



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104888198 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 09

(21) 申请号 201510236684. X

(22) 申请日 2015. 05. 10

(66) 本国优先权数据

201510190149. 5 2015. 04. 21 CN

(71) 申请人 徐志强

地址 515041 广东省汕头市高新区科技西路
6 号杰思大厦 6B05 量子科技有限公司

(72) 发明人 徐志强

(51) Int. Cl.

A61K 38/23(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

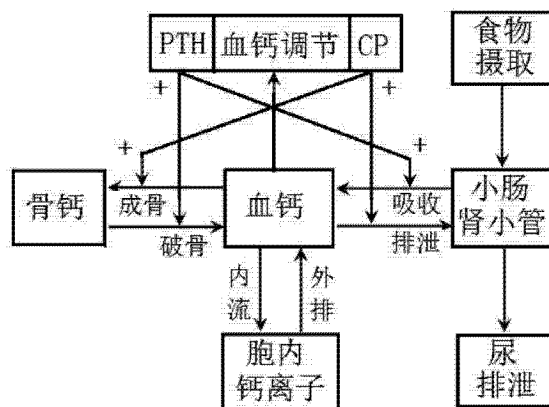
权利要求书1页 说明书14页 附图3页

(54) 发明名称

降钙素在制造延缓脑老化药物的新用途

(57) 摘要

本发明涉及医学领域,具体为公开一种降钙素在制造药物的新用途,该药物用于延缓脑老化。



1. 降钙素在制造药物中的新用途,该药物用于延缓(也即治疗)脑老化。
2. 一种用于延缓(也即治疗)脑老化的药物,其包含降钙素,以及一种医学上可接受的载体或稀释剂,比如:水。
3. 根据权利要求1所述的降钙素在制造药物中的新用途,或根据权利要求2所述的药物,其特征在于:所述降钙素(CT)是多肽类激素,其在人体是由甲状腺滤泡旁细胞制造。
4. 根据权利要求1所述的降钙素在制造药物中的新用途,或根据权利要求2所述的药物,其特征在于:所述降钙素可以是鲑鱼降钙素、鳗鱼降钙素、人降钙素、猪降钙素、或其他具有相同生物效应的属于多肽类激素的降钙素。
5. 根据权利要求1所述的降钙素在制造药物中的新用途,或根据权利要求2所述的药物,其特征在于:所述药物通过调节降低血钙浓度来产生治疗作用。
6. 根据权利要求1所述的降钙素在制造药物中的新用途,或根据权利要求2所述的药物,其特征在于:所述药物通过促进血钙向骨钙转移,维持较低的血钙水平,使脑细胞内的钙离子浓度下降,来产生治疗作用。
7. 根据权利要求1所述的降钙素在制造药物中的新用途,或根据权利要求2所述的药物,其特征在于:所述的药物采用片剂、或针剂、或喷剂、或贴剂的形式。
8. 根据权利要求1所述的降钙素在制造药物中的新用途,或根据权利要求2所述的药物,其特征在于:所述的药物以注射、或鼻喷、或粘膜吸收、或透皮吸收的方式给药。

降钙素在制造延缓脑老化药物的新用途

[0001] 技术领域 本发明涉及医学领域,具体为降钙素在制造延缓脑老化药物的新用途。

[0002] 背景技术 脑老化(aging of brain)是脑生长发育进入衰老的阶段,包括一系列生理、形态、功能的缓慢变化,包括神经元变性凋亡(死亡)和脑萎缩,记忆和思维能力的下降等,属于正常的不可避免的生命活动的进程。

[0003] 目前对脑老化的生物学和分子机制并未阐明,只能认为脑老化是生命的一种自然进程,无法改变,也无特异性的药物能够明确用于阻抗或延缓脑老化,(阻抗或延缓脑老化在医学意义上也可以认为是对脑老化的治疗手段),一般只有采用促进脑部血循环和营养神经的药物,并无明确效果。

[0004] 发明内容 本发明目的是公开一种降钙素在制造新药物的用途,该药物可用于延缓(也即治疗)脑老化。

[0005] 申请人发现,降钙素具有明确的延缓脑老化的效果,所以,本发明涉及降钙素在制造新药物中的用途,该药物用于延缓(也即治疗)脑老化。

[0006] 本发明也涉及一种用于延缓脑老化的药物,其包含降钙素,以及一种医学上可接受的载体或稀释剂。作为一种示例,所述载体或稀释剂采用水,即 H₂O。

[0007] 降钙素(calcitonin, CT)是现有药物,是一种含有 32 个氨基酸的直线型多肽类激素,在人体里是由甲状腺滤泡旁细胞(parafollicular cells,又称 C 细胞)制造。在鱼类、爬虫类、鸟类、哺乳类动物机体都存在这种激素。降钙素为白色粉末,易溶于水。临床使用的降钙素来自人、鲑鱼、鳗鱼或猪,常用有:鲑鱼降钙素,(分子式:C₁₄₅H₂₄₀N₄₄O₄₈S₂,分子量:3431.87,常用商品名:密盖息);鳗鱼降钙素,(分子式:C₁₄₈H₂₄₄N₄₂O₄₇,分子量:3363.82,常用商品名:益钙宁)。目前鲑降钙素可人工合成,应用的较多。人降钙素分子量为 3400,相对少用。当然也不排除其他人工提取或人工合成的具有相同生物效应的属于多肽类激素的降钙素,这些不同来源的降钙素,其生物学作用及治疗效果是相似的,只是其等效用有所量有所不同。

[0008] 所述的药物可以采用片剂、针剂、喷剂、贴剂的形式,以口服、注射、鼻喷、粘膜吸收、透皮吸收的方式给药。更合适的是采用针剂进行注射(皮下、肌肉、或静脉注射)给药,或采用喷剂进行鼻喷的方式通过粘膜给药,或采用贴剂的方式进行透皮吸收。

[0009] 用于制造延缓脑老化的药物时,其药物所含降钙素的合适用量可以跟治疗老年骨质疏松基本类似,比如其药物的降钙素用量为:(以鲑降钙素鼻喷剂为例),每天 50—400IU,分一次或二次给药,每周 2—7 次。作为预防和保健,较低的用量可以减少到前述用量的一半左右,(以鲑降钙素鼻喷剂为例),每天 20—200IU,分一次或二次给药,每周 2—7 次。一种常用量:每次 50—100IU,每天或隔天一次。或由医生根据情况决定。对于依降钙素或其他降钙素,或采用注射给药,其用量进行相应调整。(一般的,采用注射时用量减半)。

[0010] 目前降钙素在医学的应用,一是用于高血钙症,以降低血钙水平,二是用于治疗老年骨质疏松,通过抑制破骨细胞和刺激成骨细胞来增加骨钙,三是用于骨痛的止痛。而申请

人发现,降钙素可以用于延缓脑老化,而且具有显著效果,所以可用于制取相关药物。对于其产生作用的生物学机制,分析跟血钙对脑老化的诱发和促进作用有关。申请人也以此分析了脑老化的机制,老年人骨质疏松和血钙偏高现象的成因,以及现有医学观点对这一现象的错误理解,详见本申请后面所附的资料,该资料将随同申请人的其他关于大脑的研究资料一并发表。这些资料可能跟本申请没有直接关联,但有助于理解本申请的治疗机制。

[0011] 根据其治疗机制,推断其他能够降低血钙或能够降低胞内钙离子浓度的药物,似乎也应该具有类似的治疗效果,但实验发现其他药物的效果远不如降钙素。申请人分析其原因是:偏高的胞内钙离子浓度对脑细胞造成的损害是长期累积的,也需要较长的时间才能缓慢恢复。如果采用钙通道阻滞剂(钙拮抗剂)或钙结合蛋白(包括钙调素)来降低胞内钙离子浓度,只能起到短时间的作用,由于源头上胞外钙离子浓度(血钙浓度)仍然偏高,钙离子仍会源源不断的通过扩散进入胞内,所以其作用是暂时的,且无法改变其趋势,治疗效果有限。而如果采用钙螯合剂来降低血钙水平,则药物在降低血钙的时候,会刺激血钙调节机制,造成骨钙加快通过破骨细胞向血钙转移释放,所以也难以长时间地维持较低的血钙水平,造成其治疗效果不显著,并且还会导致或加重老年骨质疏松。而降钙素是促进血钙向骨钙转移固化,可以持续的维持较低的血钙水平,釜底抽薪,从源头上降低脑细胞外的钙离子浓度,从而使胞内钙离子浓度及其造成的损害逐渐下降,所以能够具有更显著的效果,而且副作用小,在降低血钙的同时还提高骨钙密度,预防老年骨质疏松,是一举两得的方法。

