

编 译

治疗帕金森病的新靶点

刘 靖, 王 林

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

摘要:黑质纹状体的多巴胺能神经元变性可导致多巴胺缺乏,这是引起帕金森病主要临床运动症状的原因。使用左旋多巴、左旋多巴酶解抑制剂和多巴胺受体激动剂经口服、皮下注射、经皮给药、静脉注射或十二指肠给药可给予有效治疗。然而,帕金森病涉及非多巴胺能的神经元退化,由此所致的非运动症状的治疗仍有待解决。本文介绍了最近新型多巴胺能药物和非多巴胺能药物的研究进展。

关键词: 帕金森病; 多巴胺能药物; 药靶; 神经退行性疾病

中图分类号: R971⁺.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2007)04-0290-03

帕金森病(PD)是一种多中心的神经变性疾病,患病率约为1/300。目前其临床特征包括不对称发病的运动过慢、强直和震颤。这些症状是由大脑黑质致密层的多巴胺能神经元缺失引起的,随之可导致纹状体内的多巴胺的水平减少。然而其他的神经元区域和神经递质系统也与PD相关,包括蓝斑、背侧的运动核、无名质、植物神经系统和大脑皮质。因此,非肾上腺素能的5-羟色胺(5-HT)能和胆碱能神经元也发生缺失。这些缺失导致的症状包括认知下降、睡眠异常和抑郁,也包括胃肠道和泌尿生殖器的功能紊乱。这些“非运动”特征可以不断发展并在PD的晚期症状中占首要地位。

导致PD医学治疗进步的3个主要的发展策略集中于对多巴胺能治疗的改良(包括处理或阻止运动综合征的发病)、可使症状改善的非多巴胺能药物的鉴定和可改变PD病程的化合物的发现。

1 多巴胺能药物

20世纪60年代早期,在PD运动症状治疗中,多巴胺替代疗法占主要地位。到目前为止没有一个合成的多巴胺受体激动药的效果超过左旋多巴(L-DOPA)。在大脑中多巴胺受体的多样性提供了一系列潜在的靶点,但对作用于特殊靶点的药物的探索仍是令人失望的。多数药物仅活化D₂和D₃多巴胺受体,D₁多巴胺受体激动药的开发没有太多的进

展,D₁多巴胺受体为一个已知的抗帕金森综合征药物的靶点。尽管L-DOPA是控制运动症状最有效的药物,但它可以引起高等级的运动并发症,特别是运动障碍。是否持续的多巴胺能刺激作用可以解释L-DOPA与多巴胺受体激动药之间的不同仍存在一定的争论。与多巴胺受体激动药不同,L-DOPA作用于D₁和D₂受体家族,可影响多个药理学靶点并可能以其自身的能力发挥神经调节剂的作用。

2 胆碱能药物

大部分皮质-纹状体-丘脑回路和黑质纹状体系统都是由胆碱能的传入所支配的。许多胆碱能系统可对PD产生影响。抗胆碱能药属于首先应用于PD的一类药物,其目的是纠正多巴胺和乙酰胆碱水平之间的不平衡。许多胆碱酯酶抑制剂已经被证实可减弱PD痴呆,改善认知能力。然而它们有时可对运动功能显示出混合的影响。这可能是抗胆碱能药物和胆碱酯酶抑制剂联合应用可改善乙酰胆碱缺乏,同时抵消大脑皮质毒蕈碱受体过敏反应的原因。烟碱受体不但在多巴胺能神经元中高表达,而且在大脑皮质和丘脑中也是高表达的。已发现烟碱可抵御不同PD模型中的变性。

3 5-羟色胺能药物

5-HT受体对于健康人和患病者的运动控制是很关键的。在PD中,5-HT_{1A},5-HT_{1B},5-HT_{2A}和5-HT_{2C}值得特别关注,特别是与L-DOPA诱导的运动障碍(LID)相关的。给实验猴使用可诱导帕金森病症状的1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)

