

他們讓剛使用過 physostigmine 或 Tacrine 的病患，以口服方式服用 1-deprenyl (selegiline)。結果和未服用 selegiline 的對照組相比，服用過 Selegiline 的病患，其臨床症狀有更明顯改善。因此初步認為 1-deprenyl (Selegiline) 能加強 cholinesterase 抑制劑的作用。

另一方面，以 physostigmine 加 Yohimbine 合併使用，理論上可以提高 cholinergic 和 noradrenergic 神經傳導素。但試驗證實這兩種藥物的合併使用，對於 Alzheimer's Disease 的治療幫助不大。相反的，它們引起心血管方面的副作用，增加血壓，所以用時要特別小心。

除了 physostigmine，去年發表的論文中，和治療 Alzheimer's Disease 有關之臨床試驗結果還包括了：

1. 腎上腺皮質素 4-9 (ACTH 4-9)、此藥不能改善憂鬱和痴呆症狀，但可以增加體力，減少無力和疲勞感。

2. Indomethacin，為 NSAIDS 成員之一，對於輕度的 Alzheimer's Disease 病患的初期症狀，有明顯改善。另一方面其副作用和劑量使用等問題還需考量。

3. piracetam 為一種 neurotrophic drug。在臨床前試驗 (preclinic trial) 中，發現它能明顯提升認知功能，但用在病患身上時達不到預期效果。或許需長期高劑量使用，才能減緩病情的變化，提高病患記憶能力。

一九九三年四月，美國醫學雜誌 Journal of the American Geri-

atrics Society 發表了一篇有關 Alzheimer's Disease 其相關疾病之用藥模式報告。從其臨床試驗觀察中得知，Alzheimer's Disease 病患所用的劑量較多發性腦血管梗塞引起之痴呆所用的劑量為低。此外，

Alzheimer's Disease 的女性患者，在控制心血管上的使用劑量，高出男性患者。對以上二種疾病而言，其劑量的使用層隨著年齡增加而增加。而且一般來說，女性使用劑量也比男性來得高。

亨丁頓氏症

許世杰

「亨丁頓」發現的舞蹈症

在 1892 年，一位紐約的醫師 George Huntington，根據他祖父、父親和他本身長期地觀察其居家附近的一種奇特的家族性疾病，為一種體顯性遺傳疾病 (autosomal dominant)，且大都在中年發病，主要症狀有全身性不自主的手舞足蹈 (choreiform movement) 和持續性智能衰退 (progressive dementia)，而發表在其論文 "On Chorea" 上，以後就稱此病為 Huntington's disease。

亨丁頓氏症的病理變化

患有上病的人，在肉眼觀察下整個腦都有萎縮 (atrophy) 現象，而最顯著的是在尾核 (caudate nucleus)，其次為殼核 (putamen)。而微觀下只見有厲害的神經元 (neuron) 消失和較多的神經膠增生 (gliosis)，其他並沒有

特殊發現。

到目前為止，亨丁頓氏症並沒有好的治療方式，患者通常在發病後十幾年後就死亡。但近年來由於神經化學和基因工程的進步，使亨丁頓氏症的治療出現無限希望。

致病機轉的探討

除了發現 GABA 等神經傳導物質 (neurotransmitter) 量的改變外，最近研究尚注意在喹啉酸 (quinolinic acid) 和 excitotoxin 兩物質上。注射 quinolinic acid 能產生和亨丁頓氏症相同的神經化學變化；而 excitotoxin 會延長離子管道 (ion channel) 的打開而造成細胞死亡，如果證實亨丁頓氏症也是以這種機制使神經元死亡，我們就可選擇阻斷其接受器 (receptor) 而來預防或延遲細胞受傷。

