

· 综 述 ·

阿尔茨海默病患者预防跌倒措施

于晓雯¹, 拓西平¹, 张文俊², 王晓晴^{2*}, 姚均迪^{1*}

(¹ 海军军医大学附属长海医院老年病科, 上海 200433; ² 解放军总医院第二医学中心保健八科, 北京 100091)

【摘 要】 跌倒是老年人损伤致死的首位原因, 阿兹海默病患者由于认知功能障碍跌倒发生率更高。防止跌倒的具体措施可以分为非药物相关和药物相关措施, 非药物相关措施分为刺激导向和行为认知导向等, 药理学相关措施包括药物剂量改变, 药物联合应用及以降低淀粉样蛋白为目的的免疫相关方法。

【关键词】 意外跌倒; 阿兹海默病; 预防

【中图分类号】 R741.05

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.03.047

Measures to prevent falls for patients with Alzheimer's disease

YU Xiao-Wen¹, TUO Xi-Ping¹, ZHANG Wen-Jun², WANG Xiao-Qing^{2*}, YAO Jun-Di^{1*}

(¹Department of Geriatrics, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China; ²Department of Health Care Section Eighth, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China)

【Abstract】 Falls are the leading cause of death from injuries in the elderly. The incidence of falls is high in the patients with Alzheimer's disease due to cognitive impairment. Specific measures to prevent falls can be divided into non-drug-related and drug-related, and the former can be divided into stimulation-oriented and behavior-cognition-oriented. Pharmacological measures include drug dosage changes, drug combination and immune-related measures aiming at reducing amyloid protein.

【Key words】 accidental falls; Alzheimer's disease; prevention

This work was supported by National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (81801854), Shanghai Pujiang Talents Plan Program (18PJD058), and Starting Foundation for Young Scientists of Second Military Medical University (2017QN10)

Corresponding author: WANG Xiao-Qing, E-mail: xiaoqingwang1988@hotmail.com; YAO Jun-Di, E-mail: yaojundi411@126.com

世界范围内有超过 1 200 万人患有阿兹海默病 (Alzheimer's disease, AD), 据估算, 到 2040 年这个数字将会超过 4 千万。而跌倒在 AD 患者中的发生率远高于认知功能正常的老年人, 且随着病情的进一步加重, 跌倒发生的可能性也逐渐增加^[1]。对跌倒发生率较高的 AD 患者进行防跌倒的研究有助于节约医疗开支, 提高老年人生活质量^[2]。本文从非药物手段及药物相关措施两个方面进行阐述。

1 AD 患者防跌倒非药物干预手段

非药物干预的治疗策略有着安全无副作用、可根据患者实际情况进行有针对性的个体治疗安排等特点。这些措施可以分为刺激导向、行为导向和认知导向等^[3]。具体有嗅觉、听觉刺激及行为干预等。

1.1 嗅觉刺激剂的应用

薰衣草香味在芳香治疗法中可以作为一种弛缓药。最近日本的实验研究发现它可以减少 AD 患者跌倒的发生。以往研究也表明薰衣草芳香精油具有改善老年人平衡功能的作用。且另外一些研究也报道了它在改善步态紊乱方面的作用^[4, 5]。尽管这些研究只表现了薰衣草芳香刺激剂的暂时作用, 对其长期效果未作研究, 但可以预见如果长时间暴露于此种芳香氛围, 它对步态的稳定作用可以防止 AD 患者跌倒。由于患者对药物治疗常常产生焦虑而降低疗效, 反而需要加大药物剂量来保证疗效, 同时这些药物的负面效应如意识模糊和步态紊乱等又增大跌倒的发生率, 所以对非药物干预更应该给予关注^[5]。关于薰衣草嗅觉刺激剂预防跌倒的机制目前都是猜测性的, 其奥秘可能在于它能减少姿势晃

收稿日期: 2020-07-02; 接受日期: 2020-10-18

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81801854); 上海市浦江人才计划项目 (18PJD058); 第二军医大学校级青年启动基金 (2017QN10)

通信作者: 王晓晴, E-mail: xiaoqingwang1988@hotmail.com; 姚均迪, E-mail: yaojundi411@126.com

动,维持平衡^[6]。从周围神经系统到皮质感觉-运动区整合起来对姿势和运动进行控制,它们接受前庭传入神经、视觉及本体感觉等的信息输入并在岛叶皮质进行信息汇总及处理,嗅觉刺激剂作为大脑皮层刺激素很可能通过岛叶皮质发挥作用,但这需要进一步研究来确证。目前薰衣草芳香精油已广泛应用于头疼、偏头痛、焦虑、神经过敏及抑郁症等,也可作为睡眠辅助剂及失眠的非药物替代治疗。

