



评述

军事医学研究院神经精神药理学研究进展

军事医学科学院

收稿日期: 2011-07-20; 接受日期: 2011-08-19

doi: 10.1360/052011-604

摘要 神经精神药理学是药理学的重要组成部分, 主要任务是在研究神经精神疾病病理生理学机制的基础上, 发现新的候选靶标和治疗药物. 近年来, 军事医学科学院在神经精神药理学研究领域开展了大量的研究工作, 在一些主要研究方向的基础和应用研究领域, 如镇痛、脱毒、防复吸、抗抑郁、抗焦虑、抗阿尔茨海默病、抗帕金森氏病、抗晕动病、抗疲劳等取得了许多重要的研究进展. 本文就军事医学科学院药理学工作者在神经精神药理学研究领域的主要发现做一综述.

关键词镇痛
药物依赖
抑郁
神经退行性疾病
疲劳

根据世界卫生组织报告, 21 世纪上半叶人类将逐渐进入精神疾病时代. 近年来, 神经精神疾病所带来的公共卫生问题、社会问题 and 经济问题已成为严重影响人类生活质量和和经济发展的重要问题. 如何保证神经系统的正常功能, 防治各类神经精神疾病, 已日益成为当前社会迫切需要解决的问题, 而神经精神疾病的防治药物必然是应对神经精神疾病重大需求的首要武器. 神经精神药理学的兴起也因此逐渐成为当今药理科学发展的重点方向. 多年来, 针对严重影响人类健康的疼痛、精神活性物质依赖、抑郁、焦虑、阿尔茨海默病、帕金森氏病、晕动病、疲劳等多种神经精神疾病, 军事医学科学院的药理学研究工作已经开展了大量深入细致的研究, 在应用基础研究和新药研究领域均取得了长足的进展.

1 镇痛药研究

疼痛是一种复杂的心理活动, 包括痛感觉和痛反应, 并伴有强烈的情绪色彩. 疼痛主要可以分为机制较清楚的急性痛以及机制较为复杂的慢性疼痛(如

炎症痛和神经病理痛等)、内脏痛和癌症痛等, 其病理机制涉及神经系统结构和功能的可塑性变化. 疼痛发生和调节机制的研究及镇痛药物的研发具有重要的意义.

1.1 疼痛的基础研究

疼痛的形成及调节是一个复杂的过程, 除阿片受体系统外, 许多与疼痛相关的非阿片受体也日益引起了人们的关注. 作用于这些新靶点的药物均有不同程度的镇痛作用, 而且能显著增强阿片类药物的镇痛作用. 研究发现, 内脏痛敏形成与 NMDA 受体及 NO 生成有关. 研究表明, 在慢性神经病理性疼痛模型上, 大麻受体 2 (CB₂)、星形胶质细胞谷氨酸转运体 1 (GLT-1) 及感觉神经元特异性受体 (MrgD) 与神经源性痛的发生和发展有密切的关系; 其中 CB₂ 受体激动剂在脊髓水平的镇痛可能是通过抑制脊髓小胶质细胞的激活, 降低胞内 p38 MAPK 磷酸化水平及减少 TNF- α 炎症因子的释放来实现的. 最近我们研究发现, 水通道-4 通过影响胶质细胞的功能而参与了慢性疼痛的病理生理学过程.

1.2 镇痛药研究

国外镇痛药物研究的靶点包括阿片受体和非阿片受体, 我们在靶向两类受体的镇痛新药研究领域均取得了重要的进展.

(1) 以阿片受体为靶标的镇痛药研究. 20 世纪 80 年代初在秦伯益教授的领导下成功研发了镇痛作用最强的阿片类镇痛新药二氢埃托啡(DHE)和盐酸曲马多等, 经临床验证镇痛效果良好. 近 20 年来, 针对 DHE 有效时间短、易耐受和有成瘾倾向等问题, 我们进一步开展了化合物设计合成及构效关系研究, 已获得多个镇痛时间更长的先导化合物. 其中阿片受体部分激动剂噻吩诺啡主要通过激动 κ 阿片受体, 能在多种急、慢性疼痛模型上产生中等强度的镇痛作用; 其有效时间长达 10~20 h, 且无明显的依赖潜能. 阿片受体纯激动剂 030418 能够激动 μ -, κ -及 ORL1 等阿片受体, 在多种动物、多种疼痛模型上镇痛强度与 DHE 相当, 有效时间同样长达 10~20 h, 比 DHE 长 10 倍以上, 具有强效、长效的特性, 更重要的是在多种依赖模型上未发现其明显的身体和精神依赖潜能, 其低成瘾性可能与其激动 κ -和 ORL1 阿片受体有关.

