

奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床应用研究进展

宋艳玲, 刘晓娟, 李柏娜

沈阳化工大学 制药工程教研室, 辽宁 沈阳 110142

摘要: 血管性痴呆是指由于各种脑血管疾病所导致的获得性智能障碍综合症。随着人口的老齡化、饮食结构的改变, 血管性痴呆的发病率呈逐年增加的趋势。奥拉西坦是一种代表性的具有吡咯烷酮结构的促智药, 临床上用于治疗健忘症、老年性痴呆、血管性痴呆等。近年来有关奥拉西坦单独或联合用药治疗血管性痴呆的研究越来越多, 特别是联合用药, 通过不同药物的协同作用显著提高血管性痴呆的治疗效果。对奥拉西坦及其联合用药治疗血管性痴呆临床应用的研究进展进行综述, 为血管性痴呆的临床用药提供参考。

关键词: 奥拉西坦; 血管性痴呆; 研究进展

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)12 - 1441 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.026

Research progress on oxiracetam in treatment of vascular dementia

SONG Yan-ling, LIU Xiao-juan, LI Bai-na

Department of Pharmaceutical Engineering, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China

Abstract: Vascular dementia (VD) is a kind of cognitive dysfunction caused by a number of cardiovascular diseases. With the aging of the population and changes in diet, VD incidence showed a rising trend. Oxiracetam is a representative nootropic drug with the structure of pyrrolidone used for the treatment of amnesia, Alzheimer's disease, vascular dementia, etc. In recent years, there are more and more studies on single or combination therapy with oxiracetam, especially the combination therapy, the results indicate that the combination of drugs through different mechanisms and synergy can significantly improve the therapeutic effect of VD. The research progress on the single or combined use of oxiracetam is introduced in this article. It could provide a reference for clinical treatment of vascular dementia.

Key words: oxiracetam; vascular dementia; research progress

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是指由于一系列脑血管因素包括脑梗死、脑组织缺氧、脑出血等疾病所导致的痴呆, 是较为常见的一种痴呆类型。随着年龄的增长, 血管性痴呆的发病率呈指数上升, 同时高血压、糖尿病、心脏病等疾病也是产生血管性痴呆的高危因素。目前仍没有可以根治血管性痴呆的治疗方法, 但针对该病的特点, 正确使用药物, 特别是通过联合用药可以明显地提高血管性痴呆的治疗效果。奥拉西坦 (oxiracetam) 在 1974 年由意大利 ISF 公司首次合成, 并于 1987 年在意大利首次上市, 用于治疗脑损伤引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍等。奥拉西坦具有多种作

用机制且毒性甚微, 为其联合用药提供了较好的基础。本文综合近年来奥拉西坦, 特别是以奥拉西坦为核心联合使用其他药物包括化学药、中成药或生物药治疗血管性痴呆的临床应用研究, 为血管性痴呆治疗的临床用药提供参考。

1 单药治疗

奥拉西坦具有吡唑烷酮类结构, 是一种 γ -氨基丁酸 (GABA) 的环状衍生物, 具有促智作用^[1]。临床上主要用于治疗脑卒中、脑外伤引起的神经功能缺失、记忆和认知障碍; 轻中度阿尔茨海默症、血管性痴呆、混合型痴呆等^[2]。奥拉西坦治疗血管性痴呆的主要作用机制包括^[3]: (1) 通过选择性的提高

收稿日期: 2014-09-05

基金项目: 辽宁省教育厅科学研究一般项目 (L2012146)

作者简介: 宋艳玲 (1977—), 女, 吉林省通化人, 副教授, 研究方向为新药及中间体的研发。Tel: (024)89383903 E-mail: yanlingsong521@126.com

大脑皮层和海马区的胆碱水平而产生乙酰胆碱激动作用；(2) 能够与 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (NMDA) 和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 (AMPA) 作用，诱导和维持长时程增强的产生，通过参与中枢谷氨酸系统的作用提高记忆和认知能力。同时还能对抗谷氨酸过量释放所导致的神经兴奋性毒性，保护神经细胞；(3) 通过改变蛋白激酶 C (PKC) 的活化反应进程，增加 PKC 活性来增强学习和记忆功能；(4) 通过增加磷脂、蛋白质和 RNA 合成，提高培养的星形胶质细胞内 ATP 的量，改善大脑物质代谢和能量代谢。

