

# 阿尔茨海默病药物治疗的研究进展

滕晓茗(综述), 蔺心敬(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院星湖门诊内科

作者简介: 滕晓茗(1963-), 女, 大学本科, 学士学位, 主任医师, 研究方向: 老年性痴呆的诊疗。E-mail: tengwu@sohu.com

**[摘要]** 阿尔茨海默病(AD)的发病机制复杂,且神经元变性丢失后不具再生能力。尽管目前尚无特效治疗方法,但早期诊断、早期治疗对延缓患者日常生活质量迅速减退仍十分重要。目前有关AD防治药物包括一线治疗药物、中药制剂、尚在研究阶段的药物和其他药物。该文就目前AD防治的药物研究进行综述。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 药物; 治疗

**[中图分类号]** R 749.16; R 941.05 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)12-1174-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.12.28

**Research progress in drug therapy for Alzheimer's disease** TENG Xiao-ming, LIN Xin-jing. *The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China*

**[Abstract]** The pathogenesis of Alzheimer's disease(AD) is complex. Besides, the loss of neurons cannot be regenerated. Although there is no specific treatment, but the early diagnosis and early treatment is still very important for delaying the rapid decline in the quality of daily life of patients. The drugs of prevention and treatment for AD include first-line drugs, chinese drugs preparation, the drugs that are still in the research phase and other drugs. In this paper, the current studies on the drugs of prevention and treatment for AD were reviewed.

**[Key words]** Alzheimer's disease(AD); Drug; Treatment

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)病因和发病机制尚未完全明了,目前普遍认为AD是一个多因素致病的复杂病理过程<sup>[1]</sup>,尽管目前尚无特效治疗方法可以逆转或阻止AD的病情进展,但早期诊断、早期干预对延缓患者日常生活质量迅速减退仍十分重要。本文就目前治疗AD的药物和可能有效并具有前景的新型治疗药物研究作一综述,以期能够对AD的药物治疗提供参考。

## 1 目前已进入临床的一线治疗药物

**1.1 胆碱酯酶抑制剂** 轻~中度AD患者选用胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏)可改善患者的认知功能、日常生活和总体印象,与利斯的明或加兰他敏相比,多奈哌齐耐受性更好<sup>[2]</sup>。早期研究均已表明,多奈哌齐可明显改善轻~中度AD患者[简易智能量表(MMSE):10~26分]认知功能,提高生活质量。多奈哌齐开始5 mg/d,28 d后增至10 mg/d,为期24周,多奈哌齐组日常生活能力、总体印象评估明显优于安慰剂组<sup>[3]</sup>。且多奈哌齐长期使用可减缓认知功能下降速度。近期一个关于多奈哌齐对不同严重程度AD患者的认知及总

体疗效的系统分析显示,多奈哌齐可以改善认知功能及总体印象。最近,多奈哌齐被FDA批准用于治疗重度AD(MMSE:0~9分)。且FDA于2010年批准了高剂量(23 mg/d)多奈哌齐治疗中度与重度AD的申请<sup>[2]</sup>。Farlow等<sup>[4]</sup>临床试验证实多奈哌齐治疗总体印象23 mg/d组明显优于10 mg/d组,但不良反应的发生率也明显增加。欧洲及北美多个国家用利斯的明(又名卡巴拉汀、艾斯能)6~12 mg/d治疗26周轻~中度AD患者,在认知功能、日常生活能力及总体印象方面有明显改善,而低剂量组(1~4 mg/d)与安慰剂组相比无明显差异。在利斯的明剂型方面,Winblad等<sup>[5]</sup>纳入1 195例AD患者,随机接受10 cm<sup>2</sup>利斯的明透皮贴剂(9.5 mg/d)和20 cm<sup>2</sup>利斯的明透皮贴剂(17.4 mg/d)及利斯的明胶囊(12 mg/d)治疗24周,结果利斯的明贴剂高剂量组与低剂量组疗效相当,10 cm<sup>2</sup>利斯的明透皮贴剂(9.5 mg/d)与高剂量组利斯的明胶囊疗效也无明显差异,但不良反应却明显减少。加兰他敏属于可逆性竞争性胆碱酯酶抑制剂,赵敏强等<sup>[6]</sup>临床研究显示它能改善轻~中度AD患者的认知功能、日

