



ISSN 0258-4697

第六十八卷 第五期 2011年11月

臨床醫學

Clinical Medicine

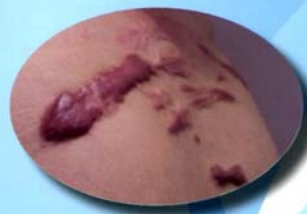
毒物科專輯(上)

急性游離輻射暴露簡介--基本概念
急性游離輻射暴露簡介--偵檢與除污



整形外科專輯(中)

壓瘡之照護
增生性疤痕與蟹足腫



家庭醫學專輯(下)

末期肝硬化的安寧緩和醫療照顧
末期心臟衰竭患者的安寧療護



台北榮民總醫院發行

中華民國一〇〇年十一月 第68卷 第五期

臨床醫學

中華民國一〇〇年十一月 第68卷 第五期

毒物科專輯(上)

- 328 急性游離輻射暴露簡介--基本概念.....毛彥喬、楊振昌、洪東榮、鄧昭芳
333 急性游離輻射暴露簡介--偵檢與除污.....毛彥喬、楊振昌、洪東榮、鄧昭芳

整形外科專輯(中)

- 337 壓瘡之照護.....陳怡君、吳思賢
340 增生性疤痕與蟹足腫.....石育仲

家庭醫學專輯(下)

- 345 末期肝硬化的安寧緩和醫療照顧.....林明慧
354 末期心臟衰竭患者的安寧療護.....劉瑞瑤、吳彬源、黃信彰

專題講座

- 357 成年人急性骨髓性白血病的治療.....李霖昆、劉峻宇
367 顯影劑腎病變.....李國華、林志慶
376 輸血相關鐵質沉積症鐵質螯合治療.....洪逸平、洪英中
386 Amantadine抑制巴金森失智症及NMDA受體於其中所扮演之角色：文獻回顧與探討.....陳福士、黃國洲、吳富英、何應瑞

文獻賞析

- 393 使用諾美婷(Sibutramine)於心血管風險之影響.....李昀璇、郭錦松

每月一例

- 399 胸腔病例(二七七) 呼吸道異物吸入.....張富康、趙恆勝、張西川、李毓芹
405 神經放射影像(五十八) 黏液乳頭狀室管膜瘤.....陳紀雯、羅兆寶

Amantadine抑制巴金森失智症及 NMDA受體於其中所扮演之角色： 文獻回顧與探討

陳福士 黃國洲* 吳富英† 何應瑞**

摘要

相當高比例之巴金森氏症患者會在患病數年後出現失智症，稱為巴金森失智症（Parkinson's disease dementia, PDD），患者會出現情緒、學習、記憶力及認知功能退化。麩胺酸神經系統過度活化後，可能經由N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受體導致興奮性毒性，進而誘發其他神經系統退化及干擾認知功能，於是引發巴金森氏症失智之病理機轉。臨床證據顯示，以amantadine阻斷NMDA受體可以延緩巴金森氏症患者出現失智症及減低患者失智症之嚴重程度。但是NMDA受體為媒介學習、記憶與認知功能等重要神經基礎，因此阻斷NMDA受體可能有其不利的風險。NMDA受體上有許多調節位置供配位基（ligand）結合，可以調節該受體之活性。D-cycloserine (DCS) 為NMDA受體上甘胺酸結合位的局部致效劑（partial agonist），本研究室先前之研究結果顯示DCS可以改善巴金森氏症動物之運動功能及情緒行為，也可以增加其認知功能。未來值得進一步研發藥物經由調節NMDA受體以抑制麩胺酸之過度活化所造成的神經退化，並且改善PD患者之認知功能。

關鍵字：巴金森氏症（Parkinson's disease）、失智症（dementia）、NMDA受體、amantadine、D-cycloserine

前言

一、巴金森氏症合併失智症

1. 症狀

巴金森氏症（Parkinson's disease, PD）是一種盛行率相當高的神經退化性疾病，雖然過去通常將此疾病歸類為運動功能障礙，但是近年之文獻指出約有20-40%的患者在罹患PD之後3