海力比努尔等^[4]通过对 30 例轻、中度血管性痴呆患者给予奥拉西坦颗粒，以简易精神状态检查表 (MMSE) 和 Blessed-Roth 痴呆量表作为疗效评价的工具。治疗 60 d 后，奥拉西坦给药组的 MMSE 分数明显升高，Blessed 行为量表分数明显下降，表明患者在时间、地点定向力、记忆力、社会生活能力等方面有明显改善。李梅等^[5]通过对 30 例血管性痴呆患者利用奥拉西坦治疗前后 MMSE、巴氏指数 (Barthel)、神经功能缺损量表 (NIHSS) 进行临床药效评价，12 周后，奥拉西坦治疗组的 MMSE 及 Barthel 评分增高，NIHSS 评分降低，与治疗前比较有显著性差异，表明奥拉西坦能明显改善患者的认知功能和生活自理能力。多项临床研究^[6-8]对血管性痴呆患者使用奥拉西坦治疗，通过治疗前后 MMSE 和长谷川痴呆量表 (HDS) 评分比较，均得出奥拉西坦能够显著提高血管性痴呆患者学习、记忆和思维能力的结论。奥拉西坦主要通过透过血脑屏障参与大脑复杂的生理过程，达到改善患者记忆思维的能力。

2 与化学药联用

根据血管性痴呆发病的主要病理生理机制，采用奥拉西坦和多种治疗脑梗死、脑出血等心脑血管疾病的化学药联合使用可能会通过药物作用机制的互补或加强提高治疗血管性痴呆的疗效。

2.1 与丁苯酞联用

丁苯酞是我国脑血管病治疗领域的第一个具有自主知识产权的一类新药，是治疗脑缺血等脑部疾病的一个疗效显著的药物。丁苯酞的作用机制主要包括^[9]：(1) 通过重构微循环，增加缺血区灌注，改善微循环；(2) 保护线粒体，维持能量代谢，减少神经细胞死亡；(3) 提高脑细胞能量代谢水平发挥抗氧化损伤作用；(4) 通过提高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性减少自由基对神经元的损伤。奥拉西

坦和丁苯酞联用通过作用于不同的靶点和作用机制的互补增强了治疗血管性痴呆的效果。临床研究^[10-11]通过对血管性痴呆患者予以奥拉西坦和丁苯酞联合治疗，以 MMSE 和日常生活活动能力 (ADL) 作为评价指标，观察和评价临床疗效，研究结果表明两药联用能够显著改善患者脑缺血症状，提高脑细胞代谢，显著改善血管性痴呆患者的认知功能障碍，且疗效优于单独给药。

2.2 与尼莫地平联用

尼莫地平是德国拜尔公司研发的一种治疗脑功能障碍的药物，是目前预防和治疗蛛网膜下腔出血的首选药物。多项临床研究^[12-18]通过对血管性痴呆患者予以奥拉西坦和尼莫地平联合用药，以 MMSE、ADL 和临床痴呆分级量表 (CDR) 评价方法进行临床疗效研究，结果均表明联合用药组总有效率为 91.8%~97.7%，明显高于单独给药组，患者的认知功能和生活能力得到显著改善。尼莫地平是一种 L 型电压依赖性 Ca^{2+} 通道阻滞剂，具有高脂溶性和高血脑屏障通过率，其作用机制包括^[19]：(1) 通过有效地阻止 Ca^{2+} 进入细胞内产生抑制平滑肌收缩、扩张脑血管、解除脑血管痉挛、改善脑血流等作用；(2) 能够抑制兴奋性氨基酸过度释放所造成的神经细胞损伤和凋亡；(3) 提高脑代谢率。奥拉西坦没有直接的血管活性作用，而尼莫地平具有较强的血管扩张作用，这有可能是产生协同作用、提高疗效的主要原因。

