



防治神经退行性疾病的药物治疗进展

龙云泽 (玉林市第二人民医院神经内科 广西玉林 537005)

摘要:近年来,神经退行性病患的治疗在我国日益加剧的人口老龄化的趋势下具有日益重大的临床意义,而现阶段,临床不断发现了药物新靶点,在极大程度上促进了人们对疾病对抗信心的增强。本研究从对神经细胞退行性改变启动因子进行抑制的药物、将神经细胞退行性改变的信号传导过程阻断的药物、将内源性神经保护机制激活的药物三个方面探讨了防治神经退行性疾病的药物治疗进展,现综述如下。

关键词:神经退行性疾病 药物治疗 进展

中图分类号: R277.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 15-371-02

神经退行性疾病属于一种慢性进行性神经系统疾病,基础为原发性神经元变性,主要包括阿尔茨海默氏病、肌萎缩侧索硬化症等^[1]。相关医学研究表明^[2],线粒体具有较少的能量产生、炎症过程、细胞核或线粒体 DNA 突变等很多因素均会引发神经退行性疾病。虽然不同的病因及病变部位对这些疾病进行了诱发,但是其均是在神经元发生的退行性病变与凋亡,同时最终均会造成个体死亡。现阶段,已经有很多相关医学研究报道了神经退行性疾病的机理与治疗,但是却只有较少的相关医学研究报道有效成熟的方法与药物对该疾病进行防治^[3]。临床试图对神经细胞进行保护,从而对其退行性改变进行预防,途径主要为 1) 对神经细胞退行性改变的启动因子进行抑制,2) 将神经细胞退行性改变的信号传导过程阻断,3) 将内源性神经保护机制激活等^[4]。本研究现就防治神经退行性疾病的药物治疗进展作如下综述。

1 对神经细胞退行性改变启动因子进行抑制的药物

1.1 改善线粒体功能的药物

在阿尔茨海默氏病的发生发展中,B 淀粉样蛋白发挥着重要作用,发生这一现象的原因为其损伤了神经元线粒体功能^[5]。相关医学研究表明^[6],B 淀粉样蛋白会对脑线粒体功能造成损伤,作用机制可能为对呼吸链复合体 IV、丙酮酸脱氢酶等活性进行抑制,一方面将良好的前提条件提供给 H₂O 与氧自由基产生的增加,另一方面将良好的前提条件提供给线粒体中 GSH 活性的降低,同时对线粒体肿胀进行诱发,为细胞色素 C 释放提供良好的前提条件。对新型合成的化合物 RLZ (squamosamide cyclic 类似物) 进行预防性应用能够促进 B 淀粉样蛋白对线粒体毒性效应的减轻,从而切实有效地保护神经^[7]。

1.2 抗兴奋性损伤药物

相关医学研究表明^[8],NMDA 会对神经元死亡进行诱导,但是如果神经元经组胺预先处理,那么就能够促进这种损伤的减少,H₂受体拮抗剂能够拮抗这种效应。此外,PKA 抑制剂 H-89 与腺苷环化酶抑制剂 SQ-22536 能够将组胺的这种保护作用逆转。H₃受体拮抗剂能够将良好的前提条件提供给兴奋性毒性损伤的减轻,而 GABAA 受体拮抗剂、H₃受体激动剂会拮抗这种减轻作用。从这里我们可以看出,在 NMDA 兴奋性毒性诱发的神经元死亡中,H₃受体/PKMGABA 与 H₂受体/PKA 释放通路共同参与其中,因此,在兴奋性损伤引发的退行性变的治疗中,组胺受体可能是一个重要的靶点。相关医学研究表明^[9],对 P2X 受体进行易化或对 P2Y 受体进行抑制能够对谷氨酸与 NA 的释放进行调节,将良好的前提条件提供给兴奋性毒性损伤的减轻。体外试验结果显示^[10],Bushen 制剂能够提供良好的前提条件提供给 PC12 细胞活力的增强,同时还能够在对谷氨酸诱导的 PC12 细胞凋亡进行早期抑制的过程中有效保护神经,途径为对谷氨酸诱导的兴奋性神经毒性进行拮抗。