到5年內會合併出現失智症，¹其症狀包括：記憶力與定向力退化、思考過程緩慢、處理事務的能力降低、視覺空間協調能力減弱、無法學習新知識、情感冷漠及憂鬱等負面情緒，甚至會出現幻覺，稱為「巴金森失智症」₁（Parkinson's disease dementia, PDD）。

高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥劑部調劑組組長
*中山醫學大學心理學系大學生
†順天醫院內科護理師
**中山醫學大學心理學系副教授

^{2,3}PDD患者的運動功能障礙也比無失智症狀的PD患者還要嚴重，因此會增加治療之難度。

2. 流行病學

台灣的PD盛行率約為每10萬人口130人，⁴此數據與歐美等地相當。PDD患者在PD患者之比例約24-31%，也就是說每3-4位PD患者就有一位同時患有失智症。⁵罹患

臨床醫學：第六十八卷第五期 一〇〇年十一月

PD超過3-5年之患者其失智症之發生率提高4倍，65歲以上之老人罹患PDD的比例高達0.5%，甚至有研究指出，巴金森氏症患者只要活得夠久就會出現PDD，⁶因此深入研究PDD之病理機轉有其必要性。

3. PDD患者喪失執行力（dysexecutive syndrome）

PDD患者除了情感冷漠及憂鬱等負面情緒之外，^{2,3}也會出現注意力與記憶缺陷，其症狀包括：認知反應時間延長、警戒性低、注意力波動等。患者的記憶缺陷包括：工作記憶（working memory）、長期記憶及「執行-視覺空間缺陷」（dysexecutive-visuospatial syndrome），¹他們的視覺知覺（visuoperception）與視覺空間分析能力變差，造成視覺空間功能缺陷（visuospatial dysfunction），而且程序學習（procedural learning）能力受干擾，此種缺陷導致無法進行計畫及執行需要次序整合之工作。其整體症狀就是「喪失執行力」，例如缺乏計畫、整合及指導行為目標的能力，更精確來講就是無法形成概念、無法發現及遵循規則，因此欠缺解決問題的能力，例如手上拿著電視遙控器，但是不知道該如何操作或是不知道它是做甚麼用的。

簡而言之，PDD喪失執行力之症狀包括：(1)工作記憶缺陷：患者無法將新習得之事物轉成長期記憶，所以初期會以為僅是記憶力不好，忘記剛剛做過的事情；(2)空間或物件辨識缺陷：患者無法分辨方向、位置（where），所以會有迷路之現象，或無法辨識物體、建築物或別人的容貌（what），因此人在家裡卻一直嚷著要「回家」，因為當下所有的人、事、物的外貌他都認不得；(3)無法辨認事件的先後次序（when）；(4)無法整合事件之what、where、when三項元

臨床醫學：第六十八卷第五期 一〇〇年十一月

素。

二、麩胺酸神經系統可能參與PDD的病理生理機轉

PDD確切的神經病理機轉尚未完全清楚。以L-dopa藥物增加多巴胺神經訊遞功能雖然可以改善PD患者的運動功能及工作記憶，但是無法減緩因多巴胺神經退化所導致的神經發炎及其他腦區之退化現象，而且會使PDD患者出現混亂及精神症狀，⁶某些PD患者接受L-dopa治療一段期間約5年或10年後，仍然會出現學習缺陷、記憶喪失、情感冷漠、認知功能降低等PDD症狀，因此推論PDD的病理機轉可能不僅止於黑質紋狀體內多巴胺神經系統異常，可能也涉及海馬迴、顳葉皮質、前額葉皮質及邊緣系統等腦區出現次發性神經退化所致。所以除了多巴胺神經系統之外，可能還有其他神經系統也參與PDD的病理生理機轉。

麩胺酸（glutamate）是中樞神經系統裡重要的興奮性神經傳遞物質，麩胺酸神經系統（glutamatergic system）主要從大腦皮質投射到皮質下區域，此投射路徑稱為corticothalamic pathway，參與調節動物之學習、認知功能及焦慮等行為。N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受體是麩胺酸神經系統裡重要的受體，它本身也是離子通道，可允許鈣離子、鈉離子及鉀離子通過，以增加神經細胞膜的興奮性。NMDA受體參與許多腦區內（例如海馬迴、顳葉皮質、杏仁皮質、中前額葉皮質及頂葉皮質等）形成記憶及提取記憶之功能，其機轉是經由NMDA受體引發「長期增益作用」（long-term potentiation, LTP）進而參與形成長期記憶；NMDA受體也參與調節運動功能、情緒、學習、認知與神經可塑性（neuronal plasticity）。⁷

