DOI:10.16016/j.1000-5404.201602034

阿尔茨海默病的 A2G plus 管理模式



彭丹涛 (100029 北京,中日友好医院神经内科)

[关键词] 阿尔茨海默病;A2G plus 全面管理模式;药物治疗;免疫治疗;康复治疗

[中图法分类号] R741.05; R745.7 [文献标志码] A

A2G plus management model for Alzheimer's disease

Peng Dantao (Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029, China)

[**Abstract**] With the aging of society and the development of medically diagnostic techniques, the incidence and diagnosis rate of Alzheimer's disease (AD) have been increasing. However, there is no breakthrough in the treatment of AD at present. Thus, it is necessary to explore the optimal management for AD patients under the current condition. AD is characterized by multi-target mechanisms of pathogenesis and complexity of clinical symptoms, which requires more comprehensive treatment and management. Here, we elaborate of A2G plus (one or more of A to G and other plus measures) comprehensive management model for AD patients. This model is built upon 4 international authoritative guidelines, multi-target mechanisms of disease, existing therapeutic drugs and methods, and long-term clinical experiences and patient's individual condition, and provides a new model of comprehensive treatment and management for AD patients.

[**Key words**] Alzheimer's disease; A2G Plus comprehensive management model; drug treatment; immunotherapy; rehabilitation therapy

Corresponding author: Peng Dantao, E-mail:pengdantao@medmail.com.cn

当我们临床医师似乎已经学会了应用各种最新权威指南一致推荐的有理有据的食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)一线治疗药物乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitors, AChEI)及谷氨酸 NMDA 受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor)拮抗剂治疗痴呆时,当患者、家属及医师抱怨在付出高额费用应用了这些规范的治疗药物仍不足以满足对获益的渴望时,当推陈出新的新诊断新技术研究将更多以往我们有意无意中忽视或很难明确识别的患者大量地、更早地抛到我们面前时,当前仆后继不断钻研的基因、疫苗、干细胞仍不能带来希望而充满曙光的能彻底攻克 AD 堡垒的新科技尚未到达触手可及的领域时[1],当发展的巨轮将我们推入老龄社会或更老时,我们就很有必要来探讨一下当前能让我们更有效治疗 AD 的多靶点全方面管理模式的 A2G plus(one or more of A to G and other plus measures)理念。

[通信作者] 彭丹涛,女,博士,主任医师,教授,博士研究生导师。担任中国老年保健医学研究会抗衰老分会主任委员;中华医学会老年病学分会老年神经病学组组长;中华医学会老年病学分会青年委员会副主任委员;中国老年痴呆及相关疾病专业委员会(ADC)副主任委员;中国中药协会药物临床评价研究专业委员会身心医学评价学组副组长;《中国神经免疫及神经疾病杂志》副主编;《中华神经科杂志》、《中华老年医学杂志》、《中华现代临床医学杂志》等编委。主持国家自然科学基金、首都发展基金等多项。获科技部及北京医院科研成果奖 4 项。发表论文 52 篇(第一/通信作者),主编专著 2 部,副主编 2 部,参撰专著 8 部。主要从事老年痴呆临床方面的研究。E-mail:pengdantao@medmail.com.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160419.0943.002.html(2016-04-19)

1 AD 发病机制的多靶点带来全面管理的理念

AD 以其相对特异的病理机制导致了神经系统的退行性改变及临床的记忆力障碍[2]。病理性老年斑、神经原纤维缠结、氧化应激反应及免疫炎性反应,导致与认知情感相关的乙酰胆碱能、谷氨酸能、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NA)多巴胺(DA)和 γ-氨基丁酸等神经元功能损害[3];脑血管淀粉样变、脑动脉粥样硬化及脑小血管病变等血管因素,使脑血流灌注减低,慢性脑缺血进一步加重 AD 患者的神经功能障碍[4]。AD 的多靶点病理机制及难治的临床症状要求我们针对其病理、神经递质、氧化应激、免疫炎性、缺血等损伤及临床认知、情绪、睡眠及精神症状等采取综合全面的治疗措施[5]。

