

生理健康与精神障碍防治

李继耐



谭百庆
王 勇 主编
温淑湘



云南出版集团公司
云南科技出版社

生理健康与精神障碍防治

SHENGLI JIANKANG YU JINGSHEN ZHANGAI FANGZHI

主编：谭百庆 王 勇 温淑湘

编著：谭百庆（武警北京市总队第三医院主任医师）

王 勇（山东省菏泽市立医院心内科副主任医师）

温淑湘（武警云南省总队医院药局主警药师）

孟令文（武警云南省森林总队后勤部卫生科科长）

李 莉（云南省林业生态工程规划院卫生所所长）

杨 雪（解放军总医院南楼保健科主治医师）

赵晓强（西南林学院心理学教授）

云南出版集团公司
云南科技出版社

· 昆 明 ·

图书在版编目(CIP)数据

生理健康与精神障碍防治/谭百庆,王勇,温淑湘主编.
—昆明:云南科技出版社,2007.9
ISBN 978-7-5416-2667-8

I.生… II.①谭…②王…③温… III.①保健—基本知识
②精神障碍—防治 IV.R161 R749

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第142499号

云南出版集团公司

云南科技出版社出版发行

(昆明市环城西路609号云南新闻出版大楼 邮政编码:650034)

解放军7216工厂印刷 全国新华书店经销

开本:889mm×1194mm 1/16 印张:26 字数:800千字

2007年9月第1版 2007年9月第1次印刷

印数:1~2000册 定价:88.00元

序

武警部队副司令员 梁 湛中将

《生理健康与精神障碍防治》这部近百万字著作,是临床第一线专家们,根据自身多年医疗经验和科研成果,参阅国内外大量文献,编写出生理与心理相结合防治精神障碍的医学专著,是从事脑血管、心血管和药物等军地医务工作者的合著。

当前心理学和生理学方面的书籍不少,但从生理和心理两个方面系统论述精神障碍的发病原因、临床表现、诊断标准、治疗方法、预防措施的专著,并不多见,这是几位作者多年实践结晶,经验总结。本书主要执笔者谭百庆主任医师,从事神经内科临床工作近四十年,学术论文曾在国际会议上交流,学术研究成果在全军获奖。她的研究课题具前瞻性,时任中央军委副主席迟浩田上将给予高度赞扬,并为其题词“提高官兵心理素质,加强部队全面建设”。

长时间生理疾病会伴发心理疾患,长时间精神障碍也会导致器质性病变。生理问题与心理问题不能互相替代,但在一定条件下可以相互转化。就如心理问题和思想问题一样也不能混为一谈,但也可互相转化。现代人的健康指标是生理和心理皆健康,也就是人们常说的身心健康。保持身心健康,防治精神障碍,本书为其提供了一些可操作切实可行的具体办法,同时开拓了生理与心理相结合辨证治疗身体疾病和心理疾患的新领域。几位作者执著探索精神令人钦佩,创新著述内容令人感悟,邀我作序欣然同意。

目 录

序

第一章 脑器质性精神障碍	(1)
第一节 脑退行性病变伴发的精神障碍	(1)
一、阿尔茨海默病	(1)
二、匹克病	(16)
三、亨廷顿病	(18)
四、肝豆状核变性伴发的精神障碍	(20)
五、帕金森病	(22)
第二节 脑血管病伴发的精神障碍	(25)
一、高血压伴发的精神障碍	(25)
二、脑动脉硬化伴发的精神障碍	(32)
三、血管性痴呆	(34)
第三节 颅内感染伴发的精神障碍	(40)
一、散发性脑炎伴发的精神障碍	(40)
二、流行性乙型脑炎伴发的精神障碍	(44)
三、麻痹性痴呆	(46)
四、克-雅病	(50)
第四节 颅脑创伤伴发的精神障碍	(51)
第五节 颅内肿瘤伴发的精神障碍	(57)
第六节 癫痫性精神障碍	(62)
第二章 躯体疾病伴发精神障碍	(69)
第一节 内脏疾病伴发的精神障碍	(69)
一、心血管疾病伴发的精神障碍	(69)
二、呼吸系统疾病伴发的精神障碍	(75)
三、肾脏疾病伴发的精神障碍	(79)
四、消化系统疾病伴发的精神障碍	(82)
第二节 内分泌疾病伴发的精神障碍	(84)
一、甲状腺功能异常伴发的精神障碍	(84)
二、甲状旁腺功能异常伴发的精神障碍	(88)
三、肾上腺皮质功能异常伴发的精神障碍	(89)

四、性功能异常伴发的精神障碍	(91)
五、糖代谢异常伴发的精神障碍	(96)
第三节 胶原性疾病伴发的精神障碍	(100)
一、系统性红斑狼疮伴发的精神障碍	(100)
二、多发性肌炎和皮肌炎伴发的精神障碍	(102)
三、硬皮症伴发的精神障碍	(105)
四、眼-口腔-生殖器三联症伴发的精神障碍	(107)
第四节 其他疾病伴发的精神障碍	(108)
一、白血病伴发的精神障碍	(108)
二、各类贫血伴发的精神障碍	(112)
三、染色体异常伴发的精神障碍	(116)
四、营养代谢疾病伴发的精神障碍	(119)
五、水、电解质紊乱伴发的精神障碍	(121)
六、围术期伴发的精神障碍	(124)
七、癌症伴发的精神障碍	(126)
第五节 躯体感染伴发的精神障碍	(128)
第三章 精神活性物质伴发的精神障碍	(142)
第一节 酒精伴发的精神障碍	(142)
第二节 其他类精神活性物质依赖	(156)
第三节 非依赖性物质伴发依赖	(164)
第四章 中毒性精神障碍	(179)
第一节 工业中毒所致的精神障碍	(179)
第二节 农药中毒所致的精神障碍	(186)
第三节 医用药物中毒所致的精神障碍	(188)
第五章 精神分裂症	(195)
第六章 偏执性精神障碍	(226)
第一节 偏执狂	(226)
第二节 偏执状态	(228)
第三节 急性妄想发作	(230)
第七章 分裂情感性精神病	(232)
第八章 情感性障碍	(237)
第一节 情感性心境障碍	(237)
第二节 老年期抑郁障碍	(266)
第九章 神经症	(272)

第一节 分离(转换)性障碍	(272)
第二节 惊恐障碍	(280)
第三节 广泛焦虑障碍	(284)
第四节 恐怖障碍	(289)
第五节 强迫障碍	(295)
第六节 躯体形式障碍	(303)
第七节 神经衰弱	(309)
第八节 人格解体障碍	(312)
第十章 心因性精神障碍	(314)
第一节 急性应激反应	(314)
第二节 创伤后应激障碍	(317)
第三节 适应性障碍	(324)
第四节 感应性精神障碍	(329)
第十一章 人格障碍	(331)
第一节 人格障碍	(331)
第二节 性心理障碍(性变态)	(344)
第十二章 精神发育迟滞	(356)
第十三章 儿童心理发育障碍	(365)
第一节 儿童孤独症	(365)
第二节 儿童言语和语言发育障碍	(371)
第十四章 儿童期情绪和行为障碍	(375)
第一节 注意缺陷与多动障碍	(375)
第二节 儿童情绪障碍	(382)
第三节 儿童品行障碍	(393)
第四节 学校技能发育障碍	(398)
第五节 儿童社会功能障碍	(402)
第六节 抽动障碍	(405)
参考文献	(409)

