

老年痴呆克星

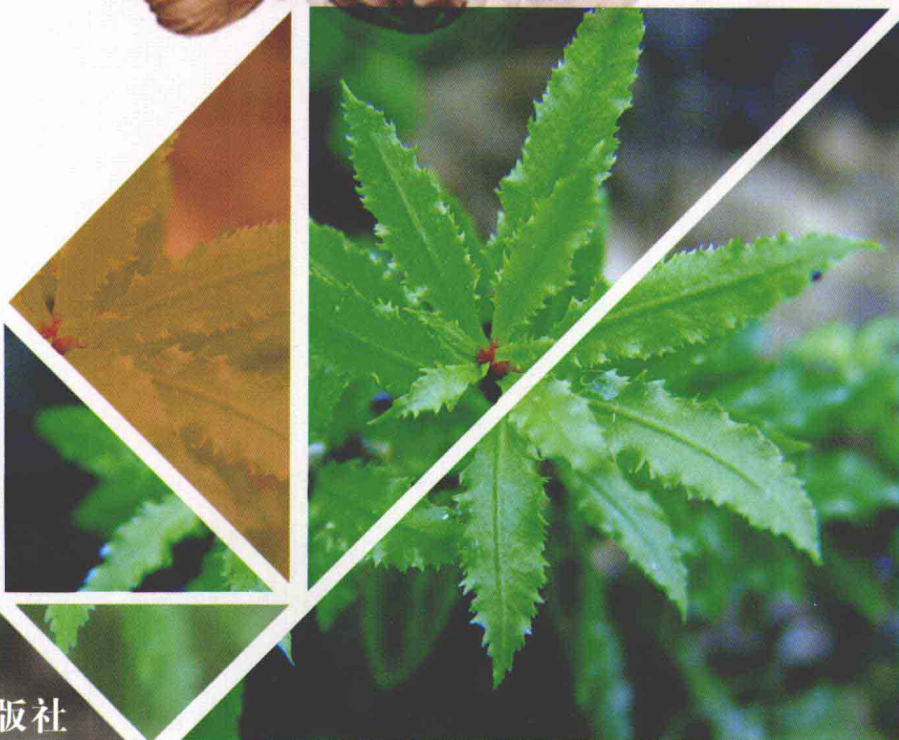
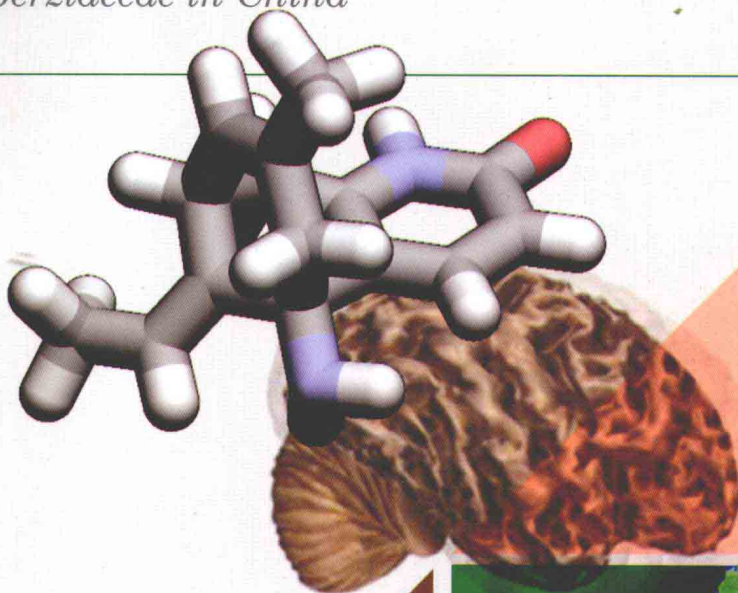
A WEAPON TO SENILE DEMENTIA

石杉碱甲暨中国石杉科药用植物

*Huperzine A and the Medicinal Plants
of Huperziaceae in China*

王 峻
潘胜利
顺庆生
王光远

著



上海科学技术文献出版社

老年痴呆 克星
A Weapon to Senile Dementia

——石杉碱甲暨中国石杉科药用植物
——*Huperzine A and the Medicinal Plants of Huperziaceae in China*

王 峻 潘胜利 顺庆生 王光远 著

上海科学技术文献出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

老年痴呆克星: 石杉碱甲暨中国石杉科药用植物 / 王峻等著. —上海: 上海科学技术文献出版社, 2008. 8
ISBN 978-7-5439-3625-6

I. 老... II. 王... III. 银杉-药用植物-研究 IV. S791.19

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 102368 号

责任编辑: 池文俊

封面设计: 通 文

老年痴呆克星

——石杉碱甲暨中国石杉科药用植物

王 峻 潘胜利 顾庆生 王光远 著

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路 2 号 邮政编码 200031)

全国新华书店经销

昆山市亭林印刷有限责任公司印刷

开本 787·1092 1/16 印张 5.75 字数 129 000

2008 年 8 月第 1 版 2008 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5439-3625-6

定价: 28.00 元

<http://www.sstlp.com>

内 容 简 介

本书是一部比较另类的中草药著作。全书从现代科学的角度诠释中草药治疗疑难疾病的经典案例——从中国草药千层塔中提取单体化合物石杉碱甲治疗老年痴呆。

全书共分四章。第一章从现代科学视角，从流行病学、病因学角度总结老年痴呆的现状与发病机制及可能治疗路线。第二章结合对石杉碱甲研究过程的回顾，论述其药理机制，并对照其他临床一线药物突出讲解石杉碱甲的临床应用优势。第三章重点讲解石杉碱甲的主要资源植物——千层塔，着力澄清千层塔原植物，纠正蛇足石杉、皱边石杉等一直以来的错误应用与混淆品种。第四章则论述更大范围石杉碱甲原植物，在大量原创性研究工作基础上，提出以形态和孢子作为该类植物分类依据。

