

· 综述 ·

失语症的药物治疗进展

周 苹¹ 单春雷^{2,3}

失语症(aphasia)是指由于获得性脑损伤导致的口头或书面语言的表达和/或理解能力受损或丧失^[1]。大约 1/3 急性脑卒中存活者会有明显的语言或言语功能损害,其中 30%—43%将长时间保留失语症状^[2-3]。失语症患者在日常生活活动中所需的帮助是非失语症者的两倍^[4],给患者家庭乃至社会带来一定负担。进一步探索更有效的失语症治疗方法因此显得十分必要,而药物治疗无疑是关键的方向之一。近年来药物治疗失语症的报道多集中在多巴胺类、胆碱类和脑保护性药物的作用。尽管结果不很一致且尚存争议,但仍取得了一定的进展。本文拟从几种关键药物入手,介绍失语症药物治疗的现状、存在问题以及发展方向。

1 治疗失语症的药物及作用

1.1 多巴胺能药物

多巴胺能药物是最早被作为失语症治疗的药物,因为该药对帕金森病的运动不能综合征有效,也被认为可能对言语的输出通路有作用。Albert 等^[5]利用多巴胺能药物溴隐亭(bromocriptine)治疗 1 例经皮质运动性失语(transcortical motor aphasia)的言语迟疑和启动困难。发现在治疗过程中言语表现显著改善:言语反应时缩短、错语减少、命名能力提高。停药后言语功能又回到基线水平。Gupta 等^[6]对 2 例脑卒中后 18 个月以上的慢性非流利性失语患者用溴隐亭治疗。第 1 例患者的言语流利性在使用 10mg 时显示改善,30mg 时改善更明显。第 2 例患者仅在 10mg 时改善,30mg 时失语症状反而加重。作者认为溴隐亭对改善慢性非流利性失语患者的言语流利性有效,但最佳剂量因人而异。Raymer 等^[7]用 ABAB 撤药设计的方法探讨了溴隐亭对交叉性非流利性失语的作用,测量言语流利性(每分钟说出的单词数、Thurstone 字母流利性检查)以及情绪性韵律和手势的表达。发现在溴隐亭治疗过程中以及撤药后两种言语流利性测量都显著改善,而情绪性韵律和手势表达功能没有显著改善。认为溴隐亭对负责言语启动的神经网络有长时间的影响。

可见,多巴胺能药主要是改善言语的产生功能。另外,言语输出的改善多发生在损伤较轻且主要发生在皮质下的损害以及经皮质运动性失语。因此,Albert^[5]推测,症状改善可能和多巴胺能药物刺激了上行的中脑-皮质通路,从而增强了受损言语脑区的输出活动有关。

然而,一系列设计严格的研究提示溴隐亭的治疗效果并不是这么理想。Gupta 等^[6]进一步使用双盲、安慰剂对照、交叉设计的实验研究了溴隐亭(15mg/d)对 20 例慢性非流利性失语患者两阶段共 28 周的治疗。第一阶段患者接受溴隐亭或安慰剂治疗,第二阶段药物进行交换。发现和安慰剂相比,溴隐亭并没有显著改善患者的言语流利性、信息量、失语的整体严重程度以及非言语的认知能力,故不推荐单独使用溴

隐亭治疗非流利性失语症。Ashtary^[8]等利用随机、双盲、安慰剂对照的方法对 38 例非流利性失语患者进行了 16 周的溴隐亭和安慰剂的治疗,发现溴隐亭组和安慰剂组失语症状均有显著改善,通过重复测量方差分析,认为溴隐亭没有改善非流利性失语的作用。Ozeren^[9]、Sabe^[10]等用严格设计的研究也没有获得溴隐亭治疗非流利性失语有效的证据。

1.2 安非他明

安非他明(amphetamine),又称苯丙胺,是一种起间接作用的拟交感神经胺,可以促进去甲肾上腺素和多巴胺的释放。右旋安非他明可以对感觉运动整合^[11]、双眼深度知觉^[12]、言语记忆^[14]、Wisconsin 卡片分类的反应时间异常^[13]等行为缺陷的恢复有帮助。右旋安非他明加速行为的恢复被认为与促进实验性脑梗死后神经元发芽和突触形成的作用相一致^[16]。

