·病例报告·

多奈哌齐治疗阿尔兹海默病致肌酸激酶增高 2 例

徐信洪，丁国美，施建伟

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.02.022
【中图分类号】 R749.1+6　【文献标志码】 B　【文章编号】 1671-0800(2026)02-0196-02

随着人类寿命的延长，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）患者的数量也快速增加，已成为世界性难题。AD 起病隐匿，临床上多表现为定向障碍、记忆障碍、执行功能障碍、失语、失用、失认等功能减退及人格、行为改变等[1-2]。好发于 70 岁以上的人群，严重危害老年人的健康和生活质量。临床常采用多奈哌齐治疗，可有效抑制乙酰胆碱水解，提高突触间乙酰胆碱浓度，改善患者认知功能。本文报道两例 AD 患者服用多奈哌齐后出现血肌酸激酶（creatine kinase，CK）升高的病例，并结合文献复习进行讨论，以提高临床认知，现报道如下。

1　病例

病例 1，女，76 岁。因“进行性记忆力下降 5 年余”就诊。患者 5 年来出现记忆减退，伴反应迟钝、执行功能下降，无运动障碍或癫痫发作。既往有高血压病史 10 年，控制良好；无糖尿病、心脏病史；无肌肉疾病史或遗传性疾病家族史。神经系统检查：神志清楚，计算力差，定向力差，言语清晰。双侧瞳孔等大等圆，对光反射灵敏。四肢肌张力正常，肌力 5 级，双侧病理征阴性。辅助检查：蒙特利尔认知评估（MoCA）评分 17 分（视空间与执行功能、记忆力存在严重受损），简易智力状态检查量表（MMSE）评分 22 分（即刻记忆、延迟回忆下降），日常生活能力量表（ADL）评分 18 分（轻度功能障碍）。MRI 显示双侧海马萎缩和轻度脑白质变性，见图 1。诊断阿尔茨海默病（中度）。

予多奈哌齐 5 mg/d 睡前口服。治疗前检查 CK 为 125 U/L。服药 8 周后，患者认知功能略有改善（MMSE 评分提高至 24 分），但诉轻微肌肉疼痛和乏力，无发热、茶色尿等症状。实验室检查显示 CK 升高至 1 280 U/L，肝、肾功能正常。考虑多奈哌齐相关不良反应，停用多奈哌齐改美金刚起始剂量 5 mg/d 逐渐加量，4 周后增加至 20 mg/d 并嘱患者多饮水。2 周后复查 CK 降至 300 U/L，4 周后降至 155 U/L，肌肉症状消失，见图 2。后续随访中，患者继续服用美金刚，认知功能稳定。

病例 2，男，69 岁。因“记忆力减退伴行为改变 3 年”就诊。患者 3 年来出现记忆力下降，以近事记忆为著，伴情绪激动、攻击行为。既往体健，无慢性疾病史，无肌肉疾病或个人及家族遗传病史。神经系统检查：神志清楚，时间、地点定向力差，近事记忆力明显减退。颅神经检查未见异常。四肢肌力 5 级，肌张力正常，共济运动协调，感觉系统检查正常，病理征未引出。辅助检查：MMSE 评分 20 分，MoCA 评分 15 分，神经精神科问卷（NPI）评分 28 分。MRI 显示广泛脑萎缩，以颞叶内侧为著，见图 3。实验室检查显示血常规、肝肾功能、甲状腺功能、维生素 B_{12} 水平均正常。诊断阿尔茨海默病（中度）。

起始予多奈哌齐 5 mg/d 治疗，1 个月后加量至 10 mg/d。治疗前基线 CK 水平为 110 U/L。加量 2 周后常规复查发现 CK 升高至 425 U/L，但患者无肌肉疼痛、无力或茶色尿等表现，查电解质、肝、肾功能均正常。考虑到患者无症状且 CK 升高幅度不大，予多奈哌齐 5 mg/d 治疗，加强监测。每周复查 CK，发现 CK 水平在 4 周内下降至 280 U/L，8 周后降至 195 U/L，见图 4。期间患者认知功能有所改善（MMSE 评分提高至 23 分，NPI 评分降至 15 分），未出现任何肌肉不适症状。

本研究获得德清县人民医院伦理审查委员会批准（LL2025-K108）。

2　讨论

本文 2 例患者服用多奈哌齐后相继出现 CK 升高，1 例伴有轻微肌肉症状，另 1 例则为无症状，2 例患者在停药或减少剂量后 CK 均逐渐下降至恢复正常，未造成严重临床后果。研究发现大鼠服用高剂