2 A2G plus 多靶点治疗原则

国际上较权威的 AD 治疗指南包括:2014 年国际工作组(International Working Group, IWG)和美国国家老龄问题研究所-阿尔茨海默病协会 AD 诊断标准(IWG-2)[6]、2010 年欧洲神经病学联盟(European Federation of neurological societies, EFNS)阿尔茨海默病诊疗指南[7]、2008 年 ANN Intern Med 刊登的美国痴呆最新药物治疗临床操作指南[8]及 2007 年 APA(American Psychiatric Association)刊登的阿尔茨海默病诊疗指南[9]。我们以上述 4 种指南为蓝本,结合 AD 的多靶点病理损伤机制,应用现有的治疗药物及手段,提出 AD 的 A2G plus 多靶点治疗原则。

A2G plus 多靶点治疗原则是针对 AD 病理及临床症状结合国际指南的多靶点综合治疗原则,其中涉及的综合治疗措施包括:A——AchEI 类药物;B——谷氨酸 NMDA 受体拮抗剂;C——抗抑郁、抗精神及苯二氮唑类药物;D——控制血管危险因素及改善缺血类药物;E——康复照料管理;F——辅助促智药物;G——针对 Aβ 及缠结的病理治疗;Plus——根据患者的具体情况及其他的新方法。临床医师可据此原则针对患者的个体差异采取具体的治疗方案。

2.1 AD 认知症状治疗(A + B 治疗:AChEI + 美金刚)

2.1.1 应用抗 AD 一线用药 EFNS、ANN 及 APA 指南[7-9]均指出,抗 AD 的一线用药主要是指 AChEI 类药物(如多奈哌齐等)及谷氨酸 NMDA 拮抗剂(如美金刚),这两类药物对 AD 治疗的有效性及安全性已在大量病理机制及临床研究中得到证实[10]。

2.1.2 联合用药 因临床研究表明 AChEI 类药物及美金刚具有相互增效的作用,故 APA 指南[9]指出联合使用两种一线药物比分别单独使用能让患者有更大的获益,故推荐根据临床情况可联合用药。

2.1.3 确保长期治疗 临床目前容易存在医师与患者及家属沟通不详尽的情况,则容易导致患者及家属在未进行长期治疗时则误认为治疗无效或效果不佳而放弃治疗,最终导致治疗失败。故建议临床医师在启动对 AD 认知症状的药物治疗时向患者及家属交代清楚长期治疗的原则及可能的获益情况,并在治疗过程中根据情况进行药物调整,对患者及家属进行鼓励,以确保其长期治疗及最终临床获益。

2.1.4 药物副作用的处理 APA 指南[9]对使用 AChEI 类药物的副作用进行了提示,指出由于外周的 M 胆碱受体具有降心率血压及增加腺体分泌等作用,故建议对合并病态窦房结综合征、严重房室传导阻滞、严重哮喘、慢性阻塞性肺病、胃溃疡的患者,应慎用 AChEI 类药物。其他患者若在服药后出现不良反应,则通常可在 2 ~ 4 d 后就会逐渐减轻,故如能忍受起始阶段的不适且后期无不良反应表现,则可继续服药。

2.1.5 坚持随访、评估疗效 对 AD 认知症状的药物治疗需确保长期治疗及疗效,则需在治疗过程中坚持对患者进行规律的随访,以进行疗效评估、药物调整及服药情况监督。EFNS 指南[7]建议应至少每 3 ~ 6 个月对患者进行 1 次随访,疗效评估可采用神经心理学量表如简易精神状态量表(minimum mental state examination, MMSE)等。

2.2 AD 精神症状处理(A + B + C 治疗:AChEI + 美金刚 + 抗抑郁剂)

2.2.1 明确精神症状的病因 AD 患者出现的精神行为症状包括焦虑、易怒、抑郁、淡漠、社交退缩、注意力不集中、易激惹、攻击、跌倒、漫游及睡眠障碍等。EFNS 及 APA 指南[7,9]建议当 AD 患者出现上述症状应积极寻找潜在病因,首先给予非药物治疗。具体的措施包括:(1)了解患者的能力会逐渐下降并适时调整对患者的期望;(2)当患者功能骤降或出现新的症状时带患者寻求专业治疗;(3)当患者变得过度不安或愤怒则满足患者的要求;(4)避免使患者受挫的过度复杂的任务;(5)不要当面提及患者的缺陷;(6)如果患者变得烦躁不安,仍要保持镇静、坚强和容忍,并重新定向;(7)保持一致并避免不必要的更改;(8)经常提出对患者有帮助的暗示;(9)正式或非正式的可使病人获得最大快乐的活动方法,以改善行为和情绪。