2.3 与多奈哌齐联用

多奈哌齐是日本卫材制药公司研发的可逆性胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂，用于治疗阿尔茨海默痴呆症。史富安^[20]对 41 例血管性痴呆患者予以奥拉西坦胶囊和多奈哌齐片联合用药治疗，以 MMSE 评价药效。3 个月后，联合用药组 MMSE 评分与单用多奈哌齐组比较有显著提高，说明奥拉西坦联合多奈哌齐治疗血管性痴呆具有协同增效作用，多数患者从中重度认识功能障碍转为轻度认识功能障碍。胆碱能系统与大脑记忆的形成和储存有着密切关联，胆碱能缺陷和胆碱通路受损能够产生学习记忆功能障碍，乙酰胆碱的减少也是颅脑损伤、老年痴呆患者脑部的重要病理病变之一。近年来关于血管性痴呆患者存在胆碱能缺陷的报道越来越多。通过多奈哌齐的胆碱酯酶抑制作用^[21]和奥拉西坦的促进乙酰胆碱释放双重作用提高胆碱能系统活性，增加大脑皮质胆碱水平，提高治疗效果。

2.4 与尼麦角林联用

尼麦角林是由意大利 Farmitali Carlo Erba 公司研发的一种半合成的麦角碱衍生物, 是一种 α 肾上腺素受体阻滞剂。多项临床研究^[22-25]通过对血管性认知功能障碍患者予以奥拉西坦联合尼麦角林治疗, 通过蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、MMSE 和 ADL 等评价指标进行临床疗效评价, 结果表明联合用药组总有效率为 81.87%~90.23%, 明显高于单独给药组, 患者的痴呆症状得以明显改善。尼麦角林的作用机制包括^[26]: (1) 具有 α 受体阻滞作用, 特别是 α_1 受体阻滞作用, 通过扩张脑血管增加脑血流量; (2) 加强脑部新陈代谢和增强神经传导, 促进脑蛋白质合成、提高脑细胞对氧和葡萄糖的摄取和利用。通过尼麦角林的血管扩张作用和加强脑细胞作用协同奥拉西坦的促智作用共同提高对血管性认知功能障碍患者的治疗效果。

3 与中成药联用

近年来, 随着中西医结合工作的深入开展, 中西药联合运用的情况已日趋广泛。血管性痴呆在中医中属于老年呆病范畴, “病位于脑, 涉及肝、肾、心、脾”。中医主张“通”、“调”并举, 可以通过补肾益气、活血化瘀、通窍之法预防和治疗痴呆。

3.1 与具有活血化瘀作用的中成药联用

具有益气活血化瘀、活络通脉作用的中成药一般具有改善脑梗塞、脑缺血、恢复缺血性脑代谢异常、抗血小板聚集、防止脑血栓、改善微循环等作用。临床研究^[27-30]分别通过对血管性痴呆患者予以奥拉西坦联合丹红注射液、银丹心脑通软胶囊、乐脉颗粒或三七通舒胶囊治疗, 以 MMSE、ADL、CDR 和 NIHSS 评价方法进行临床效果评价研究, 结果表明联合用药组评分显著优于治疗前和单用奥拉西坦对照组, 血管性痴呆患者的认知功能得到明显改善。

3.2 与具有补肾抗衰作用的中成药联用

具有平肝潜阳、补益肝肾、温肾补脾、益智安神等作用的中成药可用于肝阳上亢的中风引起的智能减退、记忆力差、思维迟缓等治疗。临床研究^[31-33]分别对血管性痴呆患者予以奥拉西坦联合天智颗粒和还少丹治疗, 以 MMSE、ADL、HDS、MMSE、ADL 评价方法进行临床效果评价, 结果表明联合用药组总有效率和各项评分明显优于对照组。

