常用工具。对于一些难以配合进行MMSE评估的AD患者,ADL可以从整体情况客观地评估患者的日常生活能力,因此常在临床上与MMSE联合运用的神经心理学检查量表。评估痴呆患者的日常生活能力,可了解病情的进展情况,从而进行有效的干预,并评估干预治疗的有效性。由于ADL量表对于文化程度要求较低,故痴呆患者受教育程度对其影响较小。

[0092] (3) 中医证候判定:根据2002年出版的《中药新药临床研究指导原则(试行)》中痴呆痰浊阻窍证的临床症状,以不同的症状的评估标准进行计分,并算出总积分。临床试验引用此标准的频数较高,缘于其是国家权威发布的指导性规范。

[0093] 4.5安全性观察

[0094] (1) 一般检查:治疗前后测量受试者的生命征。

[0095] (2) 实验室检查:治疗前后对受试者的血常规、尿常规、心功能、肝功能以及肾功能进行检验。

[0096] (3) 心电图检查:治疗前后检查受试者的常规心电图。

[0097] (4) 不良反应:观察受试者试验期间有无不适,应用副反应量表(TESS)评价用药安全性。

[0098] 4.6安全性评定

[0099] 参照2002年出版的《中药新药临床研究指导原则(试行)》:1级:安全,未出现任何不良反应;2级:相对安全,有轻度不良反应,无需处理可以继续用药;3级:存在安全性问题,发生中等程度的不良反应,经对症处理后能继续临床试验;4级:因严重不良反应须中止并撤出临床研究。

[0100] 4.7不良反应分级

[0101] 参照2002年出版的《中药新药临床研究指导原则(试行)》:轻度,不影响日常生活,可不进行特别处理;中度,影响日常生活,需撤除药物或进行特殊处理;重度,丧失日常生活能力,危及受试者的性命,需立即撤除药物或进行紧急处理。

[0102] 5统计方法

[0103] 本研究中的所有数据均采用SPSS19.0统计软件分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,先进行正态性分布检验,若呈正态分布,则行t检验;若不符合正态分布,则行秩和检验;等级资料均采用秩和检验;计数资料则采用 χ^2 检验。检验结果采用P值表示, $P < 0.05$ 表示检验结果具有统计学意义, $P > 0.05$ 表示检验结果无统计学意义。

[0104] 二、研究结果:

[0105] 1病例完成情况

[0106] 本研究共纳入65例阿尔茨海默病患者,中西药组33例,西药组32例。根据脱落标准,中西药组脱落3例,实际统计30例;西药组脱落2例,实际统计30例。总共脱落5例,实际统计60例,总脱落率7.7%。脱落原因如下:

[0107] 表1脱落病例原因

组别	编号	原因
中西药组	3	患者依从性差,不能坚持服用中药
	17	患者家属不合作,自行退出
	22	试验过程中患者出现中医变证
西药组	7	患者未按时复诊
	57	患者失访

[0109] 2一般资料析

[0110] 在治疗前,对两组患者的性别、年龄、病程、文化程度及入组前多奈哌齐的服用时间(详见表2、表3、表4)进行了比较,均未见明显统计学差异($P > 0.05$)。

[0111] 表2两组患者性别、文化程度的对比

组别	例数	性别		文化程度		
		男	女	小学	初中	高中及以上
中西药组	30	12	18*	8	15	7 [#]
西药组	30	15	15	11	9	10

[0113] 注a:两组组间比较, $P = 0.436$, $*P > 0.05$;

[0114] 注b:两组组间比较, $P = 0.286$, $^{\#}P > 0.05$ 。

[0115] 表3两组患者年龄和入组前多奈哌齐服用时间的对比($\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	年龄(岁)	入组前多奈哌齐服用时间(月)
[0116]	中西药组	30	62.33±4.74*	4.10±1.73 [#]
	西药组	30	64.57±5.51	4.47±1.61

[0117] 注a:两组组间比较, $P=0.098$, $*P>0.05$;