常生活能力,尤其在记忆力方面,且副作用少,以上三种胆碱酯酶抑制剂可以换用<sup>[2]</sup>,原理在于它们不同的化学分类和药理特性,当一种胆碱酯酶抑制剂无效时,换用其他胆碱酯酶抑制剂仍可能有效,且未出现不良反应。

**1.2 谷氨酸受体拮抗剂** 美金刚是第一个获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗中、重度AD的谷氨酸受体拮抗剂。它可以改善中度和重度AD患者(MMSE:1~20分)认知、生活能力、总体印象及精神行为异常。有一项关于美金刚治疗轻度AD(MMSE:21~26分)的系统评估结果显示,无论是认知终点或是其他终点均未显示疗效<sup>[7]</sup>。所以,英国国家临床质量管理研究所(NICE)不推荐美金刚用于轻度AD患者<sup>[8]</sup>。我国痴呆诊疗指南也不推荐轻度AD患者接受美金刚治疗。美金刚可联合胆碱酯酶抑制剂治疗,正在接受胆碱酯酶抑制剂治疗的中~重度AD患者加用美金刚治疗仍可能获益,且耐受性良好<sup>[2]</sup>。

**1.3 半合成麦角生物碱** 尼麦角林具有 $\alpha$ 受体阻滞作用,能扩张血管、增加脑血流量,改善脑细胞能量代谢,增加血氧和葡萄糖摄取、利用,并能抑制神经元突触乙酰胆碱酯酶活性,提高纹状体内乙酰胆碱浓度,具有胆碱作用。该药物过去30年已在50个国家临床用于治疗老年人认知、情感和行为障碍<sup>[9]</sup>。一项5个欧洲国家33个中心加盟的纳入346例轻~中度AD患者为期6个月的安慰剂对照临床研究显示,尼麦角林(60 mg/d)能显著改善患者认知功能(AD评定量表认知部分ADAS-cog,与基线比较减少0.17分,安慰剂组增加1.38分, $P < 0.05$ ),但总体印象和日常生活能力没有显著性改善<sup>[10]</sup>。中国痴呆诊疗指南指出,尼麦角林(60 mg/d)能显著改善轻~中度AD患者认知功能,可以减少AD和混合性痴呆患者的行为症状,但对总体印象和日常生活能力疗效不明显(I类证据,A级推荐)<sup>[2]</sup>。

## 2 中药制剂

### 2.1 单方药及提取物

**2.1.1 石杉碱甲(哈伯因)** 这是从千层塔植物中提取的一种生物碱,是一种潜在的、可逆的、选择性乙酰胆碱酯酶抑制剂。1994年作为治疗记忆障碍的药物在我国被批准上市。2004年在美国批准作为保健品上市。国内部分研究显示石杉碱甲具有改善AD患者认知功能及生活能力的作用<sup>[11]</sup>。但由于研究样本量少、研究时间相对较短,因此,没有足够的证据推荐石杉碱甲用于AD的治疗<sup>[12]</sup>。指南指出

石杉碱甲治疗AD或血管性痴呆(vascular dementia, VaD)的疗效仍需更多的证据,且其可能增加胃肠道不良反应,故不建议与其他胆碱酯酶抑制剂合用<sup>[2]</sup>。