4 与生物药联用

生物药具有治疗针对性强、药理活性高、毒副作用小等特点。奥拉西坦与生物药联用也是目前临

床治疗血管性痴呆的新方向。

4.1 与神经节苷脂类药物联用

神经节苷脂是一种复合糖肽, 对神经组织有很强的亲和性, 能透过血脑屏障与神经细胞膜结合, 促进神经修复和再生; 能促进轴突生长和轴突形成, 提高神经细胞的存活率; 改善神经传导速度, 促进脑电活动恢复。单唾液酸四己糖神经节苷脂是最重要的神经节苷脂之一。脑苷肌肽是由多种神经节苷脂组成的复方制剂, 能促进心、脑组织的新陈代谢, 参与脑组织神经元的生长、分化和再生过程, 改善脑血液和脑代谢功能。临床研究^[34-38]通过对血管性痴呆患者予以奥拉西坦联合神经节苷脂、单唾液酸四己糖神经节苷脂或者脑苷肌肽治疗, 通过 MMSE 和 ADL 评价方法进行临床疗效研究, 结果均表明联合用药治疗组与单独奥拉西坦给药组比较, 总有效率显著提高, 患者在定向力、记忆力、语言能力等方面具有显著改善。神经节苷脂类药物通过直接作用于受损的脑神经细胞, 通过对神经细胞进行营养、修复和再生协同奥拉西坦的促智作用提高治疗效果。

4.2 与低分子肝素钙联用

低分子肝素钙具有显著的抗凝血酶 III 和凝血因子 Xa 的活性, 能够改变血液黏度, 促进血液流动, 增加血细胞表面电荷, 从而增强抗凝集和抗血栓的作用。临床研究^[39-40]分别通过对普通血管性痴呆和老年血管性痴呆患者予以奥拉西坦联合低分子肝素钙治疗, 通过 MMSE 和 ADL 评价方法进行临床疗效研究, 结果表明低分子肝素钙联合奥拉西坦可以显著改善血管性痴呆患者的认知功能, 且疗效优于单独给药。联合用药疗效提高可能与药物作用机制互补有关, 通过低分子肝素钙的改善微循环、阻止微血栓形成等作用协同奥拉西坦的促智作用提高了血管性痴呆的临床治疗疗效。

5 结语

随着全世界血管性痴呆发病率日益增高, 而发病机制并不完全明确的情况下, 寻找高效的治疗药物和方法受到全世界研究者的广泛重视。鉴于联合用药在治疗中体现的优势, 奥拉西坦联合用药治疗血管性痴呆的思路已经成为新的研究方向, 具有很高的研究价值。已有的研究表明奥拉西坦联合用药治疗血管性痴呆疗效明确, 且效果优于单独给药, 可能是通过作用于不同的靶点产生协同作用, 机制尚需进一步研究证实。

