

HD和组胺: 靶向复合受体, 让大脑交流安静下来

研究人员最近分享了一种使用抗组胺药物作用于混合多巴胺受体, 来恢复HD小鼠平衡和治疗症状的创造性方法。但是这并不意味着抗过敏药物可以用于治疗HD



Dr Leora Fox撰写

2020年7月29日

Dr Sarah Hernandez编辑

Xi Cao译制

最早发布于2020年7月15日

多

疗HD。

多巴胺是大脑中的一种重要的化学信使, 在亨廷顿舞蹈症中会变得不平衡。研究人员最近分享了一种使用抗组胺药物作用于混合多巴胺受体, 来恢复HD小鼠平衡和治疗症状的创造性方法。这是HD疗法的一种创新方法, 但不要随随便便自己拿抗过敏药物来治

神经递质: 让大脑说话

我们的神经元通过化学物质的微小气泡在细胞之间的间隙进行交流。这些重要的化学物质被称为神经递质, 它们触发控制我们身体和大脑活动的电脉冲。有些神经递质只存在于大脑中, 有些则在心脏、免疫系统、肠道和身体的其他部位发挥着其他作用。



多巴胺和组胺等化学信使的神经递质受体是由亚基构成的, 有点像乐高积木。

脑细胞有一种叫做受体的化学接收器, 用来接收神经递质的信息。药物设计通常利用受体来影响化学信息, 从而影响我们的情绪、感知和运动。粘附在受体上以及阻断或提高神经递质的药物, 可以治疗大量的脑部疾病症状, 比如说焦虑、偏头痛, 帕金森病的僵硬或HD中的过度运动。

一般而言, 每一种神经递质化学物质都针对不同的受体。但很多时候, 细胞拥有多功能的受体是很有用的, 这些受体可以接收到不止一种化学信使。最近, 一组科学家研究了一种混合受体, 它可以接收两种不同的神经递质, 多巴胺和组胺。他们使用了一种针对组胺的药物来抑制多巴胺并改善HD小鼠的症状。

不幸的是，一些新闻喜欢用标题党来博取点击量，甚至说抗组胺类的抗过敏药物可以用于治疗亨廷顿舞蹈症。虽然事实并不是这样，但该研究确实指出了多巴胺和组胺之间的重要联系，且这一联系有可能用于未来的HD疗法的探索。

多巴胺和组胺

神经递质有100多种，但大多数神经元之间的信息传递是由一小部分神经递质完成的。这些微妙的信息来自数百个不同的受体，这些受体接收神经递质并帮助细胞决定如何做出反应。就好比一大群人看到同样的新闻的时候，每个人会有不太一样的反应。

“HD患者逐渐失去纹状体中的细胞，这些细胞需要多巴胺来传递“嘿，肌肉，停止运动!”的信息，这个时候其他细胞也会用多巴胺大喊：“动起来，动起来!””

你可能听说过神经递质多巴胺，它有时被称为“奖励”化学物质。在我们赢了老虎机游戏、答题正确或喝酒时所产生的感觉很好的反应中，多巴胺确实发挥了作用。但由于它可以与多种受体结合，所以它还参与了控制运动、感知和动机，以及大脑和身体的许多其他活动。HD的行为、情感和身体的症状在很大程度上是由于大脑中多巴胺信息发送和接收的改变，以及使用多巴胺相互交流的细胞的损伤或丧失。

你可能也听说过组胺，这是一种化学信使，在树木开花的时候会让我们打喷嚏，或者被蜜蜂蜇了后，会让我们肿起来。你甚至可以定期服用抗组胺药来缓解你的身体对鲜花或宠物的反应。但是其他类型的组胺受体在神经系统中随处可见——它们调节其他化学物质的释放，帮助控制食欲和思维等多种功能。我们之前没有把组胺和亨廷顿舞蹈症联系起来，但最近的研究表明我们可以。

混合受体和HD药物

多巴胺和组胺等化学信使的神经递质受体是由亚基构成的，有点像乐高积木。有时，我们的细胞会将两种不同类型的亚基混合匹配，从而得到一种可以接收两种神经递质的混合或“复合”受体。多巴胺-组胺受体复合物（Dopamine-histamine receptor heteromers）在几年前被发现，科学家最近能够使用一种针对组胺受体的药物来影响多巴胺的信息传递。

我们知道多巴胺在HD中以不同的方式出错，特别是在大脑中一个叫做纹状体的区域。这个区域含有大量的多巴胺受体，特别容易受到损伤而导致HD症状。例如，HD患者逐渐失去纹状体中的细胞，这些细胞需要多巴胺来传递“嘿，肌肉，停止运动!”的信息，这个时候其他细胞也会用多巴胺大喊：“动起来，动起来!”与此同时，其他神经元释放出额外的多巴胺气泡，让“动起来!”信息的声音会更大，导致通信过载。随着越来越多的细胞感到压力以及疲于叫喊，人的身体开始乱动，行为和思维模式也发生改变。