第一章 脑器质性精神障碍

第一节 脑退行性病变伴发的精神障碍

一、阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐袭的进行性发展的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征,病因迄今未明。

过去将 65 岁以前发病者,称早老性痴呆 (presenile dementia); 65 岁以后发病者称老年性痴呆 (senile dementia)。前者主要包括 Alzheimer 病和 Pick 病,后者则为老年性痴呆 Alzheimer 型。近代各国学者均倾向于将老年前期和老年期发病的 Alzheimer 性痴呆合并为一个疾病单元称为 Alzheimer 病的老年型 (senile type) 和老年前期型 (presenile type)。据美国资料显示,AD 在老年前期和老年期痴呆中较多见,约占总痴呆例数的 55%,是老年人死因的第 4 位主要因素。

本病病理改变主要特征为大脑皮质萎缩、神经原纤维化和脑神经细胞变性及老年斑,是老年期较常见的疾病。当前,由于人均寿命延长,老年人口迅速增长,AD 患病人数必然相应增加。据国外报告在 65 岁以上人群中其患病率约 5%,而 80 岁以上的人群中则可高达 20%。AD 已成为老龄化社会常见的老年病,成为许多发达国家和发展中国家主要保健和社会问题,自然就成为老年病学及老年保健的一个重要课题。

为了探索和寻找 AD 的病因,就必须对其发病率进行研究。然而,AD 发病率研究费时费力,难度大。当前痴呆的发病率研究有两大困难:①发病时间很难确定。由于 AD 是退行性脑病引起的痴呆,通常起病缓慢,进行性发展,很难追溯明确的起病时间。②由于目前对痴呆的定义尚在争论中,对痴呆还缺乏十分可靠的诊断评价方法,也就是说诊断的标准性还不理想。这样就给发病率的研究带来困难。

目前多采用两阶段筛查诊断法。第 1 阶段为筛查,第 2 阶段为确定病例的诊断性检查。由于缺乏诊断痴呆可靠的生物学指标,所以这种调查方法在实际操作上只是局限于评价认知功能。用于筛查的工具通常称为痴呆筛查量表,一数都是由一组简短的检查定向、记忆及一般知识的问题组成。

Bickel 和 Cooper (1994) 对德国 Mannheim 居民历时 8 年的调查,各种痴呆年发病率 ≥ 65 岁为 15.4‰,其中 AD 为 8.9‰,估计总发病率 1% 左右。英国 Martin Roth (1978) 的研究,AD 患病率为 6.2%,以后多数研究的结果都在 5%~8%。根据美国一项以社区为基础的调查显示,AD 患者估计有 400 万人左右 (1989)。AD 是一个与年龄相关的疾病,患病率随年龄增大而上升。Evans 等报道 (1989) 65~74 岁患病率为 3%; 75~84 岁为 19%; 超过 85 岁为 47%。但最老人群患病率极限是否继续攀升或最终下降还不清楚。

尽管各国对老年人群中痴呆患病率进行研究的结果有差异,但大部分研究报道的患病率还是比较接近的。65 岁以上的老年人中,痴呆的时点患病率多在 2%~7%。女性中 AD 较多,60 岁以上随年龄增加患病率增加。每增加 5 岁,患病率几乎增加 1 倍。我国张明园等 (1995) 报道了上海社区老人中痴呆的年发病率,65 岁以上的老年人发病率为 1.15%,70 岁以上为 1.54%,75 岁以上 2.59%,80 岁以上

3.54%，85岁以上3.23%。

(一) 病因及发病机制：

从现有的流行病学资料来看，AD可能是一组异质性疾病，在多种因素（包括生物和社会心理因素）的作用下才发病。从目前研究来看，AD的可能因素和假说多达30余种，如家族史、女性、头部外伤、低教育水平、甲状腺病、母育龄过高或过低、病毒感染等。都是同一个问题不同侧面的探讨，可能都是正确的，并不互相排斥。从目前研究来看，AD可能存在不同原因，下列因素与本病发病有关。

1. 家族史 家族史是AD的危险因素，但遗传因素并不是AD发病的惟一因素。遗传学研究证实，本病可能是常染色体显性基因所致。最近通过基因定位研究，发现脑内淀粉样蛋白的病理基因位于第21对染色体。多数报道提示AD存在家族聚集现象，AD与一级亲属阳性家族史的关系也比较肯定。对载脂蛋白E（Apo E）基因型在人群中分布频率的研究，进一步支持遗传因素对AD的发病作用。已经证明Apo E等位基因 $\epsilon 4$ 是AD的重要危险因素。Apo E $\epsilon 4$ 基因的频率在家族性和散发性AD中都明显增高。Apo E $\epsilon 4$ 基因在尸解证实的AD患者中的频率为40%左右，而在正常对照人群中约为16%，带一个 $\epsilon 4$ 等位基因患AD的危险是普通人群的2~3倍，而携2个 $\epsilon 4$ 等位基因的患病危险约为普通人群的8倍。该作者提示家族聚集可能是早发AD的一个重要危险因素。但这种对阳性结果的解释宜慎重，家族聚集并非真正的遗传因素。

(1) 早发型AD：多数新资料来自少见的早发型，具有AD家族史或DS病人的研究。在与AD有关疾病基因的研究中，已取得了相当可观的进展，已发现3个基因的突变与早发型家族性常染色体显性遗传的AD有关。21号染色体的APP基因突变与 β 淀粉样蛋白序列相邻。APP是位于细胞膜、高尔基复合体和囊泡上的跨膜蛋白， β 淀粉样蛋白部分位于膜内，部分位于膜外。在细胞培养和转基因鼠中，突变的APP表达导致 β 淀粉样蛋白产生增多，SAPP产生减少。 β 淀粉样蛋白升高会促进老年斑的形成，并与其毒性有关。APP突变引起的神经元蜕变后来中，SAPP水平下降可能扮演重要角色，因为SAPP能促进神经元的生存和增加其可塑性，还能保护神经元不受兴奋毒性物质和氧化损伤。大部分的早发型家族性AD并不是由APP突变引起。另外两个与早发型家族性AD有关的是早老素1和早老素2基因（PS1、PS2）。PS-1位于14号染色体，PS-2位于1号染色体。PS-1和PS-2表达也是跨膜蛋白，它们位于大脑海马神经元的内质网上。表达早老素的细胞培养和转基因鼠研究发现，早老素突变能增加 β 淀粉样蛋白的产生量，并增加神经元对代谢和氧化伤害的敏感性。早老素基因突变引起病理活动可能包括扰乱内质网的 Ca^{2+} 调节。

①早发型AD 21号染色体基因座与APP基因：St. George-Hyslop等（1987）发现早发型AD基因座位于21号染色体21q11.2-21q22.2区。Schellenberg（1991）研究结果显示早发型AD的部分亚群与21号染色体连锁，而一部分老位尚不完全清楚。提示APP基因可能与AD发病有关。

