

A Review of the Evolution of Secondary Dementia Mechanism and Intervention Strategies

Lin Liu, Jiali Li, You Zhou, Dongxue Wang, Ying Zhao*

School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin Heilongjiang
Email: *zhaoy219@163.com

Received: Jun. 26th, 2017; accepted: Jul. 10th, 2017; published: Jul. 14th, 2017

Abstract

Secondary dementia refers to the secondary development of secondary dementia after the development of secondary dementia. People continue to deepen the understanding of secondary dementia. The increasing diagnostic criteria are becoming stricter, and the intervention mechanism tends to be diverse. Intervention focus shifts from treatment to prevention. This paper reviews the changes in the pathogenesis, diagnostic criteria and intervention methods of secondary dementia from the 1980s to the present, and provides a theoretical basis for analyzing the disease, understanding the disease and controlling the development of the disease.

Keywords

Secondary Dementia, Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Intervention Strategy

继发性痴呆机制与干预策略的演变回顾

刘琳, 李佳丽, 周游, 王冬雪, 赵瑛*

哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨
Email: *zhaoy219@163.com

收稿日期: 2017年6月26日; 录用日期: 2017年7月10日; 发布日期: 2017年7月14日

摘要

继发性痴呆是指在只能已获得相当发展之后, 由于疾病引起的继发性的智能减退。人们对继发性痴呆的
*通讯作者。

认识在不断深化, 诊断标准日益严格, 干预机制趋于多样, 干预重点从治疗转为预防。本文综述了从上个世纪80年代到现在, 人们对继发性痴呆的发病机制、诊断标准和干预手段上的变化, 为人们分析疾病, 认识疾病, 控制疾病的发展提供了理论参考依据。

关键词

继发性痴呆, 发病机制, 诊断标准, 干预策略

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

老年性痴呆是一种老年期进行性智力障碍的精神衰退性疾病, 包括原发性痴呆和继发性痴呆[1]。继发性痴呆的发生通常与脑血管疾病、中毒、帕金森病或外伤后遗症等有关。随着科技水平的不断进步, 人们的继发性痴呆的认识与治疗手段也正经历着相应的变化。

2. 继发性痴呆的发病机制不断扩大

人们对痴呆的认识虽然由来已久, 但以前的研究多集中与原发性痴呆, 即阿尔茨海默病(AD)。欧洲自上个世纪 80 年代开始进行痴呆的流行病学调查[2]。直到上个世纪末, 人们对血管性痴呆(VD)才开始有了一定的认识, 并开始逐步研究。近年来, 随着疾病谱的变化, 糖尿病痴呆[3]、艾滋病痴呆[4]、亨廷顿氏病痴呆[5]也开始逐渐步入人们的痴呆。继发性痴呆的研究向着更广的方向发展。

3. 痴呆的诊断标准不断完善

自上个世纪 90 年代初开始, 痴呆的诊断标准逐渐开始被大家广泛接受。1994 年, 精神疾病诊断和统计手册把记忆丧失作为痴呆诊断的必要条件, 同时, 第一次提出把执行控制功能作为痴呆诊断的第二个组成部分[6]。执行控制功能是前额叶的重要功能, 它包括注意、工作记忆、计划决策、任务执行、认知可塑性等[7]。

在基础研究中, 由于实验条件的限制和人们在认识和诊断上存在的问题, 使得痴呆的诊断和治疗工作走了相当一段时间的弯路。首先, 许多认为认知功能损害需达一定的程度才能使痴呆诊断成立, 这与临床上人们早期对痴呆的错误认识相吻合, 这种认识既妨碍了痴呆的早期检出也不利于痴呆的早期干预。其次, 在临床诊断中会出现许多明显由于 AD 所造成的记忆丧失也被不恰当地定义为 VD 的现象, 这也与基础实验中动物群体化而非个体化研究所造成的情况相同, 这种认识使得在治疗上会出现用药后认知功能非但没有改善, 反而衰退得更快的问题。