右旋安非他明也被用于促进言语障碍的恢复^[17-18]。Walker 等^[19]应用双盲、随机、安慰剂对照的方法,对 21 例急性期脑梗死失语患者随机给予 10mg 右旋安非他明或安慰剂治疗 10 次。在每次药物/安慰剂治疗 30min 后进行 1h 的言语训练,并用 Porch 交流能力指数(Porch index of communicative ability, PICA)在基线、停药 1 周后和脑卒中后 6 个月进行评定。发现药物组和安慰剂组在基线时没有显著差异,停药 1 周后药物组的言语评分显著高于安慰剂组,卒中 6 个月复查时两者没有显著差异。认为右旋安非他明可能作为神经调节剂,增加了中枢神经系统去甲肾上腺素水平,与行为学治疗结合促进了言语功能的恢复。Breitenstein 等^[20]为了判断右旋安非他明治疗失语症的安全性,观察其对言语功能有促进作用的同时是否伴有心血管反应等副作用。通过对 40 例健康者的随机、双盲、安慰剂研究发现,使用右旋安非他明组较安慰剂组显著提高新异词汇的学习能力,而不伴有负面的心血管反应。认为右旋安非他明对大脑重塑有促进作用,可以帮助脑卒中患者的言语恢复。

1.3 胆碱能药物

胆碱能活动可能偏重于左颞叶^[21],而命名和词汇记忆缺陷也常由左颞叶损害所致。胆碱能阻滞剂可以损害健康人的命名作用^[22]。与左颞叶有关的神经病学综合征,如 Alzheimer's 病(有命名和词汇记忆缺陷),多和降低的胆碱能活动有关。因此,抗胆碱酯酶药物可以提高胆碱能的活动,改善词汇-语义加工和言语记忆,常被用来治疗颞叶损伤导致的失语症。

Tanaka 等^[23]对 4 例左脑梗死后命名性流利性失语患者随机给予或不给予胆碱能制剂二苯美仑(bifemelane)治疗。同时

1 南京市级机关医院药剂科,江苏南京,210018

2 南京医科大学第一附属医院康复医学科

3 通讯作者

作者简介:周苹,女,药剂师

收稿日期:2008-01-03

均接受常规言语治疗。治疗前和治疗后1个月采用失语症的标准语言测试(standard language test for aphasia, SLTA)。发现药物治疗组的言语评分包括命名和理解均显著增高, 并和脑脊液中乙酰胆碱酯酶水平的增高显著相关。Tanaka等^[24]在4周内连续给予8例Wernicke失语患者Aniracetam(茴拉西坦, 中枢性拟胆碱药)和作为安慰剂的钙通道阻滞剂Nilvadipine(尼伐他平)。发现茴拉西坦明显改善命名能力, 包括波士顿命名、动作命名和语义范畴的名词产生测试。但没有发现言语记忆功能的改善。

Donepezil(多奈哌齐)是一种胆碱酯酶抑制剂, 可以稳定轻到中度痴呆的认知缺陷。Berthier等^[25]使用多奈哌齐治疗11例慢性失语症患者16周, 利用西方失语症评定量表(western aphasia battery, WAB)进行评定, 发现4周后出现复述、理解、音位辨别和命名能力显著改善, 16周时更明显。所有这些改善在药物停止4周后复查时消失, 表明多奈哌齐对言语功能改善的直接作用。可见, 胆碱能药物主要是改善左颞叶的命名和理解能力。

1.4 脑保护性药物

Piracetam(吡拉西坦)是衍生于 γ -氨基丁酸(GABA)的有神经保护和抗血栓形成作用的非特异性药物。它使脑梗死灶四周缺血半暗带的代谢功能趋于正常, 减轻毛细血管痉挛, 减少血栓形成, 增加细胞膜顺应性, 从而提高氧的吸收^[26]。这些效应可以促进急性期脑卒中的神经性及功能性的恢复。它也可以促进胆碱能和谷氨酸的神经传递, 从而改善动物和健康人的学习和记忆功能^[27-28]。

几项把吡拉西坦用于失语症治疗的研究表明其对言语障碍有一定的改善效果。Huber等^[29]利用双盲、安慰剂对照的方法, 对两组各32例失语症患者实施吡拉西坦和安慰剂治疗, 同时均配合言语治疗。6周后言语评价发现吡拉西坦治疗组言语功能恢复较好, 认为吡拉西坦可能对失语症言语治疗有辅助作用。Kessler等^[30]利用正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)来观察吡拉西坦和安慰剂对2组各12例失语症者的治疗效果和血流动力学机制, 发现和安慰剂组相比, 吡拉西坦组各种言语功能均改善, 这种效应和左半球言语产生脑区的血流显著增加有关。Szalies等^[31]利用随机、双盲、安慰剂对照方法研究吡拉西坦对失语患者脑电图和临床表现的作用。发现吡拉西坦组言语功能显著改善, 脑电图有显著的 α 节律由额叶转移到枕叶, 可能和皮质-丘脑环路的重建有关。