②14号染色体基因座与AD3、S182基因：自从1991年发现某些早发型AD家系APP基因突变后，科学界一直致力寻找AD其他相关基因。发现某些早发型AD的另一致病基因座位于14号染色体长臂中间14q24.3区。迄今已在11个家系发现早发AD与14号染色体连锁。有关基因已被克隆，是一种常染色体显性基因，其突变可能是70%~80%早发型AD的病因。

③1号染色体基因座与STM2或E5-1基因：将14号染色体AD基因称为早老素-1（Presenilin-2，PS-2）基因S182。70%~80%早发型AD由该基因突变引起。1号染色体上AD基因称为早老素2（Presenilin-2，PS-2）基因，STM2/E5-1与早发型AD的一个小亚组VG有关。早老素的发现是AD研究领域近年来重大突破，已成为AD研究的热点。

(2) 晚发型AD：19号染色体基因座和载脂蛋白（Apo E）基因，在更常见的散发性晚发型AD中，Apo E基因（Apo E $\epsilon 4$ ）是当前分子生物学和分子遗传学研究的热点。已知Apo E是一种血脂运转有关的血浆蛋白，是高血脂和动脉硬化危险因素。脑中Apo E参与脂代谢，在外周神经和中枢神经损伤的再生中可能起部分作用。

在晚发型 AD 的遗传研究中,发现 Apo E 基因是晚发型 AD 的重要危险基因。家族性 AD 时 Apo E ϵ 4 等位基因的频率最高,约为 50%,经尸解确诊 AD 患者的 Apo E ϵ 4 也比较高,散发性 AD 的频率为 24%~40%。进一步的研究表明,Apo E ϵ 4 等位基因与晚发型 AD 明显关联。携带 Apo E ϵ 4 等位基因使用 AD 的风险增加,而且使发病年龄提前。有趣的是 Apo E ϵ 2 等位基因似乎具有保护作用,携带此基因可减少患病风险,使发病年龄延迟。Apo E 等位基因型为 ϵ 4/ ϵ 4 的患病风险最高,可增加 4~8 倍, ϵ 2/ ϵ 3 型个体的患病风险小于 ϵ 3/ ϵ 3 个体, ϵ 2/ ϵ 4 与 ϵ 3/ ϵ 3 型个体的患病风险无明显差异。 ϵ 4 等位基因只是一个危险因素,携带 ϵ 4 等位基因并不意味着必定导致 AD,有许多 AD 患者没有 ϵ 4 等位基因,另外,有不少 ϵ 4/ ϵ 4 基因型的个体即使达高龄也没有痴呆的证据。因此,可能有多种基因或其他因素促使 AD 发病。像冠心病和肿瘤等多基因疾病一样,环境因素在基因激活或突变中可能起扳机作用。

总之,现有资料表明早发型 AD 基因座分别位于 21、14 和 1 号染色体,相应的基因为 APP (与 β A4 形成有关)、S182 (早老素 -1, 70%~80% 早发型 AD 由该基因突变引起) 和 STM2/E5-1 (早老素 -2 与 VG 早发型 AD 有关)。迟发型 AD 基因座位于 19 号染色体,相应的基因为 Apo E。综上所述 AD 具有遗传异质性,表明 AD 不可能是单基因遗传,而可能是遗传与环境因素相互作用,是一个多基因障碍。遗传传递不可能解释普通人群中多数 AD 病例。

2. 细胞骨架和突触 老年期痴呆的神经元细胞和神经胶质细胞都有结构改变。这些改变包括神经细胞死亡、树突收缩和膨胀、突触减少和神经胶质细胞反应。AD 的重要神经病理变化 NFT 是皮质和边缘系统神经元内的不溶性蛋白质沉积。在电子显微镜下,构成缠结的蛋白质为双股螺旋丝 (PHF)。PHF 横向联结紧密、高度不溶。双股螺旋丝的主要成分是高度磷酸化的 tau 蛋白。tau 蛋白的相对分子质量为 5 万~6 万,是一种微管结合蛋白。tau 蛋白对维持神经元轴突中微管的稳定起重要作用,而微管与神经原中的物质转运有关。tau 蛋白过度磷酸化后,其与微管的结合功能受到影响,参与形成 NFT、神经元网线 (neuronal thread) 和老年斑。突触减少是 AD 的特征之一。突触内的兴奋性中毒会导致突触退化,这可能会触发神经元细胞的死亡进程。在脊髓树突突触后膜谷氨酸受体聚积明显增加,表明在正常的生理性突触传递中有大量的 Ca^{2+} 内流。与衰老相关的生化改变 (如神经元能量不足和氧化水平增高) 和与疾病有关的生化改变 (如 AD 的淀粉样蛋白) 会使突触容易受兴奋性中毒损害。

3. 中枢神经递质 Ach (乙酰胆碱) 在脑和脊髓的某些神经元中起神经递质的作用。基底前脑神经元的胆碱能神经通路广泛的皮质区域和海马联结,这些胆碱能神经元与学习和记忆密切相关。一般认为,AD 的核心症状记忆丧失是由于乙酰胆碱缺失引起,此即 AD 胆碱功能低下假说。

4. 血管病变 脑灌注下降在认知功能衰退中扮演了重要角色。老年期痴呆的主要原因中,VD 居第 2 位。随着年龄增大,脑血流下降,同时氧和葡萄糖的代谢率下降。血管变化的生化因素可能包括氧化后的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 对内皮细胞的损害和炎症反应。当年龄增大时血脑屏障的功能有削弱,包括毛细血管壁变薄和内皮细胞中线粒体数量减少,内皮细胞重要的转运功能受到损害。AD 患者大脑的这种损害更为严重。血管破坏,特别是胞微血管的破坏增多,会导致了神经元损害和认知功能损害。载脂蛋白 E (Apo E) 的多态性与 AD 和动脉硬化的危险性增高都有联系,这种联系表明,血管病变改变在 AD 的神经退化过程中起重要作用。

5. 淀粉样蛋白 AD 的病理特征老年斑为神经元炎症后的球形缠结,其中包含退化的轴突和树突,伴有星形细胞和小胶质增生。此外,还含有多种蛋白酶。老年斑的中心是 β 淀粉样蛋白,它是 β 淀粉样前体蛋白 (APP) 的一个片段,含 39~43 个氨基酸。在许多脑区可见不成熟的老年斑,不成熟的老年斑只有 β 淀粉样蛋白,而没有神经炎性反应。正常的代谢途径不产生 β 淀粉样蛋白,只产生一条比较长的 APP 片段,称为可溶性 APP (sAPP),此物质具有细胞营养作用。严重脑外伤可见弥漫性老年斑。神经元内氧化压力增加或能量代谢削弱会使 APP 水解过程改变,促进 β 淀粉样蛋白和纤维形成。AD 患者脑中 β 淀粉样蛋白的积聚与神经元细胞的衰亡和认知功能损害的严重程度大致平行。

