

NSFC资助下的阿尔采末病药物作用靶点的研究

骆 静¹, 吴 镭²

(1. 北京师范大学生物化学及分子生物学系, 北京 100875; 2. 国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085)

中国图书分类号: R-05; R 745. 705; R 977. 6

文献标识码: A 文章编号: 1001 - 1978 (2005) 12 - 1423 - 06

摘要: 阿尔采末病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性病变, 最近几年对 AD 的研究主要集中在其两个标志性的病理改变上即 样淀粉蛋白和神经纤维缠结。该文主要是根据国内外对 AD 的研究进展, 结合国家自然科学基金委员会 (National Nature Science Foundation of China, NSFC) 近 10 年来资助的有关 AD 的基金项目, 针对 AD 的药物治疗靶点作一综述。

关键词: 国家自然科学基金委员会; 阿尔采末病; 药物治疗靶点; 淀粉样肽; 神经纤维缠结

自从 Alzheimer 医生首次描述有关他的病人的某些认知障碍以及对其进行的相关神经病理学分析开始, 人们对老年痴呆 (Alzheimer's disease, AD) 的研究已经有将近一个世纪的时间了^[1], 内容涉及它的流行病学研究、遗传因素影响、临床和神经病理学特征、在神经衰退过程中的细胞和分子的级联反应以及一些有关 AD 动物模型的进展、药物治疗等等。最近十几年以来, 随着 AD 诊断技术的发展和人们对其发病机制的深入了解, 才使得设计和检验许多新的 AD 治疗策略的事情成为可能。

本文主要是根据国内外对 AD 的研究进展, 结合国家自然科学基金委员会近 10 年来资助的有关 AD 的基金项目, 针对 AD 的药物治疗靶点作一综述。国家自然科学基金委员会近 10 年来共批准了近百项有关 AD 的研究项目, 涉及该病的生理病理特征、发病机制以及药物治疗等多方面的研究, 牵涉到生命科学部的生物化学与分子生物学、生物物理学和生物医学工程学、神经科学、细胞生物学、遗传与发育生物学、预防医学与卫生学、生理学与病理学、临床基础医学、药理学与药理学、中医学与中药学等多个学科, 还包括化学学部的有机和无机化学,

信息科学部的光学和光电子学的参与研究。总结这些被批准的基金项目不难发现, 其内容主要是针对 AD 以下两个方面的发病机制进行研究, 首先是受损的胆碱能神经元, 还有就是有关 AD 的两个主要的脑损伤的特征即细胞外的 样淀粉蛋白 (α -amyloid peptide, A β) 和细胞内的神经原纤维缠结 (Neurofibrillary tangles, NFT)。当然, 有时候有些研究项目在 AD 的多个病因和药物治疗之间有一些交叉。

1 针对中枢胆碱能神经元的药物治疗靶点

关于 AD 的发病机制早期的研究多集中在患者基底前脑胆碱能神经系统受损与其认知功能障碍的关系上, 并提出了 AD 的胆碱能受损假说。这一学说的前提就是增强胆碱能活性的药物可以改善 AD 患者的认知功能及行为学障碍^[2]。尽管有多种方法可以增强胆碱能的活性, 如提供乙酰胆碱的前体物质如胆碱、使用 M 和 N 型胆碱能受体激动剂等, 但是由于血脑屏障、胆碱能受体在体内分布的广泛性等诸多问题, 这些方法均存在着生物利用度差、选择性差、中枢和外周的副作用大等问题。在 NSFC 资助项目中也有从事这方面研究的, 申请人希望通过深入研究 M 受体及其亚型的结构和功能, 开发高选择性的激动剂来治疗 AD。主要有 MA9701 对 M 受体的亚型选择性及其介导 APP 代谢调节 (2000 年, 陈红专, 上海第二医科大学基础医学院), 是研究新型莨菪类化合物 MA9701 对 M 受体的激动作用以及对受损的学习记忆的改善作用。还有基于受体结构的老年痴呆候选药物的研究 (2002 年, 雷小平, 北京大学药学院), 是通过 X 射线衍射技术研究 M₁ 受体的活性部位, 通过计算机辅助药物设计开发新的 M₁ 受体激动剂。