本书图文并茂，相映生辉，收录的 70 余帧照片是从作者在深山密林中拍摄的数千幅照片中遴选而来。本书可供老年痴呆患者、家属和相关中医药科研工作者阅读，亦可供中草药爱好者收藏。

前言

Foreword

老年痴呆,以阿尔茨海默病(AD)和血管性痴呆(VD)为主,是一种主要表现为认知功能障碍、日常生活能力丧失及精神行为异常的神经系统进行性变性病。近些年来,该病的发病率不断上升,目前已经成为仅次于心脏病、癌症和卒中(中风)的危害人类健康的第四号杀手。据世界卫生组织统计资料,在 65 岁左右的老年人中该病约占 10%,在 85 岁以上的老年人中已占 47%。在美国,仅阿尔茨海默病每年至少造成 10 万人死亡。2001 年 11 月,中国阿尔茨海默病协会承认:中国的 AD 患者已超过 500 万人,占世界总病例数的 1/4 强。由于该病病程较长,为 3~20 年,故给患者带来极大的痛苦,也给社会和家庭增添了沉重的负担。随着人口的老龄化,该病也越来越引起医学界及全社会的关注。

阿尔茨海默病的病因至今还不是完全清楚。通常认为,其与脑内神经递质水平的下降、大脑海马区域 β -淀粉样蛋白(β -AP)的沉积(老年斑)及神经元纤维的缠结等有关。在神经递质中乙酰胆碱水平的高低与阿尔茨海默病的发生有非常直接的联系。乙酰胆碱是促进学习和记忆最重要的神经递质,它在脑内会因乙酰胆碱酯酶的水解而失去活性。因此临床所用的治疗阿尔茨海默病的药物绝大部分都属于乙酰胆碱酯酶抑制剂,这也是迄今为止美国 FDA 唯一批准的一类治疗 AD 的药物。

在所有乙酰胆碱酯酶的抑制剂中,石杉碱甲(Huperzine A)是我国科学家在 20 世纪 80 年代从石杉科植物千层塔和华南马尾杉(福氏马尾杉)中提取、分离得到的新化合物。由于具有高效、低毒及可逆性的特点,石杉碱甲的发现在全世界受到极度的关注。

就目前所知,石杉碱甲仅存在于石杉科植物中。石杉科植物全世界有 2 属,170 余种,据《中国植物志》记载:中国共 2 属 48 种。该科植物是最原始的蕨类植物之一,它们通常植株矮小,生长缓慢,又极易连根拔起。近年,由于提取石杉碱甲,使石杉科植物的资源遭到了极大的破坏,再加上森林的砍伐,生态的破坏,使其中一些种类趋于灭绝的地步。为进一步保护石杉科植物的资源,全国甚至于全世界不少科研单位都在从事石杉科植物的栽培和组织培养的研究。我们在调查了全国石杉科药用植物资源的基础上,就中国最常见的 20 种及 1 种新变种石杉科植物的形态、孢子特点及其石杉碱甲的含量作一个系统的介绍,其中所有照片和标本均为我们亲自前往产地拍摄和采集,其珍贵程度可想而知。在此基础上澄清

了自古以来使用的千层塔的原植物,修正了某些专业书籍中的分类观点,首次提出了石杉科植物的主要繁殖方式并准确测定了这些种的石杉碱甲含量,其中绝大部分种的含量数据均为首次公布,提供了许多有价值的参考依据。

本书撰写过程中,曾赴中国科学院北京植物研究所标本馆、昆明植物研究所标本馆、南京中山植物研究所标本馆、华南植物研究所标本馆、上海华东师范大学生命科学院标本馆等查阅了大量标本,其中包括很多珍贵的模式标本。瑞典和美国的一些标本馆也提供了很多亚洲植物的同号模式标本的照片,为本书中一些疑难种类的鉴定,起了决定性的作用。更值得一提的是云南大学的朱维明教授和贵州科学院的王培善研究员供我们参阅了珍藏多年的珍稀标本和模式标本,为我们对石杉科的分类解决了很多疑难问题。此外,通化师范学院周繇教授、于俊林教授,长白山自然博物馆刘利副馆长,云南西双版纳亚热带植物研究所陶国达研究员,广西中医学院蔡毅教授福建连城兰花研究所饶春荣高级农艺师、三明学院的张君诚博士,浙江寿仙谷药业李明焱研究员及复旦大学药学院的吴伟教授、康云博士,课题组成员谢晖、姬生国、么春艳、董栋、张道广、刘书芬、王咏、鞠玺、章佳赞、黄泽豪等在标本的采集和石杉碱甲的含量测定方面提供了很多帮助。在此一并表示感谢。

(本书的出版得到复旦大学、浙江嘉兴学院和上海职工医学院部分资金的资助)

