



第十三章 治疗退行性疾病药

南京医科大学 药理学系 杨俭

中枢神经系统退行性疾病：指一组由慢性进行性中枢神经组织退行性变性而产生疾病的总称。

1 帕金森病 (**Parkinson disease, PD**)

2 阿尔茨海默病 (**Alzheimer disease, AD**)

3 亨廷顿病 (**Huntington disease, HD**)

4 肌萎缩侧索硬化症(**ALS**)



第一节 抗帕金森病药



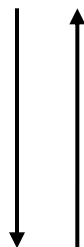
又称震颤麻痹，是神经系统常见的慢性进行性退行性疾病。临床主要症状为进行性运动徐缓、肌强直及震颤，刻板面容，此外还有记忆障碍等症状。

目前认为**PD**主要因黑质-纹状体多巴胺变性使多巴胺缺乏所致，

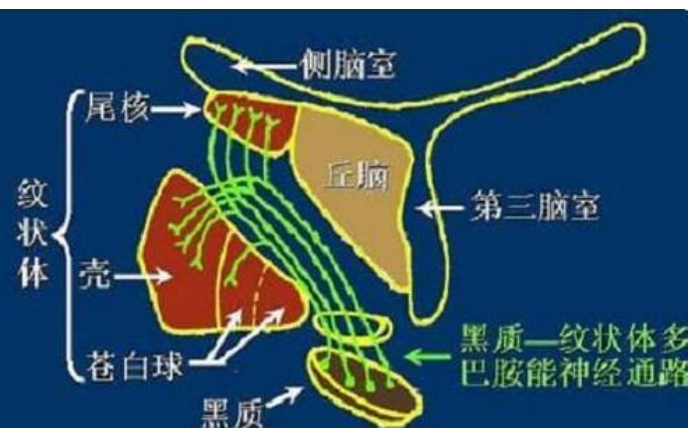
主要病变：在黑质-纹状体通路的多巴胺神经元。

黑质-纹状体通路上存在两种神经元

多巴胺能神经元：释放**DA**，对脊髓抑制



胆碱能神经元：释放**ACh**，对脊髓兴奋



治疗PD可通过两条途径

1

补充脑内DA的作用

2

减弱脑内ACh的作用

多巴胺的前体药：左旋多巴

左旋多巴增效剂：卡比多巴、苄丝肼

MAO-B抑制剂：司来吉兰

COMT抑制剂：硝替卡朋

多巴胺受体激动药：溴隐亭、普拉克唑

促多巴胺释放药：金刚烷胺

中枢**M**受体阻断药：苯海索

神经保护药：抗氧化、抗凋亡、胶质源性
神经生长因子、抗炎等

增加多巴胺功能

减弱胆碱能功能

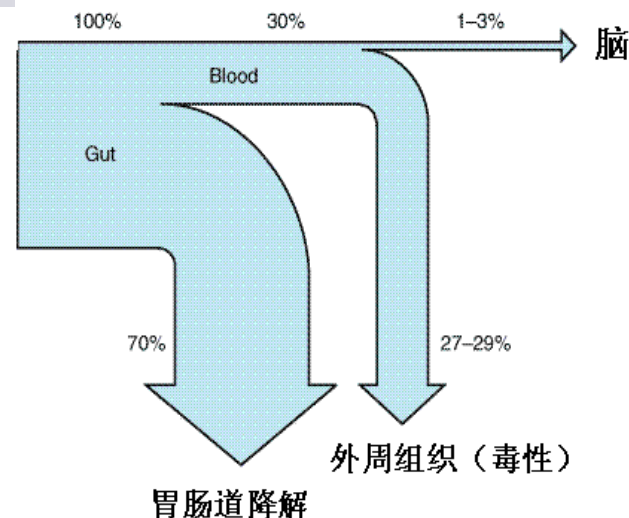
营养和保护神经

左旋多巴 (Levdopa, L-dopa)

■ 体内过程

口服吸收，绝大部分在肠黏膜脱羧成DA，部分在肝、心、肾脱羧。而DA不易通过BBB，进入中枢的量为1%，外周大量的DA可造成不良反应。

若合用外周脱羧酶抑制剂，可增加血和脑内L-dopa 3~4倍，并减少不良反应。



L-Dopa 药理作用及应用

- 抗PD，治疗帕金森病。

L-dopa —————> **DA** 补充脑内**DA**

- 肝性脑病辅助治疗，但不能改善肝功能。

L-Dopa 不良反应

- 胃肠道反应 初期**80%**出现
- 心血管反应 初期**30%**出现直立性低血压
- 不自主异常运动 为严重不良反应 舞蹈症、运动过多、开-关现象（**on-off**），突然多动不安（开），后又运动不能（关）
- 精神障碍 失眠、焦虑、躁狂、抑郁等

