

胆碱酯酶抑制药与痴呆的治疗

【作者】 孙洪吉 解恒革

解放军总医院南楼神经内科 (北京 100853)

【摘要】 胆碱酯酶抑制药是近 20 年来治疗痴呆的主要药物。虽然人们一直在开发其他类型的痴呆治疗药物,但是迄今为止仍未取得重大临床突破。目前应用的胆碱酯酶抑制代表药物有多奈哌齐 (donepezil)、利斯的明 (rivastigmine)、加兰他敏 (galantamine) 以及石杉碱甲 (huperzine A) 等。本文主要概述了胆碱酯酶抑制药在阿尔茨海默病、血管性痴呆、路易体痴呆和帕金森病痴呆中的临床研究进展,为临床应用此类药物提供参考。

【关键词】 胆碱酯酶抑制药; 阿尔茨海默病; 血管性痴呆; 路易体痴呆; 帕金森病痴呆

【中图分类号】 R743

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -02-001-06

Cholinesterase inhibitors for the treatment of dementia

【Writers】 Sun Hong-ji Xie Heng-ge

【Abstract】 Cholinesterase inhibitor has been the main kind of drugs to treat dementias for almost twenty years. While researchers throughout the world have been developing new kinds of drugs against dementias, they haven't yet achieved significant clinical breakthroughs up to date. And donepezil, rivastigmine, galantamine, as well as huperzine A are the representative drugs of cholinesterase inhibitors. By means of analyzing literatures, we summarize the clinical research developments of these four cholinesterase inhibitors' treatments in Alzheimer's disease, Vascular dementia, Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia to provide references of their clinical use.

以阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 为代表的痴呆综合征的发病机制比较复杂,其中普遍接受胆碱能学说。痴呆患者脑内胆碱能细胞的变性脱失导致与脑内记忆有关的乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 减少,进而出现一系列症状。而胆碱酯酶抑制药可以降低突触间隙内乙酰胆碱神经递质的降解速度,从而相应增加乙酰胆碱递质的水平和作用时间,改善或缓解痴呆患者的症状。近年来,国内外学者围绕胆碱酯酶抑制药治疗不同类型的痴呆进行了大量的临床研究。本文主要对多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏、石杉碱甲 4 种药物在痴呆治疗、相互转化和不良反应 3 个方面的研究进展进行综述。

1 多奈哌齐

多奈哌齐是一种新的六氢吡啶衍生物,是选择性乙酰胆碱酯酶抑制药,对脑内乙酰胆碱酯酶有特异的选择性,对乙酰胆碱酯酶的选择性亲和作用比对丁酰胆碱酯酶的亲和作用强 1250 倍。临床试验表明,多奈哌齐和加兰他敏血药浓度与 AD 患者治疗后脑脊液中乙酰胆碱酯酶活性的增高相关,而二者均未抑制丁酰胆碱酯酶的活性。相反,利斯的明则表现出对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的持续抑制。

1.1 治疗轻、中、重度 AD

多奈哌齐已被多国指南推荐用于治疗轻、中度 AD,虽其不能完全阻止 AD 的进展,但能改善轻、中、重度 AD 患者的认知功能和行为异常,提高他

们的日常生活能力^[1],但对 AD 患者的精神症状的改善仍需要大样本的随机对照临床研究(RCT)的证据。此外,多奈哌齐还能明显改善轻、中度 AD 患者的记忆减退以及重度 AD 患者的总体功能和日常生活能力^[2]。

研究表明多奈哌齐每天 5mg 和 10mg 对治疗重度 AD 患者都比较安全。最近美国批准的多奈哌齐每天 23mg 用于治疗中、重度 AD 患者,其不良反应与每天 5~10mg 没有显著性差异,而相比较标准剂量每天 10mg,多奈哌齐每天 23mg 能更大程度地改善中、重度 AD 患者的认知功能。

另有研究表明,多奈哌齐早期治疗轻、中度 AD 患者获益较多^[3],且多奈哌齐治疗中、重度 AD 患者可减少照料者的照料时间及减轻照料者的压力。多奈哌齐对伴或不伴有脑血管疾病的 AD 患者的治疗有效,而伴有 21 三体综合征的 AD 患者,可能会改善 AD 患者早、中期认知功能的下降,但仍需更广泛的研究证实。

1.2 对血管性痴呆患者认知功能、全面能力和日常生活能力的影响

大样本、随机双盲、安慰剂对照研究显示,多奈哌齐可有效提高可能或很可能对血管性痴呆(vascular dementia, VaD)患者认知功能、全面能力和日常生活能力^[4],并在 Binswanger 型皮层下 VaD 患者能很好地耐受。但也有研究认为每天 5mg 多奈哌齐可能或很可能提高 VaD 患者的认知功能,但对全面能力和日常生活能力方面没有显著提高。

