

拆解

阿茲海默症

紓緩治療篇

全球阿茲海默症患者數以千萬計，其記憶、思考等認知能力會隨時間而惡化。在人口老化趨勢下，未來患病人數更會倍數增長，惟醫學界始終未能找到治療方法，令此病猶如「不治之症」。

面對此困境，不少科學家不斷探尋發病機制及紓緩治療方案，透過盡量推遲阿茲海默症的病發時間，協助患者減輕個人、親屬以至整體社會公共醫療及財政負擔。香港也有不少學者長期默默耕耘，嘗試以創新思維糅合傳統智慧及已有技術，提出延緩病徵的可行方案，包括改良具千年歷史的傳統中藥複方、針對神經傳遞物質被「搶走」而提出氨基酸補充劑，希望為醫治阿茲海默症患者帶來曙光。 ◆香港文匯報記者 詹漢基

# 腦退化關腎事 中藥帶來曙光

## 港浸大研製「神經防禦方」降蛋白聚集紓緩病情

傳統中醫藥已有三千多年歷史，隨着時代進步，中草藥逐漸在國際上嶄露頭角，展示着無窮的科研潛力及藥用價值。香港浸會大學(浸大)的研究團隊，透過改良千百年來的傳統複方，加上數種中草藥調製出可針對阿茲海默症病理特徵的「神經防禦方」，為患者帶來曙光。有關研究結果已發表於國際科學期刊《Journal of Food and Drug Analysis》，並已得到美國專利授權，研究成果備受國際肯定。

從中醫角度看，阿茲海默症與「脾腎」有關，其中「腎」為先天之本，主管內分泌、生殖、發育及衰老等功能；「脾」為後天之本，主營養、吸收；脾腎兩虛容易導致衰老及腦部退化，並產生熱毒、痰濕。另外，加上精神壓力、飲食不節、睡眠不足、家族遺傳等各種因素，更會提高罹患阿茲海默症的風險。



◆「神經防禦方」改良自傳統中藥複方。  
香港文匯報記者 攝

教學科部教授李敏在接受香港文匯報訪問時表示，「阿茲海默症是複雜的神經退行性疾病，病人不僅有神經系統問題，該病對其心理也有影響。」例如認知功能、記憶功能障礙伴隨着焦慮、抑鬱症狀，因此以「調理」為主的傳統中藥進行治療，對人體而言是較為溫和的方式。「傳統中藥有三千多年歷史，並根據病人體質、陣形、辨證論治作為臨床判斷，因此中醫被認為是最有希望的藥物開發策略之一。」

### 六藥材減低β蛋白積累

李敏表示，阿茲海默症患者大腦會出現β澱粉樣蛋白(Aβ)斑塊及過度磷酸化Tau蛋白所形成的神經原纖維纏結(NFT)，因此能否降低以上兩大病理特徵，為研發中藥複方的關鍵。團隊在傳統古方「黃連解毒湯」的基礎上加以改良、創新，把六種藥材經過濃縮、冷凍乾燥提取等步驟結合為複方，將藥效最佳的配方命名為「神經防禦方」(NeuroDefend)，並在小鼠身上證明可將β澱粉樣蛋白聚集及Tau蛋白沉積水平明顯降低30%至40%以上。

這兩種蛋白可視為具神經毒性，而黃柏、黃連、黃芩及梔子這四味藥構成的黃連解毒湯具有一定去除蛋白毒性作用；惟團隊發

現，黃芩含有的黃芩苷會促進β澱粉樣蛋白的生長，「因此我們將黃芩拿掉，把『四味藥』變成『三味藥』，改良方可以明顯降低β澱粉樣蛋白前體代謝物，並且減低該蛋白的積累及紓緩病理變化。」

### 小鼠用20倍劑量無事 證不傷身

團隊還發現另一傳統藥方「元胡止痛散」中的延胡索，內含的「Protopine」可以降低Tau蛋白磷酸化現象；除了上述藥材，團隊並加上鈎藤、丹參等藥材，「鈎藤有效促進β澱粉樣蛋白及Tau蛋白的降解；而丹參則可『養心血、走心經』，具保護血管內皮細胞、保護神經及抗氧化作用。」