目前有关胆碱能神经元受损的治疗靶点大多集中在乙酰胆碱酯酶抑制剂方面, 其原理是通过抑制胆碱酯酶的活性可以抑制乙酰胆碱的降解从而提高中枢胆碱能的活性。同时美国 FDA 批准的一线治疗 AD 的药物也主要是乙酰胆碱酯酶的抑制剂如他克林 (tacrine), 多奈哌齐 (donepezil), 艾斯能 (Exelon, 又叫 rivastigmine), 加兰他敏 (galantamine) 等, 它们都可以暂时改善认知的损伤并帮助维持大脑的功能。中国科学院上海药物研究所一直致力于乙酰

收稿日期: 2005 - 07 - 10, 修回日期: 2005 - 09 - 10

作者简介: 骆 静 (1971 -), 女, 博士, 讲师, Tel: 010-58808197, E-mail: luojing1@vip.sina.com;

吴 镭 (1961 -), 男, 博士, 副研究员, 通讯作者, Tel: 010-62327199, E-mail: wulei@mail.nsf.gov.cn

胆碱酯酶抑制剂的研究与开发。他们在 80 年代中期从石杉科石杉属植物千层塔中分离提取的一种生物碱——石杉碱甲(huperzine A),是一种高选择性的乙酰胆碱酯酶的抑制剂,目前作为一类新药已经进入二期临床,用于改善老年痴呆的部分症状。这种有中国特色的、创新性的研究工作得到了国家自然科学基金委长期的资助。被批准的基金项目主要是从事有关石杉碱甲的药理和药化研究,比如研究如何对石杉碱甲进行不对称全合成(1997年,何煦昌),石杉碱甲治疗老年痴呆的分子机制和结构改良(2000年,陈凯先)等。近年来由于核磁共振技术、X射线晶体衍射等技术推动了结构生物学的发展,使得人们对乙酰胆碱酯酶的了解更加深入,因此上海药物所开始建立更为合理、有效的活性筛选模型,并且利用计算机辅助药物设计并指导药物合成,相关的基金项目有石杉碱甲衍生物合成和与胆碱酯酶复合物的结构生物学研究(2000,何煦昌);胆碱酯酶抑制剂的酶亚型靶向研究及新一代抑制剂的开发(2002,赵芹);基于核磁共振方法筛选高活性石杉碱类乙酰胆碱酯酶抑制剂(2004,李医明);治疗早老性痴呆创新药物——高活性石杉碱乙衍生物研究(2004年,何煦昌)。

2 针对 A 的药物治疗靶点

过去十几年的研究证明,AD 主要病理特征中的老年斑其主要成分是 A,它在 AD 的发病过程中起了关键的作用。病理状态下的 A 来源于淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP),是经过分泌酶(α -secretase, S)和分泌酶(β -secretase, S)的裂解产生的。目前一些先进的诊断技术,比如正电子发射型计算机断层成像技术(Positron emission tomography, PET)和核磁共振成像(Magnetic resonance image, MRI)一方面可以观察淀粉样蛋白在人脑中的情况,同时也可以用于观察药物治疗过程中病人脑内 A 的变化情况,这就使人们能够更好地了解一些药物治疗的新策略。

NSFC 近十年关于 AD 诊断研究的资助项目不多,共有三项,即无创性检测与老年性痴呆(1999年,周江宁,安徽医科大学);AD 患者认知功能障碍事件相关 MRI 研究(1999年,蔡幼铨,中国人民解放军总医院);Alzheimer 病核磁共振成像与细胞构筑的对照研究(2002年,李峰,中山大学)。有关 AD 的 PET 诊断研究的基金项目并没见到。研究关于 APP、A 与 AD 之间关系的基金项目不少,而且涉及的研究单位也很广:淀粉样蛋白在阿尔采末病发病机制中的作用(1998年,孙小燕,华中科技大

