锂在治疗亨廷顿病方面获得了第二次机会

在对亨廷顿病的研究中，锂获得了第二次机会 - 采用一种新型化学传递方式，在亨廷顿病小鼠模型身上进行测试

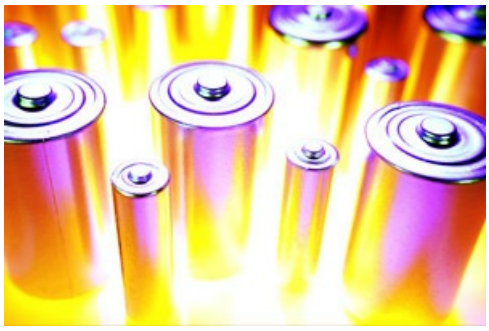
Carly Desmond撰写 | **2012年10月27日** | **Professor Ed Wild编辑** | **Zhen Lu译制**
| **最早发布于2012年9月02日**

锂，

做为药物研发途径中一种新型的，更安全的给药方式，第二次获得了用来治疗亨廷顿病的机会。一种老药的长期治疗会阻止或减缓亨廷顿病病人的神经退化过程吗？

锂的历史

锂是一种柔软的，银白色的金属。做为地球上的自然元素之一，它属于一个只由约100种化学基本单元组成的家族，我们身边的任何东西都是由这个家族的各个成员组成的。



锂是充电电池中一种重要的成分。但是在亨廷顿病中，它可以防止细胞"过度充电吗"？

对锂的最早医疗记载要追溯到十九世纪末期；然而，正是在50年之后它更为常见的医疗用途才被发现。事实证明小剂量锂会缓解躁郁症病人所饱受的那些情绪高涨（躁狂）与情绪低落（抑郁）的症状 - 同样，在古希腊有一种传统，泡一个富含锂的矿物浴可以舒缓精神性躁狂。迄今为止，锂仍然是治疗严重情绪失调的最有效的方法之一。

尽管在二十世纪六十年代早期锂的临床用途就已经在大多数国家被批准，但是它的作用机理却仍然是个迷。直到现在，科学家们才开始逐渐在分子水平上理解锂是怎样作用于大脑的。结果就是，神经退行性疾病（例如亨廷顿病）中一些出错的化学和生物进程也可以被锂改变。

锂为什么是有益的？

随着亨廷顿病的发展，大脑中主要有两个部分发生了退化，一个是纹状体，一个是皮质。纹状体位于大脑深处，而皮质就是那些褶皱的表层。纹状体和皮质之间有着紧密的联系来控制情绪和运动。

在纹状体中有一种非常特别的细胞叫做中型多棘神经元，它们特别容易受到疾病的侵害。当一种叫做谷氨酸的化学介质与细胞表面的受体结合后，中型多棘神经元就被激活。对患有亨廷顿病的人来说，他们的这种受体对谷氨酸的敏感性比较强，致使中型多棘神经元保持在一种过度被激活的状态。

这种过度被激活的状态会引发一种叫做兴奋性毒性的过程，在这个过程中，神经元中的化学物质被不恰当的释放，从而产生大量的有害影响。如果损害很严重，神经元就会死亡。兴奋性毒性是亨廷顿病神经退化中最基础的理论之一。

锂和这些又有什么关系呢？其实，锂已经在动物身上被证实可以阻断这种兴奋性毒性。更好的是，多项研究也已表明锂可以防止神经元死亡，并且有可能助长它们的再生。

这并不是研究人员第一次考虑用锂来治疗亨廷顿病病人。相关临床实验可以追溯到二十世纪七十年代，但得到的实验结果却是阴性的–锂并没有起作用。然后，回顾一下，会发现这些临床实验有一个明显的问题，所有的病人在接受第一次治疗前就已经到了疾病比较严重的阶段。

预防会更有效吗？

今天，我们对锂的生物效应的理解已经改变了。我们现在更感兴趣的是它作为预防药物的潜在价值，而不是用它来治疗已存在的症状。

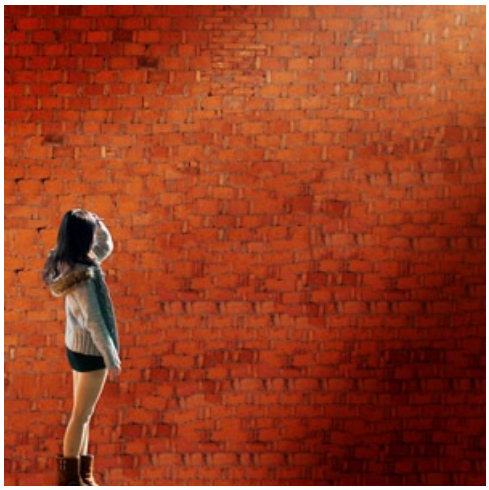
在过去的几年里，有几项研究用亨廷顿小鼠模型来探索锂的长期效益。他们并不是等到小鼠已经生病之后再治疗，而是在小鼠还小的时候就给药了。得到的结果非常鼓舞人心。这项研究提出锂在动物模型中可以减慢神经退化和其它相关的症状。