[0012] 需要说明的是,脑细胞属于高度分化的不再分裂的细胞,因变性和死亡而减少的脑细胞一般不会再生,脑老化的进程是不可逆转的,所以降钙素无法治愈和恢复受损的脑细胞,只是阻抗和延缓这种损害过程,也即阻抗和延缓脑老化进程和发展速度。当然,从医学意义上,阻抗和延缓脑老化也可以视为一种对脑老化的治疗手段,只要这种阻抗和延缓具有效果,也即可视为对脑老化具有治疗效果。而且,降钙素通过直接降低血钙来降低脑细胞膜内外偏高的钙离子浓度,使脑细胞特别是胆碱能神经的神经活动得到改善,所以能够对记忆力和思维活动起到快速的改善作用,这些,都具有非常积极的医学意义。

[0013] 本发明使用的降钙素之前用于治疗骨质疏松,且两者用量和用法接近,其副作用及禁忌可参考相关资料。由于降钙素为多肽,部分人可能过敏,所以注射前必须进行皮试。

[0014] 附图说明 图1是脑干网状结构的胆碱能神经与相关神经核团的投射结构示意图。图2是边缘系统隔区与基底前脑的胆碱能神经与相关神经核团的投射结构示意图。图3是人体血钙调节机制的示意图。图4是脑老化的诱发及进程示意图。

[0015] 具体实施方式 下面对本发明的使用和实施进行说明。

[0016] 一、采用降钙素制取含降钙素的药物。本发明涉及降钙素的新用途,其制取的药物用于延缓和治疗脑老化。而降钙素的获取、针剂、喷剂或贴剂的配制,可直接采用或参考治疗骨质疏松的降钙素药物的相关技术,或参考其他形式类似的药剂的配制技术。

[0017] 本发明的药物包含降钙素,以及一种医学上可接受的载体或稀释剂,作为一种例子,由于降钙素易溶于水,所述载体或稀释剂采用水,即H₂O,或生理盐水。

[0018] 材料的获取:降钙素之前被常用于治疗骨质疏松,具有市场化的成品。目前临床使用的降钙素来自人、鲑鱼、鳗鱼或猪,常用的为:鲑鱼降钙素,(分子式:C₁₄₅H₂₄₀N₄₄O₄₈S₂,分子量:3431.87,常用商品名:密盖息);鳗鱼降钙素,(也即依降钙素,分子式:

C148H244N42O47,分子量:3363.82,常用商品名:益钙宁)。目前应用最多的是人工合成的鲑降钙素。人降钙素分子量为3400,生理效果不如鲑降钙素和依降钙素,相对少用。当然也不排除其他类型的人工提取或人工合成降钙素。这些不同来源的降钙素,其生物学作用及治疗效果是相似的,只是其等效用有所量有所不同。

[0019] 给药的方式:所述的药物可以采用片剂、针剂、喷剂、贴剂的形式,以口服、注射、鼻喷、透皮吸收的方式给药。但实际上由于降钙素为多肽,在消化道内会被降解,因此口服的吸收效率很低,临床上更合适的是采用针剂进行注射(皮下、肌肉或静脉注射)给药,或采用喷剂进行鼻喷的方式通过粘膜给药,或采用贴剂的方式进行透皮吸收。

[0020] 药物的用量:在延缓脑老化时降钙素的用量可以跟治疗老年骨质疏松基本类似,比如其药物所含降钙素的合适用量为:(以鲑降钙素鼻喷剂为例),每天50—400IU,分一次或二次给药,每周2—7次。作为预防和保健,较低的用量可以减少到前述用量的一半左右:(以鲑降钙素鼻喷剂为例),每天20—200IU,分一次或二次给药,每周2—7次。一种合适的常用量:每次50—100IU,每天或隔天一次。或由医生根据情况决定。

[0021] 上述用量是采用鲑降钙素喷剂为例,而对于依降钙素或其他降钙素,或采用注射给药,其用量可进行相应调整。降钙素常用在治疗老年骨质疏松,对不同降钙素用量的调整是常识,这里不再叙述。实验说明降钙素的用量在一个较大范围内(100—400IU/天)变化时都能具有近似的效果,这可能是因为降钙素是与甲状旁腺素PTH互相拮抗发生作用的,当降钙素的用量较大时会引起PTH增加拮抗作用,当降钙素少量时PTH拮抗作用下降,所以其效应具有较大的弹性。

[0022] 一般来说,即使是稍过量地使用降钙素也不会导致低血钙,这是因为当降钙素引起血钙下降到偏低浓度时,可强烈刺激甲状旁腺素PTH的产生,PTH的作用完全超过降钙素的效应,从而提高血钙浓度,维持血钙的水平。但谨慎起见,在治疗过程中,应监测是否会出现低血钙和相关症状,如果出现低血钙症状,或血钙低于2.2mmol/L,或血离子钙低于1.1mmol/L,则应暂时中断给药,必要时给予甲状旁腺激素PTH治疗。或者在降钙素给药期间,同时给予口服维生素D,以拮抗降钙素对小肠钙吸收的降低作用。

[0023] 二、采用降钙素制成的药物在延缓脑老化的应用及效果。由于脑老化并非器质性疾病或功能性异常,而只是脑功能的缓慢下降,而降钙素对脑老化的作用也不是能够逆转这种老化,而是延缓脑老化进程和改善脑功能,所以,对其疗效的验证,无法跟治疗普通疾病那样快速和具有理化指标,而只能采用脑功能评价。

[0024] 实验安排:78岁正负1岁的健康老人20名,男女各10名,均没有可能明显影响脑功能的其他疾病,分为两组,即实验组和对照组,每组10名,男女各5名。分别给予降钙素给药和安慰剂给药,其中实验组采用鲑降钙素鼻喷剂,每次0.1毫升50IU,每天一次,对照组采用纯净水鼻喷,每次0.1毫升,每天一次。给药半年。通过其家属对其记忆力、思维能力、精神状态、操作能力、日常活动能力进行综合评价,明显变差为-2分,有点变差为-1分,没变化为0分,有点改善为+1分,明显改善为+2分。其结果如下表。

[0025] 表1:降钙素用于延缓脑老化的效果评价表。(单位:人)。

[0026]

	明显变差 -2 分	有点变差 -1 分	没变化 0 分	有点改善 +1 分	明显改善 +2 分	综合分
对照组 10 人	1	5	3	1	0	-6 分
实验组 10 人	0	1	6	2	1	+3 分

[0027] 虽然实验人数不多,但从结果看,两者呈现显著差别:对照组的“明显变差”和“有点变差”的人数明显比实验组多,而实验组“没变化”和“有点改善”的人数也明显比对照组多,说明实验组对脑老化具有明显的阻抗作用,能够延缓脑老化的进程。

[0028] 申请人也呼吁医学界关注目前老年人补钙观点和做法的错误,关注老年人血钙水平普遍偏高的异常现象,及其对脑老化的影响。(详见下面的研究资料)。

[0029] 附带资料。脑老化及老年痴呆症的发病机制,及老年人补钙的错误做法。以下内容申请人为申请人对脑老化及老年痴呆症的研究和分析资料,这些资料可能跟本发明的技术方案无直接关系,但有助于理解本发明的应用原理。申请人也希望通过专利申请的方式将这些资料公开,以便医学人员研究更多延缓脑老化及治疗老年痴呆症的技术,并更多关注目前流行的老年人补钙的理论和做法所带来的负面影响。

[0030] 脑老化 (aging of brain) 是脑生长发育进入衰老阶段的现象,出现一系列生理、形态、功能的缓慢变化,包括脑细胞变性、失效、死亡以及由此造成的脑萎缩,认知、记忆和思维能力的下降,部分记忆的丢失等等。脑老化属于正常的生命活动的进程,基本发生在每个人身上,只是发生的时间和进程有所不同。

[0031] 1. 脑老化的现有学说。对于脑老化的发生机制目前并没有得到公认的理论,众多学者从不同的角度提出不同的学说,目前比较得到重视的包括以下几种。

[0032] 自由基学说:也称氧化损伤学说。认为细胞新陈代谢过程产生的自由基,对脑细胞造成损害,引发细胞变性和死亡,从而出现脑老化。还有其他类似的细胞损伤积累学说。