4. 药物干预向着多靶点方向发展

在美国食品药品监督管理局已批准的上市药物中, 多以抗胆碱酯酶药为主。而随着人们对继发性痴呆的了解不断深入和科技水平的不断进步, 在上世纪末, 许多学者也把眼光几种在了继发性痴呆的其他机制研究上。如激素的干预[8], 神经营养因子的干预[9], 炎症的干预[10]等, 直到在 2012 年召开的第 4 次痴呆诊断与治疗共识会议上批准使用 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂美金刚治疗痴呆, 也标志着人们对除胆

碱酯酶药以外的其他治疗手段的认可。尽管被广泛处方,但当与安慰剂相比,这些药物只有有限的和短暂症状的效果,而对长期的神经变性过程则并无太大影响[11]。

同时也有人对这些药物的用药过程做了全面的分析。在目前广泛使用的抗痴呆药物中(例如多奈哌齐,利凡斯的明和加兰他敏),一般以持续使用某一种药物的方法为主,而不是两种药物更换使用。但 50%的患者或更多通常在服药一年后终止,而大约 18%到 33%的患者则在痴呆后 24 至 52 周终止。这主要与患者经常经历难以忍受的副作用(如胃肠道不适);病人认知功能、和(或)行为下降的速率大于治疗速率;患者不清楚痴呆发生阶段,有无持续治疗的意义等因素有关[12]。

因此,由于西药单一靶点的问题,使得许多药物尽管已经被批准上市,但任然不能行之有效地治疗痴呆。因此自本世纪初开始就有许多学者将中药用于对痴呆的干预中。

中药在防治痴呆的问题上虽具有多靶点的特点,但由于其有效成分不明确,制剂水平相对落后的问题一直不被西方认可。近年来随着人们对中药质量标准化的确定和制剂工艺水平的不断提高完善,世界对中药防治痴呆的认可度也逐年升高。仅以被 SCI 收录的文章为例,以“痴呆”和“中药”作为关键词进行检索,2014 年被 SCI 收录的文章有 79 篇,而 2001 年则仅为 15 篇,近 10 年被收录的文章则多达 600 篇。可见中药在防治痴呆的问题上已经越来越被世界所接受。

5. 对痴呆的行为和心理干预日益加强

认知损害常伴痴呆的行为和心理症状(BPSD)。这些症状往往不单独发生,并有可能随着时间、痴呆的严重程度和诊断而变化。痴呆的行为和心理症状大致可分为四个证型:多动集群(躁动,侵略,兴奋,去抑制,易怒,异常的运动活动),精神病集群(幻觉和妄想),心境责任集群(抑郁和焦虑),和本能集群(食欲紊乱,睡眠障碍,和冷漠)。据估计,几乎所有的老年人痴呆症患者在病情进展过程中都有一种或一种以上的表现。早在 20 世纪 50 年代,就有氯丙嗪被作为治疗痴呆过程中产生行为和心理症状而被使用的报道。而直到 2005 年,人们才开始关注抗精神病药物对痴呆症患者存在风险[13]。2008 年,美国食品药品监督管理局对所有在治疗痴呆过程中使用抗精神病药品发出警告。2009 年,有学者研究发现在全球使用抗精神病药物改善痴呆的行为和心理症状的可能性证据,但却使死亡风险显著增加。而且只有 18%的痴呆患者使用抗精神病药物可以改善自己社交行为,而 49%则下降。而使用抗精神病药对患有痴呆症的老年人心理是否存在伤害也是具有争议性的。因此,现在随有学者呼吁使用非药物干预措施,但可靠的替代方案仍然很少[13]。

同样,虽然目前许多研究中都有将他克林和多奈哌齐等抗胆碱酯酶药用于防治 BPSD 的报道,但这些药物只能暂时稳定或减缓疾病恶化,在长期改善患者疾病症状时则作用变得有限或根本无用。因此,现在对于痴呆的行为和心理干预,虽然人们的重视程度已经提高,但可以说仍然没有行之有效的解决办法。

