

关于治疗中枢神经系统退行性疾病药物

中枢神经系统退行性疾病是指一组由慢性进行性中枢神经组织退行性变性而产生的疾病的总称。主要包括帕金森病 (PD)、阿尔茨海默病 (AD)、亨廷顿病 (HD)、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等。

发病原因

几种假说：

1. 兴奋毒性 (excitotoxicity) 及钙超载：谷氨酸大量释放，激动AMPA、NMDA、代谢型谷氨酸受体及通过膜去极化激活电压依赖性钙通道，钙超载。
2. 细胞凋亡 (apoptosis)：因某种特殊生长因子缺乏改变了基因转录、激活某种特殊“细胞凋亡蛋白”。
3. 氧化应激：氧自由基产生过多或氧自由基清除功能减弱导致的一种失衡状态。过多的氧自由基攻击某些关键酶、生物膜脂质和DNA，导致细胞死亡。

第一节 抗帕金森病药 (Antiparkinsonism Drugs)

帕金森病 (Parkinson's disease, PD), 又称震颤麻痹 (paralysis agitans), 是锥体外系功能紊乱引起的一种慢性中枢神经系统退行性疾病。发病年龄多在50岁以上, 随着社会老龄化, 呈上升趋势。1817年由英国人James Parkinson首次描述。