[0033] DNA 相关学说:包括 DNA 损伤学说、线粒体 DNA 突变学说、端粒学说等。认为细胞内 DNA 的损伤、突变或改变,诱发了脑老化。

[0034] 免疫和内分泌学说:认为机体免疫系统和内分泌系统的改变,导致了脑老化。

[0035] 基因学说:认为脑老化是受早老基因调控,自然产生的。

[0036] 共同机制学说:认为老化是上述多种因素共同发生作用,互相影响,逐渐积累,从量变到质变的一个过程。

[0037] 值得注意的是,这些学说基本上也是生命衰老的学说,可以说也是人体其他器官组织老化的机制,而没有针对脑老化的特异性的机制。但实际上,在人体,大脑有其特殊性,脑细胞属于高度分化的细胞,自出生后便不再分裂繁殖,所以 DNA 损伤学说、线粒体 DNA 突变学说和端粒学说用于解释脑老化似乎便不大适合。另外大脑具有血脑屏障,体循环中的很多物质甚至包括人体自己分泌的部分免疫物质和激素,都无法通过血脑学说进入大脑,所以脑细胞的生化环境比较稳定,不容易受环境因素的影响。对于基因学说,由于脑老化是到了一定年龄才发生的,说明即使具有影响脑老化的基因,也需要在某种因素的诱发下它才表达,那么,这种诱发因素是什么?影响老化的基因又是通过什么形式进行表达?目前也没有阐明。对于自由基学说,虽然自由基增加而导致细胞损伤和死亡很容易理解,也被大

量实验所证实,可是,自由基作为生物代谢的中间产物,本身就是脑老化过程所产生的一个中间结果,所以它可以存在于脑老化的过程,却不可能是脑老化的始发诱因。而对于共同机制学说,虽然我们容易理解生物老化是这样一个各种因素共同作用、互相影响而导致的不可逆过程,可是,它总得有个诱发、开始、以及其后的变化过程吧?那么,最重要的诱发因素是什么?其诱发后的变化过程又如何?目前也没有阐明。

[0038] 2. 申请人根据大脑的工作机制,尤其根据大脑的胆碱能神经在进行突触传递动作的工作过程及其对脑功能的控制机制,分析血浆中的物质浓度,尤其是其钙离子浓度对脑老化的诱发和影响。

[0039] 2.1 机体的衰老并非某一器官或某一部位的细胞老化,而是涉及机体各部分的器官、组织和细胞的基本同步的老化进程,能够引起各种细胞几乎一齐进入某种进程的,更多的可能是两个因素:一是基因自身决定的,基因决定细胞的分裂繁殖和活动,也就决定其老化和死亡,这是自然和本质的。二是细胞受到某种理化环境的变化影响,对于细胞而言,这种理化环境主要是胞外的各种物质浓度的变化,这会影响细胞的活动,从而可能使细胞进入老化的进程。在这两种因素中,前者(基因因素)是内因,后者(理化因素)是外因,更大的可能性是诱因,对细胞老化起到诱发和促进作用。而我们知道,脑细胞是分化的细胞,一般不再进行分裂繁殖,所以,对于大脑,脑细胞外部的理化环境的变化,可能对于脑老化的诱发和进程具有更大的影响。

[0040] 生命存在的基本形式便是细胞,这也是生命与非生命物质的根本差别。细胞膜将细胞内外的物质世界隔开,并通过半透膜来形成各种物质浓度尤其是各种离子浓度的差别,而各种物质尤其是各种离子由于浓度差而在细胞膜内外通过各种通道进行流进和流出的运动,这是生命最基本的动作,也是生命活动的本质。所以,细胞膜内外的物质浓度的变化,尤其是各种离子浓度的变化,会直接影响细胞膜内外的离子运动,从而影响细胞的生理活动和功能,引发细胞的生长、活动、老化、甚至死亡。其中,钙离子的浓度变化对细胞活动的影响,已经被广泛认识和实验所证实。

[0041] 大脑主要由神经细胞组成,神经细胞除了自身的细胞活动受离子浓度影响,还通过各种离子和物质(包括神经递质和神经调质)在细胞内外的流动来进行信号的传递、整合、触发等动作,以此实现各种脑功能。所以,各种物质浓度包括离子浓度,对脑细胞的正常工作尤其重要。而直接参与神经活动的离子,最主要的便是钾离子 K^+ , 钠离子 Na^+ , 和钙离子 Ca^{2+} , 以及对它们的活动进行控制的各种离子通道。其中钾离子通道和钠离子通道主要存在于突触后膜的信号传入和整合,在神经递质的作用下,钠离子通道和钾离子通道打开或关闭,引起钠离子和钾离子的流动,引发膜电位的变化,决定神经元是否能够整合触发动作电位,即决定着“是”与“否”的关系。而钙离子通道可同时存在突触前后膜,其中突触前膜的是电压门控型钙通道,普遍存在于各种神经递质类型的神经元中,通过控制各种神经递质的释放来控制突触传递;而突触后膜的钙通道主要是配体门控通道,其中最主要的,便是胆碱能(ACh)神经的胆碱能受体门控通道。在胆碱能神经,既依赖于突触前膜的电压门控钙通道控制钙离子内流来释放胆碱能神经递质,而突触后膜的胆碱能配体打开的也主要是钙离子通道,通过钙离子内流来产生膜兴奋电位。所以,如果说钙离子的浓度变化会对脑细胞的活动产生影响,那么,影响最大的,显然便是突触前后膜都依赖钙离子通道来工作的胆碱能神经。

[0042] 在此,我们也强烈注意到,根据现有的临床数据,在脑老化尤其是老年痴呆症(AD,一种特殊的病态的脑老化)的大脑中,最先受损害和损害最严重的,正是胆碱能神经。所以,分析胆碱能神经在大脑工作所起的作用,以及胞外钙离子浓度变化对胆碱能神经工作的影响,对于揭示钙离子浓度变化对脑老化以至老年痴呆症的影响,是十分必要的。

[0043] 2.2 胆碱能神经在大脑工作机制中所起的作用。申请人在之前提交的2015101775882的中国专利申请,“多通道神经刺激装置及其应用”的说明书中,分析了不同神经递质的神经元在大脑中枢神经系统的信息处理中的不同作用:大脑主要采用氨基酸能神经来构成信息处理的主通道,采用胆碱能神经产生激励脉冲来对信息处理通道的神经活动进行激励和时序控制,采用单(组)胺能神经及神经肽能神经来对信息处理通道的神经活动进行各种调制,以此共同实现对信息的联合处理。

[0044] 在突触后膜,胆碱能神经递质 ACh 的配体门控通道反应极快,无需细胞膜预先存在去极化,在静息电位下和超极化的情况下,一旦配体与受体结合便可直接引起门控通道开放,钙离子快速内流,引发强烈的膜兴奋,大多能直接引发动作电位的爆发。而且,胆碱能神经元的轴突释放 ACh 是快速又短暂的,释放后 ACh 除了跟受体结合,也能从突触间隙扩散出去并被胆碱酯酶迅速降解,也即释放后突触间隙的 ACh 能够被快速清除。所以,胆碱能神经的动作电位脉冲具有突触传递动作迅速且强烈,复原也快速的特点,且往往能够使所投射的突触后膜的神经元产生强烈的膜兴奋并触发动作电位。

[0045] 胆碱能神经元的这一特点,使其适合外周神经的运动神经输出、神经—肌肉接头、心肌、平滑肌等,而在大脑中枢神经,胆碱能神经主要集中存在于两大部位:第一是脑干网状结构。脑干网状结构内侧区与网状结构外侧区的胆碱能神经核团分别与丘脑、底丘脑、下丘脑、上丘脑等构成同步脉冲振荡环路,以激励脉冲和时序控制的方式,控制着大脑的思维神经系统、运动神经系统、内脏神经系统和内分泌神经系统的工作,其相关的信号投射如图 1。其中最典型的,是按照“中脑网状结构(脑干网状结构内侧区)→丘脑板内核→丘脑网状核→中脑网状结构”往返投射构成思维系统的同步脉冲振荡环路,其在丘脑板内核的节点上发侧枝向皮质神经元的投射,通过激励脉冲控制着思维系统的思维活动尤其是思维系统的“注意”指向的维持和切换。第二是存在于边缘系统隔区的内侧隔核和斜角带核、还有基底前脑的 Meynert 基底核,(基底前脑复合体)。其相关的信号投射如图 2。这部分胆碱能神经核团的投射和作用包括:(1)、上行向皮质尤其是感觉皮质和运动皮质(包括纹体)进行投射,对感觉信息和运动信息的整合处理进行协同激励,尤其是协同产生突触可塑性以形成认知记忆和运动动作的记忆(即所谓程序性记忆);(2)、向扣带回和海马结构进行投射,对思维系统的中间信息(即陈述性信息)的整合处理进行协同激励,尤其是协同产生突触可塑性以形成长时程记忆也即海马记忆;(3)、与杏仁核和下丘脑进行双向的相互投射,以对彼此的工作进行相互调制,并协同形成情绪记忆。