可见, 上述研究不仅从行为学上, 而且从脑功能成像的角度证明了吡拉西坦在言语功能改善方面的作用。

1.5 其他治疗失语症的药物

除上述几种常用药物外, 下面几种药物有时也用在失语症的治疗上。

唑吡坦(zolpidem)是 α -GABA受体的选择性激动剂。Cohen等^[32]报道1例前部失语症患者接受唑吡坦10mg后, 显示出明显的言语流畅度改善。单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)研究显示在Broca区、左下额叶的其他部分以及左缘上回血流增加40%。

Hillis等^[33]报道利用拟交感神经药如去氧肾上腺素(phenylephrine)可以升高血压、改善左后颞叶缺血区的低灌注, 从而可以提高命名和理解能力。

5-羟色胺可以改善脑损伤后动物和人的运动缺陷, 故也被认为可能改善脑卒中后的言语缺陷。5-羟色胺能药物最常用的是5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)。Tanaka等^[34]用双盲、随机、交叉设计方案使用氟伏沙明(flvoxamine)和钙离子拮抗剂即安慰剂治疗失语症状。10例患者治疗4周后, 显示出命名能力改善, 言语持续现象减少, 同时情绪改善。

这些药物可能从不同的机制上对受损的言语功能恢复有一定促进作用。

2 目前存在的问题

以上研究中, 尽管有些报道认为药物对失语症治疗有效, 但也有些报道认为药物单独治疗并没有作用, 或者并不比安慰剂作用好^[8-11]。这可能是由于方法学因素的差异所致。例如实验设计是否非常严格, 是否采用了双盲、随机、安慰剂对照的方法, 以及是否采用撤药前后的对照等。患者的年龄、受教育程度、利手、失语症的类型和严重程度、是否伴有其他认知或情绪异常、药物介入的时机、用药剂量和持续时间、是否配合言语治疗、言语功能评定的方法等, 这些因素不加以控制都会影响到研究结果的稳定性和可信度。例如Enderby等^[35]用吡拉西坦治疗67例脑卒中失语症患者的研究就没有很好控制药物组和安慰剂组患者的年龄(64.8岁/68.4岁)以及治疗介入开始的时间(脑卒中后36d/53d), 因此所获的药物疗效好于安慰剂不排除是两组不匹配所致。再如Berthier等^[25]使用多奈哌齐的研究并没有使用随机的安慰剂对照, 也不能排除只是安慰剂效应。

3 小结

失语症药物治疗的研究除了要注意上述方法学上的影响因素外, 还可以借助一些新的医学技术, 如脑功能成像方法, 无论是脑功能性磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)还是PET等方法, 都可以提供治疗药物和安慰剂引起不同脑激活的客观证据, 从而作为探索药物对失语症治疗作用机制的有力手段^[30, 32]。

参考文献

- [1] Victor M, Ropper AH, Adams RD, et al. Principles of Neurology Occipital Neuralgia[M]. 7th Edition. New York: McGraw-Hill, 2001.
- [2] Stegmayr B, Asplund K, Wester PO. Trends in incidence, case-fatality rate and severity of stroke in northern Sweden, 1985-1991 [J]. Stroke, 1994, 25(9): 1734-1745.
- [3] Laska AC, Hellholm A, Murray V, et al. Aphasia in acute stroke in relation to outcome [J]. J Int Med, 2001, 249(5): 413-422.
- [4] Tennant A, Geddes JML, Fear J, et al. Outcome following stroke [J]. Dis Rehab. 1997, 19(7): 278-284.
- [5] Albert ML, Bachman DL, Morgan A, et al. Pharmacotherapy