基因工程帶來重大突破

從 1986 年魏斯勒 (Milton Wexler) 設立了「遺傳疾病基金會」

(Hereditary Disease Foundation)，就致力亨丁頓氏症基因的研究。而在1983年詹姆士(James Gusella)博士發現此基因位在第四號染色體短臂的末端。1984年以後各個致力於研究亨丁頓氏症的實驗室更聯合起來，成立一個「亨丁頓氏症聯合研究小組」。

最近，科學家終於從分析九十四位病患的基因中，找出此病共同缺陷所在，此基因被稱為「有趣的副本(IT15)」，而現今已能利用基因探針在產前偵測，以為優生保健諮詢，相信將來發展出有效方法在此病發病前即先抑制基因表現應不只是夢想。

Death)的特殊表現型式之一。

「死亡基因」的發現

Programmed cell Death的另一項重要基因就是一系列「細胞死亡」基因的發現：Robert Horvitz以圓蟲類的C.elegans為研究對象發現一組分別可以殺死細胞、移除死體、及分解殘餘物的基因。其中，Horvitz發現第一步（也是最重要的一步）——殺死細胞的基因只會在將發生Programmed cell Death的細胞中表現。另外，尚有一個基因在這種圓蟲細胞內扮演相反的角色，它會抑制上述使細胞自殺的基因。值得一提的是在哺乳動物也有類似的基因（稱為bcl-2）可保護細胞。這是否暗示著尚有一組類似C.elegans細胞內自殺基因尚未被找到呢？

除此之外，Mantini Chalfie也在C.elegans細胞發現另一套與細胞死亡有關的基因，此基因若發生突變可使細胞膜內外離子失去平衡而導致細胞死亡。這組基因原本存在於一群神經細胞內，其若發生突變，可導致神經細胞退化，死亡。有趣的是這些基因發生突變的神經細胞在發生退化變性前有一段很長的時間功能仍相當正常，這種遲發性的退化現象與人類的巴金森氏症，阿茲海默症，亨丁頓氏症等的發病非常類似。Spencer（1987）等人，認為這種相似性對於了解這些疾病具有重要的價值。

相對於Horvitz等人以圓蟲類為模型，Lawrence Schwartz觀察一種蛾類Manduca sexta體節

終結程式發生錯誤？

既定細胞死亡理論可能是神經退化性疾病的線索

王國憲

既定細胞死亡(Programmed Cell Death)是一種已由特定遺傳基因決定好的一連串程式，這些基因在受到某種訊號的刺激後，細胞就要依命令結束生命。他們完成發育過程中重要的階段性角色，他們的死也極安詳，幾乎不去驚動免疫系統，產生發炎反應。

近來，科學家發現這種既定細胞死亡程式可能存在於所有種類細胞的遺傳密碼內，假如這個程式執行發生錯誤或被不當地啟動，就可能產生疾病。其中最被關心的就是神經退化性疾病(Neurodegenerative disorders)，包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)，巴金森氏症(Parkinson's disease)，亨丁頓氏症(Huntington's disease)，和肌營養不良側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)等。

過去生物學家就已經知道在發育(Development)過程中，某些細胞會製造過多，待它們完成發育過程中特定的功能後，就自然死亡。這種死亡在顯微鏡下的形態與一般我們所熟知的細胞壞死(Necrosis)現象不同。科爾(Kerr, 1972)稱呼它為Apoptosis。Wyllie更詳細描述了細胞發生Apoptosis的形態學特徵，包括染色質在細胞核邊緣聚集，細胞膜表面的水泡(bleb)，細胞內的胞器維持完好等。而一個

很重要的特徵是DNA會碎裂成約200個鹽基大小的片斷，若把此細胞的DNA抽取出來電泳，可發現很特殊的「DNA階梯」(DNA ladder)現象。

Apoptosis的發生牽涉到許多大分子(RNA, 蛋白質)的合成，它被認為是一種主動的細胞自殺行為，有別於傳統上認為細胞死亡乃受毒性刺激或老化所致的觀念。我們認為Apoptosis代表了「既定細胞死亡」，(Programmed Cell