β 淀粉样蛋白沉积对神经元有毒性作用,通过自由基、刺激细胞死亡程序或刺激胶质细胞产生肿瘤坏

死因子等毒性物质而使神经元死亡。 β 淀粉样蛋白不仅会损害乙酰胆碱 M 型受体与三磷酸鸟嘌呤效应蛋白的结合,还会抑制乙酰胆碱的产生。 β 淀粉样蛋白可损害脑血管,并且造成脑实质中营养运输不足。 β 淀粉样蛋白还会损害内皮细胞的葡萄糖运输,使这些细胞的屏障作用下降。 β 淀粉样蛋白在内皮细胞中诱导氧化压力,造成细胞退化和死亡,同时也会促进脑内的炎症过程。AD 患者的脑血管中有大量的 β 淀粉样蛋白沉积。

6. 其他

(1) 微量元素:早期研究发现铝及硅在 NFT 和 SP 含量较正常老人高,长期以来一些科学家致力于铝对本病的可能作用,流行病学研究有报道水中含大量铝的地区其居民患本病的危险性增高。一般认为高浓度铝及硅在脑中堆积是细胞死亡的结果而不是原因。最近有人提出肾透析病人发生痴呆的危险性高,脑铝水平及老年斑都较多。

(2) 慢病毒感染:已知与 AD 类似的一种脑病克-亚综合征 (Creutzfeldt-Jacob 病) 是由慢病毒引起的,有人推测 AD 也可能如此。但迄今未能在 AD 脑组织中分离出病毒,也未发现与其他病毒性疾病类似的免疫反应。

(3) 脑外伤:主要指伴有意识障碍的脑外伤,拳击家痴呆为脑外伤假说提供了佐证,有报道 1059 例 AD 中 87 例有脑外伤史,比值比 OR 为 1.8 (95% 可信限, 3~2.7), 我国 1988~1990 对 126 例符合: ICD-10 AD 病人对照研究,危险因素条件 Logistic 回归分析,脑外伤未列入危险因素之中。

(4) 免疫:人体的免疫系统可以保护机体免遭有害异物侵袭,如果产生针对自身重要细胞的抗体,错误地攻击自身组织,称为自身免疫反应。此现象也可发生于脑部,因此有人提出 AD 是一种免疫系统疾病。理由为 AD 家族病人中自身免疫性疾病如甲状腺炎的患病率高;老年斑核心发现有免疫球蛋白,AD 患者脑中抗神经抗体滴度较高。

(5) 一些躯体疾病:如甲状腺疾病、免疫系统疾病、癫痫、偏头痛等,曾被作为 AD 的危险因素研究。有甲状腺功能减退史者,患 AD 的相对危险度为 2.3。AD 发病前有癫痫发作史较多(相对危险度为 1.6)。不少研究发现抑郁病史,特别是老年期抑郁病史是 AD 的危险因素。最近的一项病例对照研究认为,除抑郁症外其他功能性精神障碍如精神分裂症和偏执性精神病也有关。比较早年中枢神经系统感染史,例如脑炎、脑膜炎、疱疹病毒感染,以及家畜接触史,食用动物脑史等未能证明这些因素与 AD 有关。曾经作为 AD 危险因素研究的化学物质有重金属盐、有机溶剂、杀虫剂、药品等。铝的作用一直令人关注,因为动物实验显示铝盐对学习和记忆有影响;在实验室,铝可导致神经生化改变;流行病学研究提示痴呆的患病率与饮水中铝的含量有关。

(6) 教育水平:低教育水平与痴呆的患病率增高有关的报道越来越多。上海报道痴呆和 AD 的患病率文盲为 6.9%, 学龄大于 6 年为 1.2%。张明园等 (1990) 在筛查时根据筛查对象的文化程度不同,采用不同的筛查分界值,避免了这种系统误差,结果低教育水平者痴呆的患病率仍较高。此后有数项研究证实了这一结果。低教育水平与 AD 的病因联系仍不太清楚,可能的解释是早年的教育训练促进了皮质突触的发育,使突触数量增加和“脑储备”(brain reserve) 增加,因而推迟了痴呆的诊断时间。

(7) 头部外伤:头部外伤指伴有意识障碍的头部外伤,脑外伤作为 AD 危险因素已有较多报道。

(8) 母育龄过高或过低(大于 40 岁或小于 20 岁)由于先天愚型 (Down's syndrome, DS) 可能为 AD 危险因素,而 DS 危险随母育龄增高而上升。

总之,AD 病因和发病机制十分复杂,目前尚未阐明。

(二) 临床表现:

本病起病缓慢或隐匿,病人及家人常说不清何时起病。多见于 70 岁以上(男性平均 73 岁,女性为 75 岁)老人,少数病人在躯体疾病、骨折或精神受到刺激后症状迅速明朗化。女性较男性多(女:男为 3:1)。

病人外较苍老、皮肤干燥多皱、色素沉着、发白齿脱、肌肉萎缩。可能表现得过分躯洁、有条理、遵

守纪律,也可能邋邋不羁小节,表情欣快或暴怒或呆板,行为动作幼稚愚蠢。当伴有记忆减退时,这些外观特征可能表明为痴呆。早期多有轻度遗忘与个性改变如主观任性、顽固迁执、自私狭隘等,常不被家人注意。少数病人情感淡漠、生活习惯刻板、情绪急躁、易与人争吵或因轻微不适感与家人纠缠不休。继而近事记忆明显减退,理解、计算、判断及分析综合等智能活动明显下降,精神功能日益衰退,难以胜任工作或家务劳动,甚至不能正确回答自己的姓名年龄、进食不知饥饱、出门后找不到家门、动作幼稚、收集废纸杂物。常伴有睡眠节律颠倒,白天卧床、夜间活动。

1. **记忆障碍** 是AD早期突出症状或核心症状。早期主要累及短程记忆,记忆保存(3min内不能记住3个无关词)和学习新知识困难。不能完成新的任务,表现为忘性大,好忘事、丢三落四、严重时刚说的话或刚做过的事转眼就忘,刚放下碗筷又要求吃饭。记不住熟人姓名、电话号、反复说同样的话或问同样问题。交谈开始就忘了开头说了些什么,因此难以进行语言交流。东西常放错或丢失,购物忘记付款或多次付款。凡事需别人提醒或自备“备忘录”,即使如此也常出错。常忘了回电话,忘记赴重要约会,表现社会性退缩。家庭主妇忘记关水龙头或关煤气,造成安全隐患。可出现似曾相识和旧事如新症,如遇路人热情招呼。宛如亲人,而熟人熟地却感到陌生。疾病早期学习新知识、掌握新技能的能力减退,只能从事简单刻板工作。随着病程进展,远记忆也逐渐受累,记不住自己的生辰、家庭住址和生活经历,严重时连家里几口人,他们的姓名、年龄和职业都不能准确回答。在记忆长河中只剩下一鳞半爪的印迹。可出现错构和虚构症。

一般病程在开始2~4年进展缓慢。有的病人发病早期对自己目前状况尚有一定自知之明,知道自己记性不如从前。有的力图掩饰或试图弥补自己的记忆缺陷,有的则持否定态度或归咎他人,“我的记忆好,没有问题”、“我能记得多年前的往事”、“都是别人捉弄我,想贬低我,只要他们离我远点,就什么事都没有了”。

2. **视空间和定向障碍** 是AD早期症状之一,如常在熟悉环境或家中迷失方向,找不到厕所在那儿,走错自己的卧室,散步或外出迷途不知返而浪迹于街头。画图测验不能精确临摹简单立体图,韦氏成人智力量表检查视空间技能(如方块造型)分值最低。时间定向差,不知道今天是何年、何月、何日,不知道现在是上午还是下午,因而可能深更半夜起床要上街购物。