学); γ -AP 对学习记忆以及与胆碱能传递的相关性(1998年,叶惟冷,中国科学院上海药物研究所);神经节苷脂 GM1 与阿尔采末病淀粉样蛋白生成关系的研究(1998年,张岱,北京大学);淀粉样蛋白(A)结构-功能关系的生物物理研究(1999年,聂松青,北京大学);APP 剪切相关的 Fe65L2 基因四种剪接形式生物学功能(2000年,夏放,复旦大学);老年性痴呆脑内斑块结构及动力学研究(2002年,唐孝威,浙江大学);JNK 信号通路介导 A 的神经元毒性及其分子机制(2004年,高灿,徐州医学院);发光二级管红光抑制淀粉样蛋白 25-35 诱导的 PC12 细胞凋亡的研究(2004年,刘承宜,华南师范大学);淀粉样前体蛋白代谢干预抗兴奋毒性与神经发生调控的双重效应研究(2004年,孙长凯,大连医科大学)。

针对 A 的药物治疗研究,由于是针对 AD 的“治本”研究,因此尽管这种学说的提出要比胆碱能假说晚一些,但是却吸引了越来越多的研究者把注意力集中到如何有效减少 A 的生成、聚集以及对细胞的损害上来,成为当前 AD 药物研究的热点。其药物治疗靶点主要集中在以下几个方面。

2.1 抑制分泌酶的活性 由于抑制分泌酶和分泌酶可以使 A 的生成减少,所以寻找高亲和性、可以穿过血脑屏障的分泌酶抑制剂成为必然^[3]。针对分泌酶的基金项目有结合中草药资源筛选分泌酶抑制剂(2002年,李佳,上海药物研究所),即在克隆和表达分泌酶的基础上,利用我国的中草药资源进行药物筛选;新型抗老年痴呆药物设计、合成和优化(2002年,徐萍,北京大学),以晶体结构、构效关系为依据,设计针对分泌酶的拟肽类抑制剂,同时用计算机辅助药物设计非肽类的抑制剂;siRNA 抑制 BACE1 防治阿尔采末病的实验研究(2003年,冯改丰,西安交通大学),利用小干扰 RNA 来抑制分泌酶的活性;高活性分泌酶小分子抑制剂的发现与优化(2004年,沈旭,上海药物研究所),利用计算机辅助药物设计、组合化学和高通量药物筛选以及结构生物学的技术来研究分泌酶小分子抑制剂。药物学与药理学科的 2002 年资助的重点项目阿尔采末病和糖尿病新药先导化合物靶向组合化学库研究(沈竞康,上海药物研究所),其中阿尔采末病的药物治疗靶点也是分泌酶。

涉及到分泌酶的基金项目有老年痴呆基因 PS1 对细胞内信息传导的调节(1997年,张灼华,中南大学),利用分子生物学、细胞生物学和发育生物

学的技术方法研究早老素 1 (Presenilin1, PS1) 基因的功能, 阐明它参与 分泌酶介导的 APP 的剪切以及 Notch-1 的酶解过程; 以 S/PS1 为靶的 AD 治疗药高效筛选系统的建立和应用 (2002 年, 罗焕敏, 暨南大学), 也就是通过建立转染了 S APP 基因的细胞系来筛选传统中药中治疗 AD 的药物。目前的研究表明在以 分泌酶为靶点的药物筛选中一定要注意可能会影响到一些重要的信号通路比如 Notch, 因此有可能带来一些副作用, 这在药物治疗策略研究中必须注意。

2.2 清除 A 研究证明自然分泌的 A 是由单体 (Monomers) 先形成寡聚体 (Oligomers) 再到淀粉样蛋白沉积的。A 的寡聚体在细胞膜上形成小孔, 可以使钙离子等内流从而破坏神经元的信号传导, 进而引起细胞凋亡。因此就需要在寡聚体形成的早期通过一些策略来干涉 A 寡聚体的形成, 这对 AD 的治疗是非常关键的。主要有以下几个方式可以解决这个问题。

