

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 38/25

A61P 25/28

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89101534.5

[45]授权公告日 2000年8月23日

[11]授权公告号 CN 1055641C

[22]申请日 1989.1.26 [24]颁证日 2000.5.25

[21]申请号 89101534.5

[30]优先权

[32]1988.1.26 [33]US [31]148,667

[32]1988.6.13 [33]US [31]206,100

[73]专利权人 应用研究系统 ARS 控股有限公司

地址 荷兰荷属安的列斯

[72]发明人 拉蒙·卡卡贝洛斯

弗朗西斯科·鲁比亚·比拉

托马斯·奥尔蒂斯·阿隆索

审查员 孙广秀

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹恒兴

权利要求书 1 页 说明书 19 页 附图页数 4 页

[54]发明名称 一种增强精神功能的方法

[57]摘要

通过对个体施用下丘脑促垂体激素增强个体的精神机能的方法。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 生长激素释放因子或其有生理活性的片段在制备用于治疗或诊断 Alzheimer's 型老年痴呆症的组合物中的应用。
2. 根据权利要求 1 的应用, 其中所述组合物用于诊断 Alzheimer's 型老年痴呆症。
3. 根据权利要求 1 或 2 的应用, 其中所述组合物的给药量为 1 - 50mcg/kg。
4. 根据权利要求 1 或 2 的应用, 其中所述组合物适用于以 1 - 10mcg/kg 的激素量静脉注射给药。
5. 根据权利要求 1 或 2 的应用, 其中所述组合物适用于以 5 - 50mcg/kg 的激素量皮下给药。

说 明 书

一种增强精神功能的方法

生长激素能系统 (Somatotropinergic System (STS)) 是唯一的迄今已证实其中具有特殊刺激和抑制神经肽能调节器的神经内分泌轴。在正常状态下, 生长激素释放因子 (GRF) 和生长激素释放抑制因子 (somatostatin, 简称SS) 是负责调节生长激素 (GH) 促垂体激素。

同时, 中枢单胺和肽能神经调制器影响生长激素释放因子 (GRF) 和生长激素释放抑制因子 (SS) 以使生长激素能系统 (STS) 的功能尽可能完善。参见 Cacabelos R., Niigawa H. 和 Hariguchi S., "Hypothalamohypophyseal System and Brain Function", J. Clin. Sci. 22:1108-1120 (1986)。

最近的研究表明, 在特性上代表在末梢水平上的生长激素能系统 (STS) 的功能结构可能存在于中枢神经系统中。而且, SS的水平在老年痴呆患者的中枢神经系统的特定区域降低并且在杭廷顿氏舞蹈病患者的新纹状体中升高。参见 Cacabelos R., Niigawa H. and Ikemura Y., "Neuroendocrine Correlates in Senile Dementia of the Alzheimer Type", Progr. Clin. Neurosci., 2:231-247 (1986); Beal M. F., Uhl G., Mazurek M. F., Kowall N. and Martin J. B. "Somatostatin: Alterations in the Central Nervous System in Neurological Diseases", Martin J. B. 和

Barchas J. D. (主编), *Neuropeptides in Neurologic and Psychiatric Disease*, PP. 215—257 (Raven Press, New York, 1986); Epelbaum J. "Somatostatin in the Central Nervous System: Physiology and Pathological Modifications" *Progr. Neurobiol.*, 27: 63—100 (1986). 此外, 已描述过在几种神经精神失常病中生长激素对 GnRH 或 TRH (促甲状腺激素释放因子) 的响应有异常的升高。参见 Brown G. M., Koslow S. M., 和 Reichlin S., Ed., *Neuroendocrinology and Psychiatric Disorder* (Raven Press, New York, 1984). 一直推测, STS (例如 GRF, SS) 的中枢调节器对中枢神经系统更高级的活动有影响。这种推测导致探索利用这些神经肽治疗 STS 的正常功能受到损伤的神经疾病可能性。

在可以观测到疾病早发型患者的胆碱能与生长激素释放抑制能的缺乏的尸体解剖研究中清楚地证实了早发与迟发型 Alzheimer 型老年痴呆的神经化学特性。参见 Rossor M. N., Iversen L. L., Reynolds G. P., Mountjoy C. Q., and Roth M. "Neurochemical Characteristics of Early and Late Onset Types of Alzheimer's Disease", *Br. Med. J.*, 288: 961—964 (1984). 在其晚期, 临床评价表明年轻患者病程发展更快、更显著。

