

胆碱酯酶抑制剂治疗阿尔茨海默病

喻东山

(南京医科大学附属脑科医院, 210029)

[摘要] 阿尔茨海默病患者胆碱能受体功能低下, 导致认知障碍, 胆碱酯酶抑制剂通过抑制胆碱酯酶, 抑制乙酰胆碱降解, 改善认知功能, 但也可伴拟胆碱能不良反应(如恶心、呕吐和腹泻)。非那西汀抑制 1A2 酶, 抑制石杉碱甲代谢 70%。

[关键词] 多奈哌齐; 加兰他敏; 利凡斯的明; 石杉碱甲; 阿尔茨海默病

[中图分类号] R971.5; R741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2010)02-0186-04

65 岁人群阿尔茨海默病(AD)患病率为 10%, > 85 岁人群则增至 50%^[1]。胆碱酯酶抑制剂(ChEIs)为治疗 AD 的一线药物^[2]。笔者在本文综述 AD 的病理生理, 以及 ChEIs 治疗 AD 的药理作用、疗效、不良反应和药物相互作用。

1 AD 的病理生理

AD 有 3 个病理特征: 老年斑(神经炎性斑块, 是在细胞外聚集 β 淀粉样蛋白肽纤维丝)、神经纤维缠结(在细胞内聚集成对螺旋丝和过度磷酸化的 τ 蛋白)、胆碱能神经元减少(导致胆碱乙酰转移酶、乙酰胆碱、尼古丁和毒蕈碱受体数量减少)^[1,3]。

1.1 β 淀粉样蛋白 β 淀粉样蛋白是一种多肽, 其尾端呈 C 字形的小型 β 淀粉样蛋白肽称 β 淀粉样蛋白肽 1-42, 该肽比大型 β 淀粉样蛋白肽 1-40 聚集更快。与总 β 淀粉样蛋白比较, 是更好的生物标记物^[4]。

1.1.1 减少神经元 将成神经细胞瘤的细胞暴露在 β 淀粉样蛋白, 可使细胞凋亡增加 4.3 倍。细胞凋亡以细胞皱缩, 细胞膜出现气泡, 细胞核固缩, 染色质凝缩和基因组断裂为特征^[5]。

1.1.2 减少胆碱能神经元 β 淀粉样蛋白肽 1-40 和 1-42 可减少胆碱能神经元, AD 患者从大脑皮质到基底核大块变性^[6], 这些脑区富含胆碱能神经元, 当减少胆碱能神经元时, 在大脑皮质引起注意障碍, 在海马引起记忆障碍, 在杏仁核引起情感障碍。

1.1.3 减少 5-羟色胺(5-HT) 神经元 β 淀粉样蛋白肽 1-40 和 1-42 减少投射大脑皮质的缝际 5-HT 神经元, 5-HT 能减少可引起抑郁、冲动和攻击。

1.1.4 减少去甲肾上腺素(NE) 神经元 β 淀粉样蛋白肽 1-40 和 1-42 减少投射到大脑皮质的蓝斑 NE 神经元^[3], NE 能减少可引起抑郁、淡漠和动力缺乏。

1.2 尼古丁受体

1.2.1 受体构成 胆碱能神经元上有尼古丁受体, 该受体是一种或几种亚单位组成的五聚体, 中间为钙离子(Ca^{2+})通道, 亚单位有 12 种, 9 种为 α 亚单位($\alpha_2 \sim \alpha_{10}$), 3 种为 β 亚单位($\beta_2 \sim \beta_4$), 中枢尼古丁受体中 α_4 和 α_7 亚单位表达最多。

1.2.2 结合位点 尼古丁受体上有两个结合位点, 一个是激动药结合位点, 供激动药和拮抗药结合; 另一个是变构结合位点, 其激动引起受体构造变化, 增加尼古丁受体对乙酰胆碱激动的敏感性, 毒扁豆碱和加兰他敏能激动变构位点^[3]。

