

解析国际阿尔茨海默病指南以指导临床治疗

彭丹涛

关键词：阿尔茨海默病；治疗指南；胆碱酯酶抑制剂；受体，谷氨酸；胆碱能拮抗剂

中图分类号：R742 **文献标识码：**A **文章编号：**1006-2963 (2014) 05-0305-03

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 的发病机制十分复杂, 半个世纪以来, 随着对 AD 研究的深入, 有关 AD 诊断及治疗指南得到不断修改完善, 但迄今其治疗仍是难点。目前国际新近 AD 治疗指南主要包括 2010 年由欧洲神经病学联盟 (EFNS) 发布的阿尔茨海默病诊疗指南^[1]、2008 年由美国医师学会 (ACP) 和美国家庭医生协会 (AAFP) 发布的痴呆最新药物治疗临床操作指南^[2]以及 2007 年由美国精神病学会 (APA) 发布的阿尔茨海默病及其他痴呆诊疗指南^[3]。该文就有关 AD 的新近治疗指南做一解析, 以便指导临床规范治疗, 减少不合理用药, 让患者最大程度获益。

1 AD 认知症状的治疗

1.1 抗 AD 一线治疗药物 EFNS 及 APA 指南均一致推荐 FDA 批准的乙酰胆碱酯酶抑制剂 (AChEI, 如多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏) 及谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂 (美金刚) 为 AD 的一线治疗药物, 无论是从其病理机制还是临床大量的研究均验证了其疗效的有效性和安全性。AChEIs 治疗轻度、中度 AD 患者的认知和非认知症状有效 (Level A), 也有研究支持 AChEIs 用于重度 AD 患者的治疗。美金刚治疗中、重度 AD 患者认知和非认知症状有效 (Level A), 非认知症状 (激越、妄想) 的治疗效果优于其他症状 (Level B), 指南指出美金刚也可用于轻度 AD 患者的治疗。

1.2 联合用药获益更大 2008 年 ACP 和 AAFP 的指南明确指出, 虽然目前的治疗药物能有效控制病情的进展, 但很难让患者及家属感觉到症状的显著改善。EFNS 及 APA 指南指出, 联合 AChEI 和美金刚治疗比单独应用 AChEI 更有效, 两者联合有相互增效的作用。有研究结果显示, 2 种

AChEIs 适当剂量的联合应用也较单独使用 1 种 AChEI 疗效更好。

1.3 向患者交代药物治疗的受益期望 目前临床面临的问题在于, 医生未与患者和家属详尽探讨患者的受益限于延缓疾病的发展或轻度好转, 目前尚不能完全逆转或治愈疾病, 致使许多患者在用药 2~3 个月后因感觉不到治疗效果而停药, 以致疾病逐渐加重。因此临床医生应向患者及家属交代药物治疗的受益期望, 以确保长期治疗。

1.4 注意药物的不良反应 APA 指南提醒医生应用 AChEI 时, 由于乙酰胆碱 (ACh) 外周 M 受体有降低血压、减慢心率、增加腺体分泌等作用, 患有病窦综合征或严重房室传导阻滞、急性胃炎、胃溃疡、严重哮喘或慢性阻塞性肺病的患者, 应谨慎使用。使用 ACh 产生的一些较轻微的不良反应, 如头晕、恶心等在用药 2~4 d 后会逐渐减轻, 如患者能忍受用药开始几天的不适, 则随后的治疗可能无不适症状。

1.5 坚持随访并对疗效进行评估 EFNS 指南建议, 应至少每 3~6 个月随访 1 次, 对治疗进行评估, 如使用简易智能状态检查表 (MMSE), 以根据评估结果调整药物的剂量及治疗方案, 确保疗效的有效性。

2 AD 精神行为异常症状的处理

2.1 非药物治疗精神行为异常症状 (BPSD)

EFNS 及 APA 指南建议针对 AD 患者 BPSD 寻找诱因, 如是否有生活、环境及躯体的不适, 纠正其潜在的病因, 采取非药物管理 (Level C)。

2.2 选择性 5-羟色胺 (5-HT) 重摄取抑制剂 (SSRIs) 而非三环类抗抑郁药治疗 AD 伴发的抑郁、焦虑等 BPSD (Level B) SSRIs 类药物能补充 AD 病理所致的 5-HT 降低, 改善抑郁相关的神经精神症状, 如攻击、焦虑、情感淡漠和精神病症, 传统三环类抗抑郁药 (如阿米替林、丙咪嗪) 有抗胆碱能不良反应, 应该避免使用。

doi:10.3969/j.issn.1006-2963.2014.05.001

作者单位: 100029 卫计委中日友好医院神经内科, Email: pengdantao@medmail.com.cn

2.3 抗精神病药仅用于 AD 患者 AChEIs 治疗或非药物管理无效的中重度 BPSD 治疗 (Level A)