由于痴呆有多种病因, 其中 SDAT (Alzheimer 型老年痴呆) 至少占 50%, 所以寻找死前标志以能够建立一种鉴别痴呆可能逆转

或可能治疗病因的早期鉴别诊断成为一个非常重要的问题。

可确信SDAT是一种多系统紊乱症，参见Price D. L., Struble R. G., Whitehouse P. J., Kitt C. A., Cork L. C., Walker L. C. and Casanova M. F. "Alzheimer's Disease: A Multisystem Disorder" 在: Martin J. B和Barchas J. D主编的Neuropeptides in Neurologic and Psychiatric Disease, P.P. 209—214 (Raven Press, New York, 1986). 与SDAT最有关的肽能异常包括皮质生长激素释放抑制因子和促肾上腺皮质激素因子(CRF)的明显缺乏。其他肽能和单胺能系统也受到影响。

已发现下丘脑促垂体激素，即生长激素释放因子和生长激素释放抑制因子影响精神机能。具体地说，两种激素之中的任何一个或二者对运动的活动能力及改善学习能力有极大的影响。在一个人患有神经精神紊乱时，这些激素至少可使他部份地恢复至正常状态。如果未患神经精神紊乱时，即在健康人中，这些激素能够实现精神功能的改善。例如，在诸如短期记忆和注意力试验这样的精神试验中，在脑电图中已观察到重要的变化。由于这种激素对老年痴呆患者有改善作用，也可将其用来诊断这种缺乏，特别是用于早期阶段。尤其是已发现GRF引起GH的应答可看作是对早期SDAT有用的标志。

按照本发明，对个体使用下丘脑促垂体激素可提高他的精神机能。

本发明中可使用各种市售的SS和GRF。可用有生物活性的片段全部或部分代替所使用的生长激素释放抑制因子及生长激素释放因子。Somatostatin 通常被表征为生长激素释放抑制因子。它是Merck

索引第10版(1983)(Merck Index, 10th Ed)中8561号化合物。在此最好使用1-14片段(即SS-14)。各种含有有用形式的SS的商售产品都可在此使用。混合物也行。

生长激素释放因子通常被描述为下丘脑的刺激生长激素释放的因子。它有助于生长激素分泌的神经调节作用。它是默克索引第10版(1983)中的4416号化合物。在此最好使用其命名为1-44和1-29的断片或片段。各种含有其有用型式的商售产品均可在这里使用。也可使用混合物。

本发明使用的药物制剂含有一种或多种这类激素及通常的药用赋形剂。可使用肽的水平在静脉注射时为约1至10微克/公斤体重,皮下用药(s.c.)时为约5至50微克/公斤体重。

使用含该激素的组合物的时间长度可以变化很大。取决于所期望的效果。每日给药可能较好,也可以每6或12小时给药。有益的给药次数可由治疗医师确定。

为证实该激素对精神机能的影响进行了各种实验。在四个附图中列举了一些实验结果。在这些附图中:

图1包括了以迷津图形式用计算机记录的用生长激素释放抑制因子和生长激素释放因子处理的老鼠的行为模式。

A. 迷津图形式的原型对照大鼠(5 mcg 0.9%的盐水, i.c.v.)的行为型式。

B. 用生长激素释放抑制因子(SS-14: 1 mcg, i.c.v.)处理的大鼠的行为模式。

C. 用生长激素释放因子(GRF₁₋₄₄; 1 mcg, i.c.v.)处理的大鼠的行为模式。

D. 用生长激素释放因子 (G R F₁₋₄₄, 5 mcg, i. c. v) 处理的大鼠的行为模式。

这些动物必须学会从电击区中逃出以避免持续的 1.5 毫安的电击。

实验时间—30 分钟。

图 2 显示了在迷津图中, 生长激素释放抑制因子与 G R F 对运动活动及学习能力的影响。

用 SS-14 (1 mcg) 及 G R F₁₋₁₄ (1 mcg) 通过脑室注射处理老鼠, 并由计算机用图 1 所示的迷津图自动记录这些老鼠的行为。标记 p / t 表示每分钟的跳动次数或每分钟的平方厘米数 (Cm² / min) 的定量表示。在无电位置 (白线) 和电击位置 (黑线), 总输入 (I / O) 表示动物进入无电区和电击区的次数。无电区与电击区的比率 (N / S) 是用电击区的 I / O 除无电区的 I / O 得到的。并且可认为是在 30 分钟实验期内学习能力的一个指数。位置时间 (秒) 代表动物在无电区 (白线) 内或电击区 (黑线) 内停留的时间。N-s_p 和 S-s_p (秒) 分别表示每次移出或进入无电区 (白线) 及电击区 (黑线) 的潜伏时间。