复方制剂是研制强效低成瘾性镇痛药的途径之一. 我们将可口服的阿片类药物盐酸羟考酮与多巴胺受体拮抗剂罗通定组方, 其镇痛强度与吗啡相当, 镇痛有效时间($t_{1/2}$)是吗啡的 3 倍, 而在多种动物模型上表现出极低的依赖潜能. 目前正在开展镇痛的临床研究, 有望开发成低成瘾性强效镇痛复方.

(2) 以非阿片受体为靶标的镇痛药研究. N 型钙离子通道主要分布在中枢和外周神经系统, 对疼痛信号的传递和整合具有重要作用. 芋螺毒素能选择性阻断 N 型钙通道, 具有明显的镇痛作用, 已应用于临床. 我们靶向 N 型钙离子通道设计合成了大量的小分子候选化合物, 其中化合物 ZC88 能阻断 N 型钙离子通道, 且在多种疼痛模型上能剂量依赖性地缓解疼痛和痛觉过敏、增强吗啡镇痛、抑制吗啡耐受和躯体依赖; 前期研究表明其口服急性毒性较低.

胍丁胺是咪唑啉受体内源性配体. 研究发现, 胍丁胺本身具有镇痛作用, 并能增强吗啡的镇痛作用. 在小鼠醋酸扭体、大鼠 4% 盐水扭体等疼痛模型上, 胍丁胺剂量依赖性镇痛, 其镇痛作用可能由咪唑啉受体介导, 其主要作用部位是在脊髓上水平; 在大、小鼠热辐射甩尾模型、炎性痛和神经源性痛等模型中, 皮下

注射胍丁胺能剂量依赖性地增强吗啡镇痛, 但不延长吗啡的镇痛持续时间.

此外, 我们还以 NMDA 受体、NR2B 亚型、CB₂ 受体剂、水通道 4(AQP4)、腺苷受体等非阿片受体系统为靶标开展了大量的镇痛药候选化合物研究工作, 也取得了一定的进展.

2 脱毒与防复吸药物研究

吸毒已成为世界公害. 以海洛因为代表的阿片类毒品在我国滥用最严重、危害最大. 阿片类毒品危害之所以如此巨大, 根本原因在于阿片依赖和复吸的机制尚未阐明, 没有理想的防复吸医学干预手段. 阿片依赖涉及动机、抉择、学习记忆等高级神经活动, 因此阿片依赖生物学机制研究及防复吸药物研发是当前神经科学研究领域和新药研发领域的热点.

2.1 阿片依赖的生物学基础研究

经过半个世纪的研究积淀, 目前学术界认为阿片依赖的生物学基础是机体长期接触阿片类物质后中枢神经系统发生的代偿性适应, 这种代偿性适应既发生在内源性阿片肽及阿片受体系统本身, 也发生在众多的非阿片受体系统, 但是具体机制尚未阐明. 我们研究发现, 新的候选神经递质/调质胍丁胺及咪唑啉受体系统参与了阿片依赖过程, 构成了一个新的阿片依赖调节系统. 在发现外源性胍丁胺对阿片依赖具有调节作用的基础上, 我们进一步发现上调或下调内源性胍丁胺含量或阻断咪唑啉受体也能调节阿片依赖, 表明内源性胍丁胺参与了阿片依赖的病理过程. 我们深入研究证明胍丁胺调节阿片依赖的主要靶点是 I 1 咪唑啉受体, 其分子机制是胍丁胺激活 I 1 咪唑啉受体后抑制阿片依赖病理状态下阿片受体系统在受体水平和受体后信号转导及基因表达水平的代偿性适应, 其神经生物学机制主要是胍丁胺激活 I 1 咪唑啉受体后抑制阿片依赖状态下多巴胺系统和谷氨酸系统功能的代偿性适应. 在上述发现基础上, 我们在国内外首次提出“胍丁胺-咪唑啉受体系统构成一个新的阿片依赖调节系统”的创新性学术观点及“阿片功能调节剂”的概念. 我们的研究不仅加深了对阿片依赖机制的认识, 而且提出了一个新的防复吸新药的潜在靶标——I 1 咪唑啉受体.