[0046] 所以,胆碱能神经在大脑中枢神经中,主要被用于作为同步激励脉冲,对信息处理通道的神经活动起到激励和控制的重要作用,类似于电子计算机的时钟信号与时序控制作用。如果胆碱能神经出现问题,这种激励和时序控制出现问题,其他神经元的活动将无法进行或出现混乱,认识、记忆、思维和情绪等脑功能都将会受严重影响。

[0047] 2.3 胆碱能神经活动受钙离子浓度的影响和损害。

[0048] 2.3.1 胆碱能神经的突触传递过程包括:

[0049] (1)、突触前膜:动作电位传递到轴突末梢→突触前膜去极化→前膜钙离子通道打开→胞外钙离子内流→递质 ACh 囊泡释放→ACh 进入突触间隙;

[0050] (2)、突触后膜:ACh 与后膜的受体结合→受体活化打开离子通道→正离子尤其是钙离子内流→产生膜电位兴奋,当兴奋电位达到阈值时,便触发后膜神经元的动作电位。

[0051] 在这一突触传递动作的过程中,对钙离子的要求:在发生动作前也即在静息状态时,细胞内的钙离子浓度要足够低,不会引起 ACh 的提前释放,以便递质囊泡具有足够的 ACh 储备,保证对产生动作时的高度敏感性;而在发生动作时,细胞外的钙离子浓度要足够高,以便保证有足够的钙离子内流,产生足够强烈的突触传递的生理活动。在正常的静息状态下,胞外钙离子浓度大约为 2mmol/L ,而胞内胞浆钙离子浓度为 $0.1\text{—}0.2\text{ }\mu\text{mol/L}$,两者保持着大约 10000 倍的极高的浓度差,以便当轴突的脉冲信号到来时传递动作能够更强烈和迅速,也即更好的完成突触传递动作。

[0052] 细胞维持这种浓度差依赖两方面的平衡:在静息状态下,膜外高浓度的钙离子会由于浓度压力而通过扩散不断进入胞内,进入胞内的钙离子还会引起胞内钙库的少量释放;而静息状态下,胞内钙离子的外排机制主要包括:依靠质膜钙离子泵也即钙离子-ATP 酶将游离钙离子不断转运到细胞外面,当胞内钙离子浓度增加时,钙离子可与钙调素结合激活钙离子泵以加快钙离子的外排,另外,还通过钙离子泵将钙离子摄取并固定在胞内钙库中,以无机钙(氧化钙、磷酸钙)或有机钙(蛋白钙)的形式存在,以此共同维持其浓度差。静息状态下的胞体内外钙平衡中,钙离子进入胞内是由于离子浓度差本身产生的,是一种必然的无需耗能的动作,而钙离子的外排是逆浓度的转运,所以需要耗能。

[0053] 在动作电位到来而发生突触传递动作时,钙离子主要依赖打开钙离子通道而大量内流进入,并引发胞内钙库的钙离子大量释放,从而引起胞内钙离子浓度快速升高并触发传递动作,而在传递动作完成后,主要依靠钠离子—钙离子交换体来将钙离子外排,并再次将钙离子固定在胞内钙库中。

[0054] 2.3.2 而当脑组织周围、也即脑细胞外的钙离子浓度发生变化时,其对脑细胞活动造成的影响是:

[0055] (1)、当胞外钙离子浓度不足时,将造成钙通道打开时,钙离子内流不足,这时突触前膜的神经递质释放不足,后膜的膜兴奋不足,直接造成突触传递效能不足甚至失效,所以,当胞外钙离子浓度不足,即使只是短暂的,也可能造成严重影响,导致神经活动停止或活动不足,出现严重的脑功能异常,这也即是低血钙症。

[0056] (2)、相反,当胞外钙离子浓度过高时,也会严重影响细胞活动,也即造成高血钙症。低血钙症和高血钙症有很多相关研究,其机制及症状在此省略。

[0057] (3)、当胞外钙离子浓度短暂偏高时,有利于提高突触前膜神经递质的释放,或者提高后膜的膜兴奋电位,从而增强突触传递效能,对突触可塑性具有一定的正面影响。

[0058] (4)、当胞外钙离子浓度长期偏高时,虽然未达到高血钙症的水平,所以尚不至于出现高血钙症的症状,但由于长期处于偏高浓度,在静息状态下钙离子会更多的通过扩散进入胞内,超过胞内的钙外排能力,钙平衡被打破造成胞内钙离子增加,(虽然仍然远远低于胞外浓度),直至形成一个新的钙平衡,当然在新平衡下胞内的钙离子浓度是偏高的。而且胞外钙浓度升高,还使每次钙离子通道打开时会有更多的钙离子内流进入胞内,其结果也是造成胞内出现过多的游离钙离子。而胞内过多的游离钙离子对细胞的损害,已经有足

够的研究证实。其损害主要包括：产生更多的自由基，损害细胞结构，并产生淀粉样蛋白（A β ）沉淀即形成神经老年斑（SP）；激活更多的钙蛋白激酶，导致 tau 蛋白过磷酸化；在静息状态下非正常的释放递质囊泡中的 ACh 递质，降低了突触前膜的 ACh 的储备量；释放出来的这些 ACh 递质一部分被酶分解而损失，一部分与突触后膜的配体结合，使配体门控通道被非正常的提前打开，从而导致部分通道失敏。

[0059] 2.3.3 归纳来说，脑组织周围长期偏高的钙离子浓度，会导致胞内的游离钙离子过多，从而对脑神经造成两大方面的损害：一是对神经细胞自身造成结构和理化的损害，这种损害可以积累，最终导致脑细胞死亡。二是提前产生非正常的理化反应，使突触前膜的递质储备减少，后膜的部分配体提前结合而失敏，造成突触传递效能下降甚至失效，即导致神经元的脉冲发放动作弱化甚至无效。这种损害应该是广泛存在于各种细胞的，但由于胆碱能神经的前后膜都主要依赖钙离子通道来工作，所以胆碱能神经对这种损害会更敏感，损害发生得更早，损害也更严重。而从上面“2.2 胆碱能神经在大脑工作机制中所起的作用”的分析我们知道，胆碱能神经在大脑中枢神经中，主要用于作为同步激励脉冲，起到激励和控制的重要作用，类似于电子计算机的时钟信号与时序控制作用。如果胆碱能神经出现问题，这种激励和时序控制出现问题，其他神经元的活动将无法进行或出现混乱，认识、记忆、思维和情绪等脑功能都将会受影响，进而导致其他神经元失效、失用并因此而退化甚至死亡，进一步加重脑老化的各种表现。

[0060] 那么，对于老年人，其脑细胞的胞外，钙离子浓度会长期偏高吗？实际情况正是如此，老年人由于骨退化和血钙调节机制的问题，导致血钙长期非正常的处于偏高的水平，虽然存在血脑屏障，但仍然使脑组织周围的钙离子水平长期偏高，下面对此进行分析。

[0061] 2.4 血钙、血钙调节及老年人血钙异常。

[0062] 2.4.1 人体的钙，血钙调节。人体的钙主要是以骨钙和血钙的形式存在，其中骨钙占大部分，相当于一个钙的储备仓库，而血钙分量虽少却对人体的生理活动影响巨大。目前医学上定义的正常血钙浓度为 2.25—2.58mmol/L，低于或高于这一范围则容易引起低血钙和高血钙症，出现比较严重的症状。为了维持血钙水平的稳定，人体有一套血钙调节机制，这是现有的医学知识，其调节机制及途径如图 3。简单的说：当血钙水平过低时，甲状旁腺增加甲状旁腺素（PTH）的分泌，一方面促使肾小管和小肠增强对钙的摄取吸收，另一方面刺激骨骼的破骨细胞活动，使骨钙更多的分解释放到血液中，迅速提高血钙的水平；而当血钙水平过高时，甲状旁腺素分泌很少，同时甲状腺 C 细胞增加降钙素（PC）的分泌，一方面减少肾小管和小肠对钙的摄取吸收，另一方面抑制骨骼的破骨细胞活动并相对促进成骨细胞活动，使血钙被结合固定到骨骼中成为骨钙，于是降低了血钙水平；所以机体是通过甲状旁腺激素 PTH 和降钙素 PC 的分泌平衡来维持血钙水平的稳定。在这一调节机制中，由于骨钙具有更大的储备，所以骨钙与血钙的互相转移是更迅速和更重要的，而肾小管和小肠对钙的摄取吸收相对作用较小。