3. **言语障碍** 病人言语障碍呈特定模式,其顺序先是语义学出现障碍,表现为找词困难,用词不当或张冠李戴。说话冗赘不得要领,可出现病理性赘述。也可出现阅读和书写困难,继之出现失命名能或命名性失语(能认识物体或能正确使用,但不能确切命名)。最初仅限于少数物品,以后扩展到普通常见物体命名。有报道早期AD病人波士顿命名测验(Boston Naming Test)出现的差错比MMSE多,提示命名困难可能较记忆减退早。神经病理学改变主要位于Wernicke区后部。经皮质的感觉性失语也很常见。言语障碍进一步发展为语法错误,错用词类,语句颠倒,最终音素也遭破坏而胡乱发音,不知所云,或缄默不语。

4. **失认** (感觉功能正常,但不能认识或鉴别物体)、失用(理解和运动功能正常,但不能执行运动)也颇常见前者如不能识别物体、地点和面容(面容失认,不能认识面容),不能认出镜中的自我。另有一种失用:观念性失用。表现为不能按指令执行正确完成系列动作,可以自发完成的动作,如穿衣,将里外、前后、左右顺序穿错。进食不会使用刀、叉、勺或用手抓食或用嘴舔食。

5. **智力障碍** 智力包括既往获得的知识、经验以及运用这些知识和经验,解决新问题,形成新概念的能力。智力活动与思维、记忆和注意力密切有关。记忆本身虽不属于智力,但严重记忆障碍往往伴有智能缺损。AD病人是一种全面性智力减退,包括理解、推理、判断、抽象概括和计算等认知功能。AD病人思维能力迟钝缓慢,不能进行抽象逻辑思维,不能区分事物的异同,不能进行分析归纳。表现思维缺乏逻辑性。说话常自相矛盾而不能觉察,例如“我同母亲住在一起”,“她多大了?”“80多岁”。“那您呢?”“我82岁”,“那不是您和您母亲年纪一般大?”“是的”。由于判断力减退,尽管窗外雪花纷飞,却坚持说“现在是盛夏”。有人对AD病人纵向观察发现,MMSE每年平均约下降3分,个别病人智力衰退速度可能不同。

6. 人格改变 有额、颞叶受累的病人常表现明显的人格改变。可以是既往人格特点的发展,也可向另一极端偏离。如病人懒散、退缩、自我中心、敏感多疑、乖戾自私、不负责任、训斥他人或骂人、言语粗俗、行为不顾社会规范、不修边幅、不讲卫生、藏匿物品、捡烟头、拾破烂视若珍宝。可出现性脱抑制,不知羞耻,当众脱光衣服或公开手淫,与病前判若两人,令家人感到十分困扰。其中有些是继发于人格改变,有的则是认知缺陷所致。这些症状常在疾病中期出现。但人格改变并非必然,在精心看护下,病人可能很随和温顺,人格改变可能并不突出。

7. 进食、睡眠和行为障碍 病人食欲常减退,约半数病人正常睡眠节律紊乱或颠倒。白天卧床,晚上到处活动,骚扰他人。EEG显示REM睡眠潜伏期长,慢波睡眠减少。病人的动作重复刻板、愚蠢笨拙,如反复关闭抽屉,无目的地把东西放进拿出,反复转动门锁,玩弄衣扣或回避交往,表现退缩、古怪、纠缠周围人,不让家人走开。

8. 灾难反应 (catastrophic reaction) 指由于主观意识到自己的智力缺损,却极力否认。进而在应激状况下产生继发性激越。例如为掩饰记忆力减退,病人用改变话题,开玩笑等方式转移对方注意力。一旦被识破、揭穿或对病人生活模式干预,如强迫病人如厕、更衣,则不堪忍受而诱发“灾难反应”,即突然而强烈的言语或人身攻击发作,护理人员往往误认为病人忘恩负义与非难,使家人备感困惑和沮丧。此反应的终止和发作往往都很突然。

9. 夕阳综合征 (Sundowner syndrome 或 Sundowning) 见于过度镇静的老人。当感染外伤、环境改变或外界刺激减弱,如在光线暗淡的黄昏,人物景象不易辨认时发生。其特征为嗜睡、精神错乱,共济失调或意外摔倒。镇静药物(如镇静安眠药)不能耐受。躯体病也可诱发夕阳综合征。此时病呆与诱妄共存,导致认知功能急剧衰退。一旦躯体疾病好转,认知功能也渐趋平境。

10. Klüver-Bucy 综合征 (KBS) 有报道发生率可高达70%,是一种与颞叶功能有关的行为异常,与动物切除双侧颞叶的KBS类似。例如视觉认识不能,不能识别亲人而貌或镜中的自我。用口探索物体(口探索症),也可表现为强迫性咀嚼口香糖或抽烟,以及用手抚弄、触摸眼前物体和食欲过度、随镜乱吃。

11. Capgras 综合征 是一种特殊的妄想观念,不认识自己亲人而认为是骗子顶替冒充。约30%出现妄想,多为非系统的偷窃、被害、贫困和嫉妒内容。也可出现持续的系统妄想,认为居室不是自己的家,家人策划抛弃他,往往因此造成家庭和护理重重困难。可出现错认。把荧光屏的人他、照片和镜中人误认为真人并与之对话。约10%病人有听幻觉,病人听见说话声或与“人”对话。13%有幻视,多出诱在精境,常为小人如儿童、矮子。有时这些小人来自电视荧屏。应警惕幻觉可能为重叠于痴呆的亚急性谵妄症状。情感淡漠是早期常见症状,约40%~50%病人可出现历时短暂的抑郁心境,经劝导或改替环境常可获得缓解。严重而持续的抑郁不多见。也可出现欣快、焦虑和激惹。神经系统可能作有肌张力增高、震颤等锥体外系症状,也可出现伸趾、强握、吮吸等原始反射。晚期可见癫痫样发作。

12. AD 各期临床的表现

(1) 第1期或早期(1~3年):学习新事物困难,远记忆轻度受损;空间定向障碍,复杂结构镜空间技能差;词汇少,失命名能;表情淡漠,偶尔激惹;情感悲伤,有些病人有妄想;运动系统正常。EEG检查正常;CT/MRI检查正常;PET/SPECT显示两侧后顶叶代谢低下/灌注低下。

(2) 第2期或中期(2~10年):远近记忆严重受损;简单结构视空间技能差,空间定向障碍;流畅性失语;计算不能;观念运动性失用;淡漠或激惹;某些病人有妄想;烦躁不安,踱来踱去。EEG检查背景节律缓慢;CT/MRI检查正常或脑室扩大,脑沟增宽;PET/SPECT显示双顶和额叶代谢低下/灌注低下。

(3) 第3期或晚期(8~12年):智力严重衰退;肢体强直,屈曲体位;大小便失禁。EEG呈弥漫性慢波;CT/MRI见脑室扩大,脑沟增宽;PET/SPECT示双顶和额叶代谢低下/灌注低下。