2.2.2 抗抑郁药物的选择 EFNS 指南[7]提出,对

有焦虑抑郁临床表现的AD患者建议应用抗抑郁药进行治疗,如5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRIs)类药物。SSRI类药物通过抑制5-羟色胺重摄取进入突触前细胞而增加突触间隙5-羟色胺的水平,进而弥补了AD病理情况下所致的5-羟色胺降低[11],同时可以辅助改善AD患者的精神病症。因传统的三环类抗抑郁药(如丙咪嗪等)具有有抗胆碱能作用,对AD患者应尽量避免使用。

2.2.3 慎用抗精神病药 EFNS及APA指南[7,9]指出,尽管抗精神病药物能减少AD患者的精神行为症状,但抗精神病药有较严重的副作用,如药源性精神症状、急性锥体外系症状、迟发性运动障碍、药源性癫痫、自主神经功能紊乱、体重增加、糖尿病、心脑血管意外、意识模糊、认知功能恶化等,甚至增加死亡风险[12],因此对有精神行为异常的AD患者仍需慎用这类药物。若必须使用,首先影响患者及家属告知此类药物的可能获益及潜在风险,并仅能予以最低有效剂量及短期使用。其中非典型抗精神病药如阿立哌唑、喹硫平、奥氮平和利哌酮较传统抗精神病药相对安全,目前仍无确切证据支持对AD患者使用传统抗精神病药物。

2.2.4 避免长期使用苯二氮卓类药物 APA指南[9]指出,苯二氮卓类药物对AD患者并无太多获益,且其副作用及药物依赖性均值得关注,常见的副作用包括呼吸抑制、认知功能恶化、过度镇静、情绪低落进一步加重等。劳拉西泮等半衰期较短的苯二氮卓类药物较半衰期较长的药物如地西泮、氯硝西泮等副作用相对少一些。因此建议苯二氮卓类药物仅可偶用于某些激惹或焦虑突出的患者,应选择半衰期较短的药物且避免长期使用。

2.2.5 情感稳定剂 APA指南[9]指出针对AD患者的激惹症状,应首先选择使用抗精神病药,在使用无效时可考虑卡马西平及丙戊酸盐,建议低剂量使用。EFNS指南[7]认为,针对AD患者的攻击性行为,卡马西平可能有效,而多数丙戊酸盐无效。在我们的临床实践中发现,对合并颞叶癫痫的AD患者进行抗癫痫治疗,卡马西平或丙戊酸盐除能控制癫痫症状外,还改善了激惹、攻击等精神症状,但这并不能证明卡马西平或丙戊酸盐对改善AD患者精神症状的有效性。

2.2.6 改善睡眠障碍 上述各个指南[6-9]均指出,针对AD患者的睡眠障碍,不推荐使用或仅可小剂量短期使用苯二氮卓类药物;不推荐使用具有抗胆碱能作用的苯海拉明;在单纯改善AD患者睡眠障碍时,不推荐使用抗精神病药;关于新型非苯二氮卓类催眠药如唑吡坦、佐匹克隆及扎来普隆等,建议可结合患者的临床效果进行个体化治疗。

2.3 *其他辅助手段(+D+E+F的治疗)*

2.3.1 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 从病理上发现,老年斑周围出现明显的免疫炎性反应[13];且目前关于神经炎症在AD发生发展中的作用已基本被认可[14],故抗炎药物的使用显得合乎情理。已有的临床研究也表明使用NSAIDs可延迟AD的发生[15]。APA指南[9]指出关于单独应用NSAIDs(如阿司匹林)对AD治疗效果的研究并未证实NSAIDs对AD有效,在积极控制AD危险因素的基础上使用阿司匹林则可能有效。

2.3.2 抗氧化剂 氧化应激学说是AD的病理学理论之一,氧化应激通过增加淀粉样蛋白β(amyloid β, Aβ)的神经毒性作用及促进tau蛋白磷酸化参与AD的病理过程[16],故抗氧化剂如银杏叶制剂、维生素E和司来吉兰的使用可能会让AD患者获益。但各指南[6-9]均指出,尚无依据证明单独使用抗氧化剂可使AD患者获得受益,故患者可根据临床医师建议选择应用。