李敏指出，傳統的黃連解毒湯是清熱解毒的藥方，元胡止痛散則用作治療頭痛，「神經防禦方並不完全根據中醫理論來設計，而是將之改良後與中醫傳統經典結合，達到取長補短的效果。」

團隊實驗證明，「神經防禦方」不僅可以提升小鼠的認知及記憶能力，並且已經通過急性毒性實驗，「在一星期內給小鼠十倍、甚至是二十倍的劑量，牠們也沒有出現副作用，證明複方對其腎臟、肝臟的影響甚微。」

## 6中藥組合24複方 找出最佳配方

中醫歷史源遠流長，在臨床用藥有其獨有特色。李敏表示，中藥成分多、靶點多、藥理機制複雜，想要完全控制藥物的藥性殊不簡單。為了找出黃連、黃柏、梔子、延胡索、丹參及鈎藤的最佳藥性，團隊運用「Uniform Design」的數學方法，將6種中藥以不同比例組成24種中藥複方，最終找出「神經防禦方」的最佳配方。

在小鼠的實驗裏面，該複方不僅沒有產生副作用，也證明不會傷害大腦中的正常蛋白。惟李敏坦言，「神經防禦方」距離臨床試驗仍有一定距離，「我們要將藥物機制研究得更加清楚，尤其是藥

物交互作用、體內代謝運行，藥物又是如何通過血腦屏障治療神經退行性疾病，中間還有很多問題有待解決。」

此外，「神經防禦方」中有種活性成分，「若我們可以將主要的成分拿出來，並將當中最有效的小分子化合物組成『中藥小分子化合物』，那麼小分子之間的相互作用就很清楚了。」她認為這是未來的研究方向之一，「將來或許可以用更精準定量的藥物，不用這麼大藥量，可能一片或兩片就可以了！」



◆李敏的科研團隊非常國際化。  
香港文匯報記者 攝

## 胰島素過多致腦細胞「麻木」

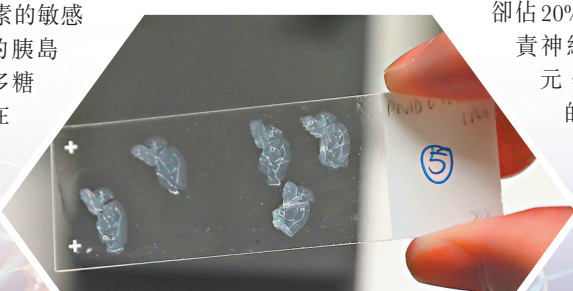


◆周照文表示，使用氨基酸不會產生明顯副作用，在治療阿茲海默症方面具有一定潛力。  
香港文匯報記者 攝

胰島素可促進器官吸收血糖，有助維持身體血糖水平，惟胰島素濃度過高，包括大腦細胞在內的身體組織就會因過度刺激而變得「麻木」，無法接受胰島素的「指令」。周照文表示，近年阿茲海默症被證明與胰島素有重要關係，故社會要加強預防教育，從健康生活入手，減低患上此種被稱為「三型糖尿病」的大腦疾病的風險。

周照文指出，一型糖尿病患者的免疫系統攻擊胰臟產生胰島素的細胞，導致病人自身缺乏胰島素；二型糖尿病患者則與中央肥胖、不做運動等有關。近年來，有人將阿茲海默症稱為「三型糖尿病」，因為胰臟所分泌的胰島素，已經被證明與阿茲海默症有重要關係。

早前，她就發表了相關研究，顯示若神經系統出現問題，對胰島素的敏感度下降，胰臟會分泌更多的胰島素，希望促使細胞吸收更多糖分，「但器官長期『浸淫』在胰島素中，只會越來越不sensitive(敏感)，出現胰島素抵抗，繼而影響大腦細胞吸收葡萄糖的過程，形成惡性循環。」