著 者
2007年8月

目 录

前 言 / 1

第一章 老年痴呆:人类的第四杀手 / 1

第一节 痴呆的定义、分类与发病率 / 1

第二节 老年痴呆的国内外研究与治疗进展 / 3

第三节 老年痴呆的发病机制及其与中枢胆碱能系统的关系 / 5

第二章 石杉碱甲与老年痴呆的药物治疗 / 9

第一节 老年痴呆治疗药物及其分类 / 9

第二节 国内外老年痴呆的常用治疗药物 / 13

第三节 石杉碱甲及其治疗老年痴呆的独特优势 / 14

第三章 石杉碱甲的原料:千层塔 / 23

第一节 千层塔的原植物考证 / 23

第二节 千层塔及相关石杉科植物中的石杉碱甲含量 / 30

第四章 中国石杉科主要药用植物 / 34

第一节 石杉科药用植物的分类学研究 / 34

第二节 石杉属主要药用植物 / 38

第三节 马尾杉属主要药用植物 / 56

参考文献 / 73

第 一 章

老年痴呆:人类的第四杀手

第一节 痴呆的定义、分类与发病率

痴呆(dementia)是由于脑功能障碍而产生的获得性智能损害综合征。Cummings 和 Benson 从临床角度,将痴呆定义为获得性、持续性智能损害,并具有以下精神活动领域中,至少三项受损:语言、记忆、视空间技能、情感或人格和认知(概括、计算、判断等)^[1]。老年痴呆(senile dementia, SD)^[2]是指老年期出现的已获得的智能在本质上出现持续的损害,也就是由器质性脑损害导致的基本上不可逆的智能缺失和社会适应能力降低。主要表现为:在智能方面出现抽象思维能力丧失、推理判断与计划不足、注意力缺失;在人格方面出现兴趣与始动性丧失、迟钝或难以抑制、社会行为不端、不拘小节;在记忆方面出现遗忘,地形、视觉与空间定向力差;在言语认知方面出现说话不流利,综合能力缺失。

国际疾病分类诊断标准第十次修订(ICD-10)对痴呆做了一般性描述:“痴呆是由脑部疾病所致的综合征,它通常是具有慢性或进行性的性质,出现多种高级皮质功能的紊乱,其中包括记忆、思维、定向、理解、计算、学习能力、语言和判断功能。意识是清晰的,常伴有认知功能的损害,偶尔有以情绪控制及社会行为和动机的衰退为前驱症状”^[3]。通常引起痴呆的原因包括变性病性和非变性病性,前者主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、路易体痴呆、皮克病(Pick disease, PD)和额颞痴呆等;后者包括血管性痴呆(vascular dementia, VD)、感染性痴呆、代谢性或中毒性脑病。其中以阿尔茨海默病型痴呆和血管性痴呆最为常见,占痴呆总数的80%以上。阿尔茨海默症是一种原因不明的、主要伤及大脑皮质神经元、引起痴呆的变性疾病^[2]。血管性痴呆是指由各种脑血管疾病(包括缺血性、出血性脑血管疾病)引起的认知功能方面的损害,与梗塞和动脉粥样硬化有关^[4]。一般不包括由于窒息、呼吸衰竭、CO中毒、氰化物中毒及颅脑外伤引起的痴呆。美国国立神经病卒中研究所和瑞士国际神经科学研究协会(NINDS-AIREN)将VD定义为:①患者有肯定的痴呆;②同时有脑血管病的足够的证据,包括病史、临床检查或影像学证实;③两者必须相互关联,必须是在脑血管病发生后3个月内突然出现的逐渐进展或阶梯状发展的痴呆。三个缺一不可^[4](见图1-1)。

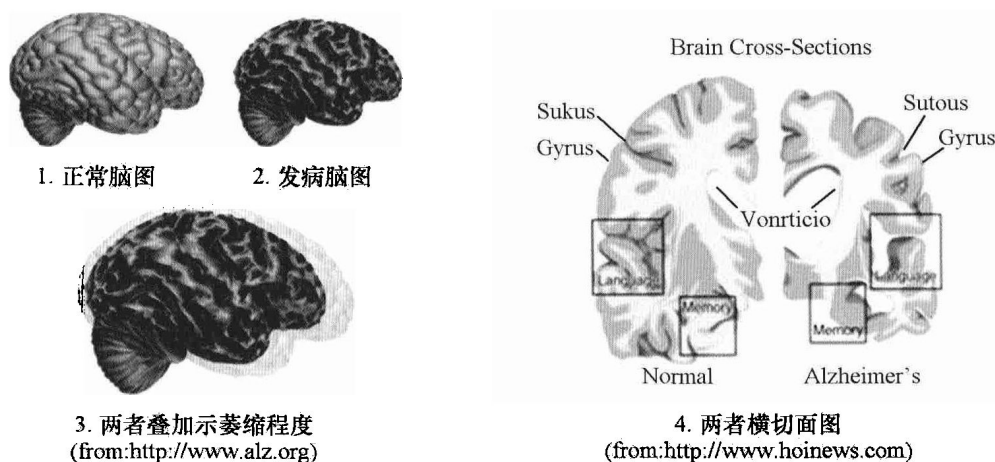


图 1-1 正常脑与发病脑的形态学差异

根据我国关于痴呆的流行病学调查研究,在 60 岁以上的老年人中,痴呆的发病率为 1%^[5],患病率为 0.75%~4.69%^[2],在导致 75 岁以上老年人的死因中约占 1/4(23.71%),是继心血管病、恶性肿瘤、脑血管疾病后的第四位危害老年人生命的原因。

随着人类预期寿命的延长和全球人口老龄化进程的加快,痴呆的发病率已迅速增长到接近流行的地步。在人口老龄化的社会中,无论老年人口的绝对数,还是老年人口的比例都在迅速增长,使得老年痴呆的发病率相对上升。1978 年底美国 65 岁以上老年人占总人口的 11%,约 2 200 万人;估计到 2030 年底,65 岁以上老年人将占总人口的 17%~21%,约 5 100 万人,其中痴呆将达到 5%~15%^[6]。

以往的研究多认为,东方国家老年期痴呆中 VD 所占比率会超过 50%,且认为与这些国家的卒中高发率相关。但最近的研究表明,这些国家 VD 与 AD 的比率有所下降。我国张振馨等^[7]的研究表明,老年期痴呆患者中 AD 占 63.1%,VD 占 26.8%,与白种人相似;55 岁以上老年人中痴呆的粗患病率为 3.4%,其中 AD 为 2.2%,VD 为 0.9%。也有报道,我国痴呆的患病率为 4.6%^[8]、3.53%^[9]和 3.15%^[10],基本与发达国家持平。有资料表明,全球及欧美等发达国家的痴呆的患病率,AD 的发病率在 65 岁左右的老年人中约占 10%,在 85 岁以上的老年人中约占 47%,已经成为人类的第四号杀手^[11]。