分类

原发性（帕金森病）：病因尚未阐明。

继发性（帕金森综合征）：抗精神病药、脑炎、脑动脉硬化、CO、锰中毒等所致类似PD的症状。

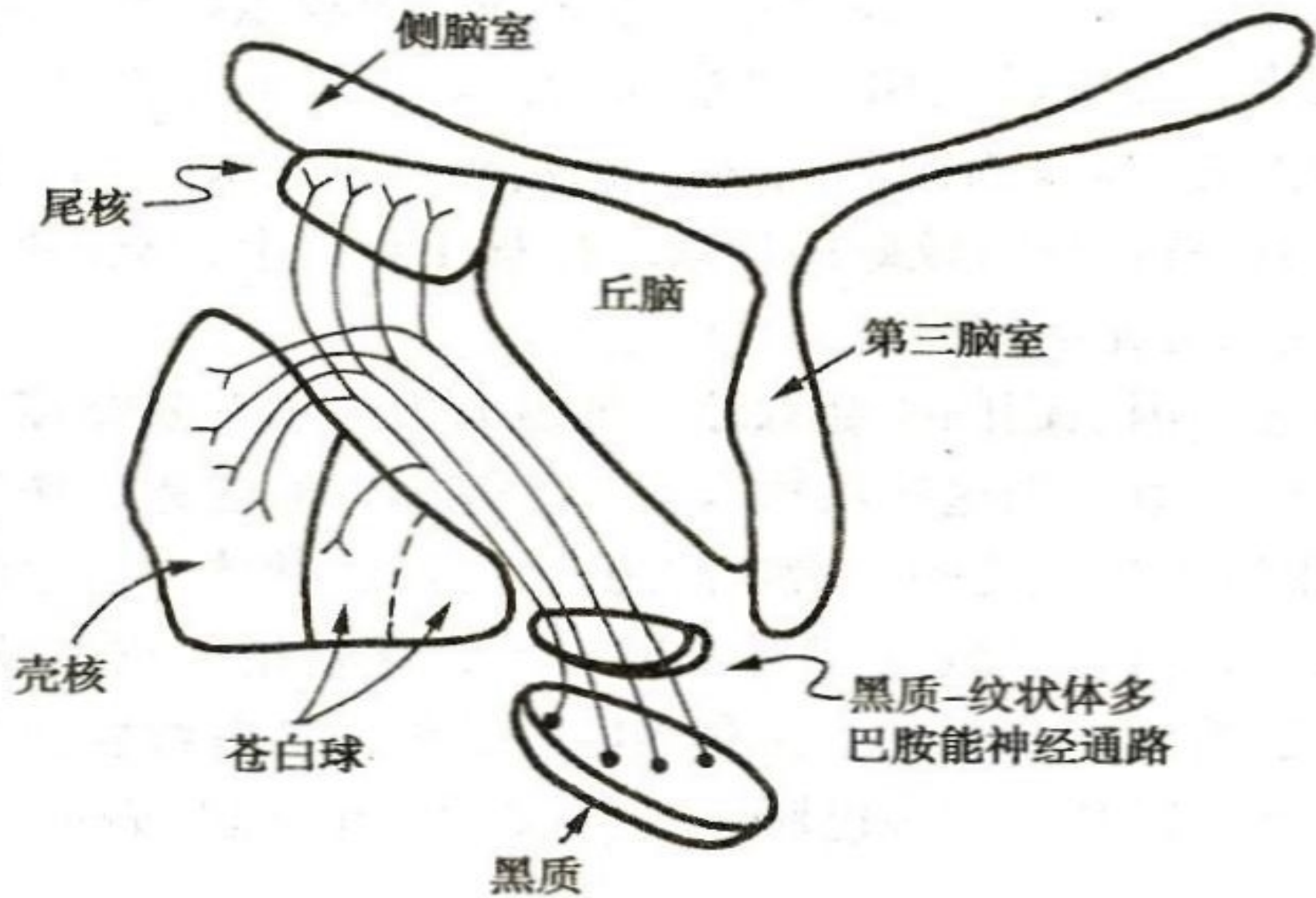


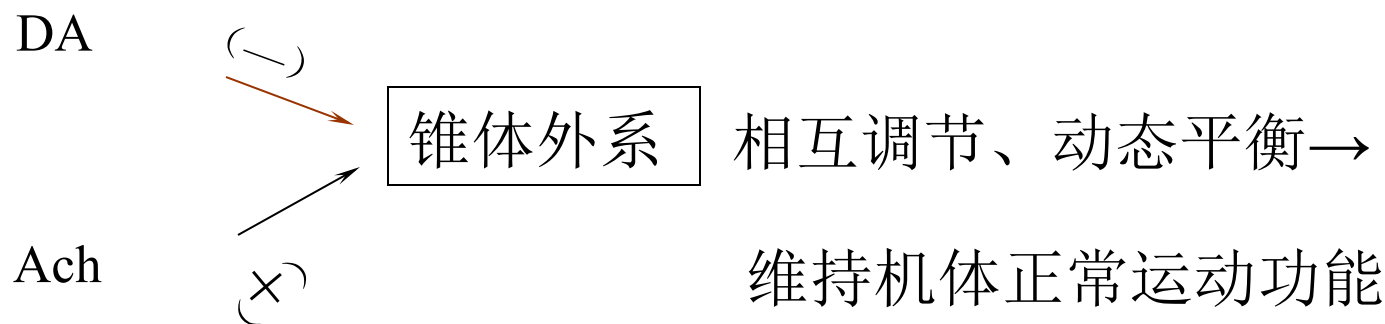
图 16-1 黑质-纹状体多巴胺能神经通路

主要症状： 静止性震颤
肌紧张强直和运动障碍（呈特殊面容、
姿势与步态）。
严重患者伴有记忆障碍、痴呆、生活
不能自理，甚至卧床不起。

病因学说： 多巴胺（DA）学说（公认）
兴奋性神经毒性学说
氧自由基学说
线粒体功能障碍学说

病变部位及发病机制

基底神经节黑质纹状体DA能神经元变性坏死



DA ↓ Ach ↑ — 锥体外系反应（震颤麻痹）

DA ↑ Ach ↓ — 不自主运动，手足徐动症、舞蹈病

根据以上发病机制，提出PD治疗思路

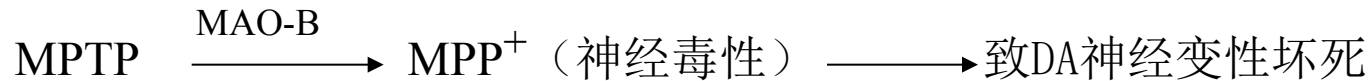
增强中枢DA神经功能
阻断中枢胆碱受体

```
graph LR; A[增强中枢DA神经功能] --> C[治疗帕金森病]; B[阻断中枢胆碱受体] --> C;
```