1.2.3 保护神经 纯尼古丁受体激动药激动 $\alpha_4\beta_2$ 尼古丁受体(由 α_4 亚单位和 β_2 亚单位围成的五聚体)和 α_7 尼古丁受体(由 α_7 亚单位围成的五聚体), 增加神经营养因子合成, 使神经元免受谷氨酸-N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体过度激动、缺氧和 β 淀粉样蛋白引起的损害, 但延长治疗引起尼古丁受体脱敏, 效应耐受^[3]。

1.2.4 向上调节 多奈哌齐和加兰他敏长期治疗后, 激动 α_7 尼古丁受体, Ca^{2+} 经尼古丁受体流入, 促进内质网合成尼古丁亚单位, 5 个亚单位合成一个尼古丁受体, 增加尼古丁受体数量(向上调节)^[5]。

1.2.5 改善认知 在人类, 激动尼古丁受体改善警醒和信息处理速度。多奈哌齐和加兰他敏上调尼古丁受体, 故改善警醒和信息处理速度。

1.3 乙酰胆碱酯酶

1.3.1 降解乙酰胆碱 丘脑和基底前脑神经元的突触前膜上释放乙酰胆碱, 突触间隙的胆碱酯酶在 150 ms 内将乙酰胆碱降解为乙酸盐和胆碱, 胆碱经突触前膜再摄取, 与突触前膜内乙酸盐再合成乙酰胆碱。

1.3.2 促进 β 淀粉样蛋白纤维丝的形成 乙酰胆碱酯酶的阴离子结合位点与 β 淀粉样蛋白结合成稳定的复合物, 促进 β 淀粉样蛋白纤维丝的形成^[1], 强化这些纤维的核晶过程, 增加 β 淀粉样蛋白的神经毒

[收稿日期] 2009-07-10

[作者简介] 喻东山(1960-), 男, 湖北黄梅人, 副主任医师, 硕士, 主要从事临床精神病学研究工作。E-mail: yds1960@163.com。

性^[4]。

1.3.3 两种胆碱酯酶 胆碱酯酶有两种,一种是乙酰胆碱酯酶,一种是丁酰胆碱酯酶,这两种酶都与β淀粉样蛋白纤维丝的形成相关^[4]。

2 ChEIs 药理作用

2.1 对症治疗 ChEIs 抑制胆碱酯酶,减慢对乙酰胆碱的降解,增加突触间隙乙酰胆碱含量^[6],激动毒蕈碱和尼古丁受体,改善认知功能^[5],抗痴呆。

2.2 对因治疗 AD 患者乙酰胆碱酯酶多位于神经炎症性斑块。有证据证明,抑制丁酰胆碱酯酶能减少β淀粉样蛋白形成^[1],从病理上改善 AD。

2.3 效价 在脑中,ChEIs 的效价依次为毒扁豆碱 > 多奈哌齐 > 他克林 > 加兰他敏 > 利凡斯的明^[3]。

3 ChEIs 治疗 AD 疗效

美国食品药品监督管理局(FDA)批准了4种ChEIs 治疗AD,即多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏和他克林。石杉碱甲虽为ChEIs,在美国只作为营养药物使用,用以改善痴呆患者的记忆障碍。美国神经科协会实践参考推荐,轻到中度AD患者考虑用ChEIs,30%~40%患者有效^[7],剂量中等。

3.1 多奈哌齐与安慰药比较 一项为期24周的对照研究,对社区中到重度AD患者随机给予多奈哌齐5~10 mg·d⁻¹(139例)或安慰药(145例)口服,结果多奈哌齐组与安慰药组比较,认知功能改善,功能衰退减轻。

3.2 多奈哌齐与其他ChEIs比较 3项开放标签试验和1项双盲随机试验比较多奈哌齐、加兰他敏和利凡斯的明的效应,其中两项试验提示疗效差异无显著性。一项试验发现,利凡斯的明比多奈哌齐有效。另一项试验表明,多奈哌齐比加兰他敏有效。由此可见,对AD的疗效倾向是利凡斯的明 > 多奈哌齐 > 加兰他敏。但2006年COHRANE综述宣称3药疗效差异无显著性。