相对于对照 $P < 0.005$ 。

无电区相对于电击区 $P < 0.005$

图 3 表示对于年长的受试者以及早发型和晚发型 Alzheimer 老年痴呆患者中生长激素释放因子诱导的生长激素的应答。

* 相对于基本水平 (0) $P < 0.005$ (平均值 ± 标准误差)

** 相对于对照 $P < 0.005$

图 4 表明了注射后 60 分钟生长激素释放因子诱导的生长激素的

应答与试验前24小时早发型Alzheimer型老年痴呆患者的精神行为之间的相关性。

例1

为了澄清SS和GRT在中枢水平上是否显示出与在垂体水平上有相同的拮抗作用,使用OUCEM-86TM (Osaka University Computerized Electronic Maze)研究了这些神经肽对某些行为参数的影响。此系统由下述部件组成:一个配有48光束传感器(OPX-T30)的程控电子平台(PEP)(620×620mm);图式刺激的编程板(PP)(Model BECM-0062)为程控电子平台(PEP)提供连续或间断电源的电击发生倒频器(SGS)(Model BSG-1065);一个作为接口设备处理输入/输出以便自动地用电子计算机计算行为参数的控制台(CS)(BEC 16-Dio Computer Control Station BCS-1105; Bio Medica, Ltd., Osaka);以及一个用于数据处理和实验调整的具有1兆字节随机存取存储器(RAM)的计算机系统(NEC PC-9801 VM2)。

雄性Wistar大鼠(175—200g)(N=5—8只大鼠/组)接受0.1至10微克范围的GRF_{1-44}}和SS-14的脑室内(i. c. v)注射。然后用OUCEM在两种不同的图式(例如开放区和迷津区)下对这些老鼠进行研究。

将动物放在程控电子平台上30分钟,自动记录下以总的输入(I/O)形式的运动能力(LA),包括以四脚姿势(4F)和两脚姿势(2F)的移动、喂饲、后腿站起和跳跃活动,而直线(水平的)移动(4F)以每分钟的跳动数(p/m)或每分钟平方厘米

(Cm^2 / min) 的形式表示。

在脑室内施用 SS 可引起运动活动量和质的变化, LA 显著减少 ($31.16 \pm 6.90 \text{ p/m}$ 对照 $20.88 \pm 2.82 \text{ p/m}$, $t=3.08$, $P<0.02$), 而 GRF (1 mcg) 可引起强制和不受控制运动为特征的运动机能亢进综合症, LA 变化率为 $47.60 \pm 5.35 \text{ p/m}$ ($t=4.21$, $p<0.005$) (对照 = $1122 \pm 248 \text{ Cm}^2 / \text{min}$; GRF = $1713.6 \pm 69.5 \text{ Cm}^2 / \text{min}$, $t=18.73$, $p<0.005$)。这些变化是与剂量有关的 (SS: $\text{ED}_{50}=1.83 \text{ nmol}$, $\text{E}_{\text{max}}=6.10 \text{ nmol}$; GRF₁₋₄₄: $\text{ED}_{50}=99.1 \text{ pmol}$, $\text{E}_{\text{max}}=1.98 \text{ nmol}$; GRF₁₋₂₉: $\text{ED}_{50}=297 \text{ pmol}$, $\text{E}_{\text{max}}=5.95 \text{ nmol}$)。

例 2

本实例以迷津图形式表明, 脑室内施用 SS 对运动活动及学习能力的影晌。

利用图 1 所示的迷津图, 在该图中大鼠必须学会从电击区逃开以避免持续的 1.5 mA 的电击。SS (1 mcg, i. c. v) 使运动活动显著减少 (17.12 ± 5.42 对照 $6.01 \pm 1.45 \text{ p/m}$, $t=4.42$, $p<0.005$ 图 1 B, 3), 而 GRF 以取决于剂量的方式使运动活动加强 (在 1 mcg 时 $26.66 \pm 3.15 \text{ p/m}$, $t=3.40$, $p<0.01$, 图 1 c; 以及在 5 mcg 时 $90.2 \pm 8.4 \text{ p/m}$, $t=17.51$, $p<0.005$ 图 1 D)。由 SS 引起的输入 (I/O) 量在无电区 (NA) 为 103.5 ± 29.5 (对照 = 216.25 ± 55.19 , $t=8.49$,