◆小鼠大腦切片。  
香港文匯報記者 攝

## 港中大研「缺啥補啥」 口服劑延遲發病

目前阿茲海默症藥物開發主要針對大腦中的β澱粉樣蛋白沉積，惟臨床試驗結果一直未如理想。為紓緩阿茲海默症的症狀，研究人員除了聚焦上述蛋白及Tau蛋白形成的纏結等病理特徵外，掌握發病機制亦非常重要。香港中文大學生命科學學院助理教授周照文領導的研究團隊發現，大腦星形膠質細胞上的LRP6受體失會「搶走」用作神經傳遞物質的氨基酸，故提出以氨基酸補充劑紓緩，甚至延遲阿茲海默症的發病時間。該研究成果已在學術期刊《先進科學》上發表。

周照文在接受香港文匯報訪問時表示，大腦雖然只佔人體2%的重量，能量消耗卻佔20%至25%，「在大腦中，負責神經傳遞工作的細胞叫神經元，每傳遞一次，細胞膜內外的離子交換會產生電流。Firing rate(放電速率)約為每秒150到250下，這個過程非常消耗能量。」

神經元與神經元之間有「空隙」，需要利用酸性氨基酸—谷氨酸等「神經傳遞物質(Neurotransmitter)」進行工

作，其中「星形膠質細胞」有如郵差，將觸突前神經元排出的谷氨酸回收、轉化為谷氨酰胺，重新「送回」觸突前神經元，「谷氨酸若長期停留在『空隙』裏面，只會不斷刺激另一顆神經元，由於神經元沒有『吸』谷氨酸的功能，所以需要靠星形膠質細胞進行回收。」

周照文表示，星形膠質細胞主要依靠葡萄糖運作；但在胰島素失調的情況下，細胞不再以葡萄糖為「燃料」，「大腦只好以『Factor X(X因素)』作為『後備燃料』，以應付原有工作量。」(見另稿)

團隊透過代謝組學及轉錄組學等手段，「發現若細胞缺少了LRP6受體，會促使星形膠質細胞的代謝重組」，意味星形膠質細胞會在運送谷氨酸的過程中將其吞噬，並消耗支鏈氨基酸作為大腦運作的「後備燃料」，從而影響神經傳遞過程，降低認知及記憶功能。周照文特別提到，APOE-E4基因是阿茲海默症最大遺傳因素，在亞洲人中出現頻率約為6.3%至9.3%，這基因能將LRP6蛋白困於細胞質，阻止它在細胞表面正常運作。

### 口服補充劑多種疾病適用

阿茲海默症暫時沒有辦法治療，只能想

辦法減慢退化速度，「既然星形膠質細胞搶走了氨基酸，那我們就為大腦補充相應劑量的氨基酸，希望再次引發代謝重組，讓大腦重新使用葡萄糖進行產能。」

目前，部分危重疾病患者會獲得谷氨酰胺補充劑，支鏈氨基酸口服補充劑亦可配合躁狂抑鬱症、脊髓小腦萎縮症等多種神經系統疾病。周照文指出，氨基酸補充劑在臨床應用上並非全新概念，「這與一般藥物不一樣，並不屬於合成物，而是天然的東西，不少市面的保健品內都有氨基酸，多年臨床經驗亦顯示適量補充氨基酸不會有明顯副作用」，顯示營養輔助療法在控制阿茲海默症方面有極大潛力。

如何才能確保氨基酸進入大腦？周照文解釋，「血腦屏障是特殊的血管網絡，隔開了身體和大腦，有如一扇門，只允許水分子、離子及葡萄糖等通過，形成腦髓液。」氨基酸補充劑可以製成噴霧式噴劑，「鼻子是唯一可以避開血腦屏障的通道，讓補充劑直接去到大腦，不需經過消化道所帶來的不穩定性。」她期望未來會有更先進的腦成像技術，可以實時測試腦中的氨基酸濃度，「屆時可以視乎大腦缺少了多少氨基酸而決定注射劑量及頻率，達至『度身訂做』。」