3.3 ChEIs 推迟 AD 认知损害至少 0.5 a 147例AD基线小型精神状态检查表(MMSE)评分为18.1分的患者,其中40例口服多奈哌齐5.87 mg·d⁻¹,32例口服加兰他敏14.80 mg·d⁻¹,30例口服利凡斯的明6.41 mg·d⁻¹,45例不服ChEIs,治疗0.5 a。与不服ChEIs组患者比较,多奈哌齐组患者MMSE评分改善1.60分,加兰他敏组改善0.99分,利凡斯的明组改善0.90分,三者差异无显著性。提示ChEIs延迟AD认知损害至少0.5 a^[3]。

4 不良反应

ChEIs 的不良反应常在用药头几天出现,用药2~

4 d 内因耐受而逐渐减轻。

4.1 拟胆碱能不良反应

4.1.1 中枢神经系统 乙酰胆碱可兴奋中枢,表现为:①增加觉醒度。常见失眠,偶见生动梦境,改晨服后减轻;②增加肌张力。ChEIs 增加纹状体胆碱能,引起帕金森征;抗精神病药阻断多巴胺能,引起帕金森综合征。多奈哌齐联合不典型抗精神病药已有这类报告;③增加癫痫发作,慎用于癫痫患者。

4.1.2 消化系统 乙酰胆碱增加胃肠蠕动,当增加胃的逆蠕动时,引起恶心、呕吐和厌食,导致体质量减轻,当出现不明原因的恶心和呕吐时,应限用ChEIs;当增加肠蠕动时,可引起腹泻;乙酰胆碱还增加胃酸分泌,故胃溃疡和胃炎患者限用ChEIs。

4.1.3 呼吸系统 乙酰胆碱收缩支气管环状平滑肌,支气管变细,恶化哮喘和慢性阻塞性肺疾病,故哮喘或慢性阻塞性肺疾病慎用ChEIs;因为阻碍呼吸通畅,故对手术麻醉不利。

4.1.4 循环系统 乙酰胆碱抑制心脏窦房结功能,引起心动过缓,继之引起低血压,导致晕厥,如无心脏传导阻滞,这种晕厥尚不常见;如有心脏传导阻滞,则增加这种晕厥率。故病理性窦房结综合征、低血压、传导障碍和脑血管病慎用ChEIs。轻度认知损害的临床试验指出,加兰他敏增加死亡率,假定是心脏病引起的死亡。

4.1.5 泌尿系统 乙酰胆碱收缩膀胱逼尿肌,促进排尿。如有尿路梗阻,应禁用ChEIs。

4.1.6 肌肉系统 乙酰胆碱收缩横纹肌,当增加乙酰胆碱时,引起肌肉痉挛,甚至痛性痉挛。

4.2 其他不良反应

4.2.1 肝中毒 他克林损伤肝细胞,到治疗1.5~2个月时,30%患者出现肝中毒,故需定期监测肝功能。他克林由于有肝中毒^[1],临床医生已弃之不用,只在临床前研究作为参照药物使用^[5]。相反,多奈哌齐、利凡斯的明或加兰他敏不与肝中毒相关联。

4.2.2 行为效应 兴奋效应:包括激越和攻击,可能是拟胆碱能增加觉醒度的延伸;抑制效应:包括疲劳和思睡,可能是失眠的后果。难以解释的是,在麻醉期间,ChEIs 强化了某些肌肉松弛药的效应。

4.2.3 3种ChEIs的不良反应特征 丁酰胆碱酯酶又称血清胆碱酯酶或假性胆碱酯酶,广泛分布于血清、造血细胞、心、肺、肝和中枢神经系统。当抑制乙酰和丁酰胆碱酯酶时,易引起不良反应^[1]。利凡斯的明为这两种胆碱酯酶抑制剂^[6],故不良事件发生率高;多奈哌抑制乙酰胆碱酯酶比抑制丁酰胆碱酯酶的选择性