1.3 对路易体痴呆、帕金森病痴呆认知功能的治疗相对安全有效

研究证实多奈哌齐对路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)认知功能的治疗相对安全有效^[5]。另有研究报道使用多奈哌齐治疗 1~2 周可以纠正 DLB 患者的瞬目反射和认知波动;治疗 20 周,可改善 DLB 患者认知功能和幻觉,但不增加帕金森病症状^[6]。此外,多奈哌齐还可改善 DLB 和帕金森病痴呆(Parkinson disease dementia, PDD)患者的注意力^[7],而对重复出现精神症状的 DLB 患者,增加多奈哌齐的剂

量则可能会受益^[8]。同时,大样本病例交叉研究表明多奈哌齐在治疗 PDD 患者时不加重其症状,可能对认知功能的改善有益^[9]。在应用多奈哌齐治疗 PDD 时,尤其是在提高剂量时应密切注意,且突然停药对 PDD 患者可能有害,可致使其认知功能减退和行为异常的加重^[10]。

2 利斯的明

利斯的明是一种氨基甲酸类,乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶双向抑制药,通过延缓功能完整的胆碱能神经元对释放乙酰胆碱的降解,而促进胆碱能神经传导。

2.1 利斯的明对 AD 患者的认知功能和日常生活能力等的影响

研究表明利斯的明有益于改善轻、中度 AD 患者的认知功能和日常生活能力,以及大部分 AD 患者的注意力、淡漠、焦虑、激越、易激惹和睡眠障碍等症状^[11]。此外,口服利斯的明对在基线时伴有幻觉的 AD 患者有明显的治疗效应^[12]。而对可能 AD 患者的行为紊乱,一项为期 26 周的试验表明应用利斯的明治疗与患者的行为症状的好转相关^[13]。利斯的明用药方面的研究显示,每天 9.5mg 利斯的明对轻、中度 AD 患者有益,而每天 13.3mg 仍需要进一步研究^[14]。另有试验表明利斯的明 3~6mg,每天 2 次,AD 患者可耐受,但短期不良反应发生率较高,而早期利斯的明每天 6~12mg 治疗中、重度 AD 患者可持续改善认知功能。

近年来,随着利斯的明透皮贴剂的应用,相关研究也展开,有研究表明其能提高可能 AD 患者的日常生活能力,而且与利斯的明胶囊相比较,透皮贴剂可以达到同样的效果,同时提高了耐受性,而在此时也应密切注意其对皮肤的刺激,虽然这些刺激相对是可耐受的。

此外,利斯的明长期(2 年)应用可维持 AD 患者的症状,延缓或阻止症状加重^[15],且可改善中、重度 AD 患者的认知和行为症状^[16]。而且,多奈哌齐对伴有 21 三体综合征的患者早期较高剂量治疗,可能在延缓疾病的进展方面有优势。

2.2 利斯的明对 VaD 患者认知功能的影响

目前仅有少量证据表明利斯的明能轻度改善 VaD 患者的认知功能,而这个结论也是基于一个样本量不大的研究,尚需要大规模的随机对照、双盲的安慰剂对照研究来证实^[17]。另有研究表明利斯的明并没有显示出对 VaD 患者的有效性^[18],且利斯的明对皮层下 VaD 患者的治疗中仅表现出在行为和执行能力方面轻微的改善^[19]。

2.3 利斯的明对 DLB 症状的影响

利斯的明治疗 DLB 时,改善最明显的精神症状是淡漠和漠不关心,其次是焦虑、妄想和幻觉,还可以改善注意力受损、反应迟钝及白天思睡等。此外,有研究表明利斯的明能明显改善 PDD 患者的认知功能^[20]、执行能力^[21]和注意力障碍、视幻觉症状^[22],并可提高患者的整体功能和日常生活能力,且长期治疗并不能引发 PDD 患者运动障碍的加剧^[23]。另有预试验提示利斯的明可能对治疗混合型痴呆有益。

