

治疗阿尔茨海默病药物的研究近况

张勇彪 刘卫* 殷明*

(江苏省如东县卫海医院 江苏如东 226413)

治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的药物研究是国内外探索的热点之一。处于实验性研究阶段的药物多种多样,但真正批准上市的不多,而且效果并不尽如人意。本文拟对这些药物的研究应用近况作一简单介绍。

一、AD的发病机制及可能的药物作用环节

AD早期表现为短时记忆和注意力缺失,后期影响到语言、抽象思维、视觉-空间定位和行为,再后来表现为整个的混沌状态。Maury于1995总结的发病机制概括为:基因、神经及环境因素以及正常衰老的影响使 β -淀粉样前体蛋白的代谢发生改变,致使大脑皮层及海马等部位 β -淀粉样蛋白沉积,形成老年斑,神经纤维缠结及中枢血管病变等,这些病变引起局部神经元损害,临床上表现为痴呆^[1]。

根据以上对发病机制的认识,理论上可以从三个大的方面用药理学手段去纠正AD的病理变化^[2]:

(一)应用影响一些蛋白酶如分泌酶活性的药物以阻止、减少 β -淀粉样蛋白的产生和沉积。

(二)应用药物以对抗 β -淀粉样蛋白的神经毒性作用。

(三)针对神经元损害所致的神经递质缺乏,应用相应药物以解除症状。

由于一些对发病机制认识的客观原因,

目前的研究大多集中于第三个方面。

二、治疗AD药物的研究近况

(一)胆碱能药物

乙酰胆碱(Ach)在中枢学习记忆中起了很大的作用。八十年代初发现AD病人基底前脑胆碱能神经元变性;人类以及动物模型的研究中,发现随年龄增大所出现的中枢胆碱能传递功能下降与学习记忆障碍有关。因此提出了AD的胆碱能学说。从不同角度提高中枢胆碱能活动的药物研究已做了不少工作。

胆碱酯酶抑制剂他克林(tacrine, 9-氨基四氢吡啶)为代表药,目前正在美、法、德、瑞士、瑞典、澳等国上市。其它所谓第二代药物有庚基毒扁豆碱、Phenserine、加兰他敏、amiridin、E2020等。加兰他敏在欧洲进行大规模三期临床试验。国内研究的石杉碱甲,已命名为双益平通过鉴定。这些药物对改善AD症状有一定效果,但共同的问题是选择性不高以及只能解除一些症状而不能从病因上解决问题。

M胆碱受体激动剂改善AD症状的依据是这些病人突触后M受体的密度很大程度上未受影响;在M受体分为M₁到M₅五种亚型的基础上,应用在中枢分布丰富而特异的M₁和M₄受体激动剂可能显示较高的选择性。Cl-969、L-658903、AF-102B等化合物表现较好的中枢活性、半衰期长等,值得进一步研究^[3]。但分子药理学研究显示不同亚型的M受体结构的中央孔内衬的氨基酸结构呈高度保守(conserved),这可能解释了尚

* 第二军医大学基础部药理教研室 上海 200433

未找到高度选择性的亚型特异性药物的原因。退一步说,即使找到这样的药物,长时间治疗将会产生受体可塑性(Plasticity)的问题,效果会逐渐下降。

(二) Ach 释放增加剂

KW-6055 是一种新的苄基吡啶化合物,能改善小鼠和大鼠的实验性健忘症。在体微透析法研究,口服 40mg/kg 该药可使自由活动的大鼠细胞外 Ach 水平增加 257%。目前处于临床研究阶段^[4]。

Indeloxazine 为促智药和脑代谢增加剂。1995 年在日本上市。对老年痴呆病人的非认知症状有改善作用。该药除了能阻断去甲肾上腺素(NE)和 5-HT 的重摄取外,还能增加大鼠前脑皮层 Ach 的释放达 250%^[4]。

乙酰-L-肉碱为参与线粒体转运和利用脂肪酸的内源性物质,同时又是一种弱的胆碱能激动剂。研究显示能增加乙酰辅酶 A 和乙酰转移酶活性及胆碱摄取。在自由活动大鼠能增加纹状体和海马 Ach 的释放。在意大利,该药以商品名 Nicetile 上市,用于治疗 AD 等。在美国和欧洲,处于三期临床试验阶段^[4]。

腺苷受体拮抗剂 denbufylline 除了能扩张血管、抑制 β -1 型磷酸二酯酶活性外,还能增加 K^+ 刺激的 Ach 从纹状体脑片的释放。腺苷 A_1 受体介导抑制 Ach 释放,denbufylline 是该受体的拮抗剂。对 AD 的治疗研究未见报道。此类化合物中还有 BIIP-20。

Sigma 受体在调制脑功能活动中的作用有待进一步阐明^[5]。JO1784 是该受体的选择性配基。30 μ M 的该化合物能使大鼠海马脑片 Ach 释放达对照鼠的 144%。另一种化合物为(+)-SKF10047。是否具有治疗 AD 的潜在作用有待探索。

