

钙通道阻滞剂、中药等。

5 小结

临床上常用的抗血小板药为肠溶阿司匹林、噻氯匹定、氯吡格雷。阿司匹林在心脑血管病的二级预防中有肯定作用。一级预防要根据危险因素权衡利弊,综合考虑。噻氯匹定常用于不能耐受或禁忌阿司匹林的患者,或不稳定型心绞痛、急性心肌梗死、PCI术患者,与阿司匹林合用可加强疗效,但要注意定期监测血象。因其副作用较大,可以用副作用小、作用快的氯吡格雷替代,急性心肌梗死、PCI术患者应尽早使用,首剂300mg 负荷量,以后每日口服75mg,氯吡格雷主要的缺点是价格较贵。而GP II b/III a受体抑制剂尚未进入国内市场。

【参考文献】

- [1] zczeklik, Musial, Undas. Reasons for Resistance to Aspirin in Cardiovascular Disease. Journal of the American Heart Association, 2002,106(22):181
- [2] Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent

implantation in high - risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). Circulation, 1998, 98(20):2126~2132

- [3] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet, 1996, 348(9038):1329~1339
- [4] Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation, 2003, 108(14):1682~1687
- [5] Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation, 2003, 107(7):966~972
- [6] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long - term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI - CURE study. Lancet, 2001, 358(9281):527~533
- [7] Montalescot G, Barragan P, Wittenberg U, et al. Platelet glycoprotein II b/III a inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2001,344(25):1895~1903

文章编号:1672-3384(2004)-01-0028-04

阿尔茨海默氏病临床药物治疗进展

【作者】 耿同超

中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R749.1

【文献标识码】 B

近年来,阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)的分子基础和病理生理的研究已经取得巨大进步,但是由于AD发病机制错综复杂,尚未获得治疗该病的有效方法。因而临床工作者应该按照循证医学的观点,选择应用相对“成熟”的药物。

1 胆碱酯酶抑制剂

能量代谢、血流量变化和病理研究表明,AD患者大脑皮质、海马结构、边缘系统等区域的胆碱能神经

元选择性丢失,功能降低,乙酰胆碱递质缺乏,在AD发病机制中占据重要位置。胆碱酯酶抑制剂可以通过抑制乙酰胆碱的降解,弥补由于递质不足造成的神经功能缺陷。现在被美国食品和药品管理局(FDA)批准使用的胆碱酯酶抑制剂包括他克林(Tacrine)、多奈哌齐(Donepezil)、卡巴拉汀(Rivastigmine)和加兰他敏(Galantamine),在我国还有石杉碱甲(HuperzineA),这类药物的共同特点是小分子,脂溶性,能

通过血脑屏障。

既往的临床试验已经证实,多奈哌齐和卡巴拉汀等能改善早、中期 AD 患者的日常生活能力、行为能力和认知功能。与对照组相比,这种治疗作用可维持 2~7 个月^[1],也有资料总结为 1~2 年^[2]。近期,一组为期 24 周的研究发现,多奈哌齐也可使中、晚期的 AD 患者受益;另一组为期 26 周的观察显示,卡巴拉汀不仅改善和稳定早中期 AD 患者的临床表现,而且可减缓晚期重症 AD 患者的病情进展。虽然同为胆碱酯酶抑制剂,但是这类药物的功效不尽相同。加兰他敏能预防日常行为、生活能力丧失,延迟痴呆和精神症状的发生时间,具有兴奋烟碱受体的作用,但是加兰他敏和多奈哌齐均未显示出有改善 AD 患者的精神症状或减少合并使用抗精神病药物的剂量的作用。卡巴拉汀为双酶抑制剂,既可抑制乙酰胆碱酯酶,也能抑制丁酸胆碱酯酶。临床观察发现,卡巴拉汀改善各期 AD 患者和路易氏体痴呆患者的精神行为症状,维持治疗作用 1~2 年,并减少晚期重症 AD 患者对抗精神症状药物的需要量,推测这与卡巴拉汀部分抑制丁酸胆碱酯酶有关^[3,4]。