治疗帕金森病

研究进展：

1、 **环境因素**：近年来认为PD与接触一种甲苯四氢吡啶（MPTP）物质有关，该物质是有机合成中一种常用的化学原料。

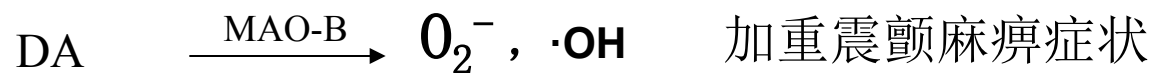


用这种物质复制灵长类动物（猴）的震颤麻痹病理模型。

2、 **遗传**：遗传因素导致线粒体复合物 I（NADH-CoQ还原酶）缺乏。α-synuclein和 parkin

3、**年龄老化**：正常时，脑内CA递质（DA、NA等），代谢产生过氧化氢（ H_2O_2 ），需通过过氧化氢酶和过氧化物酶来清除，随着年龄的增长（老年人），这两种酶的含量活性减少（PD病人此二酶更少），DA氧化代谢过程中产生的 H_2O_2 和 O_2 在黑质部位 Fe^{+1} 催化下生成 O_2^- 和 $\cdot OH$ 自由基（超氧阴离子自由基、羟基自由基），导致DA神经细胞膜脂质过氧化变性坏死。

4、**医源性**：PD病人长期大量应用左旋多巴，脑内DA增加。



新的治疗思路

以上氧化应激——自由基学说，导致神经元变性坏死，又启发另一种新的治疗思路，抗氧化治疗。即采用MAO-BI和维生素E等抗氧化药物治疗早期PD作为首选治疗方案，以保护神经细胞，延缓PD病变进程；在病人病情许可的前题下，应尽量延缓使用左旋多巴的时间。或者采用MAO-BI、抗氧化剂（VitE）与左旋多巴合用以减少左旋多巴的用量。这是PD治疗上一次较大的进展和传统观念的转变。

一、左旋多巴及其增效剂

左旋多巴 (L-dopa)

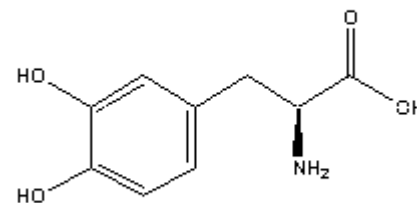
药理作用与机制 左旋多巴对大多数PD具有显著疗效。起病初期用药疗效更为显著，用药后患者感觉良好，淡漠症状改善，能关心周围环境，思维清晰敏捷，听觉口语学习能力明显改善，生活质量明显提高。

机制

L-dopa属DA的前体药，本身无药理活性，在脑内转化为DA，补充了纹状体中DA的不足，提高中枢DA神经功能，抑制胆碱能神经功能，产生抗震颤麻痹的作用。

分子式： $C_9H_{11}NO_4$

分子量：197.19



Chemmyq.com

卡比多巴 (Carbidopa)

苄丝肼 (benserazide)

外周多巴脱羧酶抑制剂，不易通过血脑屏障。单独应用对PD无治疗作用，主要与左旋多巴按一定比例制成复方左旋多巴制剂供临床应用。

信尼麦 (sinemet, 心宁美)

左旋多巴：卡比多巴=10：1 (100mg：10mg)

复方苄丝肼 (美多巴, Madopar)

左旋多巴：苄丝肼=4：1 (100mg：25mg)