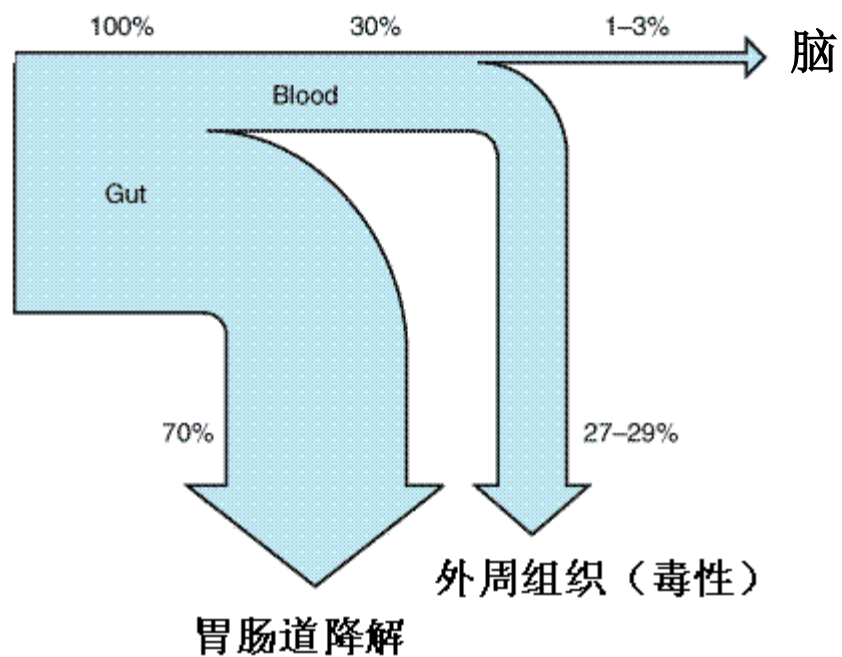
L-Dopa药物相互作用

- 维生素B₆可增加脱羧酶的活性，增加外周副作用。
- 抗精神病药与L-dopa可产生对抗作用。

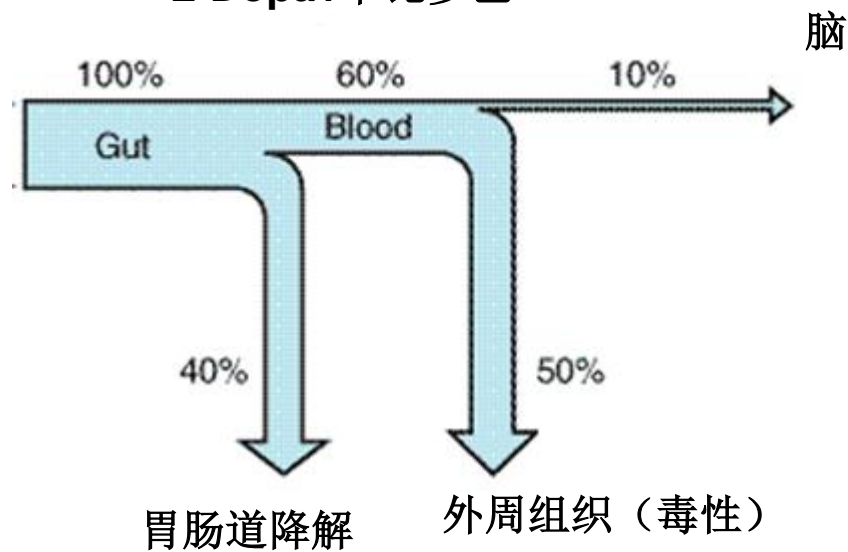
左旋多巴增效剂：卡比多巴、苄丝肼

- 为外周脱羧酶抑制剂，减少外周多巴胺过多对心脏的毒性作用；
- 能抑制L-DOPA在外周的脱羧作用，增加进入中枢L-DOPA浓度而增强其中枢多巴胺含量；
- 降低L-DOPA用量3~4倍，为L-DOPA治疗PD重要辅助药物。
- 与L-DOPA剂量比例1:4或1:10（心宁美）

L-Dopa



L-Dopa+卡比多巴



中枢胆碱受体阻断药——苯海索（安坦，artane）

- 通过阻断胆碱受体而减弱黑质-纹状体通路中乙酰胆碱的作用，抗震颤效果好，也能改善运动障碍和肌肉强直。
- 对僵直及运动迟缓的帕金森病患者疗效较差。其外周抗胆碱作用为阿托品的 $1/10 \sim 1/3$ 。
- 主要用于轻症，或氯丙嗪所致帕金森综合征。

第二节 治疗阿尔茨默病

发病率是退行性病变中最高。药物治疗为主。

发病功能基础：胆碱兴奋传递障碍；

药物多为增加中枢胆碱能神经功能

中枢胆碱酯酶抑制药：他克林，加兰他敏，多奈哌齐

其他治疗AD药物

- 谷氨酸受体拮抗剂：美金刚
- 神经细胞生长因子增强剂：**AIT082**
- 代谢激活剂和神经保护药：吡硫醇、脑活素
- **M**受体激动药：米拉美林