一种方法是通过免疫调节的 A 的清除, 也就是进行主动免疫 A, 实验证明这可以使 APP 转基因鼠的老年斑有所逆转并且伴随认知障碍的改善^[4]。针对这种治疗方法的基金项目有 Alzheimers 病治疗性基因免疫研究 (2003 年, 倪兵, 中国人民解放军第三军医大学); A₄₂ 亚单位疫苗对 Tg2576 鼠免疫治疗的实验研究 (2004 年, 林贤, 中山大学); 表达 A₃₋₁₀ 的基因重组缺陷病毒疫苗的制备及其预防 Alzheimer 病的研究 (2004 年, 曹云鹏, 中国医科大学)。他们均是利用疫苗刺激机体的免疫反应, 产生可以清除 A 的抗体, 并利用 Tg2576 鼠 (转 APP 基因的 AD 模型小鼠) 的行为学和病理学变化观察免疫治疗的效果。

第二种方法就是破坏 A 纤维的形成以及它的聚集。研究证明一些小分子的物质可以稳定 A 的单体, 阻止寡聚体的形成, 比如刚果红 (Congo red, 它本是 淀粉样肽的染色剂)。从事这方面研究的基金项目不多, 中国海洋大学的工作在这方面比较突出, 有反式 芪类库的构建及抑制 A 纤维形成活性的研究 (2002 年, 李英霞), 该项目在研究药物抑制纤维形成的构效关系基础上期望发现更好的候选化合物, 侧重点在药物合成上; 另一个基金项目新型抗老年痴呆候选海洋药物寡糖类药物 971 作用机制的研究 (2004 年, 耿美玉), 侧重点在药物抑制纤维形成的作用机制上。还有, 具有抗 A₄ 聚集活性的药物筛选模型的构建 (2002 年, 杨洁, 南京大学), 是利用药物设计和组合化学结合起来进行化合物分子

库的设计和制备。另外, 研究证明金属离子可以促进 A 寡聚体的形成, 那么一些铜、锌离子螯合剂就可以起到防治 AD 的作用。基金项目中金属离子与淀粉样多肽 A 作用及机制 (2001 年, 孙为银, 南京大学); 铜、锌等金属离子跨神经细胞膜及诱导 A 多肽沉积的化学基础 (2004 年, 张志刚, 山西大学), 就是研究金属离子与 AD 的关系。但是相应的药物治疗的研究项目并没有见到。国外文献^[5]有报道一个老抗生素 clioquinol, 通过螯合金属离子可以使可溶性 A 增加, 减少 A 的毒性。

最近, 国外的研究^[6]中发现了一个新的蛋白靶点叫血清淀粉样蛋白 (Serum amyloid protein, SAP), 这种蛋白是抗蛋白水解的血清糖蛋白, 它可以结合到淀粉样纤维上阻止它们的降解, 因此 SAP 妨碍了机体对 A 的清除。阻止 SAP 结合到 A 上的高通量药物筛选, 有望防治 AD。

另外, 载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) 基因、载脂蛋白及其受体也与脑内 A 的清除、减少其对于机体的毒性密切相关^[7]。基金项目 Alzheimers 发病机制的分子遗传学研究 (1996 年, 韩顺生, 复旦大学), 研究的就是 ApoE4 等位基因与老年痴呆发病高度相关的流行病学问题; 载脂蛋白 E 在老年痴呆病理过程中作用机制的实验研究 (1996 年, 姚志彬, 中山大学); apoE4 结构和功能的改变在阿尔采末病发病机制中的作用研究 (2004 年, 冯友梅, 华中科技大学) 也是涉及这方面的研究工作。据文献介绍降低胆固醇的药物 statins 在流行病学的研究中就可以降低 AD 的发病率。一些低密度脂蛋白受体家族在这中间起了很重要的作用。NSFC 资助项目中还没有相关的药物治疗的研究。

2.3 降低 A 对细胞的毒性 A 在神经元外的聚集可以引起一些炎症级联反应的产生, 比如神经小胶质细胞和星形细胞的活化所引起的炎症症状。因此有一些涉及炎症反应的酶可以作为药物治疗的靶点, 比如 COX-1、COX-2。由于 A 的氧化应激可以导致兴奋性神经递质谷氨酸的释放并使 NMDA 受体活性增强, 因此抗氧化剂和 NMDA 受体的有效调节剂也会减少神经元的损伤, 比如维生素 C 和 E 等。早几年 NSFC 资助的治疗脑氧化损伤的项目中包含一些相关的研究, 而近两年真正和 A 相关的研究有代谢性氧化损伤与脑内淀粉样蛋白产生 (2004 年, 柯尊记, 中国科学院上海生命科学研究院); 胶质细胞 7-nAChR 激活在削弱 A 介导的炎症反应中的作用与信号调控机制 (2004 年, 王勇, 第一军医大学), 这些也主要集中在机制的研究上。相关药