目前已知PD患者的腦部麩胺酸神經

系統會出現過度活化之現象(glutamatergic hyper-activity)，⁸釋出太多麩胺酸，於是經由活化NMDA受體，造成太多Ca²⁺進入細胞內，於是導致興奮毒性(excitotoxicity)，會引起神經細胞死亡。上述現象會誘發腦內微膠細胞活化，釋放發炎性細胞激素(cytokines)，引起神經系統發炎及細胞退化。微膠細胞活化及其引發的後續發炎現象會進一步增加麩胺酸之釋放，於是惡化神經退化之現象，⁹這些機轉可能導致干擾學習記憶，以致出現失智症。本研究最近之研究利用1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)誘發多巴胺神經系統退化，以建立PD動物模式，也證實會出現上述病理現象。¹⁰由於失智症患者腦內麩胺酸神經傳遞物質的濃度增加，而且NMDA受體密度增加，如果授予NMDA受體拮抗劑memantine，便可以抑制神經發炎反應，並恢復學習功能，因此推論麩胺酸神經系統與發炎反應可能也參與PDD的病理生理機轉。

Amantadine用於PD之臨床試驗

Amantadine是NMDA受體之拮抗劑(antagonist)，過去幾十年來已經被用來改善PD之運動功能。¹¹Amantadine的衍生物memantine亦已被證實可以改善阿茲海默氏症患者的失智症狀。在MPTP處理所引發之PD動物模式的研究證實，以amantadine阻斷NMDA受體可以保護黑質體內之神經。¹²許多臨床數據指出，給予PD患者NMDA受體拮抗劑(例如amantadine與memantine)治療有助於改善其運動功能並延緩病程發展，¹²其他證據顯示剛剛被診斷為原發性PD之患者，在尚未接受治療時，其血液中免疫細胞製造interleukin-2與interferon-gamma之濃度比對照組還低，但是經過口服amantadine治療後可以改善上述現象，這些現象可能暗示

amantadine也許參與調節PD患者的T細胞功能或改善神經免疫反應進而改善PD之神經行為症狀。但是麩胺酸神經系統在PDD病程之角色則還不完全清楚。

Inzelberg等人於2006年發表有關amantadine應用在PD患者之臨床研究成果，¹³此研究收集義大利與以色列三所醫院PD門診患者(共593人)的資料進行分析。這些個案都經過確診罹患PD，並且未罹患Lewy bodies失智症。此研究採用第四版Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)標準進行失智症之診斷，每3-6個月對患者進行一次檢查，項目包括運動功能、日常行為與活動量、認知功能及憂鬱症等。每年使用「簡易智能量表」(mini-mental state examination, MMSE)進行測量一次。此研究比較曾經或現在正在使用amantadine (AM組)之患者與從未曾接受amantadine (NoAM組)治療之患者的認知功能。

此研究中受試者之平均年齡為69.5±9.9歲，平均罹患PD之期間為9.2±6.0年。其中有263人接受amantadine治療，治療期間平均為4.6±3.9年，這一組患者開始罹患PD之年齡為58.2±10.3歲，比NoAM組者(61.8±10.2歲)較為年輕，其他資料如表1。

此研究之患者中，共有116人(佔20%)最終出現失智症，他們罹患PD之期間為11.3±6.9年，比沒有出現失智症者(8.7±5.6)為久，而且MMSE之分數(19±6)明顯比無失智症者(28±2)為低，其他資料如表2。

AM組與NoAM組患者最終出現失智症之人數百分比並無不同(49% v.s. 51%)。但是AM組患者從「罹患PD到出現失智症之期間」歷時9.1±6.8年，顯著比NoAM組(5.9±5.5年)還長，而且使用amantadine之期間越久，則「罹患PD到出現失智症之期