$p < 0.005$), 在电击区 (SA) 为 $77.14 \pm 13.5 I/O$ (对照 = 298 ± 40 , $t = 1.26$, n. s)。由 G R F 引起的输入在无电区 (NA) 为 $459.35 \pm 32.5 I/O$ ($t = 18.13$, $p < 0.005$) 在电击区 (SA) 为 $340.5 \pm 63.5 I/O$ ($t = 9.07$, $p < 0.005$) (图 1 c, 3)。对照组、用 S S 处理和用 G R F 处理大鼠的 NA/S A (N/S) 比率分别为 0.72, 1.33 和 1.35 (图 2)。

结果清楚表明在新的条件下, 无论在开放区及迷津图中 G R F 及 S S 对运动活动具有对抗作用 (图 1, 2)。如果我们把 N/S 比率看作为学习指数, 那似乎是 S S 和 G R F 在剂量分别为大约 6.10×10^{-10} mol 和 1.98×10^{-10} mol 时都改善学习能力。

然而, 由于 G R F 诱发运动机能亢进综合症, 其 (I/O) 率以及在电击区位置上的时间比对照组显著高, 所以可推断 S S 比 G R F 在改善学习能力上具有更有效的作用。事实上, G R F 诱发的运动搔动 (运动过度综合症) 对动物试图区分和鉴别迷津中的图形构成严重障碍 (图 1 C, D)。

例 3

20 位年龄在 67 至 84 岁的初期老年性痴呆 (Alzheimer 类似者) 女性住院病人分为两个使用 G R F (1-29) NH_2 的治疗组。每个病人都按下表之中的一个用这种产品治疗 8 天。

(I) 250 mcg 皮下用药, 每天两次

(II) 50 mcg 静脉注射, 每天两次

治疗从先前的治疗精神病药物的 15 天消失期后开始。

在开始用 G R F 后的 12 小时、24 小时和 7 天进行 M M S

Folstein 试验和 Chrichton's scale 试验确定患者的演变。用 Friedman 试验得出一个风险水平 $p < 0.01$ (很高的差别) 的统计评价。

两个治疗组的个数和临床数据都显示出显著的增加。在静脉注射 G R F 给药的一组比皮下用药的一组更显著。这种作用以用药后 12 小时开始并在治疗的整个 7 天里保持有效。

对 I 组观察到的 Chrichton's scale 较低的分数可能与以下事实有关, 即, 由于分到哪一组里去取决于静脉注射穿刺的困难程度, 所以包括在皮下用药组中的患者是临床条件最差的患者。

在用 G R F 治疗期间, 负责这些患者的护士报告: 患者括约肌调节及普通精神活动方面的情况有改善。当中断使用 G R F 时, 这种改善又回复到治疗前的状况。

在结束 G R F 用药后, 对同样这些治疗组的患者用 MMS—Folstein 试验及 Chrichton's scale 试验进行评价, 以估价本试验的复现性以及证实 G R F 的作用的消除, 由此证明 G R F ($1-29$) NH_2 在这些患者中有显著的作用。变异系数对 MMS—Folstein 试验为 12%, 对 Chrichton's scale 试验为 2.7%。

例 4

受试者分为三组:

(a) 对照组 (9 名): 5 名女性和 4 名男性 (年令为 70.10 ± 2.76 岁, 范围 66—75 岁);

(b) 早发 Alzheimer 型老年痴呆 (EOSDAT) 住院病人 (10 名): 5 名女性和 5 名男性 (年令 65.00 ± 3.31 岁;

范围57—69岁)以及

(c)迟发Alzheimer型老年痴呆(LOSDAT)住院病人(10名):5名女性和5名男性(年龄 75.70 ± 3.77 岁,范围70—82岁)。

所有这些SDAT患者都符合初期退化痴呆的DSM—III标准及SDAT的精神诊断标准。就那些EOSDAT患者而言,他们的记忆丧失逐步加剧或识别功能退化。60岁以前开始,并有2年以上的进行性过程。而在LOSDAT中该病的发作是以60岁后开始的。痴呆的程度用Hasegawa's Dementia Rating Scale (DRS)(Hasegawa K.和Inoue K., "An Investigation of Dementia Rating Scale for the Elderly", *Seishinigaku* 16: 965—969, 1974), Folstein's的最低精神状态(MMS)试验(Folstein M. F., Folstein S. 和McHugh P., "Mini—Mental State: A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician.", *J. Psychiat. Res.* 12: 189—198, 1975)以及短暂识别估价标准(BCRS)的改进模型和Reisberg的机能估价方法(FAST)(Reisberg B., Ferris S. H.和De Leon M. J. "Senile Dementia of the Alzheimer Type: Diagnosis and Differential Diagnostic Features With Special Reference to Functional Assessment Staging" in Traber J. and Gispen W. H. (Ed), *Senile Dementia of*

the Alzheimer Type, P P. 18—37, Springer-Verlag, Berlin, 1985). 与 Alzheimer 型老年痴呆不同的伴发病理学可通过对受试者进行CT扫描、脑电图及心电图以及补充的实验数据仔细甄别而被排除。现行的诊断结果或者SDM—III主要精神紊乱病症或精神分裂症的病史以及内分泌紊乱是这种排除的标准。所有的对照受试者都没有精神病及内分泌疾病。所有受试者至少在试验开始前7天未用过药。