- for aphasia [J]. *Neurology*, 1988, 38(6): 877—879.
- [6] Gupta SR, Mlcoch AG, Scolaro C, et al. Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1992, 73(4): 373—376.
- [7] Raymer AM, Bandy D, Adair JC, et al. Effects of bromocriptine in a patient with crossed nonfluent aphasia: a case report[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001, 82(1): 139—144.
- [8] Gupta SR, Mlcoch AG, Scolaro C, et al. Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia [J]. *Neurology*, 1995, 45(12): 2170—2173.
- [9] Ashtary F, Janghorbani M, Chitsaz A, et al. A randomized, double-blind trial of bromocriptine efficacy in nonfluent aphasia after stroke [J]. *Neurology*, 2006, 66(6): 914—916.
- [10] Ozeren A, Sarica Y, Mavi H, et al. Bromocriptine is ineffective in the treatment of chronic nonfluent aphasia [J]. *Acta Neurol Belg*, 1995, 95(4): 235—238.
- [11] Sabe L, Salvarezza F, García Cuerva A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of bromocriptine in nonfluent aphasia[J]. *Neurology*, 1995, 45(12): 2272—2274.
- [12] Hurwitz BE, Dietrich WD, McCabe PM, et al. Amphetamine promotes recovery from sensory-motor integration deficit after thrombotic infarction of the primary somatosensory rat cortex. [J]. *Stroke*, 1991, 22(5):648—654.
- [13] Feeney DM, Hovda DA. Reinstatement of binocular depth perception by amphetamine and visual experience after visual cortex ablation [J]. *Brain Res*, 1985, 342(2): 352—356.
- [14] Soetens E, Casaer S, D'Hooge R, et al. Effect of amphetamine on long-term retention of verbal material [J]. *Psychopharmacology*, 1995, 119(2):155—162.
- [15] Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, et al. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(10):6186—6191.
- [16] Goldstein LB, Davis JN. Influence of lesion size and location on amphetamine-facilitated recovery of beam-walking in rats [J]. *Behav Neurosci*, 1990, 104(2): 320—327.
- [17] Walker-Batson D. Pharmacotherapy in the treatment of aphasia. In: Goldstein LB, ed. *Restorative Neurology: Advances in Pharmacotherapy for Recovery After Stroke* [M]. Armonk, NY: Futura Publishing Co: 1998.
- [18] Walker-Batson D. Use of pharmacotherapy in the treatment of aphasia [J]. *Brain Lang*, 2000, 71(1): 252—254.
- [19] Walker-Batson D, Curtis S, Natarajan R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia [J]. *Stroke*, 2001, 32(9): 2093—2098.
- [20] Breitenstein C, Wailke S, Bushuven S, et al. D-amphetamine boosts language learning independent of its cardiovascular and motor arousing effects [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(9): 1704—1714.
- [21] Amaducci L, Sorbi S, Albanese A, et al. Choline acetyltransferase (ChAT) activity differs in right and left human temporal cortex [J]. *Neurology*, 1981, 31: 799—805.
- [22] Aarsland D, Larsen JP, Reinvang I, et al. Effects of cholinergic blockade on language in healthy young women: implications for the cholinergic hypothesis in dementia of the Alzheimer type [J]. *Brain*, 1994, 117(6): 1377—1384.
- [23] Tanaka Y, Miyazaki M, Albert ML. Effects of increased cholinergic activity on naming in aphasia [J]. *Lancet*, 1997, 350(9071): 116—117.
- [24] Tanaka Y, Albert ML, Yokoyama E, et al. Cholinergic therapy of anomia in fluent aphasia [J]. *Ann Neurol*, 2001, S61.
- [25] Berthier ML, Hinojosa J, Martín Mdel C, et al. Open-label study of donepezil in chronic poststroke aphasia[J]. *Neurology*, 2003, 60(7): 1218—1219.
- [26] Rossillon D, Vanwyck R, Bayet B, et al. The action of piracetam in ischaemic flaps[J]. *Br J Plastic Surg*, 1987, 40(5): 459—466.
- [27] Vernon MW, Sorkin EM. Piracetam—an overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders [J]. *Drugs Ageing*, 1991, 1(1): 17—35.
- [28] Waegemans T, Wilsber CR, Danniau A, et al. Clinical efficacy of piracetam: a meta-analysis [J]. *Dementia Geriatric Cog Dis*, 2002, 13(4): 217—224.
- [29] Huber W, Willmes K, Poeck K, et al. Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997, 78(3): 245—250.
- [30] Kessler J, Thiel A, Karbe H, et al. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients [J]. *Stroke*, 2000, 31(9): 2112—2116.
- [31] Szelies B, Mielke R, Kessler J, et al. Restitution of alpha-topography by piracetam in post-stroke aphasia [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2001, 39(4): 152—157.
- [32] Cohen L, Chaaban B, Habert MO. Transient improvement of aphasia with zolpidem [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(9): 949—950.
- [33] Hillis AE, Kane A, Tuffiash E, et al. Reperfusion of specific brain regions by raising blood pressure restores selective language functions in subacute stroke [J]. *Brain Lang*, 2001, 79(3): 495—510.
- [34] Tanaka Y, Albert ML, Aketa S, et al. Serotonergic therapy for fluent aphasia [J]. *Neurology*, 2004, 62, A166.
- [35] Enderby P, Broeckx J, Hospers W, et al. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke. A double-blind, placebo-controlled study [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1994, 17(4): 320—331.