AD为慢性进行病程,总病程一般为2~12年,北京地区调查,平均病程8年。本病预后不良,部分病人病程进展较快,因痴呆致生活质量下降,故易罹患各种慢性躯体疾病及继发各系统感染或衰竭,最终

常因营养不良、肺炎等并发症或衰竭死亡。

13. 实验室检查及其他辅助检查

(1) 心理量表检测

①常用神经心理评定量表：认知测验是简明精神状态量表（MMSE）、Mattis 痴呆评定量表（DRS）、阿尔茨海默病评估量表（ADAS）和 CERAD 成套 AD 诊断用神经心理测验等量表，是诊断有无痴呆及痴呆严重程度的重要方法。近年来我国引进和修订了许多国际通用的简捷快速的筛查工具，诊断效度、敏感性和特异性均较高，简要概述如下：

A. 简易智力状况检查（Mini Mental State Examination, MMSE）：由 Folstein 于 1975 年编制。MMSE 一直是国内外最普及、最常用的老年痴呆筛查量表，它包括时间与地点定向（10 分）、语言（自发语言 1 分、复述 1 分、命名 2 分、理解指令 4 分，共 8 分）、心算（100 连续减 7，5 分）、3 个词语的即刻与短时听觉记忆（6 分）、结构模仿（交叉五边形，1 分）等项目，满分 30 分，费时 5~10min，重测信度 0.80~0.99，施测者之间信度 0.95~1.0，痴呆诊断的敏感性大多为 80%~90%，特异性大多为 70%~80%。评定计分标准，如回答或操作正确记“1”，错误记“5”，拒绝回答或说不会记“9”或“7”。主要统计“1”的项目总和（MMSE 总分），范围为 0~30。国际标准 24 分为分界值，18~24 为轻度痴呆，16~17 为中度痴呆，≤15 分为重度痴呆。我国发现因教育程度不同临界值也不同。故中文版 MMSE 依据不同教育程度作出的划界分，国内张明园根据 DSM-III-R 诊断标准制定划界分是：文盲组≤17 分、小学组≤20 分、中学或以上组≤24 分；张振馨、洪震根据社区老年人群分布的百分位制定划界分是：文盲组≤19 分、小学组≤22 分、中学或以上组≤26 分。低于划界分为认知功能受损。张明园针对社区老人的 5 年随访表明，正常衰老 MMSE 减少每年约 0.25 分，病理衰老每年约 4 分。

B. 长谷川痴呆量表（HDS）、Blessed 痴呆量表（BDS）、痴呆简易筛查量表（BSSD）和 7 分钟神经认知筛查量表（Solomon, 1998）的优缺点与 MMSE 相似。李眉于 1987 年将 MMSE 增加题数和项目，修订为 3MS，并根据 3MS 的试用效果，编制认知能力筛查量表（CASI），包括定向、注意、心算、远时记忆、新近记忆、结构模仿、语言（命名、理解、书写）、言语流畅性、概念判断等 9 个因子，共 20 题，费时 15~20min，间隔 1 个月重测信度为 0.92。CASI 总分 100 分，得分可换算到 MMSE、HDS-R 的分数，有中、英、日、西（班牙）等不同语文版本，可用于不同文化背景的比较，已在美国、日本、中国香港、中国台湾等地得到应用，上海、杭州、成都均有应用报道。长谷川痴呆量表（Hasegawa's Dementia Scale, HDS），共 11 个项目，包括定向力（2 项）、记忆力（4 项）、常识（2 项）、计算（1 项）、铭记命名回忆（2 项）。该量表采用正向记分法，满分为 32.5 分。原作者的分界值定为：痴呆≤10.5 分，可疑痴呆 10.5~21.5 分、边缘状态 22.0~30.5 分、正常≥31.0 分，亦可按教育程度划分正常值：文盲≤16 分、小学<20 分、中学以上<24 分。

C. CERAD 成套 AD 诊断用神经心理测验：美国阿尔茨海默病联合登记协作组织（CERAD）在 20 世纪 80 年代后期，制定了一套标准化的 AD 诊断用神经心理测验并有常模资料。测验包括：A. 言语流畅性测验；B. Boston 命名测验；C. 词表记忆与再认（10 个单词反复阅读、回忆 3 次，10min 后回忆与再认）；D. 结构测验；E. Shipley-Hartford 单词表；F. 词语配对联想学习测验；G. Nelson 成人阅读测验（用于评估病前智力功能）；H. 连线测验 A 与 B；J. 手指敲击测验；K. 画钟测验。非英语国家如德国、韩国等亦建立了正常老人常模资料。大部分分测验已经在我国研究者中使用。该套测验在我国已有正常老人常模。

②神经心理评定量表使用注意事项。

A. 常见错误举例：将项目分当作因子分，如使用 MMSE 时，将 2 个常见物品的命名等同于命名能力、将模仿画交叉五边形等同于视觉空间结构能力；将总体严重度不同的两种痴呆类型进行因子分比较，如要比较 AD 和 VD 的记忆功能，应该将轻度 AD 与轻度 VD 比较，而不是与中度 VD 比较；仅依据低于 MMSE 总分的划界分下痴呆诊断，就像单纯根据白细胞总数来认定感染一样，认知评定只能作为痴呆诊断的辅助工具，临床诊断必须结合患者日常活动能力变化、非认知行为症状及脑影像学、电生理学、生物化学检查结果，最后确诊有赖于随访和病理检查。

B. 认知检查结果不宜绝对化, 躯体状况不佳、情绪障碍、意识欠清、受试不配合等都可以影响测验结果。纵向随访认知功能十分重要, 尤其是教育程度比较高的老人。

C. 我国老年人口的特点是教育程度跨度极大, 方言复杂, 故在编制和使用老年认知检查法时, 既要考虑认知检查的全面性, 也要考虑国情因素。尤其是教育程度因素, 不管是医学专家还是患者家属, 都会反问: 不同教育程度的老人“考试”成绩有可比性吗? 我们除了根据不同教育程度划分不同的正常值, 还可以根据不同教育程度编制不同的量表, 比如, 针对文盲老人编制非文字的、较少知识性的测验内容。

(2) 脑电图检查: 脑电图 (EEG) 操作比较简单, 而且可以多次重复检查, 是一种使用广泛和相对便宜的非侵入性辅助检查工具, 对痴呆的临床诊断和鉴别诊断有帮助。AD 的常规脑电图可显示与年龄相关的脑电减弱表现, 即对称性的枕部 α 优势节律减慢, 波幅降低。在晚期 θ 和 δ 波增加。比较早期的 AD 可有以下改变: EEG 脑电波的平均频率有轻度减慢; 枕部 α 节律变慢, α 波与 θ 波的比值降低; θ 功率的相对值和绝对值都增加, 光反射受损。有研究显示, 相对 θ 功率是鉴别正常衰老与痴呆的敏感指标, 而枕叶与额叶 α 波的比值有助于鉴别 AD 和血管性痴呆。一些前瞻性 qEEG 研究发现, 随着 AD 进展, EEG 会发生明显的改变, 主要表现为 EEG 功率的改变与病程和痴呆的程度相关, α 波频率减慢, θ 和 δ 功率增加。90% 以上的较重痴呆患者可有 qEEG 异常。