高 1 250 倍,故不良事件发生率低,而加兰他敏则介于两者之间^[8]。

多奈哌齐:AD 患者服多奈哌齐,最常报告的是腹泻[相对危险性(RR) = 2.57]和恶心(RR = 2.54)。效果最高的是厌食(RR = 3.21),最低的是眩晕(RR = 1.47)^[9]。血管性痴呆患者口服多奈哌齐,常出现异常梦境、腹泻、恶心和痛性痉挛,效果最高的是痛性痉挛(9.62)。不良事件撤药率为安慰药 2 倍(0% ~ 57% : 0% ~ 20%)^[9]。

加兰他敏:加兰他敏不良反应以胃肠症状(恶心、呕吐和腹泻)、进食障碍、体质量减轻和头晕最常见,效果最大的是厌食(RR = 3.41),最小的是眩晕(RR = 1.90)。妇女和清瘦者服加兰他敏易感恶心和呕吐。加兰他敏不良事件撤药率约为安慰药的 2 ~ 3 倍(8% ~ 54% : 4% ~ 17%)^[9]。

利凡斯的明:除腹泻外,利凡斯的明所有不良反应均显著高于安慰药,效果最高的是呕吐(RR = 6.06),最低的是眩晕(RR = 2.24)^[9]。利凡斯的明不良事件撤药率为安慰药的 2 ~ 3 倍(12% ~ 29% : 0% ~ 11%),止吐药能增加利凡斯的明耐受性^[9]。

5 药动学、用法和药物相互作用

5.1 药动学 ChEIs 药动学参数见表 1。

5.2 剂量 用法见表 2,虚弱或对不良反应敏感者起始量减半,增幅减半。

5.2.1 高剂量比低剂量 最近一篇综述回顾了 26 项随机对照研究,发现口服高剂量多奈哌齐或加兰他敏有比低剂量效果好的倾向;口服利凡斯的明 6 ~ 12 mg · d⁻¹,与安慰药比较差异有显著性,但服低剂量与安慰药比较差异无显著性^[3]。

5.2.2 肝肾损害 轻度肝损害者加兰他敏的药动学参数类似健康人,无需调整剂量;中度肝损害者加兰他敏清除率下降 23%,用药宜小心,第 1 周服 4 mg · d⁻¹,以后每周增量 1 次,即 4 mg, bid; 8 mg, bid; 12 mg, bid; 中、重度肝损害(Pugh > 7 分)者加兰他敏清除率下降 60%,重度肝损害者不推荐用加兰他敏。有与无严重

肾功能不全的 AD 患者加兰他敏血药浓度差异无显著性,故从理论上讲,严重肾功能不全者无需调整剂量。

5.2.3 有效持续时间 AD 安慰药对照试验证明,多奈哌齐治疗 0.5 ~ 2.0 a 持续有效;利凡斯的明治疗 1 a 持续有效;加兰他敏治疗 0.5 a 持续有效,这些研究者都声明,在研究结束后依然有效。

5.2.4 停药后果 12 ~ 24 周安慰药对照试验后中断 ChEIs,认知症状回到安慰药水平,一些患者明显恶化,再用再改善。一项试验发现,停药 6 周后再服多奈哌齐,不能回到停药前水平。故在持续服药期间,如果症状持续稳定,恶化缓慢,应持续用药;如果症状迅速恶化,可视作无效,应停药。

5.3 多奈哌齐药物相互作用 多奈哌齐经肝脏细胞色素 P₄₅₀(CYP)2D6 和 3A4 酶代谢,但抑制 CYP2D6 和 CYP3A4 酶并不显著增加多奈哌齐的生物利用度。

5.3.1 利培酮 利培酮经 CYP2D6 和 CYP3A4 酶代谢。ZHAO 等(2003 年)开放标签、三支交叉研究给 24 例健康男性随机口服利培酮 0.5 mg, bid; 多奈哌齐 5 mg, bid; 或两药联用,连续 2 周,然后清洗 3 周,再服另一支。结果发现利培酮 1 mg · d⁻¹ 与多奈哌齐 10 mg · d⁻¹ 无显著相互作用^[9]。