收稿日期:2006-12-21

作者简介:刘 靖,男,在读博士研究生,研究方向:药物化学,
Tel:010-66932239, E-mail: admliu@sina.com

后,应用 5-HT_{1A}受体激动剂沙立佐坦和 8-羟基-2-二正丙胺基-四氢萘(8-OH-DPAT)可显著降低 LID 水平。

在临床试验中,沙立佐坦和其他的 5-HT_{1A}激动剂,如丁螺环酮,可降低 LID 水平并延长 L-DOPA 的作用持续时间。然而高剂量的沙立佐坦可使帕金森综合征恶化。这可能反映了其与 D₂多巴胺受体之间的交互作用,因此降低对 D₂受体的活性可能有益于开发下一代 5-HT_{1A}激动剂。5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体的拮抗作用可直接或间接降低 LID 水平,这是通过减少 L-DOPA 的剂量实现的。在使用 MPTP 制备的灵长类帕金森病模型中,用美西麦角阻断所有的 5-HT₂受体亚型可减少运动障碍,但对帕金森综合征有不利效应。在应用 MPTP 的灵长类中,5-HT_{1B}受体可刺激减轻 LID。5-HT_{1B}激动剂或部分激动剂对于其他的适应证广泛有效,并且不被直接的多巴胺能效应所影响。5-HT_{1B}激动剂/部分激动剂可穿越血脑屏障,药代动力学性质与 L-DOPA 相似,可能成为新型抗运动障碍药物的良好候选者。

与 PD 相关的 5-HT 受体的多样性引起了一些争议,是否用于 PD 的最有效的 5-HT 调节药物是靶向于一系列受体而不是对单一受体具有高度选择性。然而非选择性的增加 5-HT 的传递,如通过选择性 5 羟色胺再吸收抑制剂(SSRI)所实现的,在人和猴中都不能减轻 LID。如果开发出可结合两个或更多的具有特异性激动特性和拮抗特性的分子将会是很令人期待的。

4 谷氨酸和 γ -氨基丁酸药物

由于在基底神经节中大多数通路都是应用谷氨酸和 γ -氨基丁酸(GABA)作为它们各自的刺激性神经递质和抑制性神经递质,很明显这些系统是药物候选者。靶向于这些氨基酸受体系统尽管可能是非常吸引人的,但由于并发症而遇到了挫折。首先的问题是区域的选择性使这些受体在大脑中有普遍存在的特性。其次的问题是可能影响正常基底神经节功能。对这些化合物作用靶点和作用机制的详细了解可有利于优化其功效并降低潜在的不良反应。美金刚(memantine, Axura, Merz)是有特异功能的 NMDA受体拮抗剂如何提供治疗潜能的例子。因为它是一个低亲和力和高电压依赖性的 NMDA 受体拮抗剂,它可限制模拟的 NMDA 受体激活作用而不阻止由协调的突触释放的谷氨酸引起强烈而短暂的

激活作用。除了阻断机制,亚型-选择性 NMDA 受体拮抗剂提供了其他的治疗角度。在这个背景下,选择性 NMDA 受体 2B(NR2B)拮抗剂可提供抗帕金森病的效果。有趣的是, NR2D 受体可在黑质致密层神经元中高表达,但在其他的神经元类型中这个受体有相对较低的表达,使得这些受体可成为有吸引力的靶点。现在已经获得了开发 NR2D 选择性拮抗剂的先导化合物。

另一个可能的靶点是促代谢型谷氨酸(mGlu)受体,它有 8 个受体亚型(mGlu 1~8),分布在大脑不同的部位。另外的靶点是 AMPA(α -氨基-5-羟基-3-甲基-4-异噁唑丙酸)受体,它可调节大脑中大多数快速的兴奋性突触传递。

5 腺苷 A_{2A}受体拮抗剂

腺苷 A₂受体(A_{2A}R)具有的几个显著特征使它成为可改善 PD 治疗的首要候选研究策略。首先, A_{2A}R 可能是当前 PD 研究中唯一的非多巴胺能靶点, A_{2A}R 在中枢神经系统中可被纹状体选择性地表达,这是由在 PD 中丧失的多巴胺能黑质纹状体的神经元支配的。其次,在所有临床前模型中 A_{2A}拮抗剂都可以持续地逆转帕金森病的运动缺陷,但并不诱导或恶化非人类的灵长类模型的运动障碍。这个对症状的影响可通过对 D₂R 共表达的纹状体的苍白球神经元中的 A_{2A}R 的阻断来解释。第三, A_{2A}R 可能在潜在的神经变性过程中起重要作用,这显示 A_{2A}拮抗剂具有神经保护作用。最后,近期发现 A_{2A}R 可与其他的 G 蛋白偶联受体联合形成功能性异侧受体,如 D₂R 和 mGlu5 受体,这指出了 A_{2A}拮抗剂具有多重潜在的抗帕金森病益处。总的来说, A_{2A}的拮抗作用代表了一类更现实和更有希望的 PD 候选治疗方法。

6 阿片类药物

根据在患有 LID 运动并发症的动物模型和 PD 患者中发现的纹状体中阿片样肽传递的增强提出,通过靶向于基底神经节的阿片样传递来控制这些症状的可能性。有趣的是,对猴和人类患者的大脑的研究显示,非运动障碍多巴胺模拟治疗与将前脑啡肽原 A 的过度表达纠正至正常水平相关。选择性 μ 和 δ 受体拮抗剂看起来更有前景,但 κ 受体不具备这样的前景。有报道称阿片样表达和运动障碍之间的关系可能与运动障碍本身无关,而是与对纹状体