物治疗的项目有 A 和 C31 在阿尔采末病发病机制中的作用及防治对策研究 (2001 年, 谢俊霞, 青岛大学), 是采用细胞生物学、免疫组织化学及放射配体受体结合实验方法和技术, 应用 A 和 C31 (细胞毒性肽 31) 作用于不同的细胞系和整体动物, 观察神经元的分子反应和神经递质受体的表达, 从而了解细胞接触毒性蛋白水解肽后分子反应的机制, 并应用抗氧化剂, 观察其对神经元的保护作用, 为临床筛选新的抗 AD 药物提供理论和实验依据。

许多传统的中药包括单味药和复方具有抗老年痴呆的作用, 它们抗痴呆的有效成分是值得深入研究的, 每年有一些基金项目就是用来研究天然产物抗老年痴呆的有效成分的, 比如构菌发酵物 (2000 年, 陈若芸, 中国医学科学院); 醉鱼草 (2001 年, 赵玉英, 北京大学); 红花岩黄芩 (2003 年, 梁鸿, 北京大学); 远志和海南远志 (2003 年, 张东明, 中国医学科学院); 手掌参 (2004 年, 李帅, 中国医学科学院); 肉苁蓉内生菌 (2004 年, 顾谦群, 中国海洋大学)。当然, 这些单味药和复方的作用机制也是非常广泛并且复杂的, 可能涉及淀粉样蛋白生成过程中的方方面面, 比如生成、聚集以及对细胞的毒性等等。研究内容主要涉及药物对淀粉样蛋白影响的项目有调心方和补肾方抑制阿尔采末病 淀粉样蛋白生成机制研究 (1999 年, 张岱, 北京大学); 海风藤抑制 -APP 基因表达有效成分及机制研究 (2002 年, 韩恩吉, 山东大学); 粤海风藤五味子乙素抗老年痴呆 A 过度表达的分子机制 (2004 年, 罗焕敏, 暨南大学); 地黄饮子对 A₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞损伤作用的实验研究 (2004 年, 谢宁, 黑龙江中医药大学); 补肾益气、豁痰化瘀方对 APP 转基因小鼠老年性痴呆模型的作用及其机制 (2004 年, 李林, 北京市老年病医学研究中心); 当归芍药散对 淀粉样蛋白生成、沉积到老年斑形成过程中的多位点抑制机制 (2004 年, 何宏文, 中山大学)。

3 针对 NFT 的药物治疗靶点

神经原细胞内 NFT 是由于过磷酸化的 tau 聚集形成的。tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 主要存在于中枢神经系统神经元的轴突中, 它能结合并稳定微管系统, 从而保证神经原胞体和轴突间营养物质的运输。AD 病人脑中过度磷酸化的 tau 蛋白以成对螺旋细丝样结构存在 (Paired helical filament-tau, PHF-tau)。这种过磷酸化的 tau 与微管的结合能力下降, 不能起到微管稳定作用, 这就使得神经原轴浆转运的衰退, 进而使轴突退化丢失, 从而引起脑萎缩和痴呆^[8,9]。Tau 蛋白的过磷酸化经研究证明, 主要

并不是由于 tau 基因的突变, 而是由于蛋白激酶的活性增强或磷酸酶的活性减弱导致的。因此, 一些与 tau 相关的激酶和磷酸酶, 如糖原合成酶激酶 (Glycogen synthase kinase, GSK3) 以及细胞周期依赖激酶 5 (Cyclin-dependent kinase 5, cdk5)、蛋白磷酸酶 1 (PP1)、蛋白磷酸酯酶 2A (PP2A) 和蛋白磷酸酯酶 2B (PP2B) 成为了新的药物治疗的靶点。