**2.1.2 银杏叶提取物** 其主要活性物质是银杏黄酮苷和萜类内酯。越来越多的证据支持其用于痴呆(包括AD和VaD)的对症治疗(包括认知障碍和精神行为症状)。最新两项大样本的随机安慰剂对照试验均采用EGb 761(银杏叶提取物 ginkgo biloba extract)240 mg/d,结果显示无论是对认知或非认知症状的疗效均优于安慰剂组<sup>[13]</sup>。不同研究结果的差异可能受研究设计的影响,比如样本量、用药剂量等,更多的证据倾向于高剂量组(EGb 761 240 mg/d)能够改善痴呆(AD或VaD)的认知症状和非认知症状,并且不良反应与安慰剂组相当。国内的临床试验中银杏叶制剂的使用量各异,治疗周期短,有些样本量很少,结果的测量方法不一致。根据其扩张脑血管、增加脑血流量、预防血栓形成的作用,较多用于治疗VaD<sup>[14]</sup>。

### 2.2 复合制剂

**2.2.1 天智颗粒** 这是《杂病证治新义》收录的天麻钩藤饮加槐花精制而成的复方制剂,具有补益肝肾、平肝潜阳的作用,适用于肝肾阴虚、肝阳上亢证的AD患者。刘勇等<sup>[15]</sup>将60例轻~中度AD患者随机分为治疗组(天智颗粒+吡啦西坦)和对照组(吡啦西坦)治疗12周,结果显示天智颗粒治疗组较对照组MMSE、日常生活能力量表(ADL)评分明显改善( $P < 0.01$ ),治疗组天智颗粒治疗12周后较治疗前MMSE和ADL分别改善3.8分( $P < 0.05$ )和8.0分( $P < 0.01$ ),提示天智颗粒能改善轻~中度AD患者认知功能和日常生活能力,且耐受性好。杨海燕<sup>[16]</sup>将100例轻~中度AD患者随机分为治疗组(天智颗粒+石杉碱甲)和对照组(石杉碱甲)治疗12周,结果提示天智颗粒联合石杉碱甲治疗能改善AD患者认知功能和日常生活能力。

**2.2.2 参乌胶囊** 其具有补肾益气、豁痰开窍、活血化瘀的功效。首都医科大学宣武医院研究人员从大量文献检索中,筛选出中医治疗老年性痴呆和脑萎缩常用6类33种单味中药,以中医“补肾填髓为主,辅以豁痰化瘀”的理论为指导,结合临床经验组方,研制出治疗AD的新药—参乌胶囊。一项随机、双盲、平行对照II期临床研究显示,参乌胶囊可以改善轻度认知损害患者的认知功能<sup>[17]</sup>。小样本的临床试验提示参乌胶囊可以改善轻~中度AD患者的认知功能,疗效优于多奈哌齐(5 mg/d)<sup>[18]</sup>。

2.2.3 金思维提取物(GEPT) 这是一个发明专利中药复方制剂,能选择性抑制 APPV7171I 转基因小鼠脑内  $\tau$  分泌酶活性,增强脑啡肽酶活性,有效调节  $A\beta$  蛋白生成和清除平衡,减少  $A\beta$  蛋白在脑内沉积,并增强胆碱乙酰转移酶活性,增强海马区胆碱的重吸收<sup>[19]</sup>。一项为期 24 周的随机双盲平行对照临床研究显示,金思维提取物治疗前驱期 AD(遗忘型轻度认知损害)患者 201 例,ADAS-cog 分值与基线比较下降了 4.19 分,与多奈哌齐组比较差异无统计学意义<sup>[20]</sup>,显示其潜在的应用前景。

### 3 尚在研究阶段的药物

3.1 沙可美林 临床研究其具有安全、耐受性好等优点,与安慰剂组相比,服用本品(25、50 或 75 mg, 2 次/d)的 AD 患者认知功能得到显著提高,一般在服用第 4 周见效。典型副作用为胃肠道反应以及出汗、失眠,但较轻微<sup>[1]</sup>。目前本品正在进行 III 期临床试验。