[0063] 2.4.2 临床数据表明，人体的血钙水平呈现儿童和老年人两头高、中青年中间低的特点。对于儿童，由于整个机体处在旺盛的生长期，骨骼正在快速生长和更新，成骨细胞和破骨细胞的活动都旺盛且成骨大于破骨，所以，保持较高的血钙水平，相当于保持一个具有充足钙原料的中转仓库，以便满足骨骼生长的需要，这是可以理解的。而且，在这一旺盛的生长过程，儿童机体清除自由基及其他毒素的能力也强，所以，较高的血钙水平并不会对儿

童机体造成什么损害。到了中青年时期,骨骼不再生长只有更新,成骨细胞和破骨细胞活动处于平衡状态,血钙水平降低了下来,这也是正常和合理的。老年人的骨骼只有退化而没有生长,老年人机体对钙的需求并不多,可是,在 50 岁(更年期)以后,人体的血钙水平却异常的普遍升高了,并在 70 几岁达到一生的最高水平,而与此同时,人体的骨钙含量逐年减少,所以体内的总钙量也逐年减少,并容易出现骨质疏松,显然,这是异常的。

[0064] 对于这种异常现象,目前比较受欢迎的观点认为:老年人由于钙吸收功能变差,导致血缺钙,所以通过血钙调节机制,吸收骨钙并释放到血钙中,造成血钙偏高并导致骨质疏松。申请人认为这种观点是错误的。(详见后面第 5 点,即“5. 现有老年人补钙理论和做法的错误”分析)。申请人分析认为:老年人骨质疏松并非钙吸收摄取不足和血钙偏低诱发的,而最主要的是因为老年人激素分泌变化所引起的。首先是性激素分泌的减少,进而影响了甲状旁腺激素 PTH 和降钙素 PC 分泌的平衡,PTH 相对于 PC 分泌增加,导致成骨细胞活动减弱而破骨细胞活动增加,更多的骨钙由于破骨细胞的活动而被释放到血钙中,导致骨退化也即骨质疏松,同时也造成血钙升高。另外老年人由于肢体活动尤其是高强度的活动减少,对骨骼和肌肉的刺激强度减少和减弱,也会造成骨退化,促进这一变化进程。所以,激素分泌的变化和活动减少,导致了老年人出现一边是骨质疏松,一边是血钙偏高的矛盾现象。当然这只是导致老年人出现血钙在正常范围内的偏高,或者只是稍微超出正常范围,大多还不足以出现病态的高血钙症,因此造成这一现象没有引起更多的关注。

[0065] 2.4.3 总之,老年人血钙偏高,是一个比较普遍的异常现象。而虽然大脑存在血脑屏障,但血脑屏障对钙离子并非阻止,而是在平衡机制下的动态调节,(脑神经的活动本来就依赖于钙离子),当血钙水平长期偏高时,便会造成脑细胞外钙离子水平也偏高,进而造成胞内钙离子水平偏高,直至形成一个新的平衡。所以,当老年人血钙水平长期偏高时,便造成脑细胞胞内的钙离子水平偏高,从而对脑细胞造成慢性损害,也即诱发脑老化。

[0066] 申请人分析:对于老年人,即使没有血钙偏高的现象,都可能会出现细胞内钙离子浓度偏高的情况,这是由于在钙平衡中,胞外钙离子内流是由于膜内外极高的浓度差所产生的,是自然的无需耗能的扩散动作,而胞内钙离子外排是逆浓度转运,需要依赖于离子泵且需要耗能,老年人由于新陈代谢下降,细胞活动下降,能量供给下降,所以其胞内的钙外排能力本身就下降,使膜内外的钙平衡发生偏移,导致静息状态下胞内钙离子浓度升高,从而引发慢性的细胞损害也即引发脑老化。(这一点,可以通过实验进行证实)。

[0067] 2.5 脑老化的其他诱发因素。脑老化跟其他器官组织的老化一样,更多的是一个系统性的变化进程,这种变化可以受多种因素的诱发,并通过多种作用互相影响来进行这一进程。对于脑老化,除了上述钙离子水平偏高的诱发,还可能受一些其他因素的诱发。

[0068] 2.5.1 长期偏少的用脑。长期偏少的神经活动尤其是长期偏少的记忆活动,会造成依靠记忆建立起来的神经元之间的突触联系被弱化,甚至部分失效,这又会造成在进行思维或形成新记忆的能力下降,从而又进一步导致神经活动下降,依次循环导致整个神经网络的联系逐渐变得稀疏,这属于一种用进废退的变化。另外,神经网络进行紧张思维或形成记忆时,需要胆碱能神经发放高节律的激励脉冲,而长期缺少思维或记忆活动,说明其胆碱能神经长期处于低节律发放,也即胆碱能神经长期处于功能低下的状态,这会导致细胞内淀粉样前体蛋白(APP)的表达增加,从而导致淀粉样蛋白(A β)增加,对细胞形成损害。这也是长期用脑偏少人群容易出现脑老化的原因。所以,适当的用脑,尤其是进行记忆活动,

对预防脑老化是有意义的。

[0069] 2.5.2 长时间的过度用脑、精神紧张、焦虑,或抑郁症等精神异常。反过来,长时间过度的用脑、精神紧张或焦虑也是有害的,在这种状态下,胆碱能神经长时间的进行高节律的激励脉冲发放,(脑电信号 EEG 显示为高节律脑电),使钙离子通道被更频繁的打开,更多的钙离子内流进入胞内,(尤其是当膜外钙离子浓度偏高时),如果没有足够的时间供钙离子-ATP 酶将这些钙离子转运出去,则就会造成胞内的游离钙离子过多,神经递质储备不足,造成细胞损害和功能下降,诱发脑老化,(即上面“2.3 胆碱能神经活动受钙离子浓度的影响和损害”部分)。这也是长期过度用脑和精神紧张焦虑和抑郁症等人群容易出现脑老化的原因。所以,为预防脑老化,在进行高强度的思维或记忆活动、或精神紧张、过度焦虑等高节律神经活动之后,需要有足够的时间供大脑休息,尤其是进行足够的慢波睡眠,(也即深度睡眠,此时神经活动处于 0.5—3 赫兹的极低节律状态),显然,这也是睡眠尤其是慢波睡眠的生物学的积极意义之一。

[0070] 2.5.4 基因的影响。不同的人进入脑老化的年龄,及脑老化的进程快慢是不同的,所以,这其中必然也涉及某些基因的影响。这可能包括影响 A β 蛋白沉淀和 α u 蛋白过度磷酸化的相关基因的表达,也可能影响了脑细胞质膜的钙内流通道和钙外排能力的不同,等等。但显然基因只是影响脑老化进程而并非初始的诱发因素。

[0071] 2.5.3 其他药物或物质的诱发。研究表明,某些药物或物质(比如:铝)会诱发脑老化更早出现,甚至诱发老年痴呆症。申请人认为,这些药物或物质可能是通过上述的诱发机制来间接发生作用的。比如,通过影响钙平衡而导致钙离子浓度升高,或者通过影响神经递质或调质的释放或吸收,来影响神经元的活动 and 功能,等等。而能够直接诱发脑老化的,应该是直接参与脑神经活动的物质变化,包括钠离子、钾离子、钙离子和各种神经递质尤其是 ACh。而其中最直接的诱发因素,可能还是钙离子的浓度变化。

[0072] 总的来说,机体的老化是一个系统性的多方面共同作用的机制(老化共同机制),机体的正常生理活动依赖于各种物质(包括内分泌、激素、营养因子、各种离子等等)的平衡来维持,一旦出现某一方面的诱因,打破某种平衡,各方面便互相影响,造成更多的平衡被打破,共同推进老化进程。从生物进化的角度,以及从机体老化非线性的进程来看,生殖老化似乎是机体老化的根源,生殖老化造成性激素分泌在短时间内出现急剧的减少,进而引起其他各种激素分泌的变化,造成更多的平衡被打破,从而导致其他器官的活动和功能出现变化,共同进入老化进程。而由于脑细胞不会分裂生殖,大脑理化环境又比较稳定,所以脑老化更多的是受脑外的机体其他老化的诱发。机体老化向脑老化的影响和传递途径可能有多方面,其中一个比较明显的途径便是:血钙调节机制分泌的甲状旁腺素和降钙素的平衡被打破,出现 PTH 相对于 PC 分泌增加,导致成骨细胞活动减弱而破骨细胞活动增加,更多的骨钙被释放到血钙中,造成血钙升高,而血钙的长期偏高,会由于钙离子扩散和内流增加而打破细胞内外的钙平衡,使脑细胞胞内的游离钙也长期偏高,(同时,细胞离子泵活性下降而使钙外排能力下降,也促进了这一变化),从而影响了脑细胞的神经活动,并同时造成细胞损害,最终导致脑老化。