2.2 防复吸新药研究

理想的防复吸药物应当具有以下特点: 本身无致依赖潜能且对心瘾和稽延症状有效。当前国际上防复吸药物研发主要有两种策略, 即以阿片受体为靶标和以非阿片受体为靶标, 我们在两方面均取得了重要的研究进展。

(1) 以阿片受体为靶标的防复吸新药研究。目前已上市的防复吸药物均是以阿片受体为靶标, 但此类药物存在自身致依赖潜能或者对心瘾无效、病人用药顺应性差的缺点, 因此以阿片受体为靶标的防复吸药物发展趋势是激动剂减轻致依赖潜能、拮抗剂发展长效剂型、提高病人的接受性。我们研发的纳曲酮微球长效注射剂, 一次注射作用可维持 1 个月, 大大提高了病人用药的顺应性。II a 期临床研究结果表明, 纳曲酮微球长效注射剂防复吸效果明显优于纳曲酮片剂, 呈现出良好的应用前景。

此外, 我们自主研发的 1.1 类防复吸新药噻吩诺啡是阿片受体部分激动剂, 其激动活性持续时间长、易耐受, 而拮抗活性持续时间长, 且自身致依赖潜能较低, 目前已进入 II 期临床实验阶段。

(2) 以非阿片受体为靶标的防复吸药物研究。由于以非阿片受体为靶标的防复吸候选药物可能具有本身无致依赖潜能、对心瘾有效的理想防复吸药物的特点, 已成为国内外防复吸新药研发的热点。目前虽然尚无同类药物上市, 但是已经显示了良好的发展前景。我们自主研发的 1.1 类防复吸新药胍丁胺, 以 II 咪唑啉受体为靶标, 是一个新化学结构、新靶点、新药理作用机制的创新药物。胍丁胺具有脱毒、缓解稽延症状、防复吸的作用。由于不与阿片受体结合, 也不作用于其他导致滥用的物质的作用靶点, 胍丁胺不具有致依赖潜能; 由于能够抑制导致药物奖赏和渴求的最关键的两种神经递质系统——多巴胺系统和谷氨酸系统功能的代偿性上调, 胍丁胺能够消除药物渴求(即心瘾), 因此胍丁胺具备理想的防复吸药物的特点。目前我们已经基本完成胍丁胺的临床前研究, 正在准备申报临床研究。如果胍丁胺研发成功, 将为防复吸新药的研发开辟一条新的途径。

多巴胺 D3 受体被认为是防复吸药物研发的理想靶点。国外许多制药企业已经靶向多巴胺 D3 受体开展了大量的新药研究工作, 但是目前在研的多巴胺 D3 受体拮抗剂仍存在受体选择性差、代谢性质不

良等不足。我们靶向该受体开展了大量的研究工作, 其中新型多巴胺 D3 受体拮抗剂 YQA14 对多巴胺 D3 受体/D2 受体的选择性高达 10^6 倍, 代谢性质稳定、半衰期长、口服生物利用度较好, 动物模型研究显示了良好的防复吸作用; 该化合物拥有我国自主知识产权, 发展前景良好。