臨床醫學：第六十八卷第五期 一〇〇年十一月

表1 參與研究之患者的基本資料。

	Amantadine 治療組	非amantadine 治療組	統計P值
個案數	263	330	
年齡(歲)	69.1±9.2	69.7±9.6	Ns
罹患巴金森氏症之年齡(歲)	58.2±10.3	61.8±10.2	0.001
已經罹患巴金森氏症多少年	10.9±6.6	7.9±5.0	0.001
接受L-dopa治療之人數百分比	86%	84%	Ns
接受多巴胺致效劑治療之人數百分比	67%	61%	Ns
Hoehn & Yahr量表stage I-III人數比例	85%	87%	Ns
Hoehn & Yahr量表stage IV-V人數比例	15%	13%	Ns

Ns：無統計差異。原始數據(mean±SD)發表於參考文獻。¹³

表2 失智症患者基本資料。

	Amantadine 治療組	非amantadine 治療組	統計P值
個案數	57	59	Ns
年齡(歲)	74.6±7.8	75.2±7.3	Ns
罹患巴金森氏症之年齡(歲)	61.6±8.6	65.5±8.6	0.04
已經罹患巴金森氏症多少年	13.0±7.4	9.7±6.0	0.02
罹患巴金森氏症多少年後出現失智症(年)	9.1±6.8	5.9±5.5	0.006
PD duration until dementia			
已經罹患失智症多少年	3.9±2.7	3.9±2.6	Ns
簡易智能量表(MMSE)分數	21±5	18±5	0.01
Hoehn & Yahr量表stage I-III人數比例	71%	65%	Ns
Hoehn & Yahr量表stage IV-V人數比例	29%	35%	Ns

Ns：無統計差異。原始數據(mean±SD)發表於參考文獻。¹³

間」越長；再者，AM組患者MMSE的分數(21±5)也比NoAM組(18±5)為高。若以出現失智症作為終點指標進行存活率分析(survival analysis)，發現AM組患者比NoAM組智能降低之速率較為緩和如圖1，顯示amantadine可以延遲PD患者出現失智症。

Amantadine用於PD治療之可能機轉

Inzelberg等人之研究顯示：¹³amantadine

臨床醫學：第六十八卷第五期 一〇〇年十一月

治療會延緩PD患者出現失智症，而且此效果與患者使用amantadine之期間長短成正比，再者，其MMSE測量之得分數比未接受amantadine治療而罹患失智症者為高，顯示其失智症的症狀較輕微。由於amantadine與其衍生物memantine均具有拮抗NMDA受體之活性，¹¹這些藥物可能抑制NMDA受體所引發的興奮性毒性，進而阻斷PD患者腦部麩胺酸神經系統過度活化及後續神經發炎現象。

