

血管性痴呆的药物干预

刘淑云¹ 综述, 龙双涟² 审校

(南华大学 1. 附属南华医院神经内科, 2. 医学院组胚学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 内科学; 血管性痴呆; 药物干预; 高血压; 高血脂; 高半胱氨酸血症

[摘要] 痴呆被公认为是继心血管病、肿瘤和脑血管病后老年人第四位最常见的病死原因。随着脑血管病发病率的增加, 血管性痴呆已成为老年期痴呆的主要类型之一, 同时与阿尔茨海默病相比, 血管性痴呆是有可能预防和有望治疗的痴呆类型。因此本文对血管性痴呆的药物干预进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

流行病学研究发现, 痴呆的发生与年龄有关, 脑卒中是引起血管性痴呆的主要因素。随着年龄的增长, 脑卒中的发生率呈几何倍数增长^[1], 在 > 65 岁的脑卒中患者中, 约 1/3 (25% ~ 41%) 在 3 个月内发展为血管性痴呆^[2]。血管性痴呆治疗的主要目标是改善认知功能, 减少行为问题, 阻止疾病进展, 提高生存质量。随着对血管性痴呆的不断研究和综合治疗经验的积累, 许多药物被认为对血管性痴呆有益。

1 血管性痴呆的预防性治疗

研究表明, 血管性痴呆是可治疗和预防的, 它是迄今为止唯一可以预防的痴呆类型。血管性痴呆的危险因素主要有高龄、高血压、糖尿病、高血脂、吸烟、睡眠呼吸暂停综合征及高半胱氨酸血症等^[3,4]。因此可能的防治措施包括控制高血压, 抗炎治疗, 降低血脂, 防治心脏病, 改善高凝状态等。

1.1 控制高血压

目前已明确, 控制高血压对于血管性痴呆的治疗是安全且恰当的^[5], 有学者认为, 治疗收缩型高血压(收缩压高于 160 mmHg, 舒张压低于 95 mmHg)比收缩-舒张型高血压(收缩压高于 160 mmHg, 舒张压高于 95 mmHg)更为重要, 药物的选择依据降压效果而定^[6]。

1.2 抗炎治疗

大部分脑梗死发生的根本原因是动脉粥样硬化^[7], 而炎症过程在动脉粥样硬化的形成中起关键作用, 从启动期白细胞募集到最终不稳定性斑块碎裂, 均需要炎症反应的参与。阿司匹林可抑制血管炎症过程^[8], 阻断炎症级联反应^[9], 英国 80% 存在血管危险因素的患者在服用阿司匹林。

1.3 调控血脂

吴琪等^[10]研究发现血管性痴呆患者血脂水平明显增高。Rockwood 等^[11]认为使用降脂药与痴呆发病风险降低之间有相关性, 他汀类药物的多效性使之成为痴呆的潜在治疗药物, 他汀类药物降低卒中和血管性痴呆风险的作用机制可

能包括以下几方面: ①降低血浆胆固醇水平和纤维蛋白原含量, 抑制血小板血栓烷 A2 和前列腺素 F2 的产生, 降低纤维蛋白原、血栓调节素和纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平, 降低红细胞和血小板膜的胆固醇含量, 使血液的血栓形成能力减弱, 凝血酶含量降至正常; ②减少动脉粥样硬化斑块内的巨噬细胞, 减少胆固醇堆积, 增强斑块纤维帽的完整性; ③调节血管内皮功能; ④增加内皮源性一氧化氮的释放, 降低血压^[12]。另外, 他汀类药物还可通过抑制主要组织相容性受体复合物 ⑤减少 T 细胞激活、抑制核因子 κ B、诱导内皮型一氧化氮合酶和激活过氧化体增殖物激活型受体产生抗炎作用; 通过抑制甲羟戊酸(mevalonic acid, MVA)途径降低 GTP 酶活性, 从而增加骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)和其他 BMP 的表达, 使脑内胆碱能神经元分泌的乙酰胆碱增加, 因而降低痴呆风险。

1.4 关注同型半胱氨酸

大量流行病学资料证明, 即使轻度同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平增高, 就已经是心脑血管疾病普遍的危险因素^[13]。高水平的 Hcy 诱发血管性痴呆的可能机制是更高水平的 Hcy 刺激血管平滑肌细胞过度增殖参与血管重塑, 还可能通过干扰脂质代谢、促进内皮细胞表达凝血物质, 抑制抗凝血物质的表达、氧化产生 Hcy 硫内酯、干扰细胞 L2 精氨酸/一氧化氮合酶/一氧化氮通路等多种途径损伤细胞^[14]。因此, 临床已开始应用叶酸、维生素 B12 对心脑血管疾病及血管性痴呆进行可能的干预防治。