参考文献

- [1] 宋艳玲, 孙 乔, 李柏娜, 等. 奥拉西坦衍生物的合成及其促智作用的研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1195-1198.
- [2] Malykh A G, Sadaie M R. Piracetam and piracetam-like drugs : from basic science to novel clinical applications to CNS disorders [J]. *Drugs*, 2010, 70(3): 287-312.
- [3] Diana S, Woodruff P. Preclinical experiments on cognition enhancement in Alzheimer's disease: drugs affecting nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Drug Dev Res*, 2002, 56(3): 335-346.
- [4] 海力比努尔, 王荫华, 赵发国. 奥拉西坦与吡拉西坦治疗血管性痴呆的随机双盲对照研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(11): 647-650.
- [5] 李 梅, 尹帅领, 卜淑芳. 奥拉西坦胶囊治疗血管性痴呆疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(7): 87-88.
- [6] 王爱群. 奥拉西坦治疗血管性痴呆疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(3): 123-124.
- [7] 岳亚敏, 朱艳玲, 张艳华. 奥拉西坦与吡拉西坦治疗血管性痴呆的临床对比分析 [J]. 临床医学, 2013, 33(2): 52-53.
- [8] 吴海宽, 王晓青. 奥拉西坦和吡拉西坦治疗老年脑出血后认知功能障碍的疗效比较 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10): 1117-1120.
- [9] 李爱静, 刘海华. 丁苯酞软胶囊联合奥拉西坦注射液治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2011, 19(4): 258-260.
- [10] Liu C L, Liao S J, Zeng J S, *et al.* dl-3n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 260(1/2): 106-113.
- [11] 王新占. 奥拉西坦联合丁苯酞治疗血管性痴呆 40 例疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(4): 90-91.
- [12] 梁 雁, 吴 泳, 梁汉周. 奥拉西坦联合尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(15): 45-46.
- [13] 陈文燕. 奥拉西坦联合尼莫地平在血管性痴呆治疗中的应用 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7(3): 102-103.
- [14] 黄若燕. 奥拉西坦联合尼莫地平治疗血管性痴呆 49 例疗效评价 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(11): 36-37.
- [15] 张逊娟. 奥拉西坦胶囊联合尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效及安全性评价 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(28): 139-140.
- [16] 左邦祺, 姜春桂. 奥拉西坦联合尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2011, 4(35): 58-40.
- [17] 莎米拉·吐尔逊. 尼莫地平联合奥拉西坦胶囊治疗老年血管性痴呆疗效分析 [J]. 中国医学创新, 2013, 10(21): 43-44.
- [18] 衣永尚, 韩旭东, 王 帅, 等. 奥拉西坦胶囊联合尼莫地平治疗血管性痴呆的疗效及安全性评价 [J]. 中国医药, 2012, 7(2): 154-155.
- [19] Pantoni L, del Ser T, Sogliani A G, *et al.* Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Stroke*, 2005, 36(3): 619-624.
- [20] 史富安. 奥拉西坦联合多奈哌齐治疗血管性认知障碍疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(7): 55-56.
- [21] Gold G. Diagnosis and treatment of vascular dementia [J]. *Schweiz Rundsch Med Pract*, 2004, 93(33): 1311-1316.
- [22] 张胜武, 卢丽萍, 汤亚男. 尼麦角林与奥拉西坦联合治疗血管性认知功能障碍临床疗效与安全性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(5): 408-410.
- [23] 高红安. 尼麦角林与奥拉西坦联合治疗血管性认知障碍的临床观察 [J]. 中国医药导刊, 2014, 16(1): 156-157.
- [24] 岳晓棠, 王 军. 尼麦角林与奥拉西坦联合治疗血管性认知障碍的疗效观察 [J]. 中国医药导刊, 2014, 16(5): 258-259.
- [25] 黄晓东, 黄 慧. 尼麦角林联合奥拉西坦治疗血管性认知障碍的疗效观察 [J]. 航空航天医学杂志, 2013, 24(1): 14-15.
- [26] Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, *et al.* Therapeutic use of nicergolin [J]. *Clin Drug Invest*, 2008, 28(9): 533-552.
- [27] 佟晓玲. 丹红注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(4): 713-714.
- [28] 徐鸿飞, 高兴文, 刘保红. 银丹心脑通软胶囊联合奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(21): 296-297.
- [29] 万继峰, 徐云燕, 刘长春. 乐脉颗粒联合奥拉西坦治疗血管性痴呆疗效观察 [J]. 中华全科医学, 2012, 10(1): 31-82.
- [30] 李伟伟, 王鸣池, 于盼盼, 等. 奥拉西坦联合三七通舒治疗血管性痴呆的临床疗效观察 [J]. 西部中医药, 2013, 26(2): 81-82.
- [31] 朱 宁, 朱洪山, 刘合玉. 天智颗粒联合奥拉西坦治疗轻中度血管性痴呆临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011(17): 29-30.
- [32] 易咏希, 叶丹晓. 还少丹合并奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床观察 [J]. 中国医药科学, 2012, 2(10): 77-79.
- [33] 古春青, 张慧俭, 任 珊. 还少丹加减联合奥拉西坦注射液治疗血管性痴呆 42 例 [J]. 河南中医, 2013, 33(9): 63-64.
- [34] 王媛安. 奥拉西坦联合神经节苷脂治疗血管性痴呆临

- 床效果观察 [J]. 临床合理用药, 2013, 6(22): 60-61.
- [35] 孔悦, 孔琪. 奥拉西坦联合神经节苷脂治疗 65 例血管性痴呆的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(21): 626-627.
- [36] 吴莲群, 王德全. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联用奥拉西坦治疗血管性痴呆 [J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19(1): 21-22.
- [37] 肖悠美. 奥拉西坦联合神经节苷脂治疗血管性痴呆疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(4): 83-84.
- [38] 李德梅, 李敬会, 李丽娜, 等. 脑苷肌肽注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2012, 41(8): 818-819.
- [39] 马立华, 董万青. 低分子肝素钙联合奥拉西坦对血管性认知功能障碍的效果 [J]. 社区医学杂志, 2012, 10(20): 325-326.
- [40] 马立华, 董万青. 低分子肝素钙联合奥拉西坦治疗老年人血管性认知功能障碍的疗效分析 [J]. 中国临床医学, 2014, 21(1): 29-30.