[0073] 2.6 脑老化的启动和进程。图 4 是申请人描述的脑老化诱发和进程的示意图。长期神经活动偏少、血钙水平偏高、和长期的神经过度活动是三种直接的诱发因素,这直接造成胆碱能神经功能下降和胞内游离钙增加两种直接变化;进而造成自由基增加、A β 蛋白

沉淀、tau 蛋白过度磷酸化、ACh 消耗增加、合成减少等等的中间进程的中间变化；再而造成突触变性或消失、神经细胞变性和死亡（凋亡）、神经网络联系减少、脑萎缩等神经结构形态的变化；并最终表现为认知记忆思维能力的下降、记忆丢失、运动和活动能力下降等脑功能下降。而脑老化一旦被启动，其中间进程的各种变化往往会出现互相促进的作用，进一步推进脑老化的进程。比如：胞内游离钙增加会导致自由基增加、自由基增加会导致 A β 蛋白沉淀增加、A β 蛋白沉淀增加又会导致钙离子过度内流从而进一步增加胞内游离钙。

[0074] 3. 延缓脑老化的方法。根据直接诱发脑老化的因素：血钙浓度长期偏高，长期偏少的用脑，长时间过度用脑或精神紧张或焦虑，那么，可以有以下延缓脑老化的方法。

[0075] 3.1 适当的用脑。对于少用脑的人群，“多用脑”被广泛的推荐。但申请人想指出的是：“用脑”包括思维和记忆，这两者在脑神经活动中并不一样，记忆活动需要胆碱能神经更多的参与以及高节律的激励脉冲发放，根据脑老化的机制和胆碱能神经的作用，要预防脑老化，最好是进行适当的学习和记忆活动。而对于一般思维性的用脑，其作用可能不是很明显。

[0076] 3.2 注意高节律神经活动后的休息。对于经常紧张思考、精神紧张、情绪焦虑的人群，需要有足够的休息时间，让大脑处于低节律的活动状态，以便让钙-ATP 酶能够将胞内的钙离子转运出去，降低胞内游离钙。而进行低节律神经活动最好的方法便是慢波睡眠也即深度睡眠，（不包括做梦，做梦是高节律神经活动），或者心情平静状态下的闭眼养神，或者低强度的动作简单的运动如健身操，等等。

[0077] 3.3 延缓机体老化的进程。理论上，既然脑老化是受脑外的机体老化的诱发和影响，那么，如果能够延缓机体老化的进程，自然也就能够延缓脑老化。而如果生殖老化是机体老化的根源，那么，在生殖老化发生阶段，也即在更年期适当的补充性激素，可以在一定程度上延缓机体老化，从而也就从根源上延缓脑老化。不过，性激素会全面影响机体的各种生理活动，所以，对性激素的使用是需要谨慎进行的。

[0078] 3.4 纠正偏高的血钙水平。根据钙离子对脑老化的诱发机制，如果能降低脑细胞内的游离钙浓度，便可降低对脑细胞的损害和恢复胆碱能神经的功能，从而延缓脑老化。申请人分析：较高的游离钙对脑细胞造成的损害是长期累积的，也需要较长的时间才能缓慢恢复。如果采用钙通道阻滞剂（钙拮抗剂）或钙结合蛋白（包括钙调素）来降低胞内钙离子浓度，只能起到短时间的作用，如果源头上胞外钙离子浓度（血钙浓度）仍然偏高，钙离子仍然会源源不断的通过扩散进入胞内，则这种作用是暂时的，且无法改变其趋势，治疗效果有限。而如果采用钙螯合剂来降低血钙水平，则药物在降低血钙的时候，会刺激血钙调节机制，造成骨钙加快通过破骨细胞向血钙转移释放，所以也难以长时间地维持较低的血钙水平，造成其治疗效果不显著，并且还会导致或加重老年骨质疏松。而降钙素是促进血钙向骨钙转移固化，能够长时间维持较低的血钙水平，从源头上降低脑细胞外的钙离子浓度，从而使脑细胞内的钙离子浓度及其造成的损害逐渐下降，所以能够具有更显著的效果，而且在降低血钙的同时还会提高骨骼钙密度，预防老年骨质疏松，是一举两得的方法。当然，降钙素作为一种激素，虽然已经被临床用于治疗骨质疏松，但长期使用时的副作用，有待更长时间的观察。

[0079] 4. 老年痴呆症。老年痴呆症也即阿尔茨海默病（AD），是一种特殊的病态的脑老化，大脑呈现渐进式的退行性病变，相对于普通的脑老化，老年痴呆症会在更短的时间内以

更快的速度出现更严重的神经细胞凋亡、脑萎缩、记忆力和思维严重退化的现象,并迅速加重以致出现认知和思维障碍,直至痴呆。

[0080] AD 的诱因可能跟脑老化是类似的,但由于受某种特殊事件诱发,或由于患者的基因或体质的差异,导致其诱因造成的细胞损害和功能下降更加严重,从而导致其老化进程大大加快。比如:由于体质原因,其血液偏酸性,当血钙浓度增加时,可导致其血浆的钙离子浓度更加偏高。比如:由于其神经细胞的钙通道的结构和形态的原因,当细胞膜外钙离子浓度偏高时,可导致其钙离子内流增大而使静息状态下胞内钙离子浓度更高。再比如:由于其基因的原因,(早老素 PS 的基因表达),当胞内钙离子浓度偏高,其产生 A β 蛋白沉淀或 tau 蛋白过度磷酸化的现象更加严重,从而导致脑细胞的损害和凋亡更加严重。等等。尤其是,当受到某种特殊事件诱发,比如骨折导致血钙严重偏高,抑郁症等精神病导致神经功能紊乱,也可以导致其老化进程比普通脑老化大大加快,出现病态的脑老化。

[0081] 鉴于 AD 的进程是脑细胞的损害和死亡,所以,AD 似乎也是不可逆转的。目前大多数药物只能是减轻缓解其症状,比如,针对其胆碱能神经损害严重的情况,采用促乙酰胆碱释放剂或胆碱酯酶抑制剂来促进胆碱能神经活动,改善其相关脑功能。而根据脑老化的机制,血浆的钙离子浓度长期偏高是一种重要的诱发因素,所以,采用降钙素来纠正偏高的血钙浓度,降低胞内钙离子浓度,从而减少对脑细胞的损害,阻抗其老化进程并改善其脑功能,也是一种有效的途径。

[0082] 5. 现有老年人补钙理论和做法的错误。老年人的血钙普遍偏高,但同时又出现骨质疏松,现有的医学观点认为是由于老年人钙吸收不良,血缺钙导致骨钙向血钙转移,因此也认为老年人应该加强补钙。申请人分析这种观点及其补钙做法的错误。

[0083] 5.1 临床数据表明,人体的血钙水平呈现儿童和老年人两头高、中青年中间低的特点。对于儿童,由于整个机体处在旺盛的生长期,骨骼正在快速生长和更新,成骨细胞和破骨细胞的活动都旺盛且成骨大于破骨,所以,保持较高的血钙水平,相当于保持一个具有充足钙原料的中转仓库,以便满足骨骼生长的需要,这是可以理解的。而且,在这一旺盛的生长过程,儿童机体清除自由基及其他毒素的能力也强,所以,较高的血钙水平并不会对儿童机体造成什么损害。到了中青年时期,骨骼不再生长只有更新,成骨细胞和破骨细胞活动处于平衡状态,血钙水平降低了下来,这也是正常和合理的。老年人的骨骼只有退化而没有生长,骨更新也减缓了,所以老年人机体对钙的需求并不多,按说血钙也应该维持在较低的水平。可是,在 50 岁(更年期)以后,人体的血钙水平却异常的普遍升高了,并在 70 几岁达到一生的最高水平,而与此同时,人体的骨钙含量逐年减少,造成体内的总钙量也逐年减少,并容易出现骨质疏松,显然,这便属于异常和不合理现象了。

[0084] 对于这种异常现象,目前一种广受欢迎的医学观点认为:老年人由于消化吸收功能变差,钙吸收不足,导致血钙不足,所以为了维持足够的血钙,机体会通过血钙调节机制,吸收骨钙并释放到血钙中,造成血钙偏高并因此导致骨质疏松。按照其观点,老年人血钙偏高不能说明老年人不缺钙,恰恰说明你体内缺钙,所以血钙调节机制才会将骨钙释放到血钙中来,所以更应该补钙,而且是要大剂量补钙,并同时补充维生素 D 来增强钙吸收。这样的理论充满各种医学文章和杂志,以及各种医疗及保健的讲座。正是这一理论,使很多研究者习惯地认为老年人是缺钙的,而漠视老年人血钙长期偏高的事实,并且没有注意老年人血钙偏高的慢性神经毒性及其对脑老化甚至部分老年痴呆症的诱发作用。

[0085] 5.2 申请人认为,上述这种理论存在概念置换和逻辑错误:(1)、概念置换,“骨缺钙”(骨质疏松)和“血缺钙”(血钙不足)是两个完全不同的概念,老年人是骨缺钙而不是血缺钙。血缺钙可能导致骨缺钙,这是在严重的钙摄取不足时才可能发生的,且这时应该表现为明显的血钙低。而骨缺钙完全不等于就是血缺钙,而更多的是由于骨骼的成骨细胞活动减弱而破骨细胞活动增加所导致,或者由于血钙调节机制出问题。(2)、逻辑错误,如果说因为血缺钙才导致机体通过血钙调节机制将骨钙释放到血钙中来,那么,当血钙浓度上升到正常水平时,血钙调节机制的这一调节过程便应该停止,特别是当已经出现血钙偏高时,便应该通过调节机制将血钙固定到骨钙中去,并恢复正常的血钙水平,断不会也不应该长时间的出现一边血钙浓度偏高、而一边骨质疏松继续进行、骨钙继续被释放到血钙中来的情况。何况,根据临床数据,从中青年到老年自始至终并没有一个普遍出现血钙走向更低阶段,怎么就说明老年人血缺钙?