2 血管性痴呆的药物治疗

2.1 改善脑循环的药物

该类药物能增加脑血流量, 改善脑功能, 主要药物有钙离子拮抗剂、黄嘌呤衍生物和银杏叶制剂等。

钙拮抗剂的代表药物有尼莫地平, 为脑循环损伤保护剂, 在神经元中是一种强的钙离子拮抗剂, 能有效调节细胞内钙水平, 易透过血脑屏障, 尤其进入脑组织后能高度特异性的和海马、皮质神经元以及大脑内参与学习和记忆区域的钙通道受体结合; 可选择性作用于脑血管平滑肌, 增加脑血流量, 同时不增加脑代谢, 不增加脑耗氧、耗能, 显著减少血

[收稿日期] 2007-02-01

[修回日期] 2007-11-07

[作者简介] 刘淑云, 硕士, 副主任医师, 研究方向为神经生物学, E-mail 为 lxynhd@163.com。龙双涟, 教授。

管痉挛引起的缺血性神经损伤。Pantoni 等^[15]研究表明,尼莫地平对皮层下缺血性血管性痴呆的注意力和精神运动表现有效,但对混合性痴呆无效。Pantoni 等^[16]进行了首个皮质下血管性痴呆的随机、双盲及对照试验,结果表明尼莫地平对皮质下血管性痴呆可能有效。尼莫地平可以显著改善皮质下血管性痴呆患者的认知功能,同时减少心脑血管事件发生率,推荐治疗剂量为每次口服 30 mg,每日 3 次。

黄嘌呤衍生物中丙戊茶碱能抑制神经元腺苷重摄取,抑制 cAMP 分解酶,还可能通过抑制过度活跃的小胶质细胞和降低氧自由基水平而具有神经保护作用。在欧洲和加拿大共有 5 项丙戊茶碱研究试验。对 5 项试验的汇总分析结果显示,丙戊茶碱对不同诊断标准诊断的血管性痴呆患者认知功能和整体功能均有显著疗效,但是治疗组日常生活能力并无显著改善,可能与研究人群选择、评估工具、照料者和疾病本身等因素有关^[17]。

银杏叶提取物其有效成份为黄酮甙类和银杏苦内酯,其作用机制具有抗氧化作用,抗血小板、抗血栓作用,保护神经细胞,扩张脑血管,改善脑代谢和促进神经传导,提高海马毒覃碱受体密度,增加海马突触对胆碱摄取的亲和力,有拟胆碱作用。国外多项研究证实,银杏叶提取物能有效改善痴呆患者的认知功能、社会活动和日常活动能力,未发现任何毒副作用^[18,19]。

2.2 胆碱酯酶抑制剂

这类药物有他克林、多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏和石杉碱甲等。这类药物的研制首先应用于阿尔茨海默病,由于血管性痴呆和阿尔茨海默病在危险因素、病理生理学及症状学上有许多相同之处,近年来有关血管性痴呆的动物试验及临床研究均显示,胆碱能系统失衡可能与血管性痴呆的症状相关。多奈哌齐属六氢吡啶衍生物,是第二个经 FDA 批准的一种可逆的、相对特异性乙酰胆碱酯酶抑制剂。多奈哌齐血管性痴呆 307 和 308 研究是两项对 1219 例符合 NINDS-AIREN 诊断标准的轻、中度或可能的血管性痴呆患者进行为期 24 周治疗的多中心安慰剂对照随机试验,是迄今为止最大的专门针对血管性痴呆的临床研究^[20,21]。研究结果发现,为期 6 个月的多奈哌齐治疗能改善轻、中度血管性痴呆患者认知功能、整体功能和日常生活能力,对重度患者的治疗作用还有待进一步观察^[22]。其主要的副作用是腹泻、肌肉痉挛、乏力、恶心、呕吐、失眠、头痛等。晕厥、心动过缓和少见的窦房传导阻滞、房室传导阻滞和癫痫亦有报道。

2.3 N-甲基-D-天冬氨酸受体阻断剂

代表药物美金刚^[23],为新型低至中度亲和力、电压依赖、非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,其特殊的药代动力学特点是降低谷氨酸毒性又具有神经保护作用,且不影响谷氨酸受体在学习和记忆方面的生理作用。推荐剂量为 20 mg,能显著改善患者的认知功能,但对临床印象改善或整体功能评价无显著影响^[24]。

2.4 大脑代谢调节剂

有麦角生物碱类、胞二磷胆碱、阿米三嗪、罗巴辛及吡咯烷类衍生物均在一定程度上能改善认知功能,不良反应少。

国外学者通过 MMSE 等多种神经心理学测试研究证明,奥拉西坦对轻度、中度阿尔茨海默病和血管性痴呆的治疗有效,它对改善痴呆患者的记忆力、注意力、定向力、抽象概括能力和高级精神活动等大脑的认知和行为活动有益^[25]。药物不良反应极小,其药物不良反应一般为焦虑不安、皮肤瘙痒、皮疹、恶心及胃疼等^[26]。