1.2 音乐治疗

激素与人们的情绪和行为相关,尤其包括性激素在内的类固醇激素,在阿尔茨海默病患者当中,衰老相关的性激素减少是一个重要的危险因素,尤其是雌激素^[7,8]。这是由于雌激素能够控制细胞增殖降低 β 淀粉样肽在神经元中的含量,抑制其沉积,保护身体免受神经毒性 β -淀粉样蛋白的影响。除了这些对淀粉样蛋白代谢的影响,雌激素还能通过增加脑内胆碱能活性改善认知功能,刺激轴突出芽和树突形成。近年来,雄激素特别是睾酮的神经保护作用也逐渐被认识到。试验表明,睾酮能增加阿尔茨海默病模型鼠脑内 β 神经生长因子和p-75神经生长因子受体并减少 β 淀粉样蛋白,同样,在人类神经元中雄激素抑制神经细胞凋亡的作用已被报道^[9],而近期研究表明音乐与这些激素的水平密切相关^[10]。空间能力、音乐能力和睾酮已被证明存在着相关性,听音乐可以影响睾酮和皮质醇水平^[8-11],而音乐能力和空间认知力之间的密切关系由来已久,许多研究调查过音乐能力与人类空间感知力和认知能力的相关性。音乐治疗可通过恢复正常激素水平并抑制神经细胞损伤减缓AD的进展或者使发病延迟,并通过改善空间认知能力减少跌倒发生率。使用音乐疗法还能避免激素替代治疗引起的不良反应,如使用雌激素替代治疗的男性女性化,浸润性乳腺癌,心脏疾病和中风以及男性的睾丸激素替代疗法的前列腺癌风险增加,胆固醇水平升高,痤疮及脱发等^[12]。

1.3 AD跌倒相关行为症状的非药理学处理

AD患者的行为症状是此病的核心临床特征,其中行为表现(无目的性徘徊、抗拒照管及激辩等)及精神病表现(幻觉、失眠、侵犯及妄想等)均会增加跌倒发生率,如果不进行治疗将加速疾病进展,恶化机能损害,影响生活质量^[13]。由于现有药物疗效一般,副作用显著,现在尤为推荐一线非药理学处理,包括对看护者提供教育支持,培训问题解决能力

以及针对特定行为症状的处理(如贯彻夜间行为管理以解决睡眠障碍)通常这些非药理学处理的前提是将AD患者的行为症状视作未被满足的需要或是患者处理反馈信息的能力和環境之间的不匹配,因而这些处理常常是个体化的^[14]。医护人员根据患者的具体临床表现采取不同措施,一些具体措施如:忘记服药可以使用日程表或者分类名录药物分片器;平衡感差要注意移除易绊倒患者的物品摆设、减少酒精摄入或对患者进行简易平衡训练;患者离家出走可以给患者佩戴标示了身份信息(包括姓名和家庭住址)的腕带,并明确患者离家出走的触发因素,尽可能减少再发生的可能;梦游、存在不安全感(尤其在晚上)则需衡量环境温度、噪音、光亮、阴影等对患者造成的影响,安排一些白天的活动锻炼,限制白天小睡的时间,缓解可能导致夜晚不安全心理的患者日间孤独感和厌烦情绪使用夜灯,雇请夜间看护者^[15]。

2 AD患者防跌倒的药物相关处理措施

AD患者已批准的治疗药物如乙酰胆碱酯酶抑制剂、美金刚等,已用来治疗认知和行为症状,但是由于这些药物都有各自副作用,并通过不同方式增加跌倒发生率,可以通过剂量改变、药物联合使用等方式降低副作用。针对降低淀粉样蛋白水平的免疫相关治疗,由于临床试验过程中出现的不良反应仍需进一步的探索。

2.1 酌情减少胆碱酯酶抑制剂及抗精神病药物的使用

利斯的明、盐酸多奈培齐及氢溴酸加兰他敏等胆碱酯酶抑制剂作为治疗AD及相关性痴呆的常规用药有增加跌倒率的可能,这类药物临床药效与成本效益均高,一直以来受人关注,但其副作用方面则相对关注度不足。胆碱酯酶抑制剂的心血管效应比较复杂,主要与提高迷走神经效应有关,可以引发心动过缓,短暂性晕厥和心房自主节律改变,这些生理改变均可能引起跌倒,具体的剂量-效应关系值得进一步研究,如何在保留原本治疗作用的基础上规避跌倒的发生需要普遍关注。同样的,由于大部分AD患者治疗期间因行为或神经精神症状都使用到了精神药物,如抗精神病药物、抗焦虑药物、安眠药、镇静剂与抗抑郁药等,这些药物的使用同样增加AD患者跌倒的风险^[16]。目前Sterke等^[17]对这些药物与跌倒的剂量效应关系进行了具体的研究,统计分析表明使用抗精神病药物及抗抑郁药的跌倒发