临床经验提示,如果 AD 诊断明确,应及早应用胆碱酯酶抑制剂。单一药物疗效不佳或不良反应明显时,可在 24h 内改换另一个药物。用法:多奈哌齐,起始剂量 5mg(也可 2.5mg),qd,晚上睡前口服。若耐受良好,3~4 周后增至 10mg,qd。卡巴拉汀,起始剂量为 1.5mg,bid,于早、晚餐时口服,如无不良反应,增至 3mg,bid。石杉碱甲起始剂量 100 μ g,bid,若无不适,1~2 周后增至 200 μ g,bid。他克林毒副作用较大,有被淘汰的趋势。有关加兰他敏的临床试验资料不多。有人报告,合并使用多奈哌齐 5mg,qd 和维生素 E 1000 u,qd,能显著减缓疾病进程^[5]。

胆碱酯酶抑制剂的副作用主要表现为外周乙酰胆碱过量症状,发生率 5%~12%,表现为恶心、呕吐、腹泻、食欲不振和体重减轻等。长期使用多奈哌齐可引起或增加 AD 患者的睡眠障碍。严重的肝、肾功能异常,哮喘,消化系统溃疡,心脏传导阻滞和癫痫等患者须慎用。

2 抗氧化剂

AD 的病理生理机制可能涉及氧化应激和自由基蓄积,导致脂质过氧化和神经元变性损伤。自由基化学性质活泼,对机体可产生迅速而强烈的破坏作用。活性氧族自由基破坏质膜,干扰蛋白质合成,引起基因突变,细胞老化。其中线粒体 DNA 突变在神经元氧化损伤中起重要作用。利用抗氧化剂纠正补充线粒体 DNA 突变造成的功能缺陷,能有效降低或阻止线粒体的氧化损伤,保护呼吸链反应的正常进行,减少自由基的产生。

脂溶性维生素 E 可稳定细胞膜,捕获自由基,切断损害细胞的链反应。动物实验证明,维生素 E 能降低因缺血导致的海马细胞变性,促进受损脊髓运动功能的恢复,在缺氧条件下,可抑制脂质氧化,降低伴随 β 蛋白沉积而发生的神经细胞坏死^[5]。

司吉宁(Selegiline)是一种选择性单胺氧化酶 - β 抑制剂,能提高中枢和外周多巴胺水平,延缓多巴胺代谢,临床用于治疗帕金森氏病。因为它抑制氧化脱氨,作为一种抗氧化剂,能降低神经元损伤。Tariot 等于 1987 年完成 17 例 AD 患者的双盲试验后发现,接受司吉宁(5mg,bid)治疗的患者完成任务、瞬时记忆和学习能力均显著提高,出现更高的活力和社会参与的积极性,抑郁焦虑减少。1997 年,Sano 等^[5]完成 341 例中期 AD 患者为期 2 年的随机、双盲、多中心试验,患者或用维生素 E(1000 u,bid),或司吉宁(5mg,bid),或同时接受两种药物治疗。试验结束后发现,与对照组相比,单药治疗的两组患者病程进展延缓,保持穿衣、洗澡等生活能力,发展到终末时间为 6~9 个月,但认知功能改善不明显;双药联用不能使患者有更多受益。合并严重高血压,心律紊乱,消化道溃疡,接受抗抑郁治疗的患者,禁用司吉宁。

银杏叶提取物金纳多(Egb761)具有清除自由基的作用。有资料提示,金纳多能改善 AD 患者的临床表现,但此试验病人数量少,不随机,属开放性试验。荷兰学者 Van - Dongen 等^[6]采用随机、双盲、安慰剂对照、并行组、多中心试验,将 214 例包括 AD、血管性痴呆和年龄相关记忆障碍在内的患者分为金纳多

240mg/d、160mg/d 和安慰剂 3 组。12 周后,使用金纳多的两组患者,再随机进入继续服药组或安慰剂组,又过 12 周后,进行神经、心理、日常生活能力、行为功能量表评分。结果是,无论痴呆亚组还是年龄相关记忆障碍亚组,无论使用剂量高低或时间长短,均未显示金纳多具有治疗痴呆和年龄相关记忆障碍的作用。

3 非甾体抗炎药 (NSAIDs)