抗精神病药物能控制 AD 患者的 BPSD,但其不良反应大,应在不得不应用时少量短期使用,非典型抗精神病药如阿立哌唑、喹硫平、奥氮平和利哌酮的不良反应包括:增加死亡风险、心脑血管意外、迟发性运动障碍、体重增加、糖尿病、过度镇静、意识模糊和认知功能的恶化,因此,必须谨慎使用这类药物,应予最低有效剂量,还应告知患者和家属抗精神病药潜在的效益和风险,特别是死亡的风险。没有证据表明传统抗精神病药在中风或死亡危险上比非典型抗精神病药更加安全,传统药物缺乏确定的证据而且不良反应更大(Level B)。

2.4 苯二氮卓类药物可能对 AD 患者的焦虑症状有一定作用

APA 指南认为,苯二氮卓类药物比抗精神病药有更多的不良反应和更少的益处,只偶尔用于有些激惹或焦虑较突出的患者,应避免长期使用,苯二氮卓类药物的不良反应包括过度镇静、增加跌倒、呼吸抑制、认知功能恶化、谵妄及增加情绪低落的风险,劳拉西泮和奥沙西泮没有活性代谢产物,其作用优于半衰期较长的药物(地西泮或氯硝西泮),而短效药物更易出现跌倒和髌关节骨折,苯二氮卓类药物依赖也是一个值得关注的风险。

2.5 应用情感稳定剂 APA 指南指出,使用低剂量的卡马西平对 AD 激惹症状患者有中度受益,卡马西平没有被推荐为痴呆患者激惹症状的常规药物,使用抗精神病药物无效时,可以考虑使用卡马西平、丙戊酸盐。EFNS 指南认为,卡马西平可能对攻击性行为有帮助,但多数丙戊酸试验结果阴性。该文作者在临床实践中发现,某些 AD 患者有颞叶癫痫发作,临床表现为精神行为症状,颞叶癫痫易被误诊为 AD 的精神症状,卡马西平对某些患者可能是因抗颞叶癫痫而控制了精神行为异常,而对另一些患者是能有效地控制非颞叶癫痫所致的 AD 精神行为症状。

2.6 睡眠障碍的治疗 指南认为,包括曲唑酮、唑吡坦或扎来普隆等非苯二氮卓类药物治疗 AD 患者睡眠障碍疗效的数据很少,可结合患者的临床效果个体化治疗。而苯二氮卓类药物因其不良反应不推荐使用或仅短期使用。苯海拉明因其抗胆碱能作用不推荐使用。不应该只为治疗睡眠障碍而使用抗精神病药。

3 其他辅助手段

3.1 非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 如阿司匹林不

用于 AD 的治疗 (Level A),但可用于伴有其他适应证的 AD 患者(如预防心血管事件)。AD 患者老年斑周围有明显的免疫炎症反应,如 T 淋巴细胞浸润,细胞因子、补体及与免疫反应相关蛋白的存在,而在年龄相匹配的健康对照组中则未发现此种现象。APA 指南指出,单独应用 NSAIDs,如阿司匹林,其临床研究未显示其有治疗 AD 的依据,但在控制 AD 的危险因素,如高血压、高脂血症、脑卒中时,建议应用阿司匹林。

3.2 抗氧化剂单独使用无治疗 AD 的有效依据

氧化应激反应增加 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 神经毒性作用,抗氧化剂可以保护神经元免受 $A\beta$ 诱导的神经毒性作用。如银杏叶制剂、维生素 E 和司来吉兰,各指南指出,尚无依据显示抗氧化剂单独使用能使 AD 患者获益,目前对维生素 E 临床试验安全性的 Meta 分析发现,其具有剂量依赖性死亡率的风险,建议维生素 E 不应用于 AD 的治疗 (Level A)。

3.3 促智药物治疗 AD 的有效性和安全性还不确定 (Level A)

促智药物有脑代谢活化剂(甲磺酰麦角碱混合物,如双氢麦角碱、尼麦角林等)及吡咯烷酮衍生物(吡拉西坦、茴拉西坦、奈非西坦、奥拉西坦)。麦角碱类通过增强脑细胞的新陈代谢增加脑细胞摄氧和葡萄糖的作用,营养神经细胞促进神经递质传递,从而改善认知功能。吡咯烷酮衍生物能增加脑代谢功能,其主要机制是作用于神经传递中的突触前膜离子通道。通过增强神经细胞的电位依赖性钙通道的电流,增强了钙离子的摄入,从而促进神经递质的释放。各指南未推荐此类药物常规使用,但指南亦指出,因其有效性和安全性还不确定,临床医生常用于有选择的患者或辅助性治疗。