2 将神经细胞退行性改变的信号传导过程阻断的药物

神经细胞凋亡是神经退行性病变的一个共同病理机制,

线粒体在凋亡信号转导过程中对关键的限速步骤进行了介导^[11]。线粒体膜通透性增加会对凋亡过程中核酸内切酶 -G、半胱天冬酶 -9、细胞色素 C 等各种因子的释放进行诱导,这些因子释放会损伤神经元并使其凋亡。在神经细胞凋亡过程中,选择性多巴胺能神经毒素 MPTP 也发挥着极为重要的作用^[12-13]。临床普遍认为^[14],在治疗帕金森综合征的过程中,可以将血红素加氧酶作为一个重要靶点。相关医学学者研究了 PD 患者的临床资料^[15],发现 PD 患者脑中 JNK 通路被激活,JNK3 归属于 MAPK 家族,主要在脑组织中存在,其磷酸化会引发神经元坏死。JNK3 过量表达于 SH-SY5Y 细胞中能够将 PD 模型建立起来。因此,在对 PD 发生发展进行抑制的过程中,对 JNK 进行选择抑制的药物可能是一个重要途径。在对线粒体水转运进行介导的过程中,在线粒体内膜水通道分布的 AQP8、线粒体通透性转运孔 (PTP) 发挥着极为重要的作用,环孢素 A 等在这两种水传导通路靶点作用的物质能够对细胞死亡进行调节,途径为对线粒体容积进行调控^[16]。

3 将内源性神经保护机制激活的药物

在神经系统发育过程中,只有神经营养因子对其进行维持,神经元及神经胶质才能存活,相关医学学者认为^[17],在发育过程中,神经元对靶组织产生的营养因子相互竞争,如果神经元无法将足够的营养因子获取过来,那么就会有凋亡发生。相关医学学者观察了成年人中枢神经系统^[18],也发现一些神经元要想对其形态与功能进行维持,就必须依赖神经营养因子。从这里我们可以看出,缺乏神经营养因子可能会造成神经元在正常衰老过程中萎缩,也可能会造成神经元在退行性疾病中死亡或丢失。基底神经节主要传入丘脑下核团与纹状体,在帕金森病的功能障碍区中占有重要地位。多次重复注射左旋多巴能够促进丘脑纹状体与下核团 BDNF 与 c-fos 表达的增加,潜在的神经可塑性变化与多巴胺治疗作用能够在这些内源性神经营养因子的适应性改变中体现出来,从而切实有效地保护神经。短肽 Orexin-A 的分泌主体为下丘脑侧部特异神经元,分子质量为 3562kd,组成成分为 33 个氨基酸残基,又称 hypocretin-1,在睡眠与能量稳态的调控过程中参与,特别是对摄食行为及肥胖发生造成直接而深刻的影响,主要对摄食进行刺激,促进能量消耗的减少。近年来,相关医学研究表明^[19],Orexin-A 作用于中枢能够促进学习记忆能力的提升。相关医学研究表明^[20],将选择性 Orexin-A 受体拮抗剂 (SB334867-A) 注入海马中能够将空间学习与认知能力削弱,因此在中枢神经系统退行性疾病的治疗中,将内源性 Orexin-A 激活成为一个新途径。

近年来,神经退行性疾病病变机理的研究在飞速发展的分子生物学、行为科学等各学科研究手段的作用下将巨大的成果获取了过来,从离子通道、受体等多方面具有新突破,有一些药物作用新靶点出现,这也将巨大的帮助提供给了临床对其发病机制的阐明及更有效的药物治疗。神经退行性病

(下转第 374 页)



[9]Abalovich M, Amino N, Barbour LA et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(8 Suppl):S1-47.

[10]Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3):1084-94.

[11]Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vuksma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003; 59: 282-288.

[12]Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings[J]. J Neuroendocrinol, 2004, 16(10):809-18.

[13]Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95: E44-48.

[14]Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95:1699-1707.

[15]Wijnen HA, Kooistra L, Vader HL et al. Maternal thyroid hormone concentration during late gestation is associated with foetal position at birth[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 71(5):746-51.

[16]van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(5):605-19.

[17]Casey BM, Dashe JS, Wells CE et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes[J]. Obstet

Gynecol, 2005, 105(2):239-45.

[18]单忠艳, 滕卫平. 妊娠期甲状腺疾病诊治的争议热点[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(1):1-3.

[19]Moreno-Reyes R, Glinoe D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013; 98 (9): 3694-701.