5.3.2 酮康唑 酮康唑为 CYP3A4 酶抑制剂。TISEO 等^[10] 对 21 例健康志愿者先后口服多奈哌齐 5 mg, qd, 酮康唑 200 mg, qd, 联合多奈哌齐 5 mg, qd, 连续治疗 1 周,治疗第 1 天时,联用组比单用组多奈哌齐达峰浓度高 12%,治疗第 7 天时,联用组比单用组多奈哌齐达峰浓度高 27%,酮康唑影响利培酮程度较小,可能因为多奈哌齐还通过 CYP2D6 酶代谢。

5.4 加兰他敏药物相互作用 帕罗西汀:加兰他敏经肝脏 CYP2D6 和 CYP3A4 酶代谢,帕罗西汀抑制 CYP2D6 酶,增加加兰他敏的生物利用度 40%。红霉素和酮康唑:加兰他敏经肝脏 CYP2D6 和 CYP3A4 酶代谢,红霉素和酮康唑抑制 CYP3A4 酶,分别增加加兰他敏生物利用度 12% 和 30%。美金刚:YAO 等^[11] 第 1 周给予患者加兰他敏缓释剂 8 mg, po, qd; 第 2 周 16 mg,

表 1 ChEIs 药动学参数

药物	达峰时间/ h	血浆蛋白 结合率/%	半衰期/ h	肝代谢	肾排泄
多奈哌齐	4 ^{*1}	95	70	2D6, 3A4	...
利凡斯的明	1 ^{*2}	40	1	胆碱酯酶	代谢物经肾清除
加兰他敏	1.2	... ^{*3}	7 ^{*4}	2D6, 3A4	93%
他克林	1/2 ~ 3	...	3 ^{*5}	1A2	...
石杉碱甲	1/6 ~ 1/2	...	4 ^{*6}	1A2 ^{*7}	24 h 经肾清除 74% ^{*8}

^{*1}起效时间 15 d^[6]; ^{*2}与食物同时达峰时间延长 1.5 h; ^{*3}未查到; ^{*4}实际作用时间为 10 h,故需每天 2 次服药; ^{*5}药效 ≤ 8 h,推荐每天 4 次服药。要使 AD 患者记得每天 4 次服药很难; ^{*6}有效作用时间 6 h; ^{*7}大鼠研究结果; ^{*8}肾功能不全者禁用

po, qd; 第 3 ~ 4 周 16 mg, po, qd, 联合美金刚 10 mg, qd。结果发现, 联用时与单用时加兰他敏药动学参数相似, 耐受良好。

表 2 ChEIs 用法

药物	起始量	逐渐增量时间	目标剂量
多奈哌齐	5 mg, qd	4 周	10 mg, qd ^{*1}
利凡斯的明	1.5 mg, bid	4 周(每周增幅 1.5 mg, bid)	6 mg, bid
加兰他敏	4 mg, bid	4 周(每 2 周增幅 4 mg, bid)	12 mg, bid ^{*2}
他克林	10 mg, qid	4 周(每周增幅 10 mg, bid)	40 mg, qid
石杉碱甲	100 μg, bid	4 周(每 2 周增幅 50 μg, bid)	100 ~ 200 μg, bid ^{*3}

^{*1}最低有效量 5 mg · d⁻¹; ^{*2}某些患者 32 mg · d⁻¹才有效; ^{*3} ≤ 450 μg · d⁻¹

5.5 利凡斯的明相互作用 利凡斯的明主要经胆碱酯酶代谢, 与其他药物无相互作用。

5.5.1 利培酮 WEISER 等^[12] 初步研究表明, 65 例 AD 患者、10 例血管性痴呆患者和 15 例混合性痴呆患者服利凡斯的明 3 ~ 12 mg · d⁻¹, 联合利培酮 0.5 ~ 2.0 mg · d⁻¹, 使用安全。