联合用药主要优点

- 1、提高左旋多巴疗效（增效）
- 2、减少外周副作用
- 3、减少左旋多巴用量（70-80%）

二、多巴胺受体激动剂

（一）麦角类衍生物

溴隐亭（bromocriptine）、培高利特（pergolide）、麦角乙脎（lisuride）

（二）非麦角类DA受体激动剂

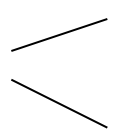
吡贝地尔 罗平尼洛 普拉克索

（三）选择性D₂受体激动剂

处于临床研究的有罗替高汀和sumanirole。

三、单胺氧化酶B抑制药（MAO—BI）

司来吉兰（Selegiline）

为特异性MAO-BI。MAO  A型（外周肠道）
B型（中枢）

共同参与酪胺和DA的降解。

近年研究发现：MAO-B在PD的发病机制中起重要作用。MPTP $\xrightarrow{\text{MAO-B}}$ MPP⁺（神经毒性），引起神经元变性坏死；长期应用左旋多巴，脑内DA含量增高，在MAO-B氧化下产生自由基。也是导致神经元变性和PD病情发展的危险因素之一。

四、其他

金刚烷胺 (amantadine)

~~多巴胺~~

DA。

五、中枢抗胆碱药

苯海索 (benzhexol), 又称安坦 (Artane)

机制：中枢抗胆碱作用，主要用于抗

精神病药引起的锥体外系症状（帕金森综合征）。

第二节 治疗阿尔茨海默病药

老年性痴呆 { 原发性痴呆症，又称阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）
血管性痴呆

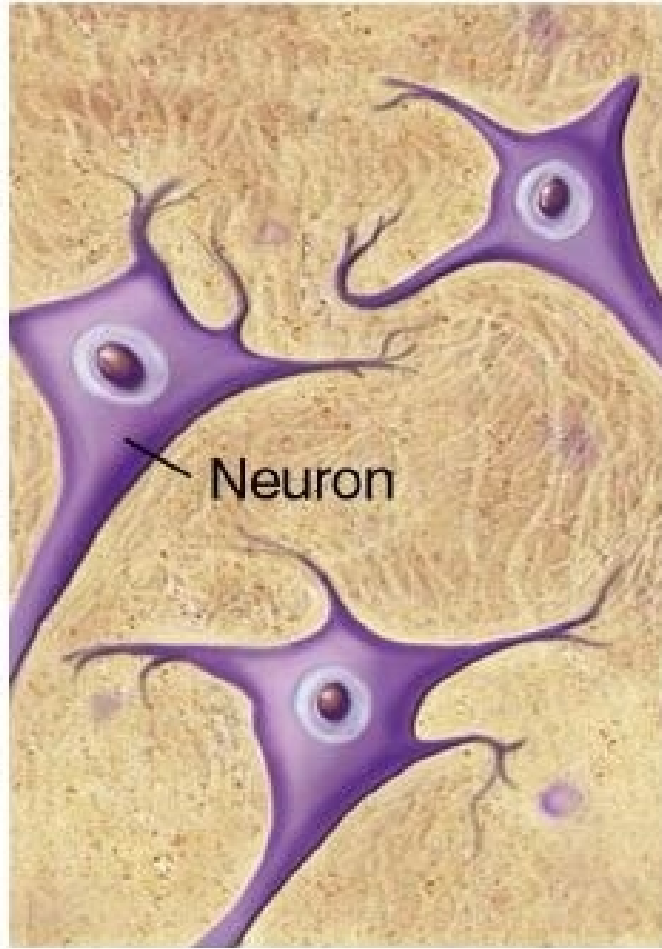
AD是一种与年龄高度相关的、以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病。表现为记忆力、判断力、抽象思维等一般智力的丧失，此外患者有精神行为的异常，如抑郁、焦虑、幻觉、错觉，甚至攻击行为，但视力、运动能力等则不受影响。英每日有5%65岁以上的老人患此病，在各类退行性脑疾病中发病率最高。