6. 对痴呆的干预从治疗走向预防

许多继发性痴呆都具有可预防性,但痴呆研究初期,多数对痴呆的干预研究多集中于治疗,即使有预防性研究,也大多为预防早老性痴呆。随着对痴呆认识的不断深入,人们逐步明确了一个有轻度认知缺损但没有痴呆的疾病分类单元,即轻度认知损害(MIC),用于描述介于正常与痴呆之间的过渡状态[14]。而人们对 MIC 的接受程度也已经从认为它是痴呆的高危因素到已广泛接受它为痴呆发病的预警信号和新的治疗靶点, FDA 也批准了包括多奈哌齐、维生素 E、烟碱和罗格列酮在内的多项临床试验[15]。而我国也在 2008 年明确了 MIC 作为痴呆发生的潜在风险,并推荐推荐患者进行血清维生素 B12、叶酸、血浆胰岛素、胰岛素降解酶、类性因子、CT(最好是 MRI)等相应的特异性检查[16]。

继轻度认知障碍之后,2003年,有学者首次在《柳叶刀》杂志上提出了血管性认知障碍(VCI)的概念,我国也于2006年达成了血管性认知障碍的专家共识。这也标志着人们对痴呆的干预上正朝着一级干预的方向发展。

对于痴呆的一级预防,多数学者认为应通过对疾病或危险因素的早期干预把继发性痴呆的风险降到最低。如针对中风后的血管性痴呆风险,预防复发性卒中的控制显然是关键,将减少中风后认知能力下降的风险[17]。再有学者通过对2型糖尿病和老年痴呆症之间文献分析强调,需要检测边缘性糖尿病和未确诊的糖尿病,以便有效地预防痴呆,糖尿病前期和糖尿病可通过改善对生活方式的改变和抗糖尿病治疗来降低痴呆的发生[18]。更有学者通过基因筛选确定高血压增加血管性痴呆的风险,从而来达到一级预防的效果[19]。

而对于痴呆的药物干预作用,在上个世纪人们一直以胆碱能受体拮抗剂等治疗药物为主,随着人们对一级预防重视的加强,在21世纪初,有学者提出可采用降低胆固醇水平升高与他汀类药物来预防痴呆的发生[20]。而此后也有学者提出采用阿司匹林对痴呆的发生进行预防,但由于其副作用较大而作罢[21]。2010年以后,对痴呆的预防性研究达到高峰。已经有越来越多的学者提出了痴呆的干预不应只局限于治疗,而应长期控制可改变的危险因素,如脑血管疾病,健康的饮食习惯和避免吸烟等,同时应进行规律的有氧锻炼的生活方式这将可能有助于延缓无症状痴呆患者[22]。目前比较确定的观点是今后的政策和未来研究应在一级预防(降低发病风险和增加认知储备),二级预防(早期检测和筛查)和三级预防(痴呆形成)之间找准平衡[2]。

与原发性痴呆不同,继发性痴呆可防可治的特点决定了对其过程干预的意义大于对于终点的干预。了解继发性痴呆的特点,确定有效的预防方案将是未来控制继发性痴呆的发展方向。

基金项目

国家自然科学基金项目(81373548);哈尔滨商业大学认知障碍中药干预策略与药物发现研究团队基金支持(2016TD009)。

参考文献 (References)