5.5.2 美金刚 SHUA-HAIM 等^[13] 给受试者服美金刚 10 mg, bid, 联合利凡斯的明 1.5 ~ 6.0 mg, bid。美金刚不影响利凡斯的明及其代谢物浓度的曲线下面积。

5.6 其他 ChEIs 的药物相互作用 他克林: 他克林经 CYP1A2 酶代谢, 氟伏沙明抑制 CYP1A2 酶, 降低他克林清除率(83 ± 13)%。石杉碱甲: 大鼠 76% 石杉碱甲代谢被 CYP1A2 酶抗体抑制, 18% 被 CYP3A1/2 酶抗体抑制, 很少被 CYP2C11 和 CYP2E1 酶抗体抑制^[14]。提示石杉碱甲在大鼠体内主要经 CYP1A2 酶代谢。非那西汀抑制 CYP1A2 酶, 从而抑制大鼠石杉碱甲代谢 70%^[13], 升高石杉碱甲血浆浓度。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.02.017

[参考文献]

[1] MUSIAL A, BAIDA M, MALAWSK A. Recent developments in cholinesterases inhibitors for Alzheimer's disease treatment[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14: 2654 - 2679.
 [2] LALLI S, ALBANESE A. Rivastigmine in Parkinson's disease dementia[J]. *Expert Zrev Neurother*, 2008, 8(8): 1181 - 1188.
 [3] VILLARROYA M, GARCIA A G, MARCO-CONTELLAS G J, et al. An update on the pharmacology of galantamine[J]. *Expert Pin Investig Drugs*, 2007, 16(12): 1987 -

1998.

[4] GARCIA-AYLLON M S, SILVEYRA M X, SAEZVALE-RO J. Association between acetylcholinesterase and β-amyloid peptide in Alzheimer's cerebrospinal fluid[J]. *Chemico-Biol Int*, 2008, 175: 209 - 215.
 [5] TAKADA-TAKATORI Y, KUME T, IZUMI Y, et al. Roles of nicotinic receptors in acetylcholinesterase inhibitor - induced neuroprotection and nicotinic receptor up-regulation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(3): 318 - 324.
 [6] YOO J H, VALDOVINOS M G, WILLIAMS D C. Relevance of donepezil in enhancing learning and memory in special populations: a review of the literature[J]. *J Autism Dev Disord*, 2007, 37: 1883 - 1901.
 [7] Work Group on Alzheimer's disease and other dementias. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(Suppl, 12): 1 - 39.
 [8] ONOR M L, TREVISIOL M, AGUGLIA E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update[J]. *Clin Interv Aging*, 2007, 2(1): 17 - 32.
 [9] RAINA P, SANTAGUIDE P, ISMAILA A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline[J]. *Ann Int Med*, 2008, 148: 379 - 397.
 [10] TISEO P J, PERDOMO C A, FRIEDHOFF L T. Concurrent administration of donepezil HCl and ketoconazole: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1998, 46(Suppl 1): 30 - 34.
 [11] YAO C, RAOUFINIA A, GOLD M, et al. Steady-state pharmacokinetics of galantamine are not affected by addition of memantine in healthy subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(5): 519 - 528.
 [12] WEISER M, ROTMENSCH H H, KORCZYN A D, et al. A pilot, randomized, open-label trial assessing safety and pharmacokinetic parameters of coadministration of rivastigmine with risperidone in dementia patients with behavioral disturbances[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002, 17(4): 343 - 346.
 [13] SHUA-HAIM J, SMITH J, PICARD F, et al. Steady-state pharmacokinetics of rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease not affected by coadministration of memantine: an open-label, crossover, single-centre study[J]. *Clin Drug Investig*, 2008, 28(6): 361 - 374.
 [14] MA X, WANG H, XIN J, et al. Identification of cytochrome P₄₅₀ 1A2 as enzyme involved in the microsomal metabolism of Huperzine A[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 461(2-3): 89 - 92.