動物在進行學習與記憶行為時，必須

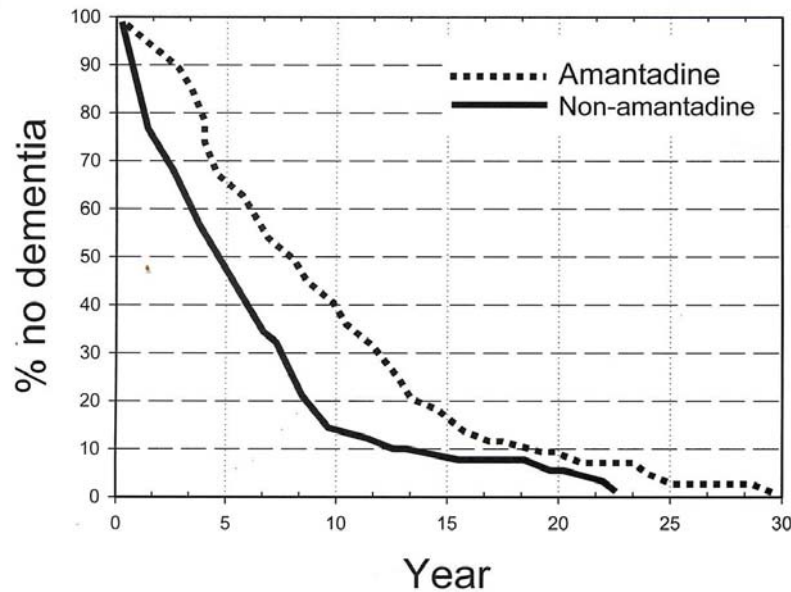


圖1 使用amantadine在帕金森氏症患者出現失智症之影響。以出現失智症作為終點進行存活率分析。接受amantadine治療之患者 (amantadine) 比未接受amantadine治療之患者 (non-amantadine) 其出現失智症之時間曲線較為平緩。橫座標是罹患帕金森氏症之期間，縱座標顯示未出現失智症之人數比例。原始數據 (mean±SD) 發表於參考文獻。¹³

活化腦部海馬迴裡的NMDA受體，進而引發神經細胞膜電位出現「長期增益作用」，此現象會促進神經突觸之聯繫，是學習與記憶的神經基礎。如果以藥物阻斷NMDA受體，則動物將無法進行學習與記憶。另外，麩胺酸神經系統活化NMDA受體，參與複雜的情緒與認知功能。NMDA受體的結抗劑，例如MK-801、ketamine (K他命) 及phencyclidine (PCP天使塵) 等藥物均會損害學習與記憶功能，⁷並且引發嚴重的解離性精神症狀。從這個角度來看，amantadine阻斷NMDA受體似乎將會不利於正常的學習功

能。但是如果考量PD患者的麩胺酸神經系統是處於過度活化之狀態，則可以推測amantadine之藥效可能是由於阻斷NMDA受體，進而抑制興奮性毒性，於是減輕神經發炎與細胞死亡。換言之amantadine也許經由抑制PD之神經退化，於是延緩患者出現失智症，而且就算患者出現失智症，其症狀也會比較輕微。

雖然尚有許多神經精神疾病的病理機轉尚未完全清楚，但是Inzelberg等人之研究提供證據顯示麩胺酸神經系統及NMDA受體可能參與PDD的病理生理機轉，並且支持

臨床醫學: 第六十八卷第五期 一〇〇年十一月

amantadine有利於延緩PD患者出現失智症。但是，由於NMDA受體參與許多重要的神經及精神功能，因此以藥物阻斷此受體將很難避免會出現副作用，這是臨床用藥必須注意的。

NMDA受體之特性提供開發專一性藥物之契機

開發具有專一性之藥物，以期只會阻斷NMDA受體過度興奮時造成的興奮性毒性，但是不會干擾學習與認知等精神功能，是值得深入研究的課題。NMDA受體上有許多調節位置供配位基 (ligand) 結合，可以調節受體活性，這些配位基包括麩胺酸、甘胺酸 (glycine)、鎂離子及鋅離子等。麩胺酸需要甘胺酸之共同作用才能活化NMDA受體，所以甘胺酸是NMDA受體之共同致效劑 (co-agonist)。¹⁴

近年之研究發現甘胺酸結合位 (glycine binding site) 是NMDA受體的主要調節部位，在缺乏甘胺酸或者暴露於甘胺酸拮抗劑的情況下，NMDA受體的電生理反應就會被完全阻斷，但是上述現象可經由補充甘胺酸而出現反轉。由於甘胺酸是NMDA受體活化的必要條件，而且可以加強NMDA受體所媒介的長期增益作用，因此，外來的甘胺酸致效劑也可以加強長期增益作用的效果，並促進學習與記憶功能。D-cycloserine (DCS) 是NMDA受體上甘胺酸結合位的局部致效劑 (partial agonist)。研究發現在被動逃避試驗中，不論是測驗前或測驗後腹腔注射DCS皆可以改善動物之被動逃避行為，顯示DCS可以促進動物之記憶功能。¹⁵DCS之安全性很高而且可以改善認知和記憶功能。¹⁶另外，Crane之研究指出，30位具有不同精神症狀的肺結核病患，接受DCS (500 mg/day) 治療後，其中47%之病患的精神症狀