(3) 结构性脑成像: 结构性脑成像检查主要包括磁共振成像 (MRI) 和计算机断层摄影 (CT)。退行性痴呆性疾病最常见的形态学改变是脑萎缩。MRI 在显示与衰老和痴呆患者脑结构的准确性及敏感性方面也比 CT 好。在脑萎缩前的一些 AD 的早期病变, 结构性脑成像往往很难显示。AD 的 NFT 并非均匀分布, 它最早常局限于鼻内侧皮质 (entorhinal cortex), 然后扩展到海马和边缘系统, 最后扩展到其他高级联络皮质, 初级感觉和运动皮质一般没有 NFT。用 MRI 测量海马结构体积的研究均提示海马结构萎缩是 AD 早期敏感的诊断指标。边缘系统结构萎缩可预测是否会发展为 AD。神经胶质细胞增生也是 AD 的一个病理特点, 因此, 严重受累脑区 T2 信号测量可能反映 AD 与正常老人的差异。有报道 AD 的海马结构 T2 信号强度增加。Kirsch 等测量海马的 T2 恢复时间, 发现 AD 患者的测量值明显超过无痴呆的正常老人, 认为是诊断 AD 的一个标志。

(4) 功能性脑成像: 用 PET 研究 AD 患者的静息代谢和脑血流。AD 患者的全脑糖代谢和血流降低, 在顶颞叶的联络皮质中降低最明显; 代谢降低的程度为 30% ~ 70%; 顶颞叶代谢降低通常是双侧性的; 额叶联络皮质的代谢降低通常较轻, 但在晚期病例则很明显。患者的感觉运动皮质、视觉皮质、基底核和小脑的代谢与正常对照组无显著性差异。

(5) 诱发电位: 反复检查诱发电位可作为动态观察病情严重程度和进展快慢的手段之一, 且有助于早期诊断。 P_{300} : AD 的 P_{300} 潜伏期明显延迟, 达两个标准差, 且与 MMSE 评分呈显著负相关。AD 患者的 P_2 和 P_3 波幅也明显下降或增高, 同时靶刺激 P_3 的敏感率也增高。AD 患者的 P_{300} 各记录点的结果基本一致。AD 患者与血管性痴呆 (VD) 患者 P_{300} 研究结果差异不明显。

(三) 诊断:

由于 AD 病因未明, 临床诊断仍以病史和症状为主, 辅以精神、智力和神经系统检查, 确诊的金标准为病理诊断 (包括活检与尸检)。应注意的是既不要误诊, 也不要漏诊。既往诊断 AD 多用排除法, 而今诊断标准的完善, 根据家人提供详细病史和典型表现, 临床诊断正确早与病理诊断比较可高达 85%。加上各项心理测验、实验室检查, 正确率可达 90%。中老年人有人格改变者应慎重考虑痴呆的可能。如病人主诉遗忘及智力活动减退者应引起注意, 对隐瞒认知缺陷回避、否认和辩解者也应高度警惕。

AD 的临床诊断可根据以下几点: ①老年期或老年前期发生的进行性认知障碍。②以记忆尤其是近记忆障碍、学习新知识能力下降为首发症状, 继而出现智力减退、定向障碍和人格改变。③体检和神经系统检查未能发现肿瘤、外伤和脑血管病的证据。④血液、脑脊髓液、EEG 及影像学检查不能提示特殊病因。⑤无物质依赖或其像精神病史。

(四) 治疗:

有人认为痴呆致病的原因复杂, 疗程较长, 不可能有满意的、单一的对因治疗药物, 而对痴呆的治疗持否定的观点。但也有人认为应从实际需要出发, 在目前尚无对因治疗药物的情况, 先进行对症治疗, 有益于患者和照料者, 主张痴呆患者越早治疗, 疗效越好, 而晚期患者治疗较困难。当然, 按目前的科学水平要彻底治疗痴呆是不可能的, 但药物治疗是可以改善部分脑功能。对轻症患者重点应加强心理支持与行为指导, 使病人尽可能长期保持生活自理及人际交往能力。鼓励病人参加适当活动和锻炼, 并辅以物理治疗、康复治疗、作业治疗、记忆和思维训练。重症病人应加强护理, 注意营养、预防感染。药物治疗痴呆的主要目的为: ①延缓或阻止痴呆严重程度的加重; ②减轻痴呆程度和改善记忆功能; ③抑制和逆转痴呆早期的关键性病理发生; ④提高痴呆患者的日常生活能力, 提高生活质量; ⑤减少并发症, 延长存活期。

1. 对症治疗 目的是控制伴发的精神病理症状。

(1) 抗焦虑药: 如有焦虑、激越、失眠症状, 可考虑用短效苯二氮类药, 如阿普唑仑、去甲羟安定(奥沙西洋)、罗拉和三唑仑(海洛神)。剂量应小且不宜长期应用。警惕过度镇静、嗜睡、言语不清、共济失调和步态不稳等副作用, 及可能出现的矛盾反应, 加剧焦虑和激越。增加白天活动有时比服安眠药更有效。应注意各种原因引起的疼痛, 加剧病人的不安和失眠。此时可以佐以少量镇痛药。同时应及时处理其他可诱发或加剧病人焦虑和失眠的躯体病, 如感染、外伤、尿潴留、便秘等。

(2) 抗抑郁药: AD病人中20%~50%有抑郁症状。抑郁症状较轻且历时短暂者, 应先予劝导、心理治疗、社会支持、环境改善即可缓解。必要时可加用抗抑郁药。三环类抗抑郁药对老年病人的主要副作用是直立性低血压、中枢胆碱能副作用谵妄和外周抗胆碱能副作用口干、便秘、青光眼加剧和排尿困难。去甲替林和地昔帕明副作用较轻, 也可选用多虑平和马普替林。近年来我国引进了一些新型抗抑郁药, 如5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)帕罗西汀(赛乐特)、氟西汀(优克, 百优解), 均每次20 mg, 口服, 1次/d; 舍曲林(左洛复)50 mg, 口服, 1次/d。这类药的抗胆碱能和心血管副作用一般都比三环类轻。但氟西汀半衰期长, 老年人宜慎用。

(3) 抗精神病药: 有助控制病人的行为紊乱、激越、攻击性和幻觉与妄想。但应使用小剂量, 并及时停药, 以防发生毒副反应。氯丙嗪因易引起体位性低血压和抗胆碱能副作用, 老年人一般少用, 可考虑小剂量奋乃静, 常用量4~8 mg/d, 口服。硫利达嗪的体位低血压和锥体外系副作用较氯丙嗪轻, 对老年病人常见的焦虑、激越有帮助, 是老年人常用的抗精神病药之一, 但易引起心电图改变, 宜监测ECG。氟哌啶醇的镇静和体位性低血压作用较轻, 缺点是容易引起锥体外反应。

近年临床常用一些非典型抗精神病药如利培酮、奥氮平等, 疗效较好。心血管及锥体外系副作用较少, 适合老年病人, 利培酮0.25~2 mg/d, 奥氮平2.5~5 mg/d。

2. 益智药或改善认知功能的药 目的在于改善认知功能, 延缓疾病进展。按益智药的药理作用可分为作用于神经递质的药物、脑血管扩张剂、促脑代谢药等类, 各类之间的作用又互有交叉。