3 抗抑郁及抗焦虑药物研究

抑郁症和焦虑症因其具有高患病率、高复发率、高致残率、高自杀率已成为严重的公共卫生和社会问题, 二者同属于应激性精神疾病。同时, 战场和军事行动中抑郁症和创伤后应激障碍(PTSD, 属于焦虑症) 也具有极高的发病率, 造成大量非战斗减员, 被称为军人“严重的健康危机”。关于抑郁症和焦虑症的理论主要包括 5-HT 神经功能低下假说、GABA_A 受体复合物假说、肾上腺素假说、CO₂ 超敏假说、HPA 轴功能亢进假说等, 从不同角度对两种疾病进行了解释, 但均存在较大的缺陷。基于上述理论, 许多抗抑郁(同时也是抗焦虑) 药物治疗的新靶点主要分为 4 方面: (1) 优化的“单胺策略”(药物); (2) 基于非单胺能神经递质和免疫-内分泌调节系统研发策略(药物); (3) 基于神经可塑性和相关信号通路的策略(药物); (4) 局部脑区的电磁刺激设备等。

3.1 抗抑郁、抗焦虑药物的基础研究

从 20 世纪 90 年代初开始, 罗质璞教授主持在国内最早开展了抑郁症和焦虑症(包括 PTSD) 的神经机制及防治新药研究, 处于国内领先地位。在国内最早建立了抗抑郁药、抗焦虑药行为学评价技术体系, 为国家药审中心起草了国内最早期的抗抑郁、抗焦虑药物评审指导原则。在国内最早开展中枢苯二氮卓受体与 α_2 受体偶联关系研究, 最早建立了精神药物药效学的行为学评价体系, 最早建立皮质酮损伤神经元、神经干细胞的细胞模型来体外评价抗抑郁药的神经保护作用; 结合药物研究, 在行为评价、新机制、新靶标、新技术、新模型、新药物等方面进行了长期系统的深入研究。

近 10 余年来, 我们研究证实, 抑郁症不是某一系统、单层面的紊乱, 而是整个神经-内分泌系统性失调, 其防治亦应系统性调节。结合新药研究, 证实各类抗抑郁药的共同机制包括: (1) 神经元保护; (2) 增

强神经元再生; (3) 神经营养与可塑性; (4) 抑制 HPA 轴; (5) 调节免疫; (6) 增强 cAMP-CREB 通路; (7) 抑制 NMDA-Ca²⁺-NOS 通路; (8) 调节 5-HT_{1A} 等单胺自身受体等, 并对上述各层面的细节和相互关系进行了较为系统的研究, 最终系统总结抑郁症神经机制的内在规律, 在理论和技术上提出较完整合理的评估系统。

基于大量研究, 我们提出了抑郁症的“两阶段恶性循环理论”, 即“应激性 HPA 轴恶性循环(量变)”和“脑损伤恶性循环(质变)”两个阶段的恶性循环过程。将抑郁症总结为“易感群体(基因)在经历持久强烈应激事件(环境)后, 导致神经-内分泌系统反应由量变到质变, 最终导致难逆性脑损伤的过程”。基于该理论和技术系统, 提出抗抑郁药新概念是“应激性脑损伤导致心理-认知障碍调节环路中的神经元损伤保护剂和神经元再生促进剂”。该理论涉及系统性调节和防治策略, 对新机制药物、新靶标、新技术等研究具有重要作用。

在新靶标研究方面, 对 5-HT_{1A} 受体, 单胺转运蛋白, CRF1, TSPO, PDE4D 等潜在靶标进行了深入系统的基础与新药研究。研究证实, 海马神经元再生是磷酸二酯酶 4 (PDE4) 调节抗抑郁、抗焦虑行为的重要机制, 并且 PDE4D (尤其是 PDE4D4/5 剪接变体) 是介导抗抑郁、促认知行为的重要亚型, PDE4D 通过增强海马 cAMP-CREB 通路和神经元再生调节行为效应, 这对基于 PDE4D 亚型选择性抑制剂的新型抗抑郁、促认知新药的研发展示了有用前景。另外, 通过特异性激动剂和拮抗剂, 证实胶质细胞 TSPO 在抑郁、焦虑行为中发挥了重要作用。