[0118] 注b:两组组间比较, $P=0.399$, $^{\#}P>0.05$ 。

[0119] 表4两组患者病程的对比($\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	病程(月)	最长病程(月)	最短病程(月)
[0120]	中西药组	30	14.17±5.07*	23	5
[0121]	西药组	30	15.13±5.73	24	3

[0122] 注:两组组间比较, $P=0.492$, $*P>0.05$ 。

[0123] 3基线量表积分

[0124] 在治疗前,对两组患者的MMSE量表、ADAS-Cog量表、ADL量表积分以及中医证候积分进行了比较,均无明显统计学差异($P>0.05$)。

[0125] 表5两组治疗前各量表积分基线对比($\bar{x} \pm s$)

	组别	MMSE	ADAS-Cog	ADL	中医证候积分
[0126]	中西药组	17.00±2.41*	37.00±3.64 [#]	33.53±5.02 [△]	13.70±3.14 [●]
	西药组	16.90±2.07	35.93±3.14	34.37±3.80	13.17±3.23

[0127] 注a:两组治疗前组间比较, $P=0.864$, $*P>0.05$;

[0128] 注b:两组治疗前组间比较, $P=0.229$, $^{\#}P>0.05$;

[0129] 注c:两组治疗前组间比较, $P=0.935$, $^{\Delta}P>0.05$;

[0130] 注d:两组治疗前组间比较, $P=0.519$, $^{\bullet}P>0.05$ 。

[0131] 4疗效性观察

[0132] 4.1对MMSE量表的影响

[0133] 治疗后,两组患者MMSE量表积分较同组治疗前积分均有所增加,经统计软件分析均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,对比两组间MMSE量表积分差异有统计学意义($P<0.05$)。说明化痰通窍方联合多奈哌齐和单用多奈哌齐对阿尔茨海默病患者的总体认知功能(MMSE)均有改善作用,且中西药组疗效优于西药组。

[0134] 表6两组治疗前后MMSE量表积分对比($\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	治疗前	治疗后
[0135]	中西药组	30	17.00±2.41	19.30±2.59* [△]
	西药组	30	16.90±2.07	18.33±1.73 [#]

[0136] 注a:治疗后,中西药组组内比较, $*P<0.05$;

[0137] 注b:治疗后,西药组组内比较, $^{\#}P<0.05$;

[0138] 注c:治疗后,中西药组与西药组比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

[0139] 4.2对ADAS-cog量表的影响

[0140] 治疗后,两组患者ADAS-cog量表积分较同组治疗前积分有所减少,经统计分析均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,对比两组间ADAS-cog量表积分差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明化痰通窍方联合多奈哌齐和单用多奈哌齐对阿尔茨海默病患者的认知功能(ADAS-cog)均有改善作用,且中西药组疗效优于西药组。

[0141] 表7两组治疗前后ADAS-cog量表积分对比($\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	治疗前	治疗后
[0142]	中西药组	30	37.00±3.64	32.03±2.90* [△]
	西药组	30	35.93±3.14	33.97±3.40 [#]

[0143] 注a:治疗后,中西药组组内比较,* $P < 0.05$;

[0144] 注b:治疗后,西药组组内比较,[#] $P < 0.05$;

[0145] 注c:治疗后,中西药组与西药组比较,[△] $P < 0.05$ 。

[0146] 4.3对ADL量表的影响

[0147] 治疗后,两组患者ADL量表积分相比同组治疗前积分均有所减少,经统计分析有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组间对比ADL量表积分差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示化痰通窍方联合多奈哌齐和单用多奈哌齐对阿尔茨海默病患者的日常生活能力均有改善作用,且中西药组疗效优于西药组。

[0148] 表8两组治疗前后ADL量表积分对比($\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	治疗前	治疗后
[0149]	中西药组	30	33.53±5.02	26.70±3.18* [△]
	西药组	30	34.37±3.80	30.20±2.89 [#]

[0150] 注a:治疗后,中西药组组内比较,* $P < 0.05$;

[0151] 注b:治疗后,西药组组内比较,[#] $P < 0.05$;