近几年有不少基金项目研究 tau 蛋白和 NFT, Alzheimer 病与血管性痴呆皮肤基底细胞微管免疫电镜研究 (1995 年, 肖计划, 暨南大学); 基因重组人类神经 Tau 溶液结构和功能研究 (1999 年, 赫荣乔, 中国科学院生物物理研究所); 人类神经 Tau 与 DNA 的相互作用 (2001 年, 赫荣乔, 中国科学院生物物理研究所); 老年痴呆症中分子伴侣对 Tau 蛋白的调控机制的研究 (2003 年, 窦非, 东南大学); GFT-NMR 方法学研究及在 Tau 蛋白研究中的应用 (2004 年, 李勇, 清华大学); tau 相关神经变性疾病的脑蛋白质组学研究 (2004 年, 王鲁宁, 中国人民解放军总医院); 阿尔采末病脑内磷酸化失调但无神经纤维缠结的神经原的病理意义 (2004 年, 孙安阳, 复旦大学)。其中华中科技大学在神经原纤维缠结方面作了大量的基础研究工作, 比如蛋白激酶在阿尔采末病神经原纤维退变中的协同作用 (1997 年, 王建枝); 阿尔采末病神经细胞凋亡机制及其保护策略的研究 (1998 年, 王建枝); 早老蛋白基因突变与阿尔采末病样 tau 病理学的实验研究 (1999 年, 袁予辉); 神经细丝异常在阿尔采末病发病中的作用及机制探讨 (2001 年, 汪义朋); 在神经细胞中复制阿尔采末病样神经原纤维退化 (2001 年, 王建枝); 复制 Alzheimer 样神经原纤维缠结动物模型的研究 (2001 年, 刘世杰); 抑制 PP2A 导致神经元正向轴突运输障碍的分子机制 (2003 年, 田青); Tau 蛋白 PKA 磷酸化位点对 tau 生物学特性和功能的影响 (2004 年, 胡元元); 甲基化诱导 Tau 蛋白异常磷酸化和聚集的机制研究 (2004 年, 周新文); MRI BOLD 信号与 Alzheimer 样 Tau 异常的关系及其对 AD 早期预防的基础研究 (2004 年, 王小宁); APP 及其片段对 tau 磷酸化和运输的影响 (2004 年, 田青); 同时王建枝教授在神经原纤维缠结方面的研究, 还获得了国家杰出青年科学基金 (精神病学) 的资助, 并在 2004 年获得了科学基金重点项目的资助即神经退行性疾病中神经细胞退行性变性机制的研究。该课题组在蛋白激酶和磷酸酶对 Tau 蛋白的作用、Tau 蛋白过磷酸化导致神经细胞退行性变性研究方面有较丰富的积累。近几年开始着手研究在此

基础上的有关 AD 的药物治疗。比如采用 siRNA 技术提高蛋白磷酸酯酶-2A 活力以对抗 Tau 蛋白的过度磷酸化 (2004 年,刘世杰),是通过 siRNA 技术上调 PP2A 的活力,从而减少 Tau 蛋白的过磷酸化,希望能够有效治疗 AD。此外,涉及针对 Tau 或 NFT 的 AD 药物治疗的项目还有化学科学部的 Tau 蛋白异常聚集的分子机制与 Alzheimer 病新药设计的化学基础 (2004 年,姚天明,同济大学);人参皂苷对 tau 蛋白磷酸化的影响 (2002 年,陈晓春,福建医科大学)。