将21号连有三通管塞的静脉内注射用针头插入前肘脉内。在试验开始前直接采集基础血样以检测生长激素。将GRT(1—44)NH₂以静脉内快速浓注(100mcg),并在注射后15、30、45、60、90和120分钟对血样检测,测定血浆中GH的浓度。用市售的GH—RIA—Kit(Dainabon Co. Ltd. Tokyo)对血浆的GH含量进行放射免疫分析检测。所测定的组内与组间的变异系数分别为6.9%和10.6%。

与GRF性能试验同时进行的是受试者的脑电图记录及心血管的放射性检测。在GRF试验前24小时以及试验开始后的3、12、24和48小时进行痴呆评价标准(DRS)、最低精神状态(MMS)、短暂识别等级标准(BCRS)和机能估价方法(FAST)的试验,以对精神性能及行为作出评价。另外可用综合的医师评定及Mihara 护理等级(MNS)估价进行GRF作用的附加监测。此试验还被发展用于作为包括好几个项目的非识别参数的标识,包括食物摄入量、运动力、社会影响及补充的实验室数据。

用NEC PC—9801VM2计算机通过“学生试验”方差分析(ANOVA)和Mann-Whitney 试验对结果的统计分析。

在注射后的30至90分钟内GRF使血浆中的GH水平显然增加,在60分钟时,在EOSPAT患者中有一个最大峰($15.61 \pm 5.71 \text{ ng/ml}$, $t=6.08$, $P<0.005$) (图3)。在迟发Alzheimer型老年痴呆及对照受试者中不存在这种反应,其血浆的GH只有微小的增加。但从未比基础浓度高出显著的水平(图3)。

在EOSDAT患者中,血浆中GH水平在注射GRF后的升高显示了巨大的个体变异性(范围= $5.5-28.75 \text{ ng/ml}$)。而女性的反应($19.74 \pm 4.86 \text{ ng/ml}$)较男性($11.52 \pm 2.82 \text{ ng/ml}$, $P<0.005$)更高(见表)。在其它两组中没有性别的差别。三组之间的基本的血浆生长激素浓度没有显著差别。

表 I 老年痴呆患者和老年受试者中生长激素对生长激素释放因子的与性别及时间有关的反应

时间 (分钟)	对照 (女性)	对照 (男性)	EOSDAT (女性)	EOSDAT (男性)	LOS DAT (女性)	LOS DAT (男性)
0	1.03±0.94	1.07±0.92	1.92±1.52	1.99±1.67	1.09±1.01	0.95±0.98
15	3.09±1.58	2.21±1.87	2.23±1.90	2.70±1.92	2.04±1.01	2.13±0.94
30	3.68±2.09	3.16±2.76	6.26±2.05	5.49±1.91	3.65±2.35	2.81±1.90
45	4.28±3.38	5.17±3.46	14.86±3.57	6.87±2.84*	4.68±3.18	3.61±3.51
60	2.97±1.96	3.17±2.61	19.74±4.86	11.52±2.82**	4.97±3.86	4.09±2.56
90	2.04±1.38	1.88±1.87	11.28±5.72	7.41±2.79	4.04±3.22	3.08±2.22
120	1.10±0.95	0.91±0.87	5.09±3.01	2.73±1.71	2.44±2.05	1.04±0.62
数量	5	4	5	5	5	5
年令	70.20±2.78	70.00±2.73	65.00±4.25	65.00±2.00	76.20±4.48	75.20±2.00
范围	67—75	66—73	57—69	62—68	70—82	73—80
期	I—II	I—II	VI—VII	V—VII	VI—VII	VI—VII