[0086] 所以,申请人认为,老年人的骨质疏松,并非钙吸收摄取不足和血钙偏低诱发的,而最主要的是因为老年人激素分泌变化所引起的。首先是更年期性激素分泌的减少(这属于生殖老化,申请人认为生殖老化是整个机体老化的根源),进而影响了甲状旁腺激素 PTH 和降钙素 PC 分泌的平衡,PTH 相对于 PC 分泌增加,导致成骨细胞活动减弱而破骨细胞活动增加,更多的骨钙由于破骨细胞的活动而被释放到血钙中,导致骨退化也即骨质疏松,同时也造成血钙升高。另外,老年人由于肢体活动尤其是高强度的活动减少,对骨骼和肌肉的刺激强度减少和减弱,也会造成骨退化,加快这一变化进程。申请人推测:当肌肉运动时,肌细胞的活动可能会造成周围的理化环境的变化,比如某种物质或离子浓度的变化,这种变化可能会传递到骨组织,影响成骨细胞和破骨细胞的活动变化,从而影响成骨或破骨现象,所以,老年人活动减少也会导致和促进骨退化。所以,激素分泌的变化和活动减少,才导致了老年人出现一边是骨质疏松,一边是血钙偏高的矛盾现象。当然,这只是导致老年人出现血钙在正常范围内的偏高,或者只是稍微超出正常范围,大多还不足以出现病态的高血钙症,因此也造成这一现象及其对脑老化甚至老年痴呆症的诱发作用长期以来没有引起关注。

[0087] 所以,如果要通过摄入来增加骨钙,最好是在更年期之前来进行,这时可能还有一定效果。而一旦进入更年期,机体已经进入骨退化的阶段,则补钙便只会升高血钙,而很难将血钙补充固定到骨钙中去。尤其是,如果老年骨质疏松患者其血钙已经偏高,还试图通过补钙来治疗骨质疏松,则这种做法便明显不正确了,虽然这可以通过提高血钙水平,在一定程度上来拮抗骨钙向血钙的转移释放,但效果很低,(实际上目前的老年人通过补钙来治疗骨质疏松确实效果有限,所以一些“专家”才认为需要更大剂量的补钙),而且可能诱发加快脑老化的进程,甚至,基于类似的细胞损害机制,过高的血钙也可能导致对其他内脏细胞的损害,只是由于脑老化和其他细胞损害都是一个缓慢的进程,这种损害不容易被注意到。

[0088] 5.3 申请人认为,老年人骨质疏松和血钙偏高的现象,跟糖尿病引起的机体进行性消瘦和血糖升高的现象是类似的:如果没有对糖尿病的揭示,我们会误认为机体消瘦便是营养吸收不良,并采用增加营养的措施,而由于对糖尿病有正确的认识,我们会知道在这种情况下增加营养是错误的,这时的机体消瘦并非营养吸收不足,而是血糖调节机制出现问题,正确的做法是对血糖调节机制进行干预。同样的,很多老年人的骨质疏松(相当于骨的消瘦),并非钙的吸收摄取不足,而是骨退化及血钙调节机制出现问题,在这种情况下,通过增加摄入进行补钙是错误的,而是应该针对骨退化和血钙调节机制进行干预。包括:(1)、保

持一定强度的机体运动,以加强对肌肉和骨骼的刺激,促进成骨细胞的活动,防止或减缓骨退化;(2)、在更年期适当补充性激素,从根源上延缓骨退化,但补充性激素会全面影响机体的各种生理功能,需要谨慎进行;(3)、抑制甲状旁腺激素的分泌,或者补充降钙素,对血钙调节机制进行直接干预,降钙素能够抑制破骨细胞活动并促进成骨细胞活动,从而将血浆中的钙转移巩固到骨骼中,增强骨钙密度。实际上,降钙素在临床上已经被用于治疗骨质疏松并取得良好效果。当然,降钙素作为一种激素,其长期使用的副作用有待进一步观察。

[0089] 6. 有趣的是,申请人注意到血糖水平和血钙水平的变化对机体的影响是很相似的:过高或过低的血糖(即使是短时间)对机体生命活动的影响是严重的,会造成严重症状甚至昏迷,而短时间的偏高一点的血糖并不会对机体造成什么明显损害,但是,长期偏高的血糖则会在不知不觉中对多种器官和组织造成慢性损害,(即糖尿病)。同样的,过高或过低的血钙(即使是短时间的)对机体生命活动的影响也是严重的,也会造成心脏、呼吸和神经活动出现严重症状,而短时间的偏高一点的血钙并不会对机体造成什么明显损害,但是,长期偏高的血钙则会在不知不觉中对脑神经(申请人推测,还可能包括其他器官和组织)造成慢性损害,诱发脑老化,甚至对某部分人群还可能诱发老年痴呆症。

[0090] 因此,申请人也认为:我们似乎应该评估目前医学上所定义的血钙正常范围(2.25—2.58mmol/L)中,处于正常偏高或上限临界状态的血钙水平对机体的长期的危害性。另外,申请人也建议:鉴于血糖和血钙类似的调节机制及其含量变化对机体健康具有类似的影响,对于血浆的其他物质及离子的浓度,我们似乎应该关注它们是否也具有类似的调节机制?并对机体健康具有什么影响?这些物质或离子的浓度超过正常范围的过高或过低,造成的病态表现可能已经被我们所了解,但其长期在正常范围内的偏低或偏高的状态对健康的慢性影响,值得我们进一步研究。(申请人将在之后提交的另一药物的专利申请中,公开帕金森病的本质及其受另一种物质的诱发机制)。