(1) 作用于神经递质的药物: 1980年代AD药物治疗策略主要源于“胆碱功能低下”假说。神经化学和药理学资料均显示AD病人核心症状记忆丧失与大脑乙酰胆碱水平密切相关。AD的胆碱能神经元系统有特异性神经递质缺陷。如果加强中枢胆碱能活动, 则可以改善老年人的学习记忆能力。因此, 胆碱能系统改变与AD的认知功能损害程度密切相关, 即所谓的胆碱能假说。

①乙酰胆碱前体类药物: 20世纪70~80年代曾用胆碱和卵磷脂治疗AD, 但前体类药物难以进入脑组织而且受胆碱乙酰化酶的影响, 结果表明, 这两种药几乎无效。

⑤乙酰胆碱酯酶抑制剂: 是AD治疗的首选药物。美国食品和药品管理局(FDA)批准的用于治疗AD认知功能损害的AChEI是他可林(Tacrine)和多奈哌齐(Donepezil)。我国研制的石杉碱甲(Huperzine A)已进入临床应用。目前常用的药物有以下几种。

A. 他可林(tacrine): 又名四羟基吡啶氨(THA), 商品名为Cognex, 是第1种治疗AD认知功能损害的药物。该药能通过血脑屏障。疗效、不良反应与药物剂量有关。起始剂量40 mg/d, 分4次口服, 以

后每隔6周,每天增加40 mg,直至最高剂量160 mg/d。疗程为6个月。该药常见的不良反应为肝脏毒性作用,血清转氨酶(SGPT)增高,发生率达52%,尤以在开始28~60天内,停药后4~6周内恢复正常。虽肝脏损害可逆,仍应监测肝功能。严重肝、肾病、心动过缓者禁忌。一般开始用药2周查SGPT,剂量稳定后可每3个月查1次。如果SGPT升至正常值5~10倍,应停药。其他常见不良反应有恶心、呕吐、消化不良、腹泻、腹痛、肌痛、共济失调,严重者可出现激越和意识模糊。

B. 多奈哌齐(Donepezil):商品名安理申(Aricept),第二代可逆性胆碱酯酶抑制剂,可有效改善AD的认知功能。它和他克林的区别在于对中枢胆碱酯酶(乙酰胆碱酯酶,AChE)或特异性胆碱酯酶高度特异性,它对AChE的亲合力比对BuChE的高,其血浆浓度与剂量呈线性关系,半衰期较长,为70 h,主要经尿、粪排出。口服3~4 h后可达血药峰浓度,饮食对其吸收无明显影响,不需4次/d给药,1次/d即可,而疗效和他克林相似。并在3周后达到稳态血浓度。起始剂量为5 mg/d,4周后增加到10 mg/d。宜晚间1次服用,以减少消化道症状,如出现失眠则宜每天早晨服用。如需上调剂量,应连服4~6周(5 mg/d)后再上调。至少3~6个月后再决定是否继续服用。如服用效果好,则建议长期服用。老年人及肝、肾病者不宜上调剂量。有50%左右的轻、中度AD经治疗有效,可缓解认知功能的恶化。多奈哌齐还期减轻痴呆患者的行为障碍,特别对激怒、敌对、妄想、行为紊乱、脱抑制等行为障碍有效。其不良反应较轻,主要有厌食、恶心、腹泻、呕吐、失眠、肌痉挛,但轻微、短暂,继续服药在1~2天内可缓解。由于该药有拟胆碱作用,对于严重哮喘、心脏特导阻滞、心动过缓者应慎用。

C. 石杉碱甲(Huperzine A):药品名双益平、哈伯因。本药是我国首次开发研究的选择性作用于给部的可逆性AChEI药物,是从石杉科石杉属植物蛇足石杉(千层塔)提出的一种生物碱。是一种强效AChE抑制剂,毒性远较THA低。其作用特点为对AChE有明显的选择性抑制作用,易通过血脑屏障进入脑部。动物实验证明,本药对动物的学习记忆功能有明显的促进作用,还能改善或保护脑缺氧、电抽搐产生的记忆损害,其治疗指数比毒扁豆碱高7~10倍。口服后10~30 min可达血峰浓度,半衰期4~5 h,由肾脏排泄。有效时间长,安全系数高。常用剂量100~450 μg /d,分3次服用。常见不良反应有口干、嗜睡、头晕、纳差、胃肠道反应、视力模糊、减慢心率等。故心动过缓者禁用。

D. 加兰值敏(Galantamine):又名强肌片、尼瓦林,英文名Nivalin。本品为石蒜科植物沃氏雪莲和水仙属植物中所食的生物碱,系第2代AChEI。口服后血药达峰时间为2 h,半衰期45h,由肾脏排泄。于20世纪80年代初开始用于AD的治疗。可提高认知功能和改善生活功能,但对混合性病呆疗效较低。口服剂量每次10 mg,3次/d,不良反应与剂量有关,常见为恶心、呕吐和腹泻等。过量或过敏时,可出现值涎、心动徐缓、眩晕失眠等,严重时需注射阿托品。

E. 卡巴拉汀(Rivastigmine, RSM):商品名艾斯能(Exelon)。系氨基甲酸酯类衍生物,其药理作用主要特点为同时抑制脑内AChE和BuChE,即所谓“双抑制”作用。人服用RSM 3 mg后约1.5 h,缓脊般AChE活性下降40%。药物达最大抑制作用后,AChE活性恢复至基础水平约需9h。RSM对中枢神经系统AChE的抑制作用明显强于对外周的作用,其脑内AChE的亲合力是对外周的10倍,能选择性地抑制大皮层和海马的AChE,不仅能改善AD患者胆碱能介导的认知功能障碍,如增强学习能力和记忆力;同时对皮质小脑通路和纹状体通路的影响较小,因而可避免抑制呼吸中枢和产生锥体外系症状。RSM降解代谢产物从肾脏清除,不受肝脏微粒体酶的影响。长期服用未见蓄积。口服RSM吸收快,达峰时间 0.83 ± 0.26 h,半衰期 0.85 ± 0.115 h,易通过血脑屏障。临床治疗资料表明,RSM能明显改善AD患者的认知功能、延缓总体功能衰退、延长正常日常生活能力的时间以及减轻病情严重程度;ADAS-Cog的各子项目(如思维、定向力、测试训练、词汇回忆、语言能力和识字能力等)都明显改善,剂量达6~12 mg/d的最为显著;一般在第12周起效并可维持到治疗结束(6个月)。RSM还能改善痴呆的行为障碍(焦虑、激越、淡漠、忧郁、妄想、幻觉等)。也有人报道,RSM也能治疗路易小体型病呆,特别对其行为障碍有明显效果。开始剂量为1.5 mg,2次/d;2周后如耐受良好,可逐渐加量至3 mg,2次/d。加继续服用2周耐受良好,可加至4.5 mg,以至6 mg,2次/d。每天最高推荐剂量为6 mg,2次/d。如加药过程中出现不良反应,可将剂量减至患者能耐受的前一剂量水平。最常见的不良反应是胃肠道症状如恶心、呕吐、腹