3.2 抗抑郁、抗焦虑新药研究

在抗抑郁、抗焦虑、抗 PTSD 新药研发方面, 我们完成了抗抑郁中药巴戟天寡糖(有效部位)的新药研究, 目前已完成 III 期临床, 疗效与氟西汀相当, 且毒副作用极低, 即将上市。发现咪唑啉受体内源性配体调节剂胍丁胺具有抗抑郁作用, 证实其抗抑郁活性与 5-HT_{1A/1B}, α_2 受体及腺苷酸环化酶激活密切相关。完成抗抑郁、抗 PTSD 新药小补心汤总黄酮、棉籽中提取的单体化合物槲皮素-3-O-芹菜糖基芦丁糖苷的效应评价及机制研究。

目前处于临床前研究阶段的抗抑郁、抗焦虑新药包括 5-HT_{1A} 受体和 5-HT 重摄取抑制双重活性药物

YL-0919, TSPO 激动剂 YL-IPA08、单胺双重重摄取抑制剂 071031B, CRF1 受体拮抗剂和中药小补心汤总黄酮、棉籽总黄酮等, 较目前一线用药均表现出较好的优势。

4 抗帕金森氏病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统退行性疾病, 主要发生于中老年人群, 其发病机制目前仍未完全阐明。在 PD 患者中, 黑质神经元的退行性变, 合成多巴胺的能力降低, 导致纹状体多巴胺系统功能减退、胆碱能系统功能相对亢进, 表现为一系列临床症状。药物治疗的原则是通过增强多巴胺能系统功能和拮抗胆碱能系统功能重新恢复二者平衡而改善患者症状。

最新研究表明, M4 受体通过反馈机制调制 ACh 的释放, 还可能直接参与对多巴胺能神经元功能的调节。因此, 以 M4 受体为靶标的选择性拮抗剂有望成为新型抗 PD 病药, 目前已成为该研究领域的新热点。针对 M4 受体, 我们合成了大量的新结构类型和手性抗胆碱药, 其中代表化合物为左旋去甲基苯环壬酯(R-DM8021), 能够进一步提高对胆碱受体的选择性。临床前研究发现, R-DM8021 比临床用药苯海索具有更强的抗 PD 作用, 同时能降低抗胆碱药的视物模糊、嗜睡、注意力分散、损伤认知功能等不良反应, 将有望为临床提供治疗 PD 更加安全有效的新一代抗胆碱药。

5 抗晕动病

晕动病, 又称运动病, 是指人们在颠簸或旋转环境中出现的特殊症候群。晕动病的发病机制主要与前庭器官受加速度刺激而引起中枢胆碱能系统功能亢进有关。目前, 临床上主要的抗晕动病药物包括中枢抗胆碱能药、抗组织胺药、拟交感药及中枢抑制药等; 上述药物普遍的不良反应是中枢抑制作用, 表现出嗜睡、乏力等症状, 影响用药者的正常工作和学习, 从而限制了这类药物的适应人群。

盐酸苯环壬酯是军事医学科学院刘传绩、恽榴红研究员负责研制的国家一类抗晕动病新药(其商品名飞赛乐)。临床前及临床研究结果均表明盐酸苯环壬酯防治晕动病疗效强于茶苯海明, 与东莨菪碱相当, 但

其嗜睡、口干、视物模糊等副作用明显低于茶苯海明和东莨菪碱。为进一步提高疗效,降低毒副作用,我们进一步研发了苯环壬酯左旋体。与消旋体相比,左旋盐酸苯环壬酯的中枢抑制作用和急性毒性作用低,安全性更高,抗晕效价提高了数倍,这就为降低临床用药剂量、进一步降低副作用提供了保证。目前左旋盐酸苯环壬酯抗晕动病已完成 I 期临床研究,正在开展 II 期临床研究。左旋盐酸苯环壬酯的研发将为临床晕动病的防治提供更安全有效的产品。

近年来,国内外研究均表明生姜具有确切而显著的抗运动病作用且无明显的毒副作用,是较理想的抗运动病药物。然而,不同制备方法对生姜的抗运动病作用影响较大。我们经系统研究,选择超临界 CO₂ 流体萃取法,制备生姜总酚,并进一步制备了抗运动病作用强、副作用小且剂型稳定的生姜总酚软胶囊。在动物模型上研究发现生姜总酚有显著的预防运动病的作用,能降低运动病的发生率、减轻运动病症状(如恶心、呕吐)的作用。经多中心、随机、双盲、平行对照的临床研究证实,生姜总酚软胶囊对晕车、晕船均有较好的疗效(已获得国家中药 5 类新药生姜总酚新药证书:国药证字 Z20100011),且在临床未见明显的不良反应。