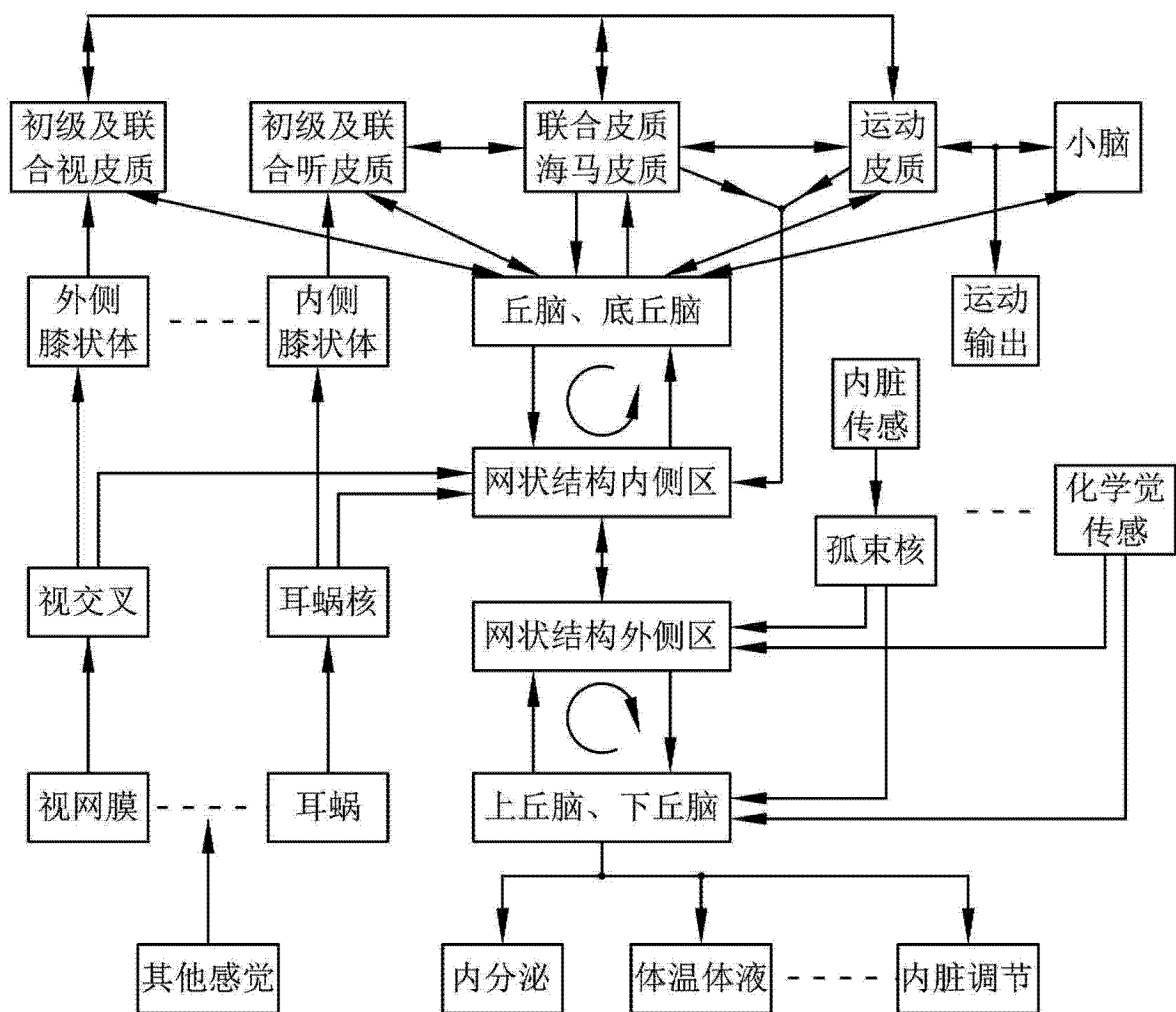


图 1

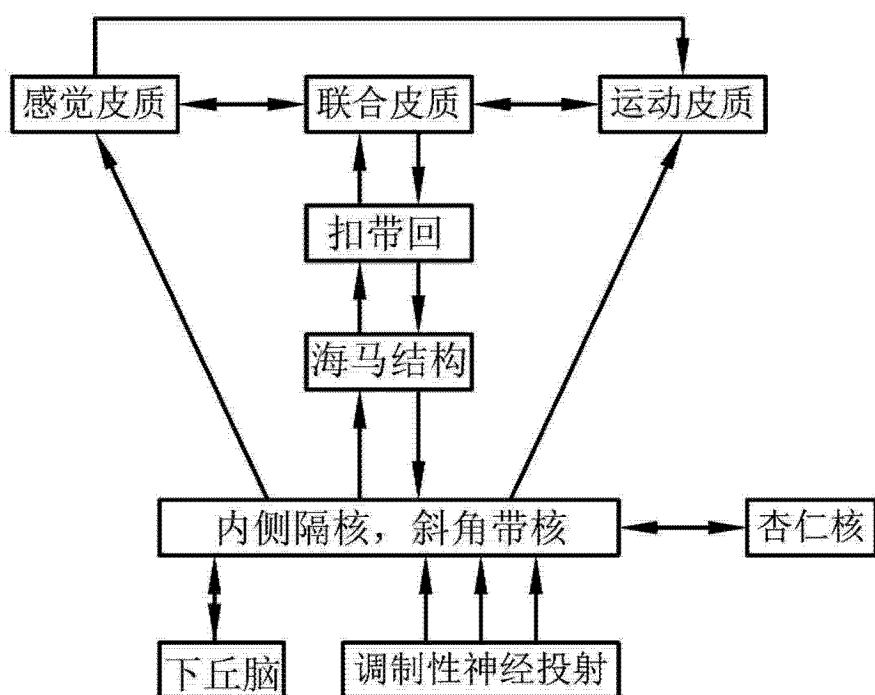


图 2

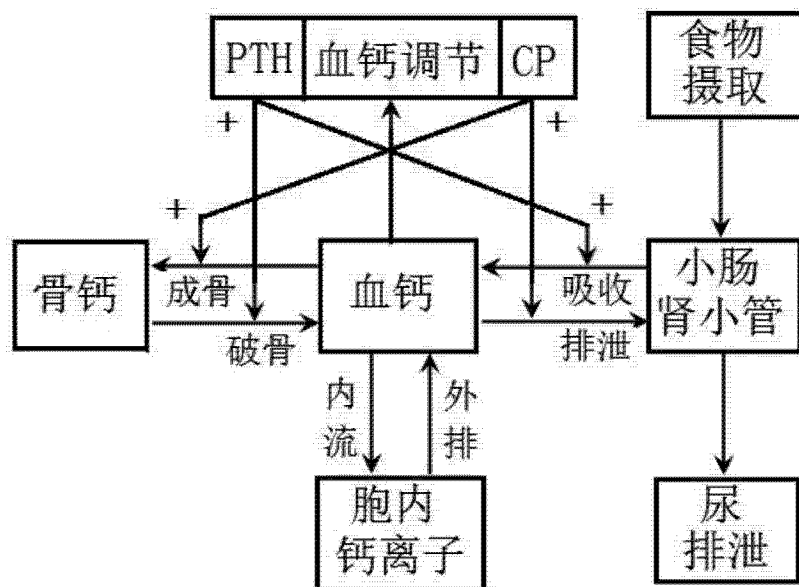


图 3

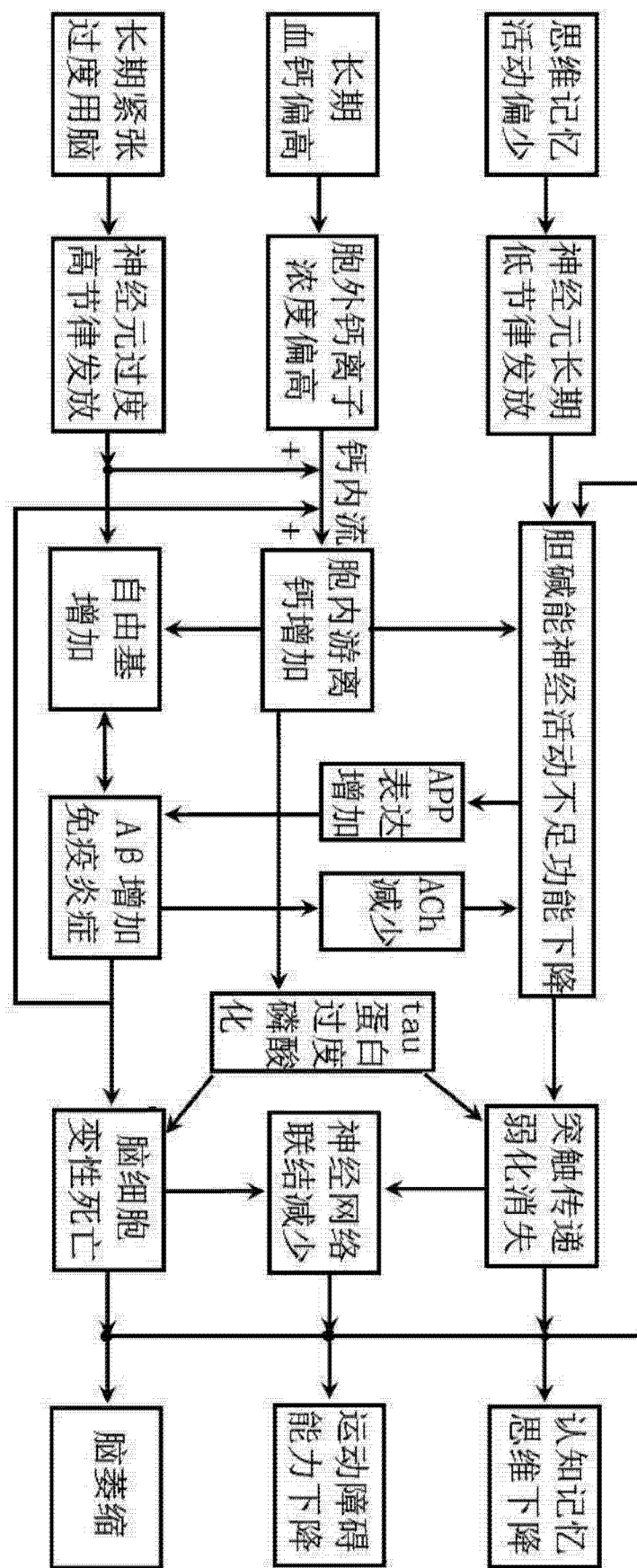


图 4