在 AD 的进展过程中伴随免疫炎性变化,这种变化与 A β 蛋白沉积有关。Landi 等^[7] 总结分析 2 708 例老年患者资料,旨在了解 NSAIDs 与 AD 之间的关系。结果:与所有非使用者相比,NSAIDs 使用者受 AD 影响风险度降低近 50%,多元分析考察不同类型 NSAIDs 发现,非阿司匹林使用者认知能力受损的风险度有统计学的显著性差别,而阿司匹林组患者,认知损害的风险度并未达到统计学的显著区别。作者的结论是:依照本组人群的断面研究,在控制年龄和其他可能对认知能力有潜在损害的影响后,长期使用 NSAIDs 具有保护患者不发生 AD 的作用,但是只有非阿司匹林使用者关联风险度才有统计学的显著性差异。

为了调查布洛芬 (Ibuprofen) 治疗 AD 的有效性,Tabet 等^[8] 在综合分析了所有可利用的文献资料后认为,目前尚缺乏随机、双盲、安慰剂对照的试验证据,像其他 NSAIDs 一样,布洛芬也具有包括胃肠道出血在内的一系列副作用。因此,在布洛芬推荐给 AD 患者前,有必要先证明采用这种治疗后收益胜过副作用的风险度。Aisen 在综合分析文献后也否定了 NSAIDs 有治疗 AD 的作用。

NSAIDs 抑制炎症的作用机理包括:①通过激活过氧化物酶体增殖蛋白活化受体,直接调节基因表达,抑制促炎性细胞因子如 IL-1、6,肿瘤坏死因子 α 等表达,间接抑制 A β 引起的炎症反应和神经毒性作用;②抑制环氧化酶 (Cox)。Cox 分 1、2 两型,结构同源 80%,有相似的催化活性。以前的研究表明,两种酶的生理作用不同。Cox-1 与前列腺素合成有关,受到抑制后胃粘膜容易遭到破坏,干扰肾和血小板生理功能;Cox-2 具有促炎作用,正常情况下处于低表达状态,在炎性病变时活性增强。从理论上说,

选择性 Cox-2 抑制剂似乎具有临床应用价值,但近来的研究发现,Cox-1 参与并加重炎症,Cox-2 参与早期炎症,在慢性炎症阶段有抗炎作用^[9]。现已上市的 Cox-2 抑制剂有塞罗昔布 (Celecoxib),推荐剂量 100mg, bid; 罗非昔布 (Rofecoxib),推荐剂量为 12.5mg 或 25mg, qd。两者均可引起急性精神症状,如幻觉、嗜睡、失眠和抑郁。两者对 AD 的治疗作用有待临床证实。

4 雌激素

因为绝经后女性 AD 的发病率 2 倍于男性,所以雌激素补充疗法被认为是治疗 AD 的措施之一。20 世纪 80 年代就有报告认为雌激素能改善 AD 患者的认知能力。李元成等^[10] 将雌激素改善认知功能的机理概括为以下几方面:①提高胆碱能神经纤维密度,加强胆碱功能;②增加海马突触中树突、棘突密度;③减少 β 淀粉样蛋白的产生;④通过本身抗氧化羟基群抗氧化,中和脑内自由基,激活超氧化物歧化酶、过氧化氢酶,降低细胞的氧化损伤,通过增加钙结合蛋白的浓度,维持钙浓度稳定,保护细胞。

Baker 等^[11] 对 20 名女性随机分组进行为期 8 周的观察试验,用药组每日经皮下给予 0.1mg 的 17- β 雌二醇,对照组接受安慰剂,在治疗开始后第 3、5、8 周和治疗结束 8 周后,取血检查 A β 40 (淀粉样蛋白代谢过程中的副产物) 浓度。结果显示雌激素确能降低血清中 A β 40 浓度。但是临床观察发现,不论是单独使用还是合并使用孕激素,均未见雌激素补充治疗能使 AD 患者获益。相反最新研究资料显示,雌激素合并孕酮能增加发生 AD 的危险性^[1]。此外,雌激素补充治疗尚可增加脑卒中、乳腺癌和子宫内膜癌的发生率。

可见,同 NSAIDs 一样,雌激素可能具有预防或延迟 AD 发生的作用,一旦发生 AD,补充生理剂量的雌激素对逆转认知功能缺失、阻止认知功能恶化的效果均不明显。

5 美金刚 (Memantine)

美金刚为一中度亲和性、非竞争性 N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂,具有阻断谷氨酸盐的作用。有临床观察发现,美金刚能改善中晚期痴呆患者