2.3.3 促智药物 常见的促智药物包括麦角碱类(如二氢麦角碱、尼麦角林等)、银杏叶制剂及吡咯烷酮衍生物(如奥拉西坦、吡拉西坦等)等脑代谢活化剂。上述促智药物可通过增加神经元摄氧能力及对糖的利用度以促进脑代谢、营养神经细胞、改善脑部微循环,进而达到改善认知功能的作用[17-18]。各指南未推荐此类药物常规单独使用,但临床医师可选择性将其作为辅助性治疗。

2.3.4 改善脑血液循环药 血管病变如淀粉样脑血管(cerebral amyloid angiopathy, CAA)及脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)已在AD病理等到证实[19-20],影像学检查如单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)及正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)也证实了AD患者有脑血流灌注减少的现象。含有大蒜素、红花、三七、葛根、灯盏花、麝香等的中药或中成药,具有改善脑循环的作用,可减少因脑缺血导致的继发性神经功能损害,故可能对AD具有辅助疗效,但各指南均未涉及中医领域,且目前尚缺乏大样本的临床研究数据。

2.3.5 认知康复治疗 APA指南[9]建议在给予上述主要治疗方案A+B或A+B+C外,还应对AD患者辅以康复治疗。常用的认知康复治疗包括刺激导向

疗法(如娱乐活动、艺术疗法、音乐疗法和宠物疗法)、情感导向疗法(如支持性心理治疗)、回忆性治疗及认知导向疗法(如针对特殊认知缺陷的本体定位、认知再训练及技能训练)。但上述疗法对患者的持久获益情况尚缺乏充分证据。

2.4 针对AD病理的治疗(+G治疗:AD的Aβ及tau疫苗)

IWG-2指南[6]公布了抗淀粉样蛋白药物的最新结果——2012年美国辉瑞和强生制药公司研制的抗Aβ抗体药物bapineuzumab的Ⅲ期临床试验失败[21];2014年*The new England Journal of Medicine*发表美国礼来公司的抗Aβ抗体药物solanezumab Ⅲ期临床试验失败[22];瑞士罗氏制药公司的抗Aβ药物crenezumab的Ⅱ期临床试验未能延缓认知及整体功能[23]。虽然抗Aβ药物未能达到临床症状的有统计学意义的改善,但在减少AD的Aβ病理方面有一定效果,可能为AD的早期治疗和延缓AD的发展带来了一线曙光[24]。

3 A2G plus全面管理模式带来的临床获益

AD患者的A2G plus全面管理模式,是在掌握A2G plus多靶点治疗原则的基础上,结合临床医师的长期治疗经验,对AD患者进行全面管理,具体要求如下:(1)联合应用抗AD的一线药物——AChEI类药物和美金刚;(2)对AD精神行为症状患者可选用SSRI类药物,在使用无效时可短期、小剂量应用抗精神病药;效果不佳者可试用小剂量卡马西平;睡眠障碍仍不可改善者可个体化选择应用新型非苯二氮䓬类睡眠药物;(3)控制危险因素,包括高/低血压、高脂血症、糖尿病、卒中、慢性脑灌注不足及营养缺乏等;(4)教育看护者掌握护理及康复原则和方法;(5)在完成上述4点后,可结合患者个体化情况,如病情及经济承受能力,可适当给予辅助治疗,如:非甾体类抗炎药、抗氧化剂、促智剂及改善脑血液循环药物,但不建议此类药物单独使用。A2G plus全面管理模式已在我院临床进行推广,许多患者因其保持了疾病稳定或轻度好转而能长期坚持我们的治疗。其中经A2G plus全面管理的300多例患者,在3年的随访期间MMSE评分均显示基本稳定或轻微下降/好转;而失访半年或1年因病情加重重返我院治疗的患者均未能坚持A2G plus全面管理模式或自行停止治疗,其MMSE评分明显下降[25]。由此可见,对AD患者进行A2G plus全面管理在临床可明显获益。

4 展望

以国际较权威指南为蓝本,基于AD的多靶点发病机制,应用现有的治疗药物及手段,结合临床医师的长期治疗经验及患者的个体化情况对AD患者进行全面管理即为A2G plus全面管理模式的基本理念。该模式已经在我院神经内科实施并取得了较明显的临床获益,故建议可在全国范围内推广应用。随着国际权威指南的更新、诊疗手段的进展以及该模式广泛应用后获得的更多应用经验及临床数据,我们将对AD患者的A2G plus全面管理模式不断进行优化、完善和更新,期望能最大限度地提高AD患者的治愈率。

参考文献:

[1] 王延江, 卜先乐. 阿尔茨海默病的防治研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(21): 2153-2157.

