

ceptors and novel strategies for the treatment of age-related brain disorders. *Life Sci*, 1994;55(25-26):2135~45

[4]Chorvat RJ, Earl RA, Zaczek R. Acetylcholine release enhancing agents: potential therapeutics for Alzheimer's disease. *Drugs of the future*, 1995; 20(11):1145~62

[5]Nicholson CD, Connick J. Sigma binding sites. *Curr Opin Invest Drug*, 1993;2:1121~4

[6]高之旭,方雍生,刘福根,蔡能. 尼莫地平治疗老年痴呆 15 例. *新药与临床*, 1992;11(3):145~6

[7]Mondadori C. In search of the mechanism of action of the nootropics; new insights and potential clinical implications. *Life Sci*, 1994;55:(25-26):2171~8

[8]Eikelenboom P, Zhan S-S, van Gool WA, Allsop D. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Trend in Pharmacol Sci*, 1994;15:447

[9]Svennerholm L. Gangliosides-a new therapeutic agent against stroke and Alzheimer's disease. *Life Sci*, 1994; 55:2125~34

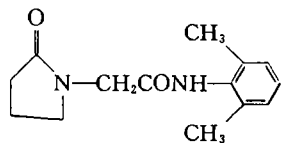
[10]Games D, et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F-amyloid precursor protein. *Nature*, 1995;373:523~7

新型抗痴呆药——Nefiracetam 的研究进展

董 巍 姜远英

(第二军医大学药学院 上海 200433)

Nefiracetam(简称 Ne)是一种新型吡咯烷酮类衍生物,其化学结构见下。在动物和人体试验中发现,该药可影响乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸和多巴胺等神经递质的释放和功能,改变神经细胞电生理特性,从而改善病人的记忆和认知功能,有望成为治疗早老型痴呆和脑血管病变型痴呆的良好药物。本文就该药药理学和临床应用的研究进展作一概述。



药理学

一、对中枢神经递质和功能的影响

(一)胆碱能系统 Ne 对脑内胆碱能系统机能障碍有明显改善作用。Tanaka 等^[1]证明在实验性脑栓塞大鼠身上,Ne 明显恢复了栓塞侧脑半球皮层胆碱乙酰转移酶(ChAT)和另一侧脑半球皮层 ChAT 与胆碱酯酶(AChE)的活性($P < 0.05$)。Eiichi^[2]则报告 Ne 能明显减弱东莨菪碱诱导的小鼠大脑海马、额叶、纹状体和杏仁核乙酰胆碱(ACh)的

耗竭。从而逆转东莨菪碱引起的中枢神经系统抑制作用。但 Ne 对 M-胆碱受体没有直接的作用,所以它对胆碱能系统的影响可能与 γ -氨基丁酸能系统有关。

(二) γ -氨基丁酸能系统 Watabe 等^[3]报告 Ne 能显著提高大鼠大脑皮层、海马 γ -氨基丁酸(GABA)的更新率和谷氨酸脱羧酶(GAD)的活性,刺激大脑皮层突触部位 Na^+ 依赖性摄取 GABA 的能力。在体外试验中,低浓度(10^{-8} 、 $10^{-9}M$)的 Ne 就能明显提高 K^+ 刺激下大脑皮层释放 [^{14}C]GABA。这些结果表明,Ne 对脑内的 GABA 能系统有激活作用,这对于痴呆尤其是阿尔茨海默氏(Alzheimer's)症的治疗有着积极的意义。

(三)单胺系统 Watabe 等^[4]发现在实验性脑栓塞大鼠身上,Ne 能明显提高栓塞侧脑半球皮层多巴胺(DA)和二羟苯乙酸(DOPAC)及海马 DA 的含量。Luthman 等^[5]也报告 Ne 显著抑制了结扎沙土鼠颈动脉引起的大脑皮层及海马部位 DA、DOPAC、5-HT 水平的下降。这说明,Ne 能够促进单胺系统新陈代谢,减轻有害因素对脑内单胺系

统的损害。

二、对中枢电生理活动的影响

Yoshii 等^[6-7]运用电生理学手段研究了 Ne 对成神经细胞瘤——神经胶质瘤杂种细胞(NG108-15)膜上 Ca^{2+} 通道的作用。发现 Ne 能促进 N-/L-型电流流经高电压激活型 Ca^{2+} 通道,而对流经低电压激活型 Ca^{2+} 通道的 T-型电流无影响。并且,Ne 还能增强硝苯吡啶(一种 L-型 Ca^{2+} 通道阻断剂)存在时的 N-/L-型电流,这表明 Ne 对 N-型 Ca^{2+} 通道有促进作用,并因此导致突触前部位神经递质的释放。有关 Ne 作用的更精确机制,尚在进一步研究之中。

三、对大脑能量代谢的影响

Ne 对各种缺氧动物模型都有保护作用,能延长缺氧动物的生存时间,改善脑缺氧大鼠的活动能力。值得注意的是,虽然 Ne 对于正常动物大脑的葡萄糖利用率无影响,但能明显改善缺氧条件下大脑的能量代谢紊乱(如 ATP 的减少,乳酸盐的增加和乳酸盐/丙酮酸盐比值的增加)。因此,有理由认为 Ne 保护缺氧动物的原因在于药物促进了脑组织对葡萄糖的有氧氧化而不是无氧酵解^[8]。

临床疗效

5 例 Alzheimer's 痴呆(早老型痴呆)病人连续 8~12 周口服 Ne(300mg/d),在给药前、给药后 4 周、给药后 8 周、给药后 12 周,用经典方法对这些痴呆病人的临床症状进行评估。结果表明,Ne 能明显改善病人的精神症状,如情绪失控、接触失调、神经功能衰弱、不正常行为等。综合 Ne 对这些症状的改善程度,其全面改善指数为 40%。

145 例脑血管病变型痴呆病人连续 8 周口服 Ne(150~450mg/d)后,用 HDS 的方法评估病人的临床症状。Ne 同样明显改善了病人的精神症状,其全面改善指数为 72.7%,超过了传统药物。这表明,与传统药物相比,Ne 在改善脑血管型痴呆方面具有更好的疗效。

在临床应用中,Ne 显示了高度的安全性,其全面安全指数(OSR)为 97.9%,145 例病人中,仅在 4 例病人身上发现不确定的副作用^[9]。

总之 Ne 作为一种新型促智能、抗痴呆药物,其作用机理已引起人们很大兴趣。它可能通过激活 CNS 内的 GABA 能系统或影响神经递质释放,影响中枢电生理活动,改善脑内能量代谢紊乱等途径发挥其改善大脑精神功能的作用。对 Ne 作用与中枢神经功能间关系的阐明,有助于了解包括智能在内的神经精神功能奥秘,对于研制新型促智能药物也有重要意义。

参考文献

- [1]Tanaka, et al. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 1992; 42 (1),Nr 11;1274
- [2]Eiichi Abe *Psychopharmacology*, 1991;105;310
- [3]Watabe, et al. *Eur J Pharmacol*, 1993; 238(2-3);303
- [4]Watabe, et al. *Arzneim-forsch/Drug Res*, 1994; 44 (1) Nr 2a;195
- [5]Luthman, et al. *Pharmacol Biochem Behav*, 1992; 41 (1);231
- [6]Yoshii, et al. *Soc Biophys J*, 1991;59;82a
- [7]Yoshii, et al. *Soc Neurosci Abstr*, 1992;18;435
- [8]Sakurai, et al. *Japan J Pharmacol*, 1990; 54;33
- [9]EP 0515866A1