胞二磷胆碱是合成卵磷脂的前体,而卵磷脂是细胞膜的基本组成部分。实验证明,胞二磷胆碱可增加中枢神经系统的去甲肾上腺素和多巴胺水平,没有明显的副作用。动物实验研究发现,胞二磷胆碱可以减少花生四烯酸的释放,改善损伤的血脑屏障,减轻脑水肿,保护海马区神经元^[27]。胞二磷胆碱提高血管性痴呆的认知功能是作为乙酰胆碱前体起效的^[28]。大脑利用胆碱主要是合成乙酰胆碱,当脑内乙酰胆碱需要量增加时或胆碱储量下降时,神经细胞膜内的磷酸卵磷脂分解成胆碱以满足需要。当外源性给予时,胞二磷胆碱是一种神经保护剂和膜磷脂生物合成的媒介。

2.5 中药制剂

常用的有血栓通(主要成分是三七总皂甙)、葛根素、川芎嗪(主要成分是甲基吡嗪)等,这些药物有活血化瘀,改善血液粘滞度,抗血小板聚集的作用。

3 对症治疗药物

90% 痴呆患者在其病程中表现一种或几种精神及其它伴随症状,老年人的身体机能代谢下降,对精神病药物的耐受性差,药物用量较成年人低。抑郁状态可用马普替林、百忧解;焦虑状态可用舒乐安定、阿普唑仑;躁狂可用碳酸锂、卡马西平;睡眠障碍也可用佐匹克隆、舒乐安定等。

[参考文献]

- [1] Tang WK, Chan SS, Chiu HF, et al. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese [J]. *Stroke*, 2004, **35** (4): 930-935.
- [2] Paul RH, Cohen RA, Moser DJ, et al. Clinical correlates of cognitive decline in vascular dementia [J]. *Cogn Behav Neurol*, 2003, **16** (1): 40-46.
- [3] Stella F, Banzato CE, Gasparetto S^{*} EV, et al. Risk factors for vascular dementia in elderly psychiatric outpatients with preserved cognitive functions [J]. *J Neurol Sci*, 2007, **257** (1-2): 247-249.
- [4] Rom*n GC. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, **20** (Suppl 2): 91-100.
- [5] Hanes DS, Weir MR. Usefulness of ARBs and ACE inhibitors in the prevention of vascular dementia in the elderly [J]. *Am J Geriatr Cardiol*, 2007, **16** (3): 175-182.
- [6] Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease [J]. *Arch Intern Med*, 2003, **163** (9): 1069-075.
- [7] Emsley HC, Tyrrell PJ. Inflammation and infection in clinical stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, **22** (12): 1399-419.
- [8] Paterson JR, Lawrence JR. Endogenous salicylates, aspirin, and inflammation [J]. *Arch Intern Med*, 2002, **162** (13): 1531-532.
- [9] Kharbanda RK, Walton B, Allen M, et al. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vascular protective action of aspirin [J]. *Circulation*, 2002, **105** (22): 2600-604.
- [10] 吴琪, 方莹莹, 高玲. 阿尔茨海默病和血管性痴呆的血脂分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005, **31** (5): 389-390.

(下转第 252 页)

(上接第 248 页)

- [11] Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people [J]. *Arch Neurol*, 2002, **59** (2): 223-227.
- [12] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein in cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2003, **326** (7404): 1 423.
- [13] Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma homocysteine and vascular disease in psychogeriatric patients [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006, **21** (3): 148-154.
- [14] 常林,唐朝枢. 高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化[M]. 见: 杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床. 北京: 科学出版社, 2004; 563-571.
- [15] Pantoni L, Binchi C, Beneke M, et al. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia [J]. *J Neurol Sci*, 2000, **715** (2): 116-123.
- [16] Pantoni L, del Ser T, Soglian AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Stroke*, 2005, **36** (3): 619-624.
- [17] Kittner B. Clinical trials of propentofylline in vascular dementia [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1999, **13** (Suppl 3): S166-S171.
- [18] 平井俊策. 诊断痴呆的进程[J]. 日本医学介绍, 2005, **26** (3): 107-110.
- [19] Scripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O, et al. Effects of Ginkgo biloba extract EGB 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomized controlled trial [J]. 2007, **157** (13-14): 295-300.
- [20] Black S, Roman GC, Geldmacher DS, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Stroke*, 2003, **34** (10): 2 323-330.
- [21] Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Neurology*, 2003, **61** (4): 479-486.
- [22] Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, **1**: CD004395.
- [23] Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500) [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, **17** (6): 297-305.
- [24] Orgogozo JM, Rigaud AS, Staffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM300) [J]. *Stroke*, 2002, **33** (7): 1 834-839.
- [25] Bottini G, Vallar G, Cappa S, et al. Oxiracetam in dementia: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Acta Neurol Scand*, 1992, **86** (3): 237-241.
- [26] 江一帆, 奥拉西坦. 世界最新药物手册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994; 381.
- [27] Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. CDP-choline: neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils [J]. *J Neurosci Res*, 1999, **58** (5): 697-705.
- [28] Amenta F, DiTullio MA, Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2002, **24** (7-8): 697-713.

(此文编辑 文玉珊)