生率在0.25倍规定的日剂量时增加了28%,使用抗焦虑药的跌倒发生率在0.2倍规定的日剂量时增加了8%,使用安眠药与镇静剂的跌倒发生率在0.5倍规定的日剂量时则增加了56%,并且随着这些药物剂量的增加以及不同种类之间的联合使用,跌倒发生率也随之增加,即使在剂量比较低的情况下这些药物也与跌倒的发生密切相关。

2.2 美金刚与维生素D的联合应用

AD的显著表现之一就是谷氨酸能兴奋性中毒,这会通过两种不同机制导致神经元死亡:神经元细胞过度钙内流导致细胞的立即死亡以及缓慢钙内流过度随之而来的氧化性应激导致的神经元凋亡。美金刚是一种电压依从性、低亲和力的N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,能够减少钙内流相关的氧化应激和凋亡,但是还有其他损伤因素使神经元仍暴露于这些伤害之下,因此美金刚联合应用抗氧化剂可以增加疗效^[18,19]。维生素D作为一种神经类固醇可以穿过血脑屏障并结合到中枢神经系统内神经元和胶质细胞内的维生素D受体上,通过调节电压门控性钙通道达到细胞内钙离子浓度的稳定,减弱氧化应激反应,表现出神经元保护作用以阻止凋亡。维生素D的抗氧化功能在2001年培养大鼠中脑细胞的试验中就被描述了,75岁以上老年人中70%以上都存在维生素D缺乏,纠正维生素D缺乏可以改善患者认知能力下降的情况^[20]。美金刚与维生素D对神经系统的作用是互补相配的,不仅改善认知能力和记忆力,还能稳定步态。AD患者跌倒很大程度上与以慢性步态紊乱和自主功能丧失为主要表现的运动功能障碍相关,这样患者通过同时服用两药以改善认知能力,稳定姿势和步态,从而降低跌倒发生率^[21]。

2.3 降低淀粉样蛋白水平的药物研究

AD患者由于淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)的累积会造成突触的丢失和功能失调,最近的研究表明A β 衍生的一些可扩散配体可使脊柱一些重要蛋白质丧失,持续的丢失又会导致脊柱形态异常^[21]。A β 的沉积可通过突触相关的认知能力损害、记忆力下降和骨密度的降低增加跌倒发生率^[22],如何降低其在脑内的浓度关系到AD患者降低并发症甚至是治愈的问题。在A β 的合成中起关键作用的 γ -分泌酶的抑制代表着降低A β 的主要治疗措施,但是其临床应用受到机制相关副作用的限制(主要与Notch信号系统损害有关)^[23,24]。目前发现的 γ -分泌酶抑制剂MRK-560

体内的耐受性较好,这可能与其对 γ -分泌酶PS1亚基的亲合力大于PS2亚基有关,在野生型大鼠的动物实验中MRK-560耐受性较好但在PS2缺乏的模型鼠中却出现剂量依赖性的Notch信号系统损害,这表明PS2在Notch信号肽形成中发挥重要作用,这样选择性抑制PS1而对PS2无抑制作用或抑制作用较小的 γ -分泌酶抑制剂有广泛应用的前景^[24-26]。另一种颇受到关注的降低A β 的措施就是针对A β 的主动或被动免疫,主动免疫主要是将A β 片段结合到载体蛋白和佐剂上,刺激机体细胞免疫和体液免疫产生抗A β 的抗体。被动免疫是直接将A β 特异性抗体(抗原为A β 的N-末端,中间区域,C末端)直接注入到寄主体内,以清除脑内A β 。但其临床试验发现接受免疫治疗的患者有6%都发生了脑膜脑炎,免疫治疗若能克服安全性低、治疗经费高等问题无疑将成为治疗AD的一大利器^[27,28]。

3 小 结

跌倒是65岁以上老年人发生意外事故后的首位死亡原因,对于跌倒发生率更高的AD患者,防治跌倒更是刻不容缓。目前国内外相关研究集中在跌倒危险因素评估手段的改进和防治跌倒的具体措施上,非药理学措施包括芳香嗅觉刺激剂的应用、护理与社会支持方面的改良等。药物相关防跌倒措施包括用药剂量的改变,药物的联合应用,从淀粉样蛋白的减少着手阻止合成的 γ -分泌酶及清除已存在的淀粉样蛋白的免疫治疗。这些无疑为防止AD患者跌倒、节约医疗成本带来了福音。