3 加兰他敏

加兰他敏可使突触前烟碱受体发生变构,减少乙酰胆碱重摄取,增加 ACh 突触间隙含量。其抗胆碱酯酶的作用较弱,易透过血脑屏障,故中枢作用较强。

3.1 加兰他敏对 AD、VaD 患者症状的影响和安全性

有研究表明加兰他敏能够改善轻、中度 AD 患者的认知功能和整体功能^[1],而且在 3~6 个月周期的临床试验中,加兰他敏显示出持续的正效应^[24]。另有研究表明加兰他敏可能改善伴或不伴有脑血管疾病的可能的 AD 患者以及 VaD 患者的精神、行为及心理症状,并能提高伴或不伴有 VaD 的轻、中度 AD 患者的睡眠质量^[25]。此外,加兰他敏还可改善 AD 患者的注意力和日常生活能力^[26],并能改善重度 AD 患者的认知功能^[27],长期应用时,可维持患者的认知功能至少达 36 周^[28]。

在用药方面,加兰他敏每天 1 次治疗轻、中度 AD 患者是安全的,且伴或不伴有 VaD 的轻、中度 AD 患者对每天 16~24mg 加兰他敏治疗可很好耐受。

此外,加兰他敏治疗轻、中度 AD 患者可显著减少照料者的花费和时间。

加兰他敏、利斯的明的临床试验支持胆碱酯酶抑制药对 VaD 治疗有效,研究证实加兰他敏治疗血管性认知障碍^[29]和 AD 合并脑血管病^[30]也有一定效果。另有报道加兰他敏与安慰剂对照的试验中加兰他敏在认知功能和执行能力改善方面有一定优越性^[29],而对日常生活能力的改善与对照组无统计学差异^[31]。

3.2 加兰他敏对 DLB、PDD 患者症状的影响

研究证实加兰他敏对 DLB 认知功能的治疗相对安全有效^[32]。加兰他敏治疗 DLB 的多中心、开放性临床研究显示,其可改善患者精神症状,同时对认知功能、全面能力和日常生活能力,睡眠和意识错乱均有不同程度改善,特别是对视幻觉和夜间行为异常治疗效果更为明显。此外,加兰他敏可改善 PDD 患者的幻觉、焦虑、淡漠和睡眠障碍、抑郁症状,并可提高患者的日常生活能力^[33]。

4 石杉碱甲

石杉碱甲是从蛇足石杉中提取的一种生物碱,是一种高选择性的胆碱酯酶竞争性和非竞争性的混合型抑制药,易透过血脑屏障,增加神经突触间隙的乙酰胆碱含量。

4.1 石杉碱甲对 AD 患者症状的影响

现有的证据表明,石杉碱甲能在一定程度上改善 AD 患者的认知功能、全面能力、行为紊乱和功能性的表现,但仅有一项研究具有较高的质量和足够的样本^[34]。而最近一项大样本的 II 期临床试验表明,石杉碱甲 200 μg ,每天 2 次,治疗轻、中度 AD 患者并没有显示出认知功能的改善^[35]。

4.2 石杉碱甲对 VaD 患者症状的影响

对 VaD 患者,有研究证实石杉碱甲治疗后有明显的改善,而目前没有高质量的证据支持其治疗 VaD,仍需要随机、安慰剂对照研究进一步证实石杉碱甲是否对 VaD 治疗有益^[36]。

5 胆碱酯酶抑制药之间的相互转换

多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏 3 种胆碱酯酶抑制药对轻、中度 AD 患者治疗均有效,尽管 3 者之间在作用形式上有细微的差别,然而尚无证据表明 3 者之

间在治疗 AD 患者的疗效方面有很大不同^[37]。虽然一项对 382 例 AD 患者临床研究显示,一半以上(56.2%)使用多奈哌齐治疗无效或不能耐受不良反应而停药的患者,换用利斯的明治疗,仍可获得较好的疗效^[38]。但是仍然缺乏关于如何从一种胆碱酯酶抑制药转换到另一种的数据。考虑药物转换以前,首先要排除是否存在药物过量或剂量不足。通常在以下 3 种情况下可以尝试转换药物:①出现不可耐受的不良反应(如失眠、恶心、呕吐、腹泻、肌肉痉挛等)。此时需要停药 1~2 周作为洗脱期,而后从最小负荷剂量开始使用另一种药物,逐步滴定到最小有效剂量。②经最初 6 个月的治疗症状仍然明显衰退,如简明精神状态量表(MMSE)评分每年下降 ≥ 4 ,可以不需要清洗期,直接更换药物。③长期使用后疗效下降,也可以不需要清洗期,直接更换药物。调整药物后应连续 3 个月每个月监测治疗效果和耐受性。