该病程一般较长,为 3~20 年,因此给社会、家庭和患者带来沉重的负担,给患者带来极大的痛苦。痴呆患者中,西方文献一般报道 AD 占 50%~70%,VD 占 10%~20%。Lobo 等对欧洲 11 个人群中 65 岁以上的老年人进行了大规模的流行病学研究,经过年龄标准化后的患病率为 6.4%,其中 AD 为 4.4%,VD 为 1.6%^[11]。在美国,该病每年至少造成 10 万人死亡,仅次于心脏病、癌症、卒中。国外另外的流行病学调查表明,65 岁以上人群中痴呆患病率为 5%~7%,其中 50%~70%为 AD^[12]。

在日本,VD 和 AD 是痴呆中最常见的类型,而且 VD 可加重 AD 的发生。Ueda 等调查日本 65 岁以上居民,结果痴呆的患病率为 6.7%^[13];Tatemichi^[14]在纽约的一项多种族调查中发现,60 岁以上的脑梗死存活者中有 26%患有痴呆,据此推测,卒中患者伴有痴呆的美国

人有43万以上,而其中62%是卒中的直接后果。VD占日本老年期痴呆患者的60%~70%,是引起老年人认知障碍的首要原因^[15]。在我国,老年人VD的患病率为324/10万,AD为238/10万,城市高于农村^[16]。

全国患病率状况:有资料表明^[7],我国60岁以上人口1998年已达1.2亿,并以年均3.2%的速度递增,大大高于人口增长速度。75岁以上的老年人有2000万,80岁以上老年人也增多,占人口比重的10%,21世纪中叶可达4亿左右,将成为世界上老龄人口最多的国家。过去学术界曾认为,中国是老年痴呆低危险性国家,然而,于安徽屯溪召开的第二届全国老年痴呆和抑郁症学术研讨会暨国际老年痴呆学术研讨会上,这一观点受到挑战。2001年11月,中国阿尔茨海默病协会发布以下数字^[17]:中国的AD患者已有500万人,占世界总病例数的1/4强。AD人口的患病率在65岁左右的老年人中约占5%,70岁以上的为10%,在85岁以上的老年人中约占40%。

上海的流行病学调查显示,我国55岁、65岁以上痴呆的患病率分别为2.57%(AD为1.5%,VD为0.74%)和4.6%(AD为2.9%,VD为2.6%)^[18]。北京老年病医疗研究中心对北京地区2788名60岁以上老年人的调查发现,有208名老年人患有痴呆,患病率达7.5%,其中女性患者139人,占66.8%,男性33.2%。他们的研究还表明,高龄、低教育水平、居住在农村是老年痴呆的高危因素^[8]。而解放军总医院对1728名离退休老干部的调查表明,有痴呆家族史、“文革”中受迫害、电磁场暴露、脑外伤亦是老年痴呆的危险因素。在广州地区75岁以上老年人痴呆患病率的调查中,AD患病率为7.49%^[19]。余金龙等通过对广东省沿海地区农村的恩平县、阳东县和阳西县的调查,发现痴呆的患病率为5.99%,其中AD和VD的患病率分别为4.72%和0.88%;文盲组的痴呆患病率较高,痴呆和AD的患病率均随年龄增大而增高,女性高于男性。结论认为,广东省沿海农村老年期痴呆患病率较我国以往报道的患病率高,AD为主要类别,女性、高龄和低教育程度可能是痴呆的危险因素^[20]。

1992年上海的张明园等通过对上海市静安区的实访的3024人中居民进行调查,发现痴呆和AD的年发病率:55岁以上为0.71%和0.42%,60岁以上为0.91%和0.56%,65岁以上为1.31%和0.89%。经单因素、双因素和Logistic回归分析示,发病率与性别无关,与年龄及教育程度密切相关,从而得出痴呆和AD的发病率与世界各国报道相似^[21]。教育对痴呆的发生具保护作用,文盲为危险因素的结论。以上的调查与20世纪90年代国际报道相近^[22,23,24],英国为0.92%~1.50%,法国为1.16%~1.77%,德国为1.54%。根据Letenner研究结果,65~69岁老年人每年的发病率是1.4%,70~74岁者是3.9%,75~79岁者是16.7%,到85岁时增至4.54%^[23]。

第二节 老年痴呆的国内外研究与治疗进展

随着我国人口的老龄化,老年期痴呆的发病率有升高趋势,已成为全球重点公共卫生

问题,也已成为一个日益突出的社会及医学问题,受到众多学者的广泛关注。老年期痴呆——阿尔茨海默病(AD)和血管性痴呆(VD)是其中最常见两种类型。两者的临床特点、治疗及预后各不相同。

AD是痴呆中最常见的类型,其中女性的患病率高于男性^[25,26]。寻求AD的治疗,对改善老年人的生活质量尤为重要。随着人口老龄化的进程,该病也越来越引起医学界及全社会的关注。但无论是病理研究,还是从基因易感性及环境因素调查,至今均未获得发病机制的解释。目前普遍认为AD为一中枢神经系统进行性退行性病变。但近年来临床和基础研究表明,脑血管病变不仅造成相当数量的血管性认知障碍,也可影响AD的患病风险,并可能参与AD的病理生理机制^[27]。