作者单位：313200 德清，德清县人民医院
通信作者：徐信洪，Email：xxh19740225@163.com

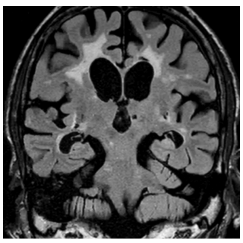


图 1　患者 1 海马 MRI 图

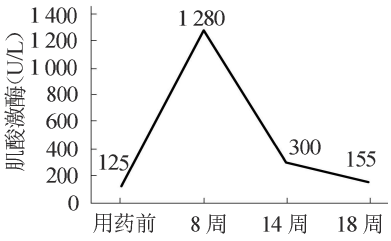


图 2　患者 1 肌酸激酶动态变化趋势图

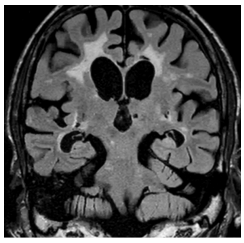


图 3　患者 2 海马 MRI 图

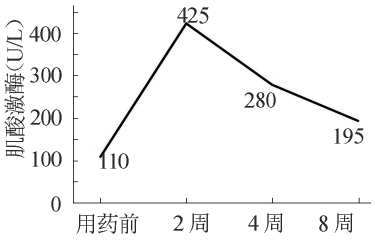


图 4　患者 2 肌酸激酶动态变化趋势图

量多奈哌齐，可以观察到肌肉相关不良反应；同时，在 C2C12 肌管细胞（一种体外肌肉模型）中进行实验，发现高剂量的多奈哌齐会直接导致肌肉细胞内的活性氧和钙离子水平显著升高[3]。所以多奈哌齐可以导致细胞内活性氧堆积和钙离子稳态失衡，这是导致肌肉细胞损伤的直接原因。肌肉细胞受损后，细胞内的 CK 便会释放到血液中，从而导致血清 CK 水平升高。

多奈哌齐是第二代特异的长效、可逆性中枢乙酰胆碱酯酶抑制剂，通过抑制乙酰胆碱酯酶活性，提高突触间隙乙酰胆碱含量，从而改善大脑皮质、基底神经节突触乙酰胆碱的功能，是目前治疗轻、中度阿尔茨海默病的常用药物之一。其常见的不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、乏力及肌肉痉挛等，其中 CK 浓度的轻微增高为一种极少见的不良反应[4-5]。多奈哌齐引起 CK 升高的确切机制尚不完全明确，可能与以下几方面有关：（1）胆碱能系统过度激活，导致肌纤维膜稳定性下降和能量代谢紊乱；（2）直接肌肉毒性作用；（3）肌肉痉挛。研究显示，患者用药后出现 CK 轻度升高（2 ～ 5 倍正常值），与剂量正相关[6]，极少数甚至可能进展为横纹肌溶解症（152 300 例患者中发生 88 例，占 0.06%）[7]，少数情况下 CK 升高可能伴有轻微肌肉症状。及时停药后 CK 可在 2 ～ 4 周内恢复正常，且认知功能未出现显著倒退。有研究比较了初始使用多奈哌齐与其他胆碱酯酶抑制剂后 30 d 内因横纹肌溶解症住院的风险差异，结果显示与卡巴拉汀或加兰他敏相比，初始使用多奈哌齐导致 30 d 内因横纹肌溶解症住院的风险更高，但发生严重横纹肌溶解症的比例极低，无患者需要急性透析或机械通气治疗[7]。提示 CK 升高多为可逆性反应，与神经退行性病变进展无直接关联。

AD 主要神经组织的病理特征为老年斑或神经炎斑、神经元纤维缠结和淀粉样血管病；大脑皮层与大脑其他区域的神经细胞大量消失，特别是乙酰胆碱传递神经元及其靶神经细胞，使整个大脑明显萎缩、脑室扩张、回沟变粗。多奈哌齐所致 CK 升高是一种已知但极少见的不良反应，多数情况下程度轻微且无症状，与剂量正相关[8]。及时停药后 CK 可在 2 ～ 4 周内恢复正常具有自限性[9]。用药前充分评估，用药间加强监测和教育，对于轻度无症状者可在监测下继续用药，对于明显升高或有症状者需及时减量或停药避免严重不良反应发生。通过合理的监测和管理，多奈哌齐仍然是一种治疗 AD 安全有效的药物[10]。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] 凌一童，凌云，金萍. 盐酸多奈哌齐治疗老年痴呆的临床疗效观察[J]. 中国实用医药，2017，12(24)：5-7.

[2] 周莹，姜丽杰，侯宇. 探讨盐酸多奈哌齐治疗老年痴呆的临床疗效[J]. 中国医药指南，2018，16(3)：29-30.

[3] Park J, Oh J P, Ku K, et al. Preventing donepezil-induced adverse effects through N-acetylcysteine co-administration[J]. J Alzheimers Dis, 2024, 101(4): 1281-1292.

[4] 冯睿琦，于海燕. 盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者疗效及 MMSE ADL 评分的影响观察[J]. 基层医学论坛，2019，23(4)：473-475.

[5] 张彤，苏爱淇. 黄紫堇总生物碱在阿尔茨海默病大鼠中的应用效果及对海马组织 AB、NGF 的影响[J]. 中国老年学杂志，2019，39(9)：2207-2210.

[6] 孙振晓，于相芬. 多奈哌齐的不良反应[J]. 临床荟萃，2020，35(1)：80-83.

[7] Fleet J L, McArthur E, Patel A, et al. Risk of rhabdomyolysis with donepezil compared with rivastigmine or galantamine: A population-based cohort study[J]. J De L'association Med Can, 2019, 191(37): E1018-E1024.

[8] 吴圣洁，朱余兵，荆莉. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病导致的窦性心动过缓及文献回顾[J]. 中国新药杂志，2022，31(11)：1132-1136.

[9] Sahin O Z, Ayaz T, Yuce S, et al. A rare case of acute renal failure secondary to rhabdomyolysis probably induced by donepezil[J]. Case Rep Nephrol, 2014, 2014: 214359.

[10] 中华医学会神经病学分会. 阿尔茨海默病药物治疗指南（2025 版）[J]. 中华神经科杂志，2025，58(3)：201-215.

收稿日期：2025-09-30

（本文编辑：吴迪汉）