【参考文献】

- [1] Bao J, Chua KC, Prina M, *et al.* Multimorbidity and care dependence in older adults: a longitudinal analysis of findings from the 10/66 study[J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 585. DOI: 10.1186/s12889-019-6961-4.
- [2] Hughes JC. Citizenship and authenticity in dementia: a scoping review[J]. Maturitas, 2019, 125: 11-16. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.04.001.
- [3] Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, *et al.* Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 33. DOI: 10.1186/s12929-019-0524-y.
- [4] Ebihara S, Nikkuni E, Ebihara T, *et al.* Effects of olfactory stimulation on gait performance in frail older adults[J]. Geriatr Gerontol Int, 2012, 12(3): 567-568. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2011.00801.x.
- [5] Freeman S, Ebihara S, Ebihara T, *et al.* Olfactory stimuli and

- enhanced postural stability in older adults [J]. *Gait Posture*, 2009, 29(4): 658–660. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2009.02.005.
- [6] Sakamoto Y, Ebihara S, Ebihara T, *et al.* Fall prevention using olfactory stimulation with lavender odor in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(6): 1005–1011. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03977.x.
- [7] Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(1–2): 671–680. DOI: 10.1002/jnr.23827.
- [8] Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, *et al.* Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: a call to action [J]. *Alzheimer's Dement*, 2018, 14(9): 1171–1183. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.04.008.
- [9] Rosario ER, Carroll J, Pike CJ. Testosterone regulation of Alzheimer-like neuropathology in male 3xTg-AD mice involves both estrogen and androgen pathways [J]. *Brain Res*, 2010, 1359: 281–290. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.08.068.
- [10] Moreno-Morales C, Calero R, Moreno-Morales P, *et al.* Music therapy in the treatment of dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 160. DOI: 10.3389/fmed.2020.00160.
- [11] Fukui H, Toyoshima K. Music facilitates the neurogenesis, regeneration and repair of neurons [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 71(5): 765–769. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.06.019.
- [12] Nigro N, Christ-Crain M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? [J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13539. DOI: 10.4414/sm.w.2012.13539.
- [13] Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, *et al.* The dementia anti-psychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(2): 151–157. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70295-3.
- [14] Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, *et al.* Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(15): 1525–1538. DOI: 10.1056/NEJMoa061240.
- [15] Gitlin LN, Kales HC, Lyketsos CG. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia [J]. *JAMA*, 2012, 308(19): 2020–2029. DOI: 10.1001/jama.2012.36918.
- [16] Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, *et al.* Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(9): 867–873. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.43.
- [17] Sterke CS, van Beeck EF, van der Velde N, *et al.* New insights: dose-response relationship between psychotropic drugs and falls: a study in nursing home residents with dementia [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(6): 947–955. DOI: 10.1177/0091270011405665.
- [18] McShane R, Westby MJ, Roberts E, *et al.* Memantine for dementia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.
- [19] Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment combinations for Alzheimer's disease: current and future pharmacotherapy options [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(3): 779–794. DOI: 10.3233/JAD-180766.
- [20] Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, *et al.* Protective effects of 1 alpha, 25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture [J]. *Neuropharmacology*, 2001, 40(6): 761–771. DOI: 10.1016/S0028-3908(01)00009-0.
- [21] Kartalou G, Endres T, Lessmann V, *et al.* Golgi-Cox impregnation combined with fluorescence staining of amyloid plaques reveals local spine loss in an Alzheimer mouse model [J]. *J Neurosci Methods*, 2020, 341: 108797. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108797.
- [22] Marcello E, Epis R, Di Luca M. Amyloid flirting with synaptic failure: towards a comprehensive view of Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 585(1): 109–118. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.11.083.
- [23] Wolfe MS. APP, Notch, and presenilin: molecular pieces in the puzzle of Alzheimer's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(13–14): 1919–1929.
- [24] Panza F, Lozupone M, Seripa D, *et al.* Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer disease: is it now a long shot? [J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(3): 303–315. DOI: 10.1002/ana.25410.
- [25] Borgegard T, Gustavsson S, Nilsson C, *et al.* Alzheimer's disease: presenilin 2-sparing gamma-secretase inhibition is a tolerable Aβ peptide-lowering strategy [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(48): 17297–17305. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1451-12.2012.
- [26] Zhang X, Huai Y, Cai J, *et al.* Novel antibody against oligomeric amyloid-beta: insight into factors for effectively reducing the aggregation and cytotoxicity of amyloid-beta aggregates [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 176–185. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.014.
- [27] Hoskin JL, Sabbagh MN, Al-Hasan Y, *et al.* Tau immunotherapies for Alzheimer's disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(6): 545–554. DOI: 10.1080/13543784.2019.1619694.
- [28] Pinheiro L, Faustino C. Therapeutic strategies targeting amyloid-beta in Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(5): 418–452. DOI: 10.2174/1567205016666190321163438.

(编辑: 温玲玲)