VD是老年人中引起认知功能损害的第二种最常见的原因,仅次于AD。在中国和日本,VD发病率则更高,甚于AD。VD是指由各种脑血管病(包括缺血性、出血性脑血管疾病)引起的认知功能方面的损害,与梗塞和动脉粥样硬化有关。一般不包括由于窒息、呼吸衰竭、CO中毒、氰化物中毒及颅脑外伤引起的痴呆。美国国立神经卒中研究所和瑞士国际神经科学研究协会(NINDS-AIREN)认为血管性痴呆是目前老年性痴呆中唯一可以预防和治疗痴呆^[28]。但王新德等觉得:如果到痴呆被确诊时,脑血管损伤已非常广泛,达到不可逆转的程度,故血管性痴呆也是不可治疗的。他强调早期检测的重要性,提出了血管性认知功能损害(VCI)的概念,包括与缺血性脑血管病有关的所有不同程度的智能减退^[29]。据文献报道,VD约占所有痴呆的15%~20%^[30]。

AD和VD两者在流行病学、病理生理学、发病机制及临床表现上存在许多交叉,AD和VD有许多共同诱因:如遗传、老龄化、脑血管病变、脑外伤、高血压、动脉粥样硬化等均能损害或减少脑血流循环功能,导致乙酰胆碱(ACh)水平降低和某些敏感脑区神经元、突触丢失等^[31]。但阿尔茨海默病与血管性痴呆对比发现,两者有以下区别^[31]:

AD起病缓慢;VD多数发病较急。AD的认知功能为全方面减退;VD以记忆力和计算力减退为主。AD的非认知功能亦较多受累而VD则受累较少。AD和VD患者脑电地形图(BEAM)变化前者为全头部,而后者为病变部位θ频带功能增高,前者改变与痴呆严重程度一致,后者则不成比例。两组患者脑诱发电位(ERP)改变相似,但前者多受影响而后者受累较少。故根据AD和VD不同的临床、脑电地形图特点有助于对这两种痴呆进行诊断和鉴别,脑诱发电位的特点对两者的诊断亦有参考价值。

AD的危险因素:资料表明约10%的AD患者有明确家族史。目前研究已确定APP基因、PS1基因和PS2基因突变是家族性AD发病的致病基因,而ApoE基因是散发性AD发病的高危因素。流行病学研究发现,AD的发生也受环境因素的影响,脑外伤、文化程度低、吸烟、重金属接触史等可增加患病的危险性,而长期使用雌激素、非甾体类消炎药物及ApoE2等位基因可能对患者有保护作用^[32]。

VD的危险因素:因VD多是由脑血管病变引起,故认为VD的危险因素与脑卒中的危险因素相同^[33]。由于VD是目前唯一能通过控制其危险因素而预防的痴呆,尽管目前人们对其危险因素的认识仍未取得一致意见,但人口因素、动脉硬化、遗传因素、心理压力、职业等各种危险因素仍得到大多数人的认同。

AD 的治疗：

(1) 胆碱能药物治疗 乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)是最先被批准用于治疗 AD 的药物,主要有:他克林,重酒石酸卡巴拉汀,石杉碱甲(双益平、哈伯因)。

(2) 抗氧化药和自由基清除剂 褪黑素(MT);维生素 E;银杏黄酮苷(银杏叶提取物制剂)、吡拉西坦(脑复康)、复方阿米三嗪(都可喜)等也有轻度疗效。

(3) 神经生长因子(NGF)。

(4) 钙通道阻滞剂 主要为尼莫地平(中国和德国)^[24]。

(5) 消炎治疗 非类固醇消炎药,雌激素类,具有抗抑郁、改善脑血流,促进胶质细胞发育、调节 ApoE 表达、消炎及阻止自由基作用,能减缓痴呆的自然进程,改善患者认知功能,延缓或预防 AD 的发生^[33]。

(6) 行为症状的治疗 90%的痴呆患者表现一种或几种精神及其他伴随症状,如抑郁状态、睡眠障碍、焦虑及谵妄等,应予对症治疗。

(7) 康复治疗 鼓励患者尽量参加各种社会日常活动,维持生活能力,加强家庭和社会对患者的照顾、帮助和训练。总之,AD 的病因未明,目前的治疗基本上属对症治疗,根本的治疗方法仍要依靠病因的明确和发病机制的证实。

VD 的预防和治疗

VD 是有明确致病因素或病因的一类疾病。故积极控制其危险因素,预防脑卒中的发生和复发是预防的关键。所以,对临床上有高血压、高血脂、糖尿病、心脏病的患者应早期积极治疗,包括控制血压、治疗糖尿病、降血脂、改善血液的高凝状态、低盐饮食、戒烟酒、加强锻炼等,以消除或控制 VD 发生的危险因素,预防脑卒中和 VD 的发生。同时积极治疗脑卒中,改善脑功能,减少脑卒中复发次数,对 VD 的发生、发展及治疗亦是极为重要的。对已发生 VD 的患者,除积极治疗脑卒中外,针对痴呆亦应给予积极治疗。常用药物有改善胆碱能系统的药物,胆碱酯酶抑制剂如石杉碱甲、多奈哌齐(安理申),脑代谢激活剂如吡拉西坦,钙离子拮抗剂如尼莫地平,抗自由基药物如银杏叶制剂及增加脑血氧的药物如复方阿米三嗪等。此外,各种心理治疗和康复治疗,对减轻痴呆的症状及延缓痴呆的发展亦大有益处。

第三节 老年痴呆的发病机制及其 与中枢胆碱能系统的关系

现已证明,老年痴呆的发病机制非常复杂,可能与胆碱能、单胺能、神经肽能等多种递质和调制物的功能障碍有关,有关其研究正在不断深入(见图 1-2)。

其中“胆碱能假说”有着重要地位。乙酰胆碱(ACh)、胆碱能神经元(cholinergic neurone)、胆碱敏感神经元(Cholinceptive neurone)在中枢神经系统中分布广泛。胆碱能神经元的末梢释放 ACh,含有合成 ACh 的胆碱乙酰基转移酶(cholineacetylase 或