6 抗阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(AD)是发生在老年期或老年前期的一种慢性进行性退化性脑变性疾病,最显著的特征是学习记忆功能呈进行性衰退。AD 的发病与多种因素有关,但发病机制仍不清楚,因此目前大量研究集中在其发病机制、易感因素等领域。目前临床用于治疗 AD 的药物主要是胆碱酯酶抑制剂,但这些药物只能延缓病程,尚无有效治疗药物。因此,寻找新的药物靶标,发展新型有效的治疗方法也是 AD 研究中的主要方向之一。

6.1 AD 的基础研究

AD 发病机理复杂,脑内病理变化涉及多系统结构与功能的异常,是一种典型的多因素复杂性疾病。目前的假说难以全面准确地解释 AD 的具体发病机制,因此早在 2003 年左右,我们提出了 AD 发病的分子网络机制并对其进行了验证。首先采用包括基因组学、蛋白质组学、代谢组学在内的组学方法,以适

于在基因和蛋白水平研究 AD 发病机制的快速老化小鼠(SAMP8)为模型,研究与学习记忆密切相关的海马和皮层基因和蛋白的表达变化,结果发现了有重要功能并在 AD 发病机制中发挥作用的 53 个分子。这 53 个分子与 AD 发病的关键分子相互作用,形成一个分子作用网络参与了 AD 发生,初步揭示了 AD 发病的生物学网络机制,为 AD 疾病生物学网络在正常生物学网络的定位提供了实验数据。其次,我们针对该分子网络的重要节点进行了功能研究,发现自分泌游动因子受体(AMFR)、热休克同源蛋白 70 相互作用蛋白 C 末端(STUB1)有可能在β淀粉样蛋白(Aβ)和磷酸化 tau 的降解中发挥作用;同时,发现囊泡谷氨酸转运体(VGLUTs)与学习记忆功能呈现显著的正相关性。与我们的研究类似,国外最近的研究结果表明,利用高可信度蛋白质相互作用网络,可揭示 AD 发病的新的详细机制。

在进行防治 AD 药物靶标发现研究时,与当时(2004 年)主流的单靶标发现策略不同,我们依据 AD 这种多因素复杂性疾病发病的多机制、多途径的特点,基于基因、蛋白“生物调控网络”和“网络药理学”的新思路和新策略,选择在 AD 防治中具有明显特色和优势的中药复方和天然产物作为药物探针,如六味地黄汤、当归芍药散、黄连解毒汤、调心方等,通过各种体内外模型验证了其改善学习记忆功能和抗 Aβ 毒性作用。在此基础上,研究了它们对动物模型不同脑区基因和蛋白表达的影响,获得了大量蕴含重要生物信息的数据。将这些数据进行功能的聚类分析,并结合公共数据库进行生物信息学分析,筛选分离了一批可能与衰老或认知功能障碍相关的基因和蛋白或药物反应基因和蛋白。结合网络生物学和网络药理学的进展,基于 AD 疾病生物学网络,提出包括 200 个分子在内的初步作为防治 AD 药物的组合分子靶标,并将其点制了 Oligo 芯片(已申请专利),用于药物作用机理和筛选研究。这与 2007 年国外首次提出的网络药理学概念的思路相一致,即药物对疾病的治疗作用其本质在于重建生物网络的平衡或减轻平衡被破坏的程度,对于复杂疾病治疗的有效方式,是干预生物网络中的多个节点或靶点,而不是干预个别靶点。

6.2 AD 防治药物研究

在 AD 发病机制的众多学说中,Aβ 学说是较为公

认的学说. 针对 A β 靶点, 我们建立了防治 AD 药物的筛选和评价体系, 部分已申请专利.