组胺 H_3 受体最初被发现作为大脑皮层突触前自主受体起调节组胺合成和释放作用。后来的研究显示能作为突触前异质性受体控制 NA 和 5-HT 的释放。选择性 H_3 拮抗

剂 thioperamine 能在大鼠微透析实验中使海马的 Ach 释放达到对照鼠的 195%^[4]。

促甲状腺激素释放激素(TRH)本身能增加中枢 Ach 释放、改善学习记忆功能。但作用短暂,对海马的作用不强。TRH 的类似物 JTP-2942 作用时间长,目前在日本进行治疗 AD 的一期临床试验。另外的同类物 motirolin 和 azetirelin 在日本进行三期临床试验;Pasatirelin 同时在日本和意大利进行三期临床试验^[4]。

M_2 受体作为自主受体存在于胆碱能神经突触前膜,对 Ach 释放起反馈抑制作用。拮抗 M_2 的作用应能增加 Ach 的释放。对 M_2 拮抗剂 BIBN-99 和有关化合物进行的研究显示确能增加海马等部位的 Ach 释放,在改善动物认知能力方面也已有报道^[4]。但矛盾的是,东莨菪碱也是一个 M_2 拮抗剂,却常被用于制作学习、记忆障碍的工具药。因此确切的受体机制有待进一步研究。

中枢 N 受体激动剂作为 AD 治疗剂的研究正在引起人们的兴趣。多种 N 受体亚型的鉴定使得人们有可能找到更具选择性的化合物。ABT-418 对 $\alpha_2\beta_4$ N 受体亚型有很高的选择性,目前在美国进行一期临床研究。

钙通道调制剂 nifiracetam 等也能促进 Ach 释放。这些药物能通过 cAMP 依赖的蛋白激酶易化高电压激活的钙通道活动,钙通过 N 型通道的内流引起 Ach 释放。日本正在进行三期临床试验。钙拮抗剂尼莫地平治疗老年痴呆的结果与此理论又有矛盾^[6]。

氨基乙醇类包括乙醇胺、R-alaninol 和 R-Prolinol 等,能增加 K^+ 引起的 Ach 释放,对海马的作用显示出较好的特异性。

人们认为能够增加引发的而不是基础的神经递质释放的药物可能比非特异性药物来得好。杜邦公司的 Linopirdine 具有这样的特性。目前在进行 AD 治疗的临床试验。这种药物能增加 K^+ 刺激的 Ach 释放,对多巴胺、5-HT 和谷氨酸(Glu)释放也有作用。由于 AD

导致多种神经递质系统功能降低,因此这种药物有其独特的意义。

(三)兴奋性氨基酸类

AD 对中枢兴奋性氨基酸系统的传递功能降低,理论上补充 Glu 有效。但过多的 Glu 肯定能造成神经元变性。作用于甘氨酸部位的激动剂 milacemide 和环丝氨酸的初步临床试验不理想,因为机体对药物产生了耐受性。

(四)促进脑代谢的药物

脑复康、Oxiracetam、aniracetam、Pramiracetam 以及 nifiracetam 等的作用实际上包括促进 Ach 释放、增加谷氨酸的神经传递等多个方面。高水平的皮质类固醇抑制这些促智药的作用,而大多数 AD 病人血中类固醇水平是增高的。这解释了为什么临床试验时总是只有小部分病人对促智药有较好的反应^[7]。

(五)非甾体抗炎药

类风湿性关节炎病人中 AD 的发病率很低,有人提出与这些病人应用抗炎药有关。多种炎性蛋白已在 AD 病人脑中被发现,应用吲哚美辛的双盲法试验初步取得一些效果^[8]。

(六)神经节苷脂及唾液酸

神经节苷脂是位于真核细胞膜外表面的特征性鞘糖脂,唾液酸为其组成成分。神经节苷脂具有神经营养和促神经轴突生长作用。给 AD 病人进行中枢连续给予神经节苷脂之一的 GM₁ 达一年,能抑制 AD 发展,心理指标测定有一定改善^[9]。用唾液酸进行的研究也取得了一定效果。

(七)中草药

国内进行的对 AD 治疗的研究大多集中于中草药方面。广东的郭彩玲等人观察了益智仁、女贞子、五味子、人参等组成的智寿宝对衰老小鼠和三氯化铝致痴小鼠的影响,取得一定的疗效。上海的夏宗勤等人在研究中药知母、黄芪及 AD 2 号方对 β -淀粉样肽

的关系;中山医大的姚志彬等在进行当归芍药散对实验性 AD 疗效及机制的研究;西安医大的张樟进等在进行中药续断抑制老年性痴呆大鼠脑内 β -淀粉样肽沉积机制的工作;中国医科院药物所的张均田等在进行人参皂甙 Rg1 和 Rb1 和促智、抗衰老作用。这些根据中医理论对 AD 的认识及现代医学对中药有效成分药理作用的认识而设计的研究,可望取得一定的成果。

三、问题及展望

国内外公认的事实是:到现在为止没有一种很有效的治疗 AD 的药物。以往所进行的多方面的研究,虽取得一定成果,但均不很理想,其原因是多方面的:

(一)药物的选择性不高。

(二)长期治疗导致的受体可塑性产生,疗效逐渐降低。

(三)AD 病理变化影响到多个神经递质系统,单纯应用作用于某个系统的药物不能完全解决问题。

(四)缺乏影响 AD 发病早期阶段的有效药物。

(五)对药物产生的耐受性。

(六)缺乏很好的表现 AD 病理变化的动物模型,从而不能很好研究判定药物的作用。

因此,在目前建立转基因动物模型的基础上,人们可以较为清楚地研究 AD 发生的全过程变化,有目的地发展有针对性的治疗药物^[10]。在确切的病因被弄清之前,以不同环节研究改善症状的药物,只要有较高的选择性和安全性,都还是有意义的。

参考文献

- [1]Maury CPJ. Molecular pathogenesis of amyloidosis in Alzheimer's disease and other cerebral amyloidoses. *Lab Invest*, 1995;72:4~16
- [2]Dresse A, Marechal D, Scyvee-Moreau J, Seutin V. Towards a pharmacological approach of Alzheimer's disease based on the molecular biology of the amyloid precursor. *Life Sci*, 1994;55(25-26):2179~87
- [3]Ehlert FJ, Roeske WR, Yamamura HI. Muscarinic re-

ceptors and novel strategies for the treatment of age-related brain disorders. *Life Sci*, 1994;55(25-26):2135~45

[4]Chorvat RJ, Earl RA, Zaczek R. Acetylcholine release enhancing agents: potential therapeutics for Alzheimer's disease. *Drugs of the future*, 1995; 20(11):1145~62

[5]Nicholson CD, Connick J. Sigma binding sites. *Curr Opin Invest Drug*, 1993;2:1121~4

[6]高之旭,方雍生,刘福根,蔡能. 尼莫地平治疗老年痴呆 15 例. *新药与临床*,1992;11(3):145~6

[7]Mondadori C. In search of the mechanism of action of the nootropics; new insights and potential clinical implications. *Life Sci*, 1994;55;(25-26):2171~8

[8]Eikelenboom P, Zhan S-S, van Gool WA, Allsop D. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Trend in Pharmacol Sci*, 1994;15:447

[9]Svennerholm L. Gangliosides-a new therapeutic agent against stroke and Alzheimer's disease. *Life Sci*, 1994; 55:2125~34

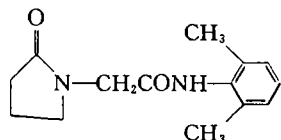
[10]Games D, et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F-amyloid precursor protein. *Nature*,1995;373:523~7

新型抗痴呆药——Nefiracetam 的研究进展

董 巍 姜远英

(第二军医大学药学院 上海 200433)

Nefiracetam(简称 Ne)是一种新型吡咯烷酮类衍生物,其化学结构见下。在动物和人体试验中发现,该药可影响乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸和多巴胺等神经递质的释放和功能,改变神经细胞电生理特性,从而改善病人的记忆和认知功能,有望成为治疗早老型痴呆和脑血管病变型痴呆的良好药物。本文就该药药理学和临床应用的研究进展作一概述。



药理学

一、对中枢神经递质和功能的影响

(一)胆碱能系统 Ne 对脑内胆碱能系统机能障碍有明显改善作用。Tanaka 等^[1]证明在实验性脑栓塞大鼠身上,Ne 明显恢复了栓塞侧脑半球皮层胆碱乙酰转移酶(ChAT)和另一侧脑半球皮层 ChAT 与胆碱酯酶(AChE)的活性($P < 0.05$)。Eiichi^[2]则报告 Ne 能明显减弱东莨菪碱诱导的小鼠大脑海马、额叶、纹状体和杏仁核乙酰胆碱(ACh)的

耗竭。从而逆转东莨菪碱引起的中枢神经系统抑制作用。但 Ne 对 M-胆碱受体没有直接的作用,所以它对胆碱能系统的影响可能与 γ -氨基丁酸能系统有关。

(二) γ -氨基丁酸能系统 Watabe 等^[3]报告 Ne 能显著提高大鼠大脑皮层、海马 γ -氨基丁酸(GABA)的更新率和谷氨酸脱羧酶(GAD)的活性,刺激大脑皮层突触部位 Na^+ 依赖性摄取 GABA 的能力。在体外试验中,低浓度(10^{-8} 、 $10^{-9}M$)的 Ne 就能明显提高 K^+ 刺激下大脑皮层释放 [^{14}C]GABA。这些结果表明,Ne 对脑内的 GABA 能系统有激活作用,这对于痴呆尤其是阿尔茨海默氏(Alzheimer's)症的治疗有着积极的意义。

(三)单胺系统 Watabe 等^[4]发现在实验性脑栓塞大鼠身上,Ne 能明显提高栓塞侧脑半球皮层多巴胺(DA)和二羟苯乙酸(DOPAC)及海马 DA 的含量。Luthman 等^[5]也报告 Ne 显著抑制了结扎沙土鼠颈动脉引起的大脑皮层及海马部位 DA、DOPAC、5-HT 水平的下降。这说明,Ne 能够促进单胺系统新陈代谢,减轻有害因素对脑内单胺系