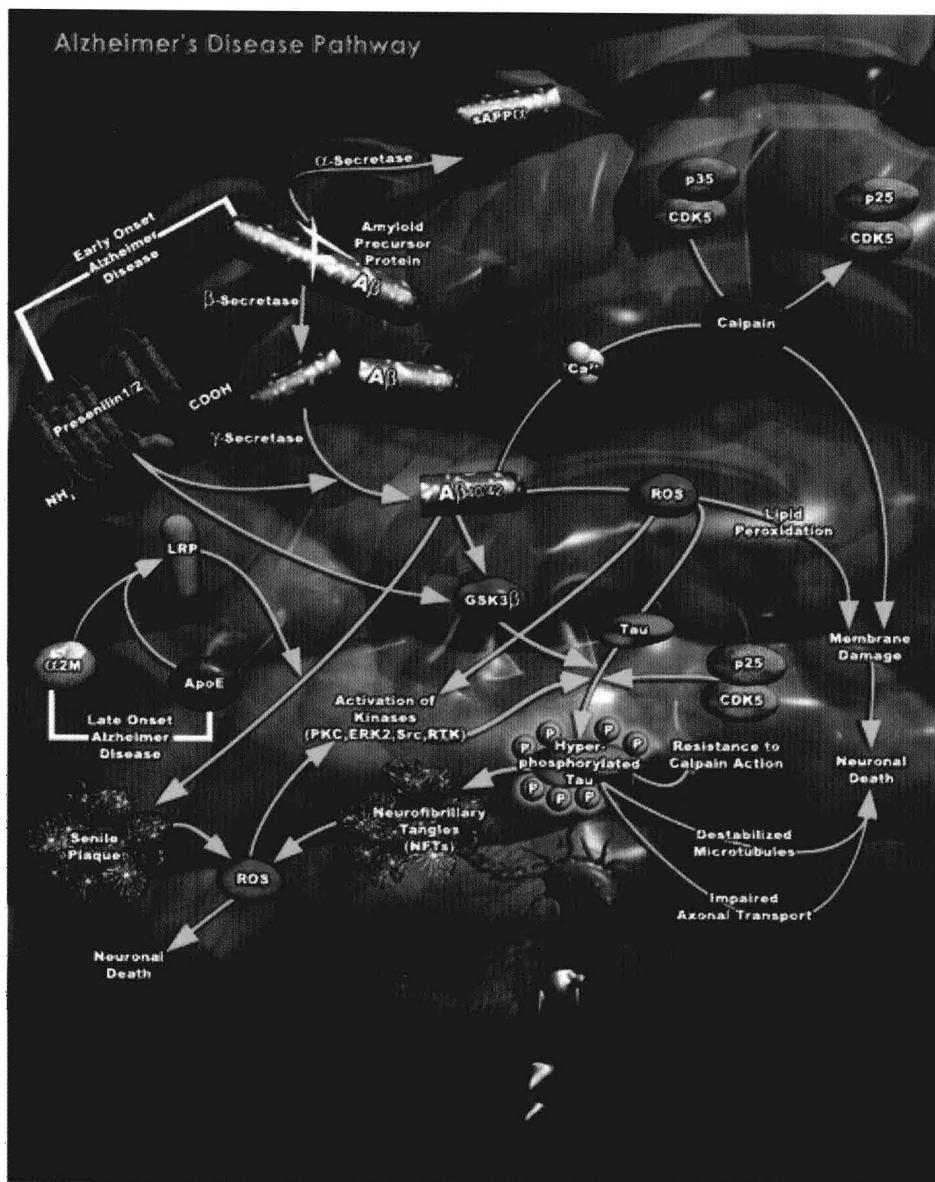


图 1-2 老年痴呆可能的发病机制
(from: <http://www.biocompare.com>)

cholineacetyl-transferase, ChAT)和水解 ACh 使之失活的胆碱酯酶(ChE)。胆碱敏感神经元有胆碱受体以接受 ACh 的作用,中枢胆碱受体分 M 型和 N 型,M 型属多数,反应缓慢:N 型反应快速灵敏。中枢胆碱能系统的作用以兴奋为主,广泛影响中枢神经系统的功能,其中包括促进学习和记忆方面起着重要作用。

1. 中枢胆碱能系统与学习记忆

老年痴呆主要临床表现为进行性记忆和认知功能损伤,且患者早期症状多为记忆力减退,并由近事遗忘逐渐发展为近事及远事记忆均减退,而中枢胆碱能系统在学习记忆中起

重要作用。实验结果表明,中枢胆碱能系统主要通过其隔区-海马-边缘叶和大脑皮质两类通路而特异性调节第一级记忆转入第二级记忆过程。20世纪70年代初,Deutsch等通过动物实验发现,胆碱能系统与记忆的形式和储存有关,并提出了“记忆-胆碱能突触假说”,认为记忆突触即胆碱能突触,其传递效应随时间呈动态变化,此假说尚待进一步验证。中枢胆碱能系统在学习记忆行为中有重要的调节作用,对于其作用机制主要认为有两类:特异性学说认为,ACh即为记忆的神经递质,胆碱能神经通路本身参与构成记忆痕迹,已有的神经组织化学、生物化学和电生理研究显示,在隔区-海马-边缘叶系统和大脑皮质存在着丰富的胆碱能纤维、胆碱敏感细胞及M胆碱受体,中枢胆碱能系统可能通过边缘系统和大脑皮质调节学习记忆过程。非特异性学说则认为,胆碱能系统主要是通过作用于与觉醒有关的神经过程,间接地非特异性地影响学习记忆功能。总之,目前普遍认为,胆碱能系统在人类的学习记忆中起着关键作用,其中ACh是促进学习和记忆最重要的神经递质。Overstreet 1988年指出,老年痴呆患者记忆功能失调的部分原因即是胆碱能神经元退行性病变^[34]。