多巴胺受体的灵敏程度相关。另外,虽然阿片样前体的水平普遍都是具有特征的,但对它们的终产物类阿片活性肽实际的鉴定和阿片受体的水平的了解都很少。

7 疾病的改善

已经证明,在家族性 PD 中 6 种不同的基因表现出变异。抗氧化剂和前线粒体药物对治疗 PD 显示出一定的希望。尽管几个药物已经在临床试验中进行了检测,但没有药物在 PD 中显示出神经保护作用。一般认为仅在复杂的神经递质系统的变性改善时这样的策略才有可能成功,防止运动症状和非运动症状的发展。多巴胺受体激动药已经在许多不同的体内和体外研究中显示出神经保护特性。 D_2/D_3 激动剂普拉克索已经显示出可保护非人类的灵长类对抗 MPTP 的毒性。这种保护作用的原理还不清楚,但它似乎并不依赖于多巴胺受体的存在。

8 单胺氧化酶 B 抑制剂

单胺氧化酶 B 抑制剂司来吉兰(丙炔苯丙胺)在几个与 PD 相关的模型系统中已经显示出神经保护特性。DATATOP(司来吉兰和维生素 E 抗氧化剂治疗帕金森病)试验证明,在早期的 PD 中,司来吉兰可将 L-DOPA 的使用推迟 9~12 个月。雷沙吉兰(rasagiline, Azilect)是一个新型的有效的单胺氧化酶 B 抑制剂,它在 PD 的体内和体外模型中都显示出神经保护作用。这些效果不依赖于它的单胺氧化酶 B 抑制

作用。在一项 12 个月的 TEMPO(帕金森病门诊病人的 TVP-1012 早期单一疗法)研究中对雷沙吉兰阻止 PD 发展的潜力进行了评估。在第 12 个月,那些应用雷沙吉兰比延迟应用组早 6 个月的患者保持了更好的临床得分。这个结果不能被症候效果单独解释,其应用价值表现为早期疾病改善的效果。

9 神经胶质源性神经生长因子

研究者对多巴胺能神经元再生的问题进行了探讨。在 MPTP 猴中应用日常的心室内的神经胶质源性神经生长因子(GDNF)或由纹状体输入的 GDNF,可使黑质纹状体再生并改善运动功能而不产生运动障碍。最近有研究提出 PD 的早期对症治疗本身可能会有一定的神经保护作用,在黑质的多巴胺能细胞死亡的进行期,通过改变补偿机制来维持正常的运动功能。

10 结语

PD 是一种与一些神经递质系统相关的可逐渐恶化的多中心神经变性疾病。多巴胺替代疗法在改善疾病的运动特征方面已经非常成功,但进行这些治疗的价值,特别是使用 L-DOPA 的价值,由于可引起运动并发症而受到了限制。目前治疗 PD 的新途径主要集中于非多巴胺能系统,目标是改善运动功能,并且没有与 L-DOPA 相关的运动并发症。尽管没有药物被证明有神经保护作用,但已经有几个候选药物显示出了前景。

欢迎订阅 2008 年《药学进展》杂志

《药学进展》杂志由中国药科大学主办,国内外公开发行人,属于“中国科技论文统计源期刊”,并为“中国科学引文数据库”、“中文生物医学期刊引文数据库”等多家数据库收录。是从事医药教学、科研、生产、管理及临床工作的人士获取有关国内外医药领域最新发展趋势和动态信息的最佳来源之一。本刊以鲜明的特色荣获教育部首届“中国高校特色科技期刊”称号。“综述与专论”栏目,重点介绍国内外药学研究理论和技术进展情况;“实验与研究”栏目刊登涉及中、西新药的合成、纯化、分析、药理、毒理、药剂、临床试验和临床药效等各方面的研究论文、研究报告及总结;“医药沙龙”栏目除作为医药界人士交流工作点滴经验、体会的平台外,也提供一个能表述个人对医药领域某些问题的看法和建议的渠道,以期为各级决策层提供参考;“信息广角”则登载有关国内外制药企业新药研发、上市、撤回及有关的其他信息。

本刊为月刊,48 页。每册定价 7.00 元,全年共 84.00 元。邮发代号:28-112。可在当地邮局订阅,亦可直接汇款来编辑部订阅。编辑部地址:南京童家巷 24 号中国药科大学内,邮编:210009,电话:025-83271227,025-83271475,E-mail:yxjz@163.com