3.2 米拉美林 其为乙酰胆碱受体部分激动剂。临床剂量不引起外周胆碱能不良反应,能提高啮齿动物的认知能力和中枢胆碱活性。动物实验和临床试验多采用静脉注射。不良反应有出汗、低血压、恶心、腹泻以及尿频。

3.3 姜黄素 其主要是从姜黄根茎中提取的一种黄色的二酮类化合物。药理研究证实它有抗氧化、抗癌、降血脂抗动脉粥样硬化和抗衰老等多方面的作用,可能对治疗 AD 有效<sup>[21]</sup>。姜黄素作为一种抗氧化剂已见于相关临床随机双盲安慰剂对照试验报道,因观察时间、观察终点指标不同和样本数少,得出结论并不令人满意。目前由 Ringman 等牵头正在进行姜黄素治疗轻~中度 AD 患者临床 II 期双盲对照研究<sup>[2]</sup>;美国老年学会也在牵头进行应用姜黄素治疗轻度认知功能障碍(MCI)的临床 II 期安慰剂对照研究。

### 4 其他药物

循证医学组织(the cochrane collaboration)拥有大量的治疗和预防痴呆的信息,包括治疗痴呆可能有效的其他药物研究的系统评估,如 VitE、VitB<sub>12</sub>、叶酸、非甾体抗炎药以及他汀类等治疗是否有益<sup>[2]</sup>。补充叶酸(加或不加 VitB<sub>12</sub>)可以改善 AD 患者对胆碱酯酶抑制剂的响应(II 类证据, B 级推荐);VitE 和 VitC 单用或联用对 AD 的预防和治疗均无效,不推荐长期服用(I 类证据, A 级推荐);现有证据不支持他汀类用于治疗 AD,也没有高质量的研究对他汀类药物治疗 VaD 疗效进行评估(I 类证据, A

级推荐);常用益智药(如吡拉西坦、脑活素)、抗氧化剂、雌激素替代治疗、非甾体抗炎药、神经营养药、促代谢药、脑血管扩张药对 AD 的治疗作用不明确(II 类证据, B 级推荐)

### 5 展望

综上所述,由于应用于 AD 的药物较少,且疗效有限,目前尚未研制出可以治愈 AD 的药物,因此,仍需要进行大量动物实验和临床研究,需要对 AD 不同阶段时期的具体发病机制进行研究,根据发病不同环节进行研制、开发药物,如在临床前期,治疗目标为防止  $A\beta$  的产生,保护突触功能和抑制 tau 蛋白过度磷酸化;在轻度认知受损阶段,治疗目标为去除  $A\beta$  斑块,保护神经元和突触功能,并降低 tau 蛋白过度磷酸化;在痴呆阶段,治疗目标为解决  $A\beta$  沉积,突触功能障碍,tau 蛋白磷酸化,神经炎症和氧化应激等问题,以及提供神经保护和认知训练。虽然,在药物研究方面,国外一些 III 期临床试验失败,未得到我们想要的结果,但从中我们可得到许多宝贵的经验,以便于指导接下来的研究,针对性地作用于 AD 的不同阶段,AD 治疗与预防的前景将是一片光明。

### 参考文献

- 1 贾建平,主编. 临床痴呆学[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2008:164-169,193.
- 2 田金洲,主编. 中国痴呆诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:73-74,68,74,78,120,118,89.
- 3 Jelic V, Haglund A, Kowalski J, et al. Donepezil treatment of severe Alzheimer's disease in nursing home settings. A responder analysis [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2008, 26(5):458-466.
- 4 Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose(23 mg/d) versus standard-dose(10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study[J]. Clin Ther, 2010, 32(7):1234-1251.
- 5 Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease rivastigmine patch versus capsule[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2007, 22(5):456-467.
- 6 赵敏强, 马莉, 范思海, 等. 加兰他敏治疗阿尔茨海默病临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(6):700-701.
- 7 Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer's disease[J]. Arch Neurol, 2011, 68(8):991-998.
- 8 Kmietowicz Z. Patients with mild Alzheimer's disease should have access to drugs, says draft NICE guidance[J]. BMJ, 2010, 341:c5562.
- 9 Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives[J]. Clin Interv Aging, 2007, 2(3):327-335.
- 10 Winblad B, Bonura ML, Rossini BM, et al. Nicergoline in the treat-