由德国巴伐利亚州精神病医生和神经解剖学家 Alois Alzheimer 于1907年发现，他描述一位患有五年进行性记忆和语言能力丧失并表现识别能力障碍和痴呆的女病人。尸检发现脑内有 SP 和 NFT，以后就把具有这种临床和病理特征的痴呆称为阿尔茨海默病。

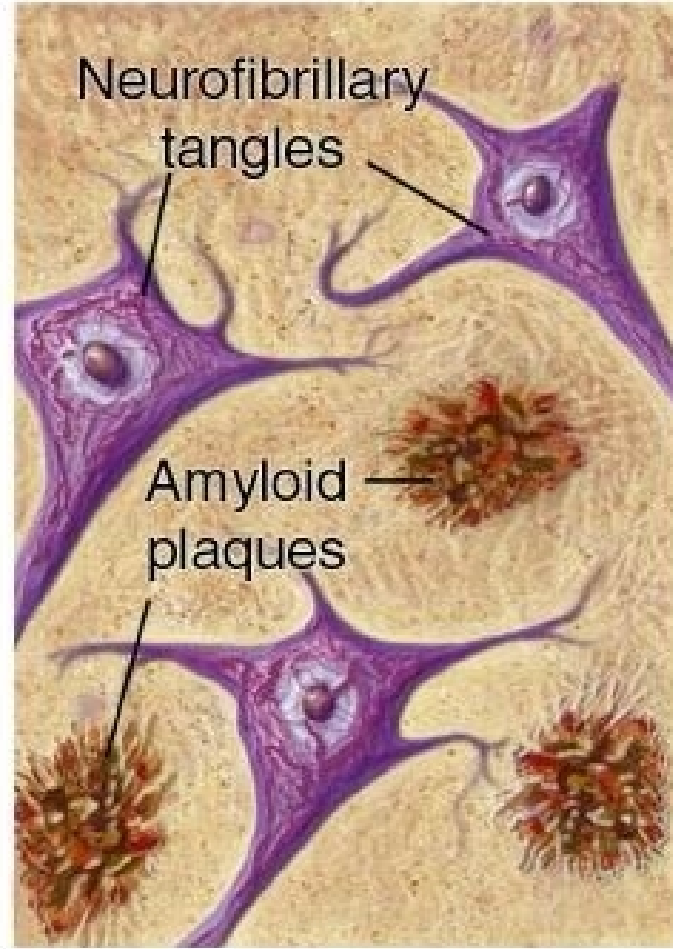
一、组织病理学

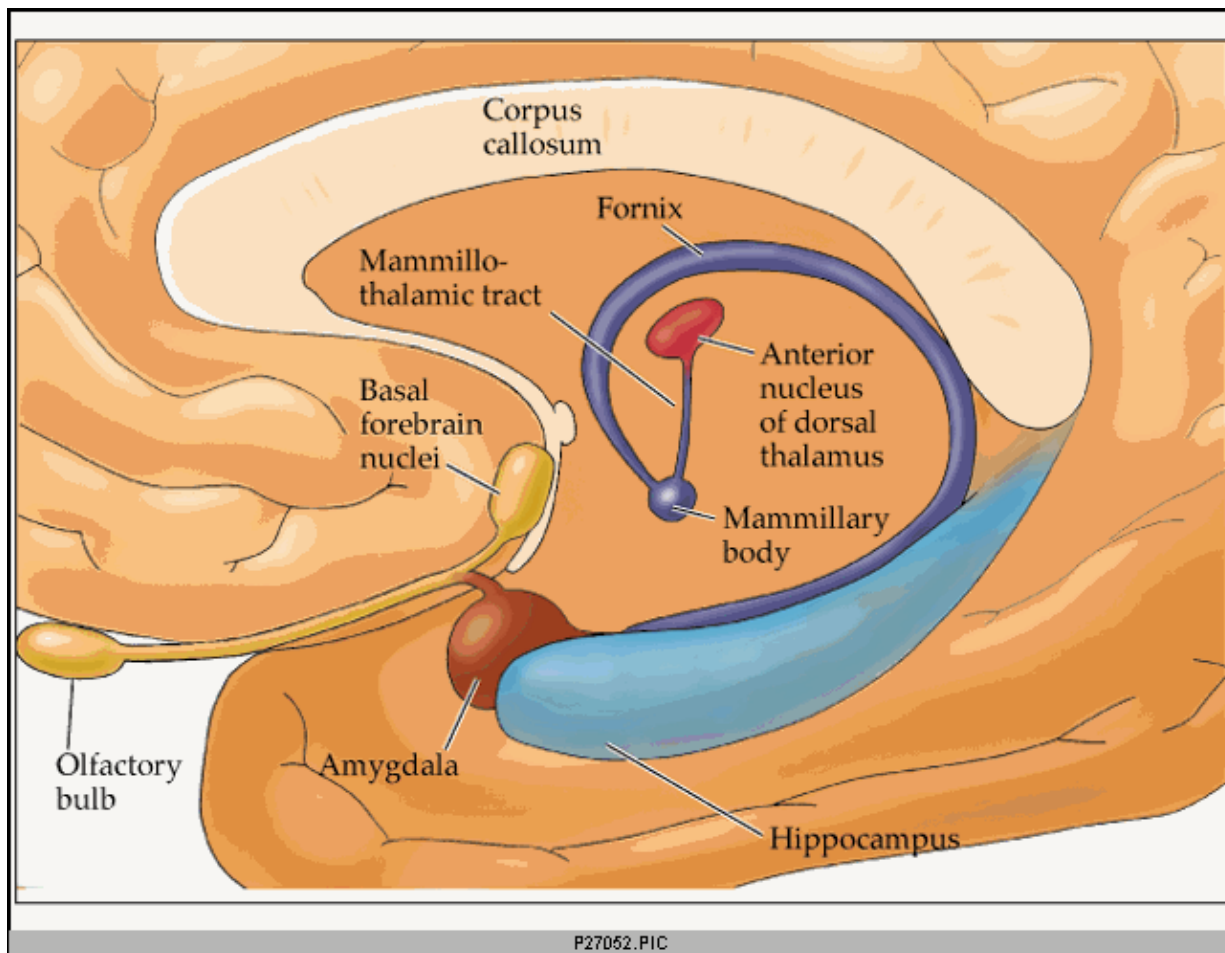
AD患者大脑皮质萎缩、脑体积缩小、脑沟增宽、脑室扩大。最特征性的病理学变化是细胞外淀粉样蛋白沉积（老年斑，senile plaque，SP）和神经元内纤维缠结（neurofibrillary tangle，NFT）。

Normal



Alzheimer's





SP主要分布于皮质，是致密的细胞外沉积物，其主要成分是由39-43个氨基酸组成的 β 淀粉样蛋白（amyloid β protein, $A\beta$ ），周围被增大的轴突末梢（神经突）包绕， $A\beta$ 由淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein, APP）裂解而来。

SP有弥散性斑（diffuse plaques）和神经炎斑（neuritic plaques）两型，前者主要是由40个氨基酸组成的肽类（ $A\beta_{40}$ ），后者的 $A\beta$ 一般呈丝状，由40个或42-43个氨基酸（ $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42-43}$ ）组成， $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42-43}$ 在体外能自动集聚为丝状，而丝状 $A\beta$ 的毒性远大于非丝状 $A\beta$ 。神经炎斑内还可见营养障碍性树突和胶质细胞，可能系神经炎斑的毒性所致。

NFT是异常磷酸化的螺旋状丝

(phosphorylated helical filaments, PHF)
在神经细胞内聚集而成，其主要成分是微管相关蛋白-tau蛋白。Tau蛋白存在于正常脑组织中，AD时因异常磷酸化而沉积于细胞内，破坏微管的稳定性及其功能。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/108047020077007005>