研究证明一些稳定微管的药物如众所周知的纳摩尔浓度的紫杉醇可以减少 A β 引起的细胞凋亡,提高细胞的存活率。目前的基金项目没有相关的药物治疗的研究。

4 其他对 AD 的药物治疗研究

我国中医药体系的多靶点、多系统的作用机制对于 AD 的治疗有很好的疗效。在基金项目中涉及 AD 的项目中复方治疗的有:调心方治疗 Alzheimer 痴呆的作用机制研究 (1998 年,林水森,上海中医药大学),用注射 A β 及冈田酸 (磷酸酶的抑制剂) 的动物模型来研究调心方对淀粉样蛋白、tau 磷酸化、早老素、神经细胞凋亡以及炎性细胞因子的作用,研究内容广泛,涉及面广;防治老年性痴呆中药的多靶点筛选及机制研究 (2000 年,马百平,中国人民解放军军事医学科学院)。此外还有中医的疗法比如电针促进老年痴呆大鼠海马神经元突触可塑性的神经细胞粘附机制 (2004 年,余曙光,成都中医药大学);针刺改善老化痴呆鼠痴呆状态的蛋白质谱机制研究 (2004 年,韩景献,天津中医学院),立题有较独特之处。有一些中医药学的基金项目会从独特的角度看问题,比如温胆汤改良方对 Alzheimer 病大鼠模型泛素降解系统的影响 (2004 年,王平,湖北中医学院);人参、丹参等对阿尔采末病脑线粒体损伤的保护机制研究 (2004 年,王学敏,中国人民解放军第二军医大学)。

雌激素能促进胆碱能神经元生长和生存,减少脑内淀粉样蛋白沉积,因此雌激素替代疗法治疗 AD 有一定的作用。此类基金项目有雌激素受体在老年性痴呆发病中的神经保护机制 (2000 年,周江宁,安徽医科大学);雌激素受体核转位与 AD 神经纤维缠结形成的机制 (2004 年,鲁亚平,中国科学技术大学)。

神经营养因子由于能对抗 AD 胆碱能的不足、阻止细胞死亡,因此推测在治疗 AD 上有一定的疗效^[10]。此类基金项目有神经甾体唾液酸苷对实验

性阿尔采末病的作用 (1997 年,殷明,中国人民解放军第二军医大学);黄芪抗脑衰老及老年痴呆的分子机制 (1997 年,胡雅儿,上海第二医科大学);缓释性受体导入脑神经营养因子治疗 Alzheimer 病的研究 (2001 年,黄旭东,中国医科大学);植物药活性成分对 AD、PD 神经生长因子及其受体的调节 (2004 年,胡雅儿,上海第二医科大学)。

5 总结

5.1 在 AD 的基础研究方面,有一些研究内容我国开展得还很少,比如有关 AD 的早期诊断以及流行病学调查。由于我国的 AD 病人及家属受传统观念的制约,对 AD 缺乏足够的认识,大多数延误了早期就诊的时机,同时相关医疗单位对 AD 缺乏早期诊断的系统研究,导致错过了 AD 防治的最佳时间,因此,建立具有我国文化特点的诊断标准,寻找药物防治的蛋白/分子靶点与时间靶点的结合点也很重要。我国 AD 的流行病学研究开展得也较晚,研究项目少,目前只有:家族性阿尔采末病家系遗传资源库和脑库的建立与应用 (2004 年,贾建平,首都医科大学);新疆地区阿尔采末病分子流行病学研究 (2004 年,周晓辉,新疆医科大学)。由于我国老年痴呆人口的快速增长,同时相关的基础研究必须建立在流行病学的坚实基础上,所以流行病学的研究必须进一步加强。

5.2 在国家自然科学基金资助下,我国关于 AD 的基础研究已经取得了一定的进展,有些研究工作具有参与国际竞争的能力。华中科技大学在神经原纤维缠结方面做了较系统、深入的研究,形成了自己的特色,在此基础上有可能研制开发有特色的药物。而在针对 AD 的药物研究方面,上海药物研究所形成了较系统的研发体系,积累了一定的经验。中国海洋大学的海洋药物研究有一定的特色。中医药方面的研究是我国比较特殊的内容。但从整体上来看针对 AD 的研究思路还是以跟踪国外的研究为主。

总结上述 NSFC 资助的基金项目不难看出,人们对于 AD 的病理特征之间的相互联系还不是特别了解。目前大部分针对单一的药物靶点的研究在应用到真正的药物开发上都会遇到极大的障碍甚至中途流产。当然,这也是国际上至今尚未解决的难题,在这方面我国的科研工作者和国际同行站在同一起跑线上。所以,跟研究任何一种生命现象一样,我们必须对 AD 的病理特征之间的联系有了全面的认识,才能使药物的治疗发生彻底的革命。