EOSDAT: 早发 Alzheimer 型老年痴呆

LOS DAT: 迟发 Alzheimer 型老年痴呆

* 相对于女性 $P < 0.01$

** 相对于女性 $P < 0.005$

晚期 Alzheimer 型老年痴呆患者的脑电图 95% 有异常。在 G R F 试验前, 对照组 (6 人) 与 S D A T 患者 (7 人) 的基础脑电图分别为 $9.27 \pm 0.11 \text{ Hz} / 47.36 \pm 3.36 \text{ uV}$ 和 $8.08 \pm 0.67 \text{ Hz} / 40.80 \pm 6.06 \text{ uV}$ 。试验开始后总体脑电图赋值产生一个基本节律, 对照组为 $9.05 \pm 0.12 \text{ Hz}$ ($p < 0.025$) / $49.67 \pm 5.75 \text{ uV}$, S D A T 组为 $7.46 \pm 0.53 \text{ Hz} / 43.69 \pm 5.12 \text{ uV}$ 。在注射后 15 至 45 分钟内, 生长激素的最高的血浆 G H 峰出现之前, 对照受试者及 S D A T 患者 ($7.05 \pm 0.90 \text{ Hz}$, $p < 0.05$ / $52.5 \pm 9.89 \text{ uV}$, $p < 0.005$) 连续的脑电图分析揭示出频率下降 ($8.75 \pm 0.25 \text{ Hz}$, $p < 0.005$) 及振幅增大 ($55.60 \pm 6.40 \text{ uV}$, $p < 0.02$)。

D R S 与 M M S 试验之间有很好相关的分数。在 G R F 试验前 D R S / M M S 的基本分为 $3.5 \pm 1.75 / 3.5 \pm 2.65$ 。试验开始后, 分数增至 $5.5 \pm 2.10 / 5.15 \pm 3.75$ (3 小时), $6.75 \pm 3.25 / 5.5 \pm 3.65$ (12 小时), $4.35 \pm 1.95 / 4.5 \pm 2.75$ (24 小时) 和 $3.5 \pm 1.55 / 4.35 \pm 2.75$ (48 小时)。

尽管这些差别不具有统计意义, 但它们是和临床相关的。在可变的精神行为 (X) 与 G H 在 60 分钟时对 G R F 的最大响应 (Y) 之间存在反比曲线关系 (图 4) ($\gamma = -0.83$)。对暂时识别等级标准 (B C R S) 的仔细评价表明, 受 G R F 影响更显著的轴为轴 4 (定向, 30%), 轴 7 (精神运动, 50%) 以及轴 8 (情绪及行为, 40%)。根据 Mihara 护理估价, 45% 的患者及 30% 的

对照者食欲增加（2名患者发展为食欲过度综合症），40%的患者的社会影响得到改善。而所有的这些行为都只是暂时的。

这些结果证明早发 Alzheimer 型老年痴呆患者在注射后 60 分钟 G R F 引起血浆生长激素水平显著增加。在对照受试者中，生长激素的响应延迟 15 分钟观察到一个小峰。

此外，生长激素对 G R F 的响应与该疾病的严重程度只有微小的相关性，并伴随有脑电图及行为的变化，这种变化在主要限于精神性运动的机能。

例 5

研究方案与一段步骤：

招收 5 名年龄为 18—25 岁的健康男性及女性志愿者进行这项单盲研究。患者按随机的方式经受下列步骤

1. 基线：脑电图记录，精神测定试验（短期记忆），由听力测定试验对 p-300 Potential 的估价。

2. 使用无效对照剂（盐水）后进行上述相同的试验。

3. 使用 G R F 后进行上述相同的试验。

1 至 3 阶段的每一个在下一阶段开始前至少有一周的时间。

每个患者要接受这所有 3 个阶段。

剂量

G R F：静脉注射 125 微克（约 1.5—2.5 mcg/kg）

盐水：用于稀释 G R F 的等体积的盐水

记忆力试验（短期记忆）

记忆力试验是熟记一个随机单词的表。调查者先读这些单词，然后做一些算术作业使精神处于分散状态阶段，随后要求受试者重复出

他或她能记住的表中的单词。

每位患者使用不同的单词以避免其学习过程。

注意力试验(短期注意力)：

本试验的目的是研究引起的P-300位能(Potential)，已知它是与跟踪并记住一个现象所需要的注意时间相联系的。

本试验所选用的刺激是一个听觉刺激，因为用听力计测试这种位能已被证明是容易进行并且是可靠的。在一个刺激之后，在本例中即在发出一个声音之后，包含在听觉本身过程中的机制，产生某些与该刺激本身有直接联系的生物电活动性。这种感觉过程比纯粹的“听觉”更为复杂。甚至在该刺激消失后，与此有关的生物电活动仍可以以“回声”的方式被观测到。这些“回声”就是引起的位能。P-300是由刺激产生第一个峰后300毫秒时观测到的一个确定的波，并知道它与意识的过程有关，即与致力于它的注意力有关。