2. 中枢胆碱能系统功能缺陷

(1) 中枢胆碱能系统功能缺陷与AD 许多研究证实,老年痴呆患者的中枢胆碱能神经元的数量,ACh的合成、贮存和释放,胆碱受体的数量等有不同程度的改变,胆碱能系统存在着多方面的功能障碍。从患者死后脑的组织学观察结果表明,许多痴呆患者基底前脑(basalfore brain)的细胞有严重的退变,基底神经核(nucleus basalis of meynert, NBM)神经元(胆碱能投射到大脑皮质)有严重的缺失及变性改变,这些脑区正是海马和大脑皮质胆碱能纤维来源的脑区和AD患者ChAT(胆碱能神经元的标志酶)下降的脑区。1976年Bowen等首先报道AD患者脑ChAT活性下降,并且其下降程度与认知功能丧失和老年斑及神经纤维缠结有密切关系。随后,Overstreet DH等研究结果均表明,AD患者新皮质及海马中ChAT活性降低^[34]。1982年Perry EK等发现,AD患者脑ChAT活性下降幅度高达50%~80%^[35]。

(2) ChE和乙酰胆碱酯酶(AChE)活性与AD的关系 AChE是多分子型复杂蛋白质,它可将ACh分解为胆碱和乙酸而失活,以保证胆碱能神经的有效传递。许多研究资料表明,ChE和AChE活性在AD患者大脑皮质、皮质下组织及海马均显著低于相同年龄的对照组,一些含AChE或ChE的神经元在AD患者脑中也明显受累或缺失,这主要由于神经元变性及AChE合成减少所致。国外研究也发现,患者中枢胆碱能系统的AChE活性和ACh的合成与释放及胆碱的摄取等多种胆碱能系统的功能均有缺陷。更有意义的是ChE还存在于作为AD病理标本的SP和NFT结构中。AChE和ChE在病理和生化等方面的不正常表现极大地推动了临床方面的研究。目前AD的确诊依赖于病理结果,临床医生期望在AD患者的体液中发现ChE水平与其在病理中的表现相关,从而找到一个早期诊断指标,美、英、日本等国研究人员相继提出,AD患者脑组织和脑脊液(CSF)中AChE活性降低,并试图把AChE活性作为临床诊断AD的参考指标之一,我国也有人作过相应的研究^[36]。有研究表明,AD患者CSF中ChE活性明显低于对照组,且随病情发展而降低。沈正萱提出,对临床上患者CSF中ChE活性观察不仅有利于解释患者组和对照组的重叠现象,也有利于理解

ChE 在 AD 发病机制中的作用,从而为有效预防和治疗 AD 提供依据^[37]。

(3) 胆碱能 N 受体与 AD 的关系 在胆碱能受体的研究当中,过去人们一直认为,AD 患者中枢胆碱能系统的病变主要在 M 受体系统。近年来,许多实验均显示 AD 患者的脑组织 N 受体较正常人减少约 50%,且患者脑中高亲和力 N 受体数目明显下降^[38]。以后,在活体组织和尸检组织中也发现这种情况。国外还有报道,AD 患者 N 受体高、低亲和位点比例失调,高亲和力位点相对下降,而低亲和力位点相对增多。此外,AD 患者外周 N 受体数目亦降低,这表明 AD 是一种不仅涉及脑的广泛性的退行性疾病。

总之,目前中枢胆碱能系统在学习记忆方面的重要地位已基本被人们所接受,但其深入的作用机制以及神经分子学上证据仍有待于进一步研究。现已知老年痴呆是与多种神经递质有关的广泛的退行性病变,由于中枢胆碱能系统在智能方面的重要作用,故其与老年痴呆的关系受到广泛重视,另外,脑的研究仍有许多尚待开发的领域,深入研究中枢胆碱能系统对于脑科学的研究必将有推动作用。

胆碱能假说提供了治疗 AD 的理论依据,根据这一假说,临床曾尝试采用多种药物提高患者脑内的 ACh 水平进而补偿其胆碱能功能的损失。这些药物包括 ACh 的合成前体、M 受体激动剂、N 受体激动剂以及以石杉碱甲为代表的 AChEI。迄今为止,AChEI 是唯一一类通过美国 FDA 批准用于治疗 AD 的药物。而在所有天然的乙酰胆碱酯酶抑制剂当中,石杉碱甲是活性最强、副作用最低的一个。

第 2 章

石杉碱甲与老年痴呆的药物治疗

第一节 老年痴呆治疗药物及其分类

临床治疗老年痴呆的药物主要从两方面入手：一类为改善认知功能的药物，包括胆碱能激动剂、促智药、钙拮抗剂、神经生长因子等。另一类药物用于防止或延缓病程的发展，主要有消炎药、抗氧化剂、抗 β -淀粉样蛋白(β -AP, 或 $A\beta$)药物等^[39]。目前还没有确定有效的可逆转老年痴呆的认知缺损或阻止其病程发展的药物；使用胆碱能制剂是目前用于临床治疗的最基本、最有效的方法。目前临床治疗大多数采用以胆碱能制剂中的 5 种乙酰胆碱酯酶抑制剂中的一种为主，其他类药物和替代补充疗法为辅的治疗方案(见图 2-1)。

1. 胆碱能制剂

脑内正常的乙酰胆碱水平与维持学习记忆功能密切相关，据此提出胆碱能补偿治疗策略。理论上包括 3 种类型，即乙酰胆碱前体、乙酰胆碱酯酶抑制剂和选择性胆碱能受体激动剂。人们最初试图使用乙酰胆碱前体增加脑