[0152] 注c:治疗后,中西药组与西药组比较,[△] $P < 0.05$ 。

[0153] 4.4对中医证候积分的影响

[0154] 治疗后,中西药组患者中医证候积分相比同组治疗前积分有所减少,经统计分析有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,西药组患者中医证候积分相比同组治疗前积分亦减少,经统计分析无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组间对比中医证候积分差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明化痰通窍方联合多奈哌齐对阿尔茨海默病痰浊阻窍证患者的中医证候有明显的改善作用,而单用多奈哌齐对患者的中医证候无明显改善。

[0155] 表9两组治疗前后中医证候积分对比($\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	治疗前	治疗后
[0156]	中西药组	30	13.70±3.14	10.93±3.42* [△]
	西药组	30	13.17±3.23	12.60±3.14 [#]

[0157] 注a:治疗后,中西药组组内比较,* $P < 0.05$;

[0158] 注b:治疗后,西药组组内比较, $P = 0.094$,[#] $P > 0.05$;

[0159] 注c:治疗后,中西药组与西药组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

[0160] 5安全性观察

[0161] 在治疗前与治疗后,对两组患者分别进行了生命征检查,血常规、尿常规、心功能、肝功能、肾功能监测,常规心电图检查,均未见显著异常改变。研究过程中共出现不良反应8例:其中中西药组3例,1例腹泻,1例腹胀,1例恶心,由于患者症状较轻,并且能耐受,遂未予相关处理,2至3日症状自行消失。西药组5例,1例腹胀,2例恶心,患者均能耐受,未予相关处理,患者2至3日症状自行消失;1例头痛,1例失眠,经对症处理后症状好转。对两组的安全性评定进行了对比,结果无明显统计学差异($P > 0.05$)。综上,化痰通窍方联合多奈哌齐的安全性等级为2级,临床应用安全。

[0162] 表10两组安全性评定对比

	组别	例数	1级	2级	3级	4级
[0163]	中西药组	30	0	3	0	0
	西药组	30	0	3	2	0

[0164] 注:两组组间比较, $P = 0.393, P > 0.05$ 。

[0165] 三、实验结论

[0166] 1认知功能及日常生活能力

[0167] 本研究结果表明化痰通窍方联合多奈哌齐和单用多奈哌齐对阿尔茨海默病患者的认知功能(MMSE、ADAS-cog)和日常生活能力(ADL)均有改善的作用,且中西药结合应用显著优于单用西药。

[0168] 2中医证候

[0169] 本研究结果表明化痰通窍方联合多奈哌齐对阿尔茨海默病痰浊阻窍证中医证候有明显的改善作用,而单用多奈哌齐对阿尔茨海默病痰浊阻窍证的中医证候无明显改善,说明本发明药物组合物(化痰通窍方)可以有效改善阿尔茨海默病痰浊阻窍证。

[0170] 临床研究发现,多奈哌齐不能显著改善老年性痴呆中痴呆症除外的临床症状,其疗效不确切。而中医治疗疾病是从整体出发,辨证论治,病证并举,故在改善中医证候方面,中西药结合组疗效显著优于单用西药组,二者联合使用治疗阿尔茨海默病的疗效优良。

[0171] 3化痰通窍方联合多奈哌齐的安全性评定

[0172] 在治疗前与治疗后,对两组患者分别进行了生命征检查,血常规、尿常规、心功能、肝功能、肾功能监测,常规心电图检查,均未见显著异常改变。研究过程中共出现不良反应8例:其中中西药组3例,1例腹泻,1例腹胀,1例恶心,由于患者症状较轻,并且能耐受,遂未予相关处理,2至3日症状自行消失。西药组5例,1例腹胀,2例恶心,患者均能耐受,未予相关处理,患者2至3日症状自行消失;1例头痛,1例失眠,经对症处理后症状好转。综上,化痰通窍方联合多奈哌齐的安全性等级为2级,临床应用安全。

[0173] 综上,本发明药物组合物可以有效改善阿尔茨海默病痰浊阻窍证,与多奈哌齐联合使用可以治疗阿尔茨海默病,且疗效优良,为临床治疗阿尔茨海默病提供了一种新的选择。