臨床醫學: 第六十八卷第五期 一〇〇年十一月

完全改善，這些被改善的症狀包括失眠、厭食、肌肉僵硬及憂鬱症。¹⁷近年動物實驗的結果指出全身性投予DCS 12 mg/kg可以降低Wistar大鼠在高腳十字迷宮試驗中的焦慮行為，當劑量增加為200及300 mg/kg時不但可以改善大鼠在十字迷宮中的行為表現，¹⁸而且在conflict-drinking Vogel test中也有抗焦慮作用。¹⁹上述研究顯示藉由DCS調節NMDA受體之活性，可以影響認知功能及情緒行為，本研究室最近之研究結果證實DCS不但可以改善PD動物之運動功能及情緒行為，也可以增加其認知功能，使動物可以整合事件之what、where、when等元素，更有趣的是，DCS可以降低PD動物腦部神經發炎與神經退化現象。²⁰因此值得進一步研究DCS是否在臨床上可以專一性抑制PD患者出現失智症，而且在神經組織學上是否具有抗發炎與抑制神經退化之效果。

結論

雖然以amantadine阻斷NMDA受體可以延緩PD患者出現失智症及減低患者失智症的嚴重程度，但是直接阻斷NMDA受體之藥物仍有其風險。由於NMDA受體上有許多調節位置供配位基結合，可以調節該受體之活性，因此未來值得進一步研發新藥以調節NMDA受體之活性，藉以抑制麩胺酸過度活化所造成之神經退化，並且改善PD患者的認知功能。

致謝

本論文承國科會研究計畫 (NSC 100-2410-H-040-003, NSC 100-2923-H-040-009-MY3) 支持，特此致謝。

參考資料

1. Emre M. Dementia associated with Parkinson's

- disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-37.
2. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004;111:1303-15.
 3. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:123-44.
 4. Chen RC, Chang SF, Su CL, et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. *Neurology* 2001;57:1679-86.
 5. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-92.
 6. Hietanen M, Teravainen H. Dementia and treatment with L-dopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1988;3:263-70.
 7. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986;319:774-6.
 8. Hirsch EC. Mechanism and consequences of nerve cell death in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1999;56:127-37.
 9. Loopuijt LD, Schmidt WJ. The role of NMDA receptors in the slow neuronal degeneration of Parkinson's disease. *Amino Acids* 1998;14:17-23.
 10. Wang WF, Wu SL, Liou YM, et al. MPTP lesion causes neuroinflammation and deficits in object recognition in Wistar rats. *Behav Neurosci* 2009;123:1261-70.
 11. Goetz CG. New lessons from old drugs: amantadine and Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1211-2.
 12. Greenamyre JT, O'Brien CF. N-methyl-D-aspartate antagonists in the treatment of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1991;48:977-81.
 13. Inzelberg R, Bonuccelli U, Schechtman E, et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1375-9.
 14. Reynolds JJ, Miller RJ. Multiple sites for the regulation of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Mol Pharmacol* 1988;33:581-4.
 15. Monahan JB, Handelman GE, Hood WF, Cordi AA. D-cycloserine, a positive modulator of the N-methyl-D-aspartate receptor, enhances performance of learning tasks in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989;34:649-53.
 16. Flood JF, Morley JE, Lanthorn TH. Effect on memory processing by D-cycloserine, an agonist of the NMDA/glycine receptor. *Eur J Pharmacol* 1992;221:249-54.
 17. Crane G. The psychotropic effects of cycloserine: a new use for an antibiotic. *Compr Psychiatry* 1961;2:51-9.
 18. Karcz-Kubicha M, Jessa M, Nazar M, et al. Anxiolytic activity of glycine-B antagonists and partial agonists--no relation to intrinsic activity in the patch clamp. *Neuropharmacology* 1997;36:1355-67.
 19. Klodzinska A, Chojnacka-Wojcik E. Anticonflict effect of the glycineB receptor partial agonist, D-cycloserine, in rats. *Pharmacological analysis. Psychopharmacology (Berl)* 2000;152:224-8.
 20. Wang AL, Liou YM, Pawlak CR, Ho YJ. Involvement of NMDA receptors in both MPTP-induced neuroinflammation and deficits in episodic-like memory in Wistar rats. *Behav Brain Res* 2010;208:38-46.