锂的缺点

然而，长期人体锂治疗实验被一个很明显的障碍阻挡了 - 锂会产生严重的副反应。

药物专家说锂的有效治疗浓度非常窄。这就意味着病人需要持续的监控以及血液测试来保证他们接受了合适的剂量。把血液中锂的浓度控制在合适的水平比较难，太多的锂会导致严重的并发症。轻微的副反应包括震颤，精神混乱以及恶心；严重的话会导致神经方面的损害。

另一个潜在的大问题就是，长期的锂治疗，即使是在合适的浓度，也会导致严重的健康方面的问题，例如肾功能衰退，这会迫使治疗中止。这对那些一直需要锂治疗的亨廷顿患者来说是一个巨大的问题。



NP03是一种经过化学重新包装的锂，它可以更好的穿过那层保护我们细胞的“墙”

老药新用

为了克服目前的障碍，Medesis Pharma（米迪塞斯医药公司）研制出一种新型的锂药（NP03）以及给药系统。NP03是一种柠檬酸锂（一种传统锂化合物）复合物；新型给药系统叫做Aonys®（奥尼斯）。

NP03和普通的锂有什么区别呢？这么来讲吧，人体内的每一个细胞都是由一种叫做脂质的脂肪分子构建的。如果把细胞看做房子，那么脂质就是墙壁里的砖。在化学领域，一些分子是"亲水性的"（意味着喜爱水）或"疏水性的"（讨厌水）。脂质是一种比较长的分子，一头是亲水性的，另一头是疏水性的。所以任何想要进入细胞的药物都必须穿过一层既亲水又疏水的屏障。

NP03使锂的转运变得容易起来，因为锂被脂质连接着，而这种脂质可以和细胞的脂类"墙"融合。这意味着更多的锂可以被细胞吸收，从而相对少量的药物就可以达到一样的治疗效果。NP03对低剂量锂的长期治疗有较好的控制，从而降低锂的潜在副作用。

用亨廷顿小鼠进行NP03测试

来自加拿大英属哥伦比亚分子医药治疗中心的Dr. Michael Hayden(麦克尔.海顿博士)实验室近期发表了一篇文章，报道了在一种亨廷顿小鼠模型身上进行NP03长期治疗的实验。

所用的小鼠模型叫做YAC128，它们不仅有小鼠自身的两个正常亨廷顿基因，还有人类的变异亨廷顿基因。大概在三个月大的时候，这些小鼠就产生了类似亨廷顿病病人的运动机能症状，在九个月大的时候就产生了可见的神经退行。

为了验证NP03是否有着和传统锂一样的神经保护作用，这些小鼠在两个月大的时候（在最初症状显现之前）就接受了药物治疗。

实验结果非常振奋人心。相比没有接受NP03治疗的小鼠来讲，接受治疗的小鼠的运动机能有了明显的改善。纹状体和中型多棘神经元也有较少的退化。更加令人兴奋的是，在这个长期的治疗过程中，NP03没有产生任何副作用。

亨廷顿病最具有毁灭性的特点之一就是，它是一种遗传病，在家族中影响一代又一代的人。可是如果针对预防性药物来说，这一点却是一项很重要的优势。它提供了一个这样独特的机会：在亨廷顿病发生的前几年就可以诊断出将来会得病的人，这样就可以在症状产生前将疾病阻止。

锂崭新的开始？

最后，我们必须对动物模型实验的结果分析保持谨慎的态度。我们并不能保证在亨廷顿病病人身上NP03也会产生同样的治疗效果，也许它会产生一些无法预料的副作用。

任何治疗的目的都是要利大于弊。为了权衡这种关系，NP03用了一种已经被批准可用于人类的老药，只是采用了新的技术让它变的更安全。如果一切进行顺利的话，在携带亨廷顿变异基因的人群中测试低剂量锂治疗的日子就不远了。

作者没有利益冲突需要申明 想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2024. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。
HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net
于2024年1月10日打印 — 从https://zh.hdbuzz.net/092下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。