



老藥化痰成份 可望用於治療巴金森

大規模人體試驗將於 2025 年完成

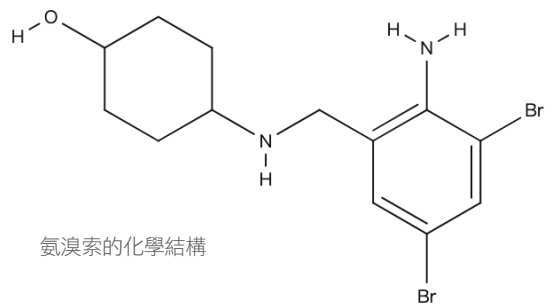
五十年歷史的化痰成分「氨溴索」能通過血腦屏障，初步研究顯示有助於降低腦中 α -突觸核蛋白的含量，改善巴金森症狀。大規模的第三期人體臨床試驗目前正進行中，預計於 2025 年完成。

編譯／姜欣慧

科學家們發現，一種用於治療呼吸系統疾病的老藥物「氨溴索」可以進入大腦，幫助清除導致巴金森病的有毒蛋白質。2023 年初，英國研究團隊開始進行以氨溴索治療巴金森病的第三期臨床試驗，預計 2025 年就能獲得初步的試驗結果。若有樂觀的成果，未來巴金森的治療將多了一項助力。

老藥物新發現

這項發現起源於大約十年前，研究人員嘗試找尋「高雪氏症－溶小體神經脂質儲積症」的新療法。這是一種罕見的遺傳疾病，成因是 GBA1 (OMIM 606463) 基因突變所導致，該病患者缺乏一種叫做 β -葡萄糖腦苷脂酶 (GCase) 的酵素，所以無法將葡萄糖



腦苷脂分解成較小的分子，導致葡萄糖腦苷脂堆積在肝、骨髓、脾臟等，甚至可能堆積在腦部。

研究人員篩選了數百種已獲核准使用的藥物後，發現一種在咳嗽糖漿常見的化痰成分「氨溴索」能提高 GCase 的活性。¹ 氨溴索具有促進黏液清除、緩解咳嗽及抗發炎的特性。

GCase 與巴金森

這項研究結果也引起了巴金森病研究人員的注意。因為大腦中的 GCCase 含量過低，也與巴金森病的病理結構有關。GCCase 這種酵素有助於清除大腦中的有毒蛋白質，如 α -突觸核蛋白。如果腦中 GCCase 含量過低，會使有毒蛋白質堆積在腦部。同時，GBA1 基因突變也是很重要的巴金森病風險因子，高達 10-30% 的巴金森病患者帶有該基因的突變。² 這種突變會使 GCCase 減少，不只如此，許多未發生 GBA1 基因突變的巴金森病患者，腦部 GCCase 含量也是異常地低。

雖然 2016 年的研究發現氨溴索能提高 GCCase 的活性，但氨溴索能否用來治療巴金森病，還需要面臨兩項挑戰：一、它能否穿過人類的血腦屏障而發揮作用；二、患者能否耐受氨溴索足以發揮治療作用的劑量所產生的副作用？

氨溴索的初步成果

幸運的是，根據發表於 2020 年 1 月號《美國醫學會雜誌》(JAMA) 的第二期臨床試驗結果，³ 確認了巴金森患者對服用高劑量氨溴索具有良好的耐受性。同時，氨溴索也可以進入血腦屏障，並且提高腦部的 GCCase 含量。此外，氨溴索可降低巴金森病患者體內有毒蛋白質 α -突觸核蛋白的含量，同時也可能改善患者的運動症狀。

這項臨床試驗共包含 17 名巴金森病患者，無論患者有沒有 GBA1 基因突變，其大腦內的 α -突觸核蛋白含量都增加了。研究結果

顯示，氨溴索可以穿過血腦屏障並與 GCCase 結合，這表示氨溴索可能具有神經保護效果，可用於治療巴金森病。

第三期臨床試驗值得期待

2023 年初，倫敦大學醫學院神經病學研究所展開了名為 ASPro-PD 的第三期臨床試驗。這項耗資 550 萬英鎊的研究橫跨了英國 10-12 間臨床中心，預計招募 330 名巴金森患者。這些受試者被隨機分配到實驗組或對照組，預計讓他們分別服用氨溴索或安慰劑長達兩年。這項研究以生活品質和運動品質量表來評估藥物是否延緩巴金森病的惡化。帶領這項研究的教授 Anthony Schapira 表示，這將是目前為止少數幾個進入第三期臨床試驗的巴金森病專用藥物之一。

也因此，倫敦大學的大規模研究可望在 2025 年獲致肯定的結果，是十分值得期待的。屆時，巴金森病患者將多一種安全的治療藥物，用以有效控制病情。

| 參考文獻 |

1. Narita A, Shirai K, Itamura S, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(3):200-215.
2. Rana HQ, Balwani M, Bier L, Alcalay RN. Age-specific Parkinson disease risk in GBA mutation carriers. *Genet Med*. 2013;15(2):146-149.
3. Mullin S, Smith L, Lee K, D'Souza G, Woodgate P, Elflein J, Hallqvist J, Toffoli M, Streeter A, Hosking J, Heywood WE, Khengar R, Campbell P, Hehir J, Cable S, Mills K, Zetterberg H, Limousin P, Libri V, Foltynie T, Schapira AHV (2020) Ambroxol for the treatment of patients with Parkinson disease with and without glucocerebrosidase gene mutations: a nonrandomized, noncontrolled trial. *JAMA Neurol* 77:427-434