目前, 对于 AD 的药物的研究, 包括 Pfizer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck 等在内的 60 家公司生产的 96 个药物正在临床实验中, 其中 β 分泌酶 (BACE1) 抑制剂有 AIC-91 (II 期)、CTS21166 (I 期已结束)、E2609 (I 期)、HPP854 (I 期)、LY2811376 (I 期结束后终止), 说明 BACE1 靶点受到了重视. 我们利用所建立的评价体系, 以 BACE1 为靶标, 已经评价了 230 余个化合物. 另外, 我们对 96 个中药组分和 5 个中药复方及其活性部分进行了抗 AD 作用的筛选, 尤其是对中药复方当归芍药散的 4 个活性部位对小鼠学习记忆及神经突触可塑性的影响进行了评价, 发现活性部位 JD-30 对 SAMP8 小鼠学习记忆能力、神经突触可塑性及脑内 A β 的产生均具有显著改善作用. JD-30 在体外可抑制 A β 的聚集, 对已聚集的 A β 也具有一定的解聚作用, 在药理作用和作用机制上均显示出一定特色.

7 抗疲劳

睡眠剥夺或夜勤可引起人的警觉能力和作业能力下降、工作效率降低, 因此抗疲劳药物成为航空航天医学、运动医学以及特殊工种(高原作业、高强度工种、夜班)领域的常用药物. 目前抗疲劳药物主要包括抗精神性疲劳的中枢兴奋药和镇静催眠药, 以及抗体能性疲劳的增强运动耐力药.

7.1 抗疲劳的精神类药物

精神兴奋药能够有效提高警觉及反应能力, 减少睡眠剥夺带来的不良反应及作业能力下降, 维持或提高工作效率. 莫达非尼是法国军方首先研制的促醒剂, 不直接或间接作用于多巴胺受体, 能与多巴胺转运体结合并抑制多巴胺重摄取. 军事医学科学

院于 1996 年开始按照西药第二类对莫达非尼进行新药研究. 随机、双盲临床研究表明莫达非尼片能有效对抗 60 小时睡眠剥夺引起的困倦、疲劳和认知能力下降, 安全性较好, 未发现严重的不良事件, 对正常睡眠无影响; 表明该药有明显对抗睡眠剥夺条件下认知能力下降、疲劳和困倦的效果.

7.2 抗体能性疲劳药物

抗体能性疲劳药物主要指可显著增强运动能力并延缓运动疲劳的药物. 采用基于靶标的新药发现模式, 综合运用现代新药发现核心技术, 我们发现了具有较好类药性、新结构类型的 PPAR β/δ 激动剂 F3S. 研究表明 F3S 能够剂量和时间依赖性地提高小鼠的运动耐力, 且对小鼠肝功无明显影响. F3S 主要通过直接激活核转录调控因子 PPAR β/δ , 调控肌肉基因组表达, 一方面重塑肌纤维类型(增加 I 型肌纤维数量), 增加细胞内线粒体数量, 促进骨骼肌氧化代谢能力, 另一方面通过促进以脂肪酸为来源的氧化供能, 降低循环乳酸水平, 延缓运动疲劳.

8 结语

随着人类对生命质量和智能活动需求的不断提高, 对神经精神药理学这门学科也逐渐提出了更高的要求. 相信随着神经生物学、细胞生物学、生物化学、分子生物学等药理学相关学科的不断发展, 以及上述学科与药理学更加紧密的结合, 人类对神经精神疾病病理生理学机制的认识将更加深入, 有关神经精神疾病的靶标发现和确证、疾病相关病理模型、抗神经精神疾病药物的设计合成和筛选评价也必将取得更进一步的发展, 有可能通过神经精神药理学研究为解决神经精神疾病发现更多安全有效的治疗药物, 为人类健康做出更多的贡献. 为了这一目标, 军事医学科学院的药理学研究者们将继续不懈努力!

撰稿人: 李锦, 苏瑞斌, 颜玲娣, 宫泽辉, 李云峰, 郑建全, 程肖蕊, 周文霞, 陈伟, 王莉莉, 王林, 董俊兴
(排名不分先后)