[20]Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. Obstet Gynecol[J]. 2010, 116: 381-386.

[21]李力, 颜耀华. 妊娠合并甲状腺功能减退症对妊娠结局影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(6):423-425.

[22]Li Y, Shan Z, Teng W et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(6):825-9.

[23]李元宾, 滕卫平, 单忠艳, 等. 妊娠中期妇女亚临床甲状腺异常对后代智力发育影响的研究. 中华内分泌代谢杂志 [J], 2008, 24(6):601-604.

[24]Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children[J]: the Generation R Study, 2012; 22 (2): 178-186.

[25]Wasserman EE, Nelson K, Rose NR, et al. Maternal thyroid autoantibodies during the third trimester and hearing deficits in children: an epidemiologic assessment[J]. Am J Epidemiol, 2008, 167: 701-710.

[26]中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 8(5):354-371.

[27]王薇薇, 于晓会, 滕卫平等. 妊娠早期甲状腺功能筛查策略的有效性分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(11):926-930.

[28]成威, 李国华, 左建中等. 湘潭地区妊娠各期特异的血清甲状腺功能指标参考值的建立[J]. 医学临床研究, 2018, 8(35): 1633-1635.

(上接第371页)

患的治疗在我国日益加剧的人口老龄化的趋势下具有日益重大的临床意义, 而现阶段, 临床不断发现了药物新靶点, 在极大程度上促进了人们对疾病对抗信心的增强, 相信在进一步发展与完善基因组学、生物信息学等后, 更多的靶点将会出现, 从而帮助临床将更具治疗特性的新蛋白质获取过来, 或将更多的新药设计出来。

参考文献

[1]刘家旭. 治疗神经退行性疾病的中药有效成分的新药理学活性概述[J]. 宜春学院学报, 2016, 38(3):19-22.

[2]吴萌, 谢永丽, 岑山等. 多靶点药物治疗前列腺癌研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2016, 11(6):526-531.

[3]李芮琳, 胡利民, 王少峡等. 周细胞在脑血管疾病中的细胞功能研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(3):390-392.

[4]霍伟琪. 抗帕金森药物的利用分析[J]. 心理医生, 2018, 24(19):314-315.

[5]齐倩倩. NADPH 氧化酶在神经退行性疾病中的作用[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(4):370-373.

[6]易湛苗. 帕金森病的药物治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(6):90.

[7]刘佳, 段春礼, 杨慧等. 帕金森病发病机制与治疗研究进展[J]. 生理科学进展, 2015, 46(3):163-169.

[8]付鲲, 韩舰华. 针刺治疗帕金森病的研究进展[J]. 中国处方药, 2015, 13(8):143-144.

[9]侯菲, 韩晓琳, 孔庆胜等. HDAC4 在大脑神经退行性病变中的作用[J]. 生理科学进展, 2017, 48(4):305-308.

[10]杜怡峰, 井然. 阿尔茨海默病的诊断与治疗[J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(10):7-13.

[11]郝军荣, 沈丽霞. 蛋白质组学在帕金森病研究中的应用研究进展[J]. 神经药理学, 2015, 5(3):28-35.

[12]孙丽, 张婷, 陈旭义等. 帕金森病的手术治疗研究进展[J]. 中国综合临床, 2017, 33(11):1044-1047.

[13]韩宛盈, 岳少乾, 朱金墙等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆发病过程中血管因素的作用及其药物治疗[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1):216-220.

[14]马庆尧. 奥氮平与利培酮治疗老年痴呆精神行为症状的疗效对比分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2018, 35(3):348.

[15]许桦, 肖世富. 阿尔茨海默病诊断和药物治疗新进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(6):379-382.

[16]唐浪娟, 彭雨燕, 岳丽春等. 帕金森健康操对帕金森患者运动症状康复疗效的观察[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(4):464-466.

[17]徐娟, 赵文娟, 刘晔等. 阿尔茨海默病免疫药物治疗的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(11):859-862.

[18]陈小姣, 尚香玉, 张恩翔等. 老年人体位性低血压的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(4):423-427.

[19]张琳琳, 宋宛珊, 王凯等. 阿尔茨海默病发病机制及药物治疗研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12(5):1200-1203, 1208.

[20]马全红. L/MGE 神经干细胞移植对神经系统疾病的治疗[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2018, 4(1):58-59.