的临床症状。德国学者 Hartmann 等^[12]对平均年龄为 74 岁的 158 例 AD 或其他痴呆患者进行试验,美金刚平均每天 20mg 合并使用多奈哌齐,平均观察 4 个月。试验结束后,无药物中断者,未见严重不良反应,98% 患者耐受良好,54% 的患者临床状况被判定为改善,39% 患者稳定。Farlow 等^[13]在 37 个中心对 403 例 AD 患者进行为期 24 周的分组试验,美金刚 10mg, bid, 合并多奈哌齐,并设单用多奈哌齐和安慰剂组。结果是,与其他两组相比,两药合并使用组患者认知功能显著改善,日常生活能力退化明显延迟。该药的不良反应为眩晕(7%),头痛(6%),便秘(6%)。最近,美国 FDA 批准美金刚为第一个用于治疗晚期重症 AD 的药物,这也是继胆碱酯酶抑制剂后第二类被批准用于治疗 AD 的药物。

6 其他

6.1 对他汀类药物治疗 AD 作用的认识不统一,肉毒碱类药物临床资料有限,这里不赘述。

6.2 中、晚期 AD 患者,25% ~ 50% 发生抑郁,50% ~ 70% 出现不安,30% ~ 60% 出现诸如偏执性妄想和幻觉等精神症状,处理好这些症状,有助于改善 AD 患者和家属的生活质量。对有抑郁的患者可给予 5-羟色胺再摄取抑制剂,如赛乐特,推荐起始剂量 10mg, qd, 4 周后增加 10mg, 维持治疗量 20 ~ 25 mg。左洛复,推荐起始剂量 25mg, qd, 1 周后增加 25mg, 维持治疗量 50 ~ 100mg。两种药物最好与早饭同时服用,定期监测心、肝、肾功能,严禁同时服用单胺氧化酶抑制剂如司吉宁等。对伴有不安、妄想和幻觉的患者,可选择氟哌啶醇、维思通或奋乃静。伴有帕金森氏病的患者禁用氟哌啶醇。维思通可增加卒中风险,应慎用。抗精神病药物均应睡前服,从小剂量开始,无明显毒副作用时再增加白天用药,并逐渐过渡到维持治疗量,0.5 ~ 2mg, bid。

总之,迄今临床上并没有能阻滞 AD 进展的药物,胆碱酯酶抑制剂、美金刚仅能暂时改善某些症状或延迟疾病进展,有的抗氧化剂临床疗效尚未得到认可,非甾体抗炎药和雌激素可能具有不发生 AD 的预防作用,但无治疗 AD 的作用,胆碱酯酶抑制剂合并

其他药物前景看好,但是有待临床进一步验证。

【参考文献】

- [1] Kawas CL. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1056 ~ 1063
- [2] Potkin SG. The ABC of Alzheimer's disease: ADL and improving day-to-day functioning of patients. *Int Psychogeriatr*, 2002, 14 (Suppl 1): 7 ~ 26
- [3] Grossberg GT. The ABC of Alzheimer's disease: behavioral symptoms and their treatment. *Int Psychogeriatr*, 2002, 14 (Suppl 1): 27 ~ 49
- [4] Darvesh S, Walsh R, Kumar R, et al. Inhibition of human cholinesterase by drugs used to treat Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2003, 17(2): 117 ~ 126
- [5] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 1997, 336: 1216 ~ 1222
- [6] Van-Dongen M, Van-Rossum E, Kessels A, et al. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol*, 2003 56(4): 367 ~ 376
- [7] Landi F, Cesari M, Onder G, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and Alzheimer disease in community dwelling elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003, 11(2): 179 ~ 185
- [8] Tabet n, Feldmand H. Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (2): CD004031
- [9] 施桂英. 用 Cox 分类方法评价当今 NSAIDs. *中国医学论坛报*, 2003 年 11 月 6 日, 第 12 版
- [10] 李元成, 崔满华. 雌激素改善 AD 的认知和记忆功能障碍. *国外医学(老年病学分册)*, 2003, 4: 165 ~ 168
- [11] Baker LE, Sambamurti K, Craft S, et al. 17beta-estradiol reduces plasma Abeta40 for HRT-naive postmenopausal women with Alzheimer disease: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003, 11(2): 239 ~ 244
- [12] Hartmann S, Mobius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol*, 2003, 18(2): 81 ~ 85
- [13] Farlow MR, Tariot PN, Grossberg GT, et al. Memantine/donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*, 2003, 60(Suppl 1): A 412