数百个不同的受体，这些受体接收神经递质并帮助细胞决定如何做出反应。就好比人们会对一样的新闻有不太一样的反应。

减少神经元压力和治疗HD症状的一种途径是减少多巴胺的信息，通过添加一种药物来减少释放的气泡，或者掩盖多巴胺受体。这就像打电话的时候从扬声器模式转到静音模式。像丁苯那嗪、氘代丁苯那嗪和氟哌啶醇等药物，以及许多其他药物都致力于降低多巴胺呼叫的声音。这些药物可以有效地缓解一系列的HD症状。

那么，为什么我们要关注多巴胺和组胺的相互作用呢？你可能已经意识到，由于多巴胺受体分布广泛，许多直接作用于多巴胺的药物也会带来严重的副作用，比如嗜睡、情绪变化，甚至是消化问题。为了解决这些问题，一些研究人员专注于让多巴胺在特定部位(比如大脑中)安静下来，同时不影响身体其他部位。最近就有一种针对复合物为突破口的办法。

混合信息:用抗组胺剂来让多巴胺平静

由Peter McCormick博士领导的一组主要来自西班牙和英国的科学家最近专注于一种混合多巴胺-组胺受体。叫做D1R-H3R复合物，听起来很复杂，不过我们会解释的。这个受体是H3组胺受体(H3R)和D1多巴胺受体(D1R)的结合。H3组胺受体对于改变神经递质(包括多巴胺)、调节睡眠模式和影响认知等方面起到很重要的作用。它们不是治疗过敏的药物。D1多巴胺受体是神经系统中最丰富的多巴胺受体。它们有许多功能，包括鼓励运动输出(大喊“动起来!”)和控制某些行为。

McCormick团队以及其他小组之前已经发现了D1R -H3R复合物以及多巴胺和组胺信息的重叠。在新的实验中，他们发现D1 - H3R复合物遍布幼鼠的大脑，包括纹状体。随着健康小鼠年龄的增长，它们会一直保留了这些复合物，但HD小鼠在5个月大时开始流失D1 - H3R复合物。这个时间是HD小鼠疾病的早中期，正处于它们开始表现出早期的“症状”之前，比如说学习新任务困难，对环境中的新事物感到困惑。

“这并不意味着用来治疗过敏的药物可以保护神经元不受HD的伤害。”

接下来，研究小组想知道他们是否可以保护脑细胞不受多巴胺传递过量的影响，并通过干扰组胺来治疗生病的老鼠。为了达到这个目的，他们使用了一种叫做硫丙咪胺(thiopramide)的抗组胺药物，它可以阻断H3受体。当硫丙咪胺附着在D1 - H3R复合物上时，细胞不仅接收到更少的组胺信息，而且也接收到更少的多巴胺信息。就像给座机打电话结果发现是占线一样。

当科学家在实验室培养皿中培养的HD细胞中加入抗组胺药硫丙咪胺时，细胞在多巴胺过量的情况下反应更好，存活得更好。在5个月大的HD小鼠中依然有D1 - H3R复合物，硫丙咪胺可以保护神经元同时改善运动和行为。然而，在失去复合物的7个月大的HD小鼠中，硫丙咪胺保护了神经元，但不再对行为或运动有帮助。

我应该买些抗过敏药物吗？

这项研究的结果证实了通过干扰组胺信息，来让多巴胺信息安静下来是可能的。这篇论文的主要实验是在HD细胞和小鼠身上进行的，但是研究人员同时也观察了普通人和HD患者捐献的大脑。研究人员也在人类身上发现了D1R-H3R复合物，但是随着时间的推移，跟上面提到的小鼠的情况一样，那些HD患者也流失了这些复合物。此外，硫丙咪胺在小鼠刚开始生病时是最有帮助的。这表明，针对复合物的最佳时机是在HD的早期阶段。

利用多巴胺和组胺信息的重叠是HD治疗的一个有趣的方法，在过去的数十年中出现了很多次。然而，这并不意味着我们用来治疗打喷嚏和流泪的抗组胺药可以保护神经元不受HD的伤害。这些药物作用于不同的组胺受体，如H1(用苯那明治疗)和H2(用法莫替丁类的药物治疗)，而硫丙咪胺阻断H3受体。这里的数字1、2、3都很重要，就像如果你想给特定的人打电话，你需要拨打正确的号码。



阻断复合物就像让座机处于占线状态

研究组胺-多巴胺受体复合物的主要原因之一是为了避免直接改变多巴胺水平带来的不良影响。然而，针对组胺有其自身的副作用，硫丙咪胺也不例外。它是迄今发现的首批对组胺受体有效的药物之一，实际上已经在人体试验中对其他疾病进行了测试，但会产生严重的副作用，尤其是对肝脏。

虽然本研究的目的是为了开展硫丙咪胺治疗HD的临床试验，但这是第一次有人证明受体复合物是HD的潜在药物靶点。未来的研究可能会利用这一新知识来增加治疗的指向性，以保护脑细胞，同时防止对身体其他部位的影响。这项研究阐明了HD治疗的许多创造性方法之中的一个。

翻译：风信子志愿者 赵昕润

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](#)。

HDBuzz2011-2025. 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2025年5月17日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/288>下载