- ment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a European Multicentre Trial[J]. *Clin Drug Investig*, 2001, 21(9): 621-632.
- 11 Wang BS, Wang H, Wei ZH, et al. Efficacy and safety of natural acetylcholinesterase inhibitor huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease: an updated meta-analysis[J]. *J Neural Transm*, 2009, 116(4): 457-465.
  - 12 Li J, Wu HM, Zhou RL, et al. Huperzine A for Alzheimer's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (2): CD005592.
  - 13 Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract Egb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(11): 1186-1194.
  - 14 吴康宁, 李友坪, 陈大联, 等. 银杏叶提取物联合消栓通络片治疗脑血管性痴呆[J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2014, 32(1): 10-12.
  - 15 刘勇, 冯秀华. 天智颗粒治疗轻、中度阿尔茨海默病临床研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(12): 3-5.
  - 16 杨海燕. 天智颗粒联合哈伯因治疗老年性痴呆的临床观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(10): 23-25.
  - 17 田金洲, 时晶, 苗迎春. 参乌胶囊治疗轻度认知损害: 一项随机双盲平行对照临床试验[C]. 2009 全国抗衰老与老年痴呆学术会议论文汇编, 2009.
  - 18 周婧. 参乌胶囊治疗老年性痴呆脾肾两虚痰浊血瘀证的Ⅲ期临床研究[D]. 湖北中医学院, 2009.
  - 19 Tian J, Shi J, Zhang L, et al. GEPT extract reduces Abeta deposition by regulating the balance between production and degradation of Abeta in APPV7171I transgenic mice[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2009, 6(2): 118-131.
  - 20 Tian J, Shi J, Zhang XK, et al. Herbal therapy: a new pathway of the treatment for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2010, 2(5): 30-33.
  - 21 Mishra S, Palanivelu K. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2008, 11(1): 13-19.
- [收稿日期 2014-07-01][本文编辑 谭毅 刘京虹]

## 新进展综述

# 流式细胞术监测白血病微小残留病变的应用

阳文捷(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院血液内科

作者简介: 阳文捷(1974-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 血液肿瘤的临床与基础研究。E-mail: yangwenjiebb@163.com

**[摘要]** 临床用于检测白血病微小残留病变的方法中, 以流式细胞术最为方便、快速、精确且特异性高。该文对其在监测白血病治疗后的微小残留病变中的应用作一简要介绍。

**[关键词]** 流式细胞术; 白血病; 微小残留病变

**[中图分类号]** R 55 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)12-1177-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.12.29

**The application of flow cytometry in the monitor of minimal residual disease in leukemia** YANG Wen-jie, TAN Yi. Department of Hematology, the People's Hospital of Guanxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**[Abstract]** Flow cytometry (FCM) is the most convenient, rapid, accurate and high specificity in all method for monitoring the minimal residual disease (MRD) in leukemia in clinical work. In this paper, the application of FCM in the monitor MRD in leukemia after treatment was briefly reviewed.

**[Key words]** Flow cytometry; Leukemia; Minimal residual disease (MRD)

目前认为微小残留病变(minimal residual disease, MRD)是引起急性白血病复发的根源, 既往临床检查 MRD 的方法准确性差。近年来, 流式细胞术(flow cytometry, FCM)的应用给 MRD 的监测带来了新的希望。

## 1 MRD 在白血病中的意义

急性白血病是一种高度异质性的造血系统恶性肿瘤, 它具有起病急, 增殖迅速, 对化疗敏感的特点, 经治疗后有相当一部分病例能获得完全缓解。但是急性白血病的长期生存率不尽人意, 其原因在于它