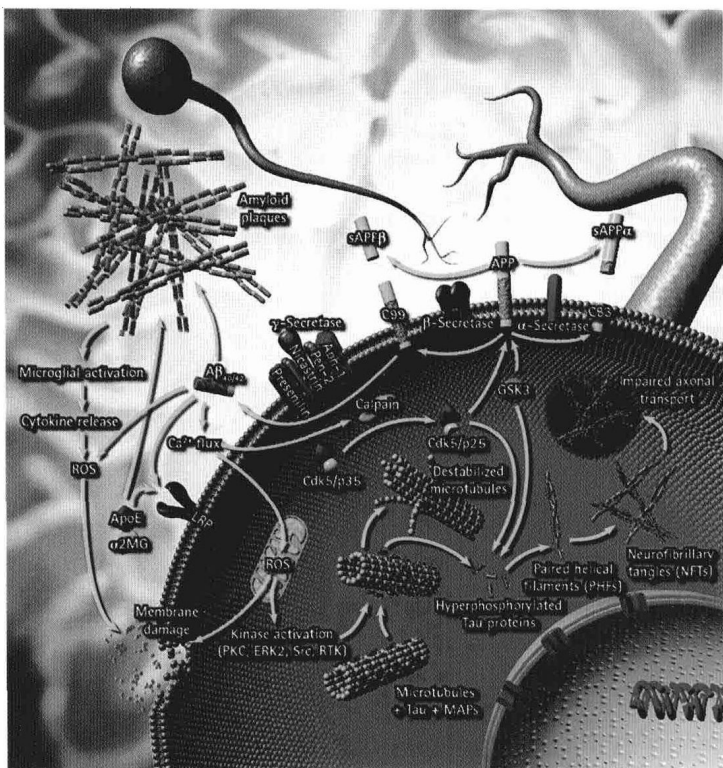


图 2-1 抗老年痴呆的可能的作用靶点
(from: <http://90percenttrue.com>)

内胆碱和磷脂以增强乙酰胆碱合成^[40]。以往的研究有卵磷脂、胆碱等,但2项使用乙酰胆碱前体卵磷脂(Lecithin)治疗AD的临床试验没有取得阳性结果,未能提高中枢胆碱能活性,目前这类研究已无人问津。选择性胆碱能受体激动剂^[41]:包括①毒蕈碱协同剂,如RS86、卡巴胆碱(Carbachol 氨甲酰胆碱)等。②烟碱能激动剂,如奈非西坦(Nefiracetam)作用于烟碱受体,也作用于NMDA受体。③直接胆碱能受体激动剂:AD患者突触后M1胆碱能受体完整而突触前调节乙酰胆碱释放的M2受体减少,故可采用胆碱能受体直接激动剂,如咕诺美林(Xanomeline)、氧化震颤素(Oxotremorine)、毛果芸香碱(Pilocarpine)和槟榔碱(Arecoline),但由于副作用与剂量显著相关,患者不能耐受较高的剂量,而只有较高的剂量才能起到改善认知的作用。咕诺美林采用皮肤给药的Ⅱ期临床试验已完成。④间接胆碱能增强剂:利诺吡啶(Linopirdine)和昂丹司琼(Ondansetron)都是乙酰胆碱释放增强剂,因为临床上无效而未获开发^[42]。总之,在这3种理论上的治疗途径中,以上2种总体上效果不理想,只有少量药物尚在研究之中,而胆碱酯酶抑制剂(AChEI)是目前应用最多最有效的治疗手段,将在下节详细介绍。

2. 脑血流和脑代谢改善剂(益智药)

老年痴呆患者的认知损害不仅与胆碱能功能低下有关,也涉及脑灌注的减少和代谢降低。 β -AP可累及软脑膜血管脑实质内小动脉和微血管。三维测定发现,AD患者较老年对照组有明显的毛细血管直径和密度改变^[42]。本类药物能促进糖、核酸、氧、蛋白质的代谢,提高环磷腺苷(cAMP)活性,并能扩张血管,改善脑的血液循环,对痴呆患者的症状有一定程度的改善,虽不能有效治疗老年痴呆,但可作为辅助治疗手段使用。

(1) 吡咯烷酮类药物 能促进大脑皮质细胞代谢,提高腺苷酸激酶活性及大脑ATP/ADP比值,增加氨基酸及葡萄糖的吸收利用,能治疗不同原因引起的轻、中度痴呆,用于增强和改善记忆。吡拉西坦(脑复康)和茴拉西坦(Aniracetam,阿尼西坦):促进大脑对磷脂和氨基酸的利用,增强大脑对蛋白质的合成,促进大脑半球经胼胝体的信息传递,改善脑组织因为缺氧造成的脑损伤。意大利 Senin 采用阿尼西坦多中心安慰剂双盲对照治疗轻中度AD,持续服用6个月,治疗组认知功能有显著改善,明显优于安慰剂对照组。日本 Tsolak 回顾性分析吡拉西坦、茴拉西坦(阿尼西坦)和多奈哌齐治疗轻中度AD在12个月内的认知功能变化,发现疗效没有显著差异,这项调查未经严格设计。奥拉西坦(Oxiracetam)、普拉西坦(Pramiracetam)和罗拉西坦(Rolziracetam)也用于治疗AD,目前已完成Ⅱ期或Ⅲ期临床试验。阿米三嗪-萝巴新(Almitrine-raubasine,都可喜、福里衡):是呼吸兴奋药阿米三嗪和脑血管扩张药萝巴新的复方制剂,阿米三嗪刺激颈动脉窦化学感受器,反射性地兴奋呼吸中枢,增强大脑和神经组织供氧,主要用于血管源性听觉和视觉损害,也用于改善老年人认知功能^[31]。

(2) 麦角生物碱类药物 为脑血管扩张剂,能扩张脑部毛细血管,增加脑部供血,改善大脑对氧和能量的利用。主要药物有:氢麦角碱(Dihydroergotoxine,海特琴,HYDERGINE)、尼麦角林(麦角溴烟酯)等。此类药物对血管性痴呆疗效较好,对痴呆患者的抑郁情绪和注意障碍有改善作用。尼麦角林(Nicergoline,思尔明)具有 α 受体阻断作用和拮抗肾上腺素作