- [1] 王拥军. 神经病学[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 100-110.
- [2] Wu, Y.T., Fratiglioni, L., Matthews, F.E., *et al.* (2015) Dementia in Western Europe: Epidemiological Evidence and Implications for Policy Making. *The Lancet Neurology*, **20**, S1474-S4422.
- [3] Ojo, O. and Brooke, J. (2015) Evaluating the Association between Diabetes, Cognitive Decline and Dementia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **12**, 8281-8294. <https://doi.org/10.3390/ijerph120708281>
- [4] Watkins, C.C. and Treisman, G.J. (2015) Cognitive Impairment in Patients with AIDS-Prevalence and Severity. *HIV AIDS*, **7**, 35-47. <https://doi.org/10.2147/HIV.S39665>
- [5] Wesseling, J.F. and Pérez-Otaño, I. (2015) Modulation of GluN3A Expression in Huntington Disease: A New N-methyl-D-aspartate Receptor-Based Therapeutic Approach? *JAMA Neurology*, **72**, 468-473. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3953>
- [6] 周炯, 王百辰. 血管性认知功能损害及血管性痴呆的现代诊断标准[C]//天坛国际脑血管病会议. 2013: 389-393.
- [7] 蒋长好, 陈婷婷. 有氧锻炼对执行控制和脑功能的影响[J]. 心理科学进展, 2013, 21(10): 1844-1850.
- [8] Ahmed, R.M., Latheef, S., Bartley, L., *et al.* (2015) Eating Behavior in Frontotemporal Dementia: Peripheral hormones vs. Hypothalamic Pathology. *Neurology*, **85**, 1310-1317. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002018>
- [9] Jensen, C.S., Hasselbalch, S.G., Waldemar, G., *et al.* (2015) Biochemical Markers of Physical Exercise on Mild Cognitive Impairment and Dementia: Systematic Review and Perspectives. *Frontiers in Neurology*, **6**, 187. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00187>
- [10] Dregan, A., Chowienczyk, P. and Gulliford, M.C. (2015) Are Inflammation and Related Therapy Associated with All-Cause Dementia in a Primary Care Population? *Journal of Alzheimer's Disease*, **46**, 1039-1047.

<https://doi.org/10.3233/JAD-150171>

- [11] 陈建平, 饶冬萍, 黄若燕. 非典型抗精神病药治疗痴呆的精神行为症状的疗效[J]. 实用医学杂志, 2016, 10: 1690-1692.
- [12] Maxwell, C.J., Stock, K., Seitz, D., *et al.* (2014) Persistence and Adherence with Dementia Pharmacotherapy: Relevance of Patient, Provider, and System Factors. *The Canadian Journal of Psychiatry*, **59**, 624-631. <https://doi.org/10.1177/070674371405901203>
- [13] Azermai, M. (2015) Dealing with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A General Overview. *Psychology Research and Behavior Management*, **8**, 181-185. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S44775>
- [14] Ritchie, K. and Touchon, J. (2000) Mild Cognitive Impairment: Conceptual Basis and Current Nosological Status. *The Lancet*, **355**, 225-228.
- [15] Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., *et al.* (1999) Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, **56**, 303-308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- [16] 田金洲, 时晶, 张新卿, 等. 轻度认知损害临床研究指导原则(草案)[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(1): 9-14.
- [17] Ihara, M. and Kalara, R.N. (2014) Understanding and Preventing the Development of Post-Stroke Dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **14**, 1067-1077. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.947276>
- [18] Li, J., Shao, Y.H., Gong, Y.P., *et al.* (2014) Diabetes Mellitus and Dementia—A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **18**, 1778-1789.
- [19] Baskys, A. (2014) Integration of Genomic Information in Development of Pharmacological Vascular Dementia Prevention and Treatment Strategies. *Journal of Alzheimer's Disease*, No. 3, S267-S276.
- [20] Eckel, R.H., Jakicic, J.M., Ard, J.D., *et al.* (2013) AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 2960-2984.
- [21] Schwartz, J.B. (2015) Primary Prevention: Do the Very Elderly Require a Different Approach? *Trends in Cardiovascular Medicine*, **25**, 228-239.
- [22] Stella, F., Radanovic, M., Canineu, P.R., *et al.* (2015) Anti-Dementia Medications: Current Prescriptions in Clinical Practice and New Agents in Progress. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, **6**, 151-165. <https://doi.org/10.1177/2042098615592116>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ijpn@hanspub.org