5.3 针对 AD 的新药研究,我国还缺乏突出的创新性工作。最近在《科学》杂志上报道了一种创新的

研究工作可以防止 A 的聚集^[11]。淀粉样肽的染料——刚果红是一个小分子,只有在高浓度时才能抑制淀粉样纤维的形成。而美国的 3 位分子生物学家、化学家和生物学家有一个巧妙的构思,即在刚果红的一端连上一个合成的 FKBP(FK506 binding protein, FKBP, 免疫抑制剂 FK506 的结合蛋白)配基,从而使小分子的刚果红可以募集到细胞内的大分子蛋白,从而可以插入到两个淀粉样肽中间阻止纤维的形成。这种创新性的、有独特构思的工作在国内较少。

另外,我国缺乏具有自主知识产权的 AD 实验模型,而这一点是对有效靶点进行验证以及药物开发的基础。很多工作都是建立在原来已有的细胞、动物模型基础上。最近国外有转三重基因成功复制 AD 模型报道,利用此模型,他们最近又报道了免疫治疗的效果等^[12, 13]。

5.4 针对 AD 的研究中合作与学科间的交叉应进一步加强,尤其是基础研究与临床之间有效的合作。希望今后能在基础研究的进展基础上,研制开发出我国新的 AD 治疗药物。

参考文献:

- [1] Michaelis ML. Drugs targeting Alzheimers disease: some things old and some things new[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, **304** (3): 897 - 904.
- [2] 仲崇波, 徐向华, 王晓良. 阿尔采末病胆碱能学说研究进展

- [J]. 中国药理学通报, 2003, **19** (7): 727 - 31.
- [3] 王月华, 杜冠华. 治疗阿尔采末病的药物靶点: 分泌酶[J]. 中国药理学通报, 2003, **19** (6): 609 - 14.
- [4] Janus C, Pearson J, McLaurin J *et al* A peptide immunization reduces behavioral impairment and plaques in a model of Alzheimers disease[J]. *Nature*, 2000, **408** (6815): 979 - 82.
- [5] Cherny RA, Awood CS, Xilinas ME *et al* Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits amyloid accumulation in Alzheimers disease transgenic mice[J]. *Neuron*, 2001, **30**: 665 - 76.
- [6] Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL *et al* Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for human amyloidosis[J]. *Nature*, 2002, **417**: 254 - 9.
- [7] Poirier J. Apolipoprotein E and Alzheimers disease. A role in amyloid catabolism[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, **924**: 81 - 90.
- [8] 彭英, 王晓良. Tau 蛋白与阿尔采末病[J]. 中国药理学通报, 2004, **20** (6): 601 - 5.
- [9] 周宁, 杜冠华. Tau 蛋白在 Alzheimers 病中的作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2004, **20** (10): 1085 - 90.
- [10] 王昊, 陆阳, 陈红专. 神经生长因子治疗阿尔采末病的胆碱能神经机制[J]. 中国药理学通报, 2004, **20** (8): 860 - 4.
- [11] Wickelmaier I. A wily recruiter in the battle against toxic amyloid aggregation[J]. *Science*, 2004, **306**: 791 - 2.
- [12] Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD *et al* Triple-transgenic model of Alzheimers disease with plaques and tangles: intracellular Aβ and synaptic dysfunction[J]. *Neuron*, 2003, **39** (3): 409 - 21.
- [13] Oddo S, Billings L, Kesslak JP *et al* Aβ immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome[J]. *Neuron*, 2004, **43** (3): 321 - 32.

Advances in the research on targets for drug discovery for Alzheimers disease supported by NSFC

LUO Jing¹, WU Lei²

(1. Dept of Biochemistry and Molecular Biology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

2. National Nature Science Foundation of China, Beijing 100085, China)

Abstract: Alzheimers disease (AD) is one of dementia diseases in the world. There are two main pathological hallmarks in AD patients, one is γ -amyloid peptide, the other is neurofibrillary tangles. This paper reviews researches on targets for drug discovery for Alzheimers

disease that had been supported by the National Nature Science Foundation of China in recent ten years.

Key words: NSFC; Alzheimers disease; AD-targeted drugs; γ -amyloid peptide; neurofibrillary tangles

消息

《中国药理学通报》新设修回稿信箱及稿件查询信箱

《中国药理学通报》新设修回稿信箱 (zgylxb88@163.com) 以方便作者发回修回稿。本刊的稿件查询专用信箱为 zgylxb@163.com。