6 胆碱酯酶抑制药治疗痴呆过程中出现的不良反应

大部分痴呆患者对胆碱酯酶抑制药有较好的耐受,也有部分患者出现腹泻、恶心、呕吐、食欲下降、眩晕等不良反应。有研究表明临床试验中多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏最常见的不良反应分别为腹泻、呕吐、厌食症^[39]。同时,随着胆碱酯酶抑制药剂量的增加,不良反应相对更易发生,除口服剂型外,利斯的明透皮贴剂和加兰他敏口腔崩解片一定程度上可降低药物不良反应^[40]。老年患者服用胆碱酯酶抑制药还应注意其心脏传导功能。治疗前建议常规进行 ECG 检查,以发现潜在的严重传导阻滞。但异常的 ECG 并不意味着就会发生心脏意外,实际治疗中其发生率也很低。如果心率每分钟 < 50 次,暂不用药,首先查找心动过缓的原因;心率每分钟 > 50 次,有晕厥或意识障碍发生病史,查明原因后再决定是否用药;心率每分钟 > 50 次,无晕厥或意识障碍发生,不做 ECG 也可用药,但随访时要查心率并询问意识障碍发作情况。

7 何时停止使用胆碱酯酶抑制药

何时可以停止使用胆碱酯酶抑制药涉及到许多因素,应个体化考虑。但总体上有 4 条原则:①出现不可耐受的不良反应。②用药达到 6 个月,但

症状仍明显衰退(MMSE 评分每年下降 ≥ 4)。③随着服用时间延长而对药物失去反应。④继续治疗不再能够达到延缓智力下降的治疗目标。

总之,多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏对痴呆的治疗已取得较广泛的认可。同时,这 3 种药物对不同类型的痴呆患者的治疗差异相对较小,尤其是对轻、中度 AD 患者,但对 DLB 和 PDD 的大型 RCT 研究相对较少,且这 3 种药物在 DLB 和 PDD 治疗方面的差异治疗研究较少。虽然石杉碱甲在国内应用也比较普遍,但对其安全性和有效性的大型的临床试验相对较少。因此,应该进一步加强对 DLB 和 PDD 以及石杉碱甲的临床研究,以获取更多的循证医学证据的支持。

【参考文献】

- [1] Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD001190.
- [2] Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study[J]. Lancet, 2006, 367: 1057-1065.
- [3] Molinuevo JL, Berthier ML, Rami L. Donepezil provides greater benefits in mild compared to moderate Alzheimer's disease: implications for early diagnosis and treatment[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2011, 52: 18-22.
- [4] Roman GC, Salloway S, Black SE, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size[J]. Stroke, 2010, 41: 1213-1221.
- [5] Simard M, van Reekum R. The acetylcholinesterase inhibitors for treatment of cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2004, 16: 409-425.
- [6] Henriksen AL, St Dennis C, Setter SM, et al. Dementia with lewy bodies: therapeutic opportunities and pitfalls[J]. Consult Pharm, 2006, 21: 563-575.
- [7] Rowan E, McKeith IG, Saxby BK, et al. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007, 23: 161-167.
- [8] Pakrasi S, Thomas A, Mosimann UP, et al. Cholinesterase inhibitors in advanced Dementia with Lewy bodies: increase or stop[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2006, 21: 719-721.
- [9] Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkin-

- son's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, cross-over study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76: 934- 939.
- [10] Minett TS, Thomas A, Wilkinson LM, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2003, 18: 988-993.
- [11] Gauthier S, Juby A, Dalziel W, et al. Effects of rivastigmine on common symptomatology of Alzheimer's disease (EXPLORE) [J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26: 1149- 1160.
- [12] Cummings J, Emre M, Aarsland D, et al. Effects of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with and without hallucinations[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20: 301- 311.
- [13] Cummings JL, Koumaras B, Chen M, et al. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study[J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2005, 3: 137- 148.
- [14] Grossberg G, Meng X, Olin JT. Impact of rivastigmine patch and capsules on activities of daily living in Alzheimer's disease[J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2011, 26: 65- 71.
- [15] Minthon L, Wallin AK, Eriksson S, et al. Long-term rivastigmine treatment in a routine clinical setting[J]. Acta Neurol Scand, 2009, 119: 180- 185.
- [16] Aupperle PM, Koumaras B, Chen M, et al. Long-term effects of rivastigmine treatment on neuropsychiatric and behavioral disturbances in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 52-week open-label study[J]. Curr Med Res Opin, 2004, 20: 1605- 1612.
- [17] Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD004744.
- [18] Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24: 2561- 2574.
- [19] Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients[J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2003, 18: 265- 272.
- [20] Dujardin K, Devos D, Duhem S, et al. Utility of the Mattis dementia rating scale to assess the efficacy of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2006, 253: 1154- 1159.
- [21] Schmitt FA, Farlow MR, Meng X, et al. Efficacy of rivastigmine on executive function in patients with Parkinson's disease dementia [J]. CNS Neurosci Ther, 2010, 16: 330- 336.
- [22] Burn D, Emre M, McKeith I, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2006, 21: 1899- 1907.
- [23] Oertel W, Poewe W, Wolters E, et al. Effects of rivastigmine on tremor and other motor symptoms in patients with Parkinson's disease dementia: a retrospective analysis of a double-blind trial and an open-label extension[J]. Drug Saf, 2008, 31: 79- 94.
- [24] Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD001747.
- [25] Chankrachang S, Senanarong V, Pongvarin N, et al. The effect of Galantamine on sleep quality in Thai Alzheimer's disease patients [J]. J Med Assoc Thai, 2008, 91: 1343- 1349.
- [26] Galasko D, Kershaw PR, Schneider L, et al. Galantamine maintains ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease[J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52: 1070- 1076.
- [27] Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial[J]. Lancet Neurol, 2009, 8: 39- 47.
- [28] Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, et al. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial[J]. Arch Neurol, 2004, 61: 252- 256.
- [29] Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD004746.
- [30] Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial[J]. Lancet, 2002, 359: 1283- 1290.
- [31] Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, et al. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial[J]. Neurology, 2007, 69: 448- 458.
- [32] Edwards K, Royall D, Hershey L, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007, 23: 401- 405.
- [33] Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, et al. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial) [J]. Neurosci Behav Physiol, 2008, 38: 937- 945.
- [34] Li J, Wu HM, Zhou RL, et al. Huperzine A for Alzheimer's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008: CD005592.
- [35] Rafi MS, Walsh S, Little JT, et al. A phase II trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease[J]. Neurology, 2011, 76:

(下转第 6 页)

血管紧张素 II 受体拮抗药不增加肿瘤发生风险

【作者】 张永珍 宋瑞 崔鸣

北京大学第三医院心内科 (北京 100191)

【摘要】 一项荟萃分析提示使用血管紧张素 II 受体拮抗药 (ARBs) 与新发癌症风险轻度增加相关。新近 FDA 公布的审查结果和新发表的研究 (2 项荟萃分析、2 项观察性队列研究和 1 项注册研究) 并未证实两者之间具有相关性, FDA 结论为使用 ARBs 不增加新发肿瘤的风险。使用 ARBs 的益处超过其风险, 有适应证可继续使用。本文主要对 ARBs 与发生肿瘤风险之间的关系、可能机制和临床证据加以讨论。

【关键词】 ARBs; 肿瘤; 风险; 荟萃分析

【中图分类号】 R732; R739.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -02-0006-03

No increase in risk of cancer with angiotensin receptor blockers

【Writers】 Zhang Yong-zhen Song Rui Cui Ming

【Abstract】 A partial meta-analysis has suggested a potential link between the use of angiotensin receptor blockers (ARBs) and an increased risk of cancer. Recently, FDA review and several subsequent published studies (two meta-analyses generally similar to the FDA analysis, two observational cohort studies, and one registered study) failed to confirm the alarming findings of the first. The FDA has concluded that treatment with an ARBs medication does not increase a patient's risk of developing cancer. The present article states that the benefits derived from the use of ARBs outweigh the potential risks, and that the use of these drugs should be maintained according to present indications. The potential mechanisms, the biological plausibility, and the clinical evidence that rule out such hypotheses are discussed here.

指南推荐使用血管紧张素 II (Ang II) 受体拮抗药 (ARBs) 治疗高血压、心力衰竭、急性冠状动脉综合征和糖尿病肾病等疾病。2010 年 6 月 Sipahi 等^[1]的一项荟萃分析表明, 使用 ARBs 与新发癌症风险轻度

增加相关, 同年 7 月美国食品药品监督管理局 (FDA)^[2]和欧盟药品管理局 (EMA)^[3]先后在其官方网站上宣布, 要对 ARB 类药物是否与癌症发生风险升高相关的问题展开审查。新近 FDA 公布的审查结果^[4]和

(上接第 5 页)

1389-1394.

[36] Hao Z, Liu M, Liu Z, et al. Huperzine A for vascular dementia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009; CD007365.

[37] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006; CD005593.

[38] Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease [J]. Int J Clin Pract Suppl, 2002; 64-72.

[39] Qaseem A, Snow V, Cross JT, Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians [J]. Ann Intern Med, 2008, 148: 370-378.

[40] Sevilla C, Jimenez-Caballero PE, Alfonso V. Orally disintegrating donepezil: are the main caregivers of patients with Alzheimer's disease more satisfied with this formulation of donepezil than with the traditional one? [J]. Rev Neurol, 2009, 49: 451-457.