3.4 改善脑血液循环药物的辅助治疗 AD 患者脑中存在明显的脑血管淀粉样变 (CAA) 及脑动脉粥样硬化,可使脑血管狭窄及脑组织缺血,正电子发射断层成像术 (PET) 及单光子发射计算机断层成像术 (SPECT) 验证了 AD 患者脑血流灌注减少现象,虽然各指南均未涉及中医领域,但目前我国中医界对中医药治疗 AD 正在进行大量研究,改善脑血液循环,从机制上可减少继发性脑缺血导致的神经细胞功能损害,其确切结果尚需临床验证研究。

3.5 轻度到中度 AD 患者可使用认知刺激或康复治疗(好的实践参考) 专业性认知康复治疗可提

高患者的功能并减少照料的需求(Level B),指南建议应辅以康复治疗,包括(1)刺激导向疗法,如娱乐活动、艺术疗法、音乐疗法和宠物疗法。(2)情感导向疗法,即予支持性心理治疗,以帮助缓解患者早期的功能丧失。(3)回忆性治疗,对改善情绪和行为症状有研究支持。(4)认知导向疗法,如针对特殊认知缺陷的本体定位、认知再训练和技能训练,但尚不能让患者持久受益。

4 AD 患者的全面管理带来更大临床受益

在探讨围绕 AD 的机制及临床症状的指南治疗原则的基础上,结合长期治疗经验,对 AD 患者实行全面管理可以给患者带来更大获益。针对疾病多靶点机制的全面治疗可使患者长期保持病情稳定或轻度好转^[4],通过对痴呆库 200 多例坚持随访 2~3 年以上患者进行总结分析显示,应用多靶点全面治疗的 AD 患者,在 MMSE 随访评测中,显示病情基本稳定。未能坚持全面治疗或停止治疗的患者,如失访半年或 1 年又因病情加重而复诊时,则其 MMSE 评分显著下降。多靶点全面治疗包括:(1)尽量联合应用一线抗痴呆药物: AChEI 和美金刚;(2)对 AD 精神行为症状患者,如抑郁、淡漠、焦虑、烦躁、退缩等应用 SSRI 类药物,对应用一线治疗及 SSRI 药物基础上,仍出现精神症状带来痛苦者,可短期、小剂量应用抗非典型精神病药,效果差者可试用卡马西平,对在此基础上仍

有睡眠障碍者可应用非苯二氮卓类睡眠药物或短期应用苯二氮卓类;(3)控制危险因素:包括血压(高/低)、血脂、血糖、脑缺血及营养状态等;(4)教育看护者掌握护理及康复原则和方法;(5)在前 4 个方面均做到的基础上,结合个体化患者病情及经济承受能力可辅以各机制靶点药物,如抗氧化剂、抗免疫炎性制剂及促智剂,但此类药物不应单独应用,以免因单独用药而产生疗效不佳情况。

参考文献:

- [1] Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's Disease[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(10):1236-1248.
- [2] 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(5): 370-378.
- [3] APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition[J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(12 Suppl):5-56.
- [4] Peng DT, Yuan XR, Zhu R. Memantine hydrochloride in the treatment of dementia subtypes[J]. J Clin Neurosci, 2013, 20: 1482-1485.

(收稿日期:2014-07-10)

(本文编辑:时秋宽)

本刊关于投稿中普通线图制作的几点要求

线图是用线段的升降来说明某事物在时间上的发展变化,或某现象随另一现象变迁的情况,适用于连续性资料。纵横坐标轴都是算术尺度的线图称普通线图。

普通线图主要绘制要求如下:(1)横轴表示某一连续变量(自变量),例如时间、年龄等;纵轴表示因变量,例如某种率或频数。(2)横轴尺度由左向右,纵轴尺度自下而上,数量由小到大,等距标志,两轴顶端不画箭头(箭头只在表述定性变量,没有给出具体标值的情况下使用)。纵轴尺度一般自“0”开始,也可以不从“0”开始。(3)坐标应有标目,同时注明单位(法定计量单位)。标目的书写应注意与相应坐标轴平行,一般沿坐标轴外侧居中书写,纵坐标标目书写时字的方向应与纵轴垂直,字顺自下而上,如右侧也有纵坐标,书写原则相同。(4)标值线一般放在坐标轴内侧,长短粗细一致。标值写在坐标轴外侧,为避免标注过密,可只标注奇数、偶数、5 的倍数等。标值过大或过小时,可改换计量单位,或用 10 的幂次项乘标目的单位,以放大或缩小因子的办法简化标值数字,尽量不超过三位数,或小数点后不超过 1 个“0”。要防止选用不完整的数值。(5)同一图内不应有太多的曲线,最多不超过 5 条,以免观察不清。(6)图内曲线应按实际数字绘成折线,转折处与相应标值对准,不能任意改为光滑曲线。

解析国际阿尔茨海默病指南以指导临床治疗

作者: [彭丹涛](#)
作者单位: [100029, 卫计委中日友好医院神经内科](#)
刊名: [中国神经免疫学和神经病学杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology](#)
年, 卷(期): 2014, 21 (5)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgsjmyxhsjbx201405001.aspx