[2] Bafakih F F, Daous Y M, Gyure K A. Pathologic diagnosis of Alzheimer disease[J]. W V Med J, 2011, 107(3): 30-33.

[3] Bloom G S. Amyloid-β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(4): 505-508. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5847

[4] Diomedi M, Misaggi G. Vascular contribution to Alzheimer disease: predictors of rapid progression[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2013, 12(4): 532-537. DOI: 10.2174/1871527311312040015

[5] Wang Y J. Alzheimer disease: Lessons from immunotherapy for Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(4): 188-189. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.44

[6] Dubois B, Feldman H H, Jacova C, *et al*. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 614-629. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0

[7] Hort J, O'Brien J T, Gainotti G, *et al*. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(10): 1236-1248. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x

[8] Snow V, Weiss K B, LeFevre M, *et al*. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians[J]. Ann Intern Med, 2003, 139(12): 1009-1017.

[9] APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins P V, 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.

[10] Jones R W. A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2010, 25(6): 547 – 553. DOI: 10.1002/ gps.2384

[11] 梁维维, 梁庆成, 吴云. 5-羟色胺与阿尔茨海默病的关系研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(3): 735 – 737. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.03.118.

[12] Nasrallah H A. Pharmacoeconomic implications of adverse effects during antipsychotic drug therapy[J]. Am J Health Syst Pharm, 2002, 59(22 Suppl 8): S16 – S21.

[13] Lombardi V R, Garcia M, Rey L, *et al*. Characterization of cytokine production, screening of lymphocyte subset patterns and in vitro apoptosis in healthy and Alzheimer's Disease (AD) individuals[J]. J Neuroimmunol, 1999, 97(1/2): 163 – 171.

[14] Heppner F L, Ransohoff R M, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16(6): 358 – 372. DOI: 10.1038/nrn3880

[15] Breitner J C, Haneuse S J, Walker R, *et al*. Risk of dementia and AD with prior exposure to NSAIDs in an elderly community-based cohort[J]. Neurology, 2009, 72(22): 1899 – 1905. 10.1212/wnl.0b013e3181a18691

[16] Behl C. Alzheimer's disease and oxidative stress: implications for novel therapeutic approaches[J]. Prog Neurobiol, 1999, 57(3): 301 – 323.

[17] 陈浪, 肖飞. 尼麦角林与茴拉西坦治疗脑梗死后轻中度认知功能障碍的临床研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(22): 2886 – 2887. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.22.020

[18] Villardita C, Grioli S, Lomeo C, *et al*. Clinical studies with oxiracetam in patients with dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia of mild to moderate degree[J]. Neuropsychobiology, 1992, 25(1): 24 – 28. DOI: 10.1159/000118805

[19] Giannoni P, Arango-Lievano M, Neves I D, *et al*. Cerebrovascular pathology during the progression of experimental Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Dis, 2016, 88: 107 – 117. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.01.001

[20] Shams S, Martola J, Granberg T, *et al*. Cerebral microbleeds: different prevalence, topography, and risk factors depending on dementia diagnosis—the Karolinska Imaging Dementia Study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36(4): 661 – 666. DOI: 10.3174/ajnr.A4176

[21] Salloway S, Sperling R, Fox N C, *et al*. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2014, 370(4): 322 – 333. DOI: 10.1056/ NEJMoa1304839

[22] Doody R S, Thomas R G, Farlow M, *et al*. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2014, 370(4): 311 – 321. DOI: 10.1056/NEJMoa1312889

[23] Watt A D, Crespi G A, Down R A, *et al*. Do current therapeutic anti-Aβ antibodies for Alzheimer's disease engage the target?[J]. Acta Neuropathol, 2014, 127(6): 803 – 810. DOI: 10.1007/ s00401-014-1290-2

[24] Liu Y H, Giunta B, Zhou H D, *et al*. Immunotherapy for Alzheimer disease: the challenge of adverse effects[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(8): 465 – 469. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.118

[25] 彭丹涛. 解析国际阿尔茨海默病指南以指导临床治疗[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21(5): 305 – 307. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2014.05.001

(**收稿**:2016-02-14;**修回**:2016-03-13)

(编辑 王 红)