受试者听随意给出的1000或2000赫兹的笛声。然后请他说出所发出的声音有多高(2000赫兹)。

脑电图监测

脑电图监测在注射后10分钟开始并持续到试验(20—30分钟)结束。

在完成第一组试验后(即注射后30—40分钟)立即在脑电图监测下重新开始新的单词与笛音试验。

持续时间

每一阶段在注射后大约持续1小时。

脑电图

用一个PATHFINDER装置进行脑电图监测。

对各频带 (α 、 β_1 、 β_2 、 δ 和 θ)及 $p-300$ 进行首次甄别。

变化被定义为频带的振幅或局部形状分布的变化，并是通过将注射该产品后得到的图形与原始记录及对照例进行对比一个个地被研究。

在精神测定试验中观测到的行为的改善与脑电图图形振幅及局部形状分布中给人深刻影象的变化相关。

结果

对结果的分析集中于行为和/或脑电图的最显著的变化上。进行初步富里叶分析后，将那些显示出最明显变化的频带，即 α 、 β_2 和 $p-300$ 制图。

精神测定试验(记忆力)的结果。

进行此项研究的5名受试者记住单词的数目如下(平均值±标准误差)：

基值	8.4 ± 1.34
安慰剂	12.4 ± 3.13
G R F (注射后10分钟)	14.0 ± 3.0
G R F (注射后30—40分钟)	16.2 ± 2.38

每个受试者的结果如下：

受试者	基值	注射G R F后30—40分钟
1	9	15
2	7	16
3	10	19
4	7	18
5	9	13

由此可见，G R F 增强了记忆的能力。如下面要表明的那样，这种观察结果与脑电图中观测到变化的相关性，大大地增加了它的重要性。

生物电活性的分析

α 波:

观测到了能量的净增。

而且，处于静止状态的正常受试者，其 α 活动的高峰主要位于靠近大脑中线的右枕叶。施用 G R F 后 30 至 40 分钟，观测到 α 活动明显地扩展至整个大脑，表明，大脑活动的全面刺激可能与激励网状系统的非特异性刺激有关。

β_2 波:

正常情况下， β_2 波的主要活动位于左顶枕区。施用 G R F 30—40 分钟后，图上显示出如下变化:

1. β_2 活动全面扩展至整个大脑。
2. 在最初的左顶枕焦点上强度增加（强度超过原始值的两倍以上），以及扩展区强度也增加了。
3. 在额叶右侧边缘出现一个新的焦点。

已经知道左顶枕叶与记忆有关，所以此区域内电活动的增加与此行为测验中的结果极有关系。

另一方面，在额叶（结合区）出现一个新的 β_2 活动的焦点可以被认为是这样一个事实的结果，即受试者为了将这些随遇的单词彼此连接形成一个句子而构成了某些逻辑上的联系。

p—300 的活性:

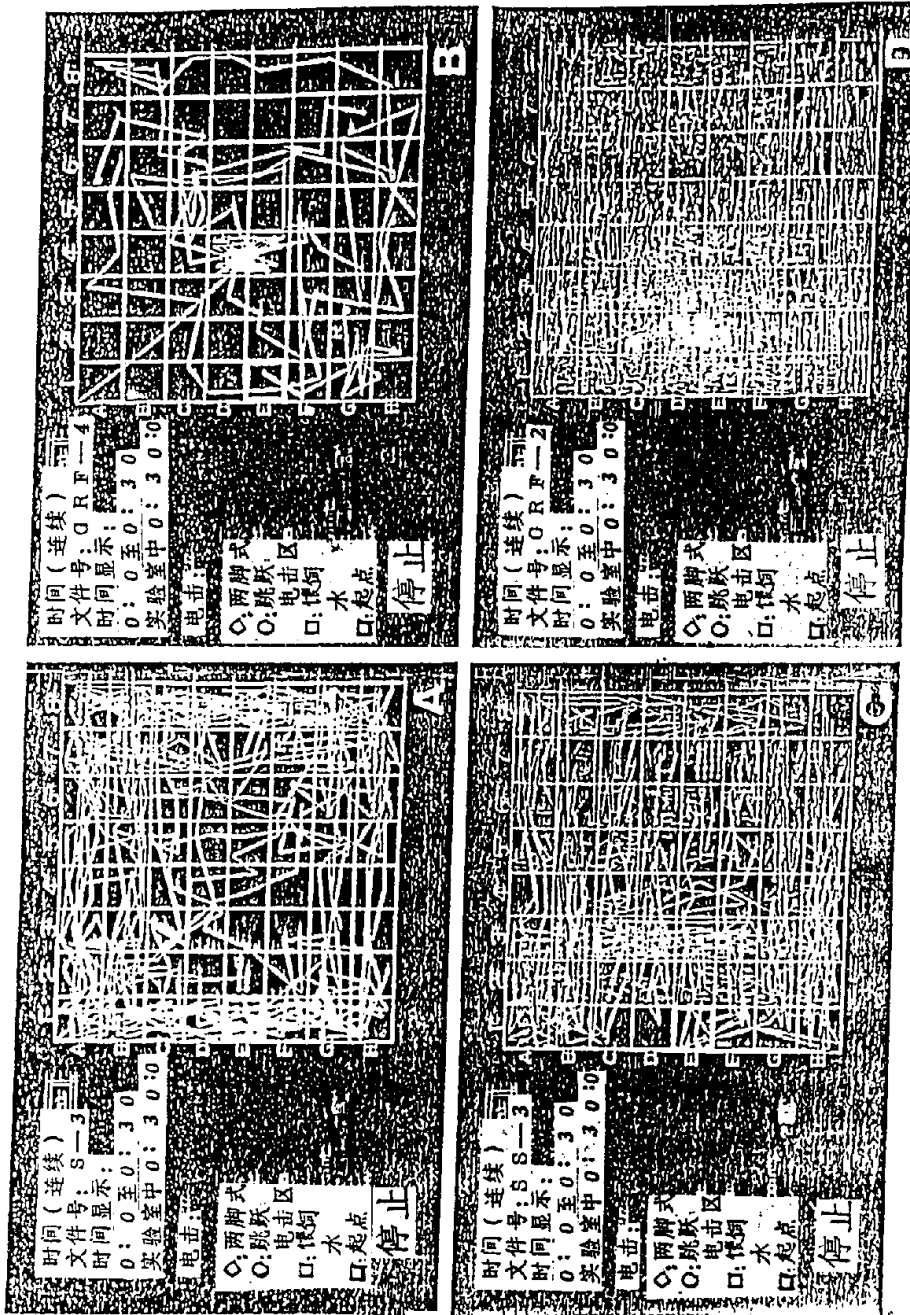
施用 G R F 后 30—40 分钟观察到 p—300 能量的净增。

p-300 已知是与注意力有关的诱导位能。它被认为是施用 G R F 后与原始状况相比受试者对刺激给出一个更集中的注意力的能力。

总体说明:

G R F 的作用被认为是一种“节约”作用，即 G R F 促进那些最需要区域中该“有效活性”的浓度。

说 明 书 附 图



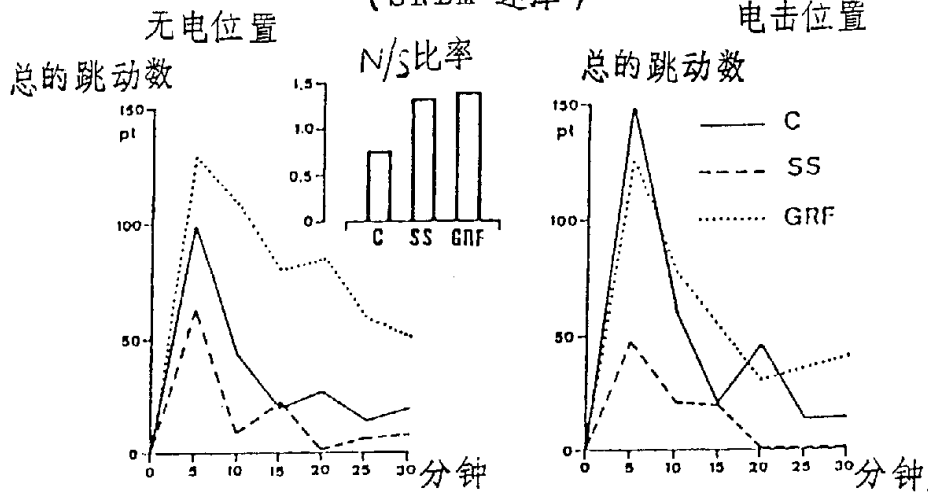
1

图

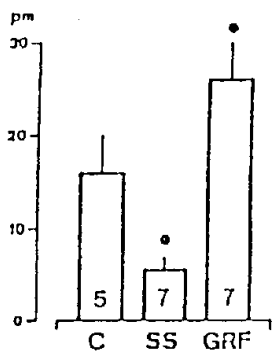
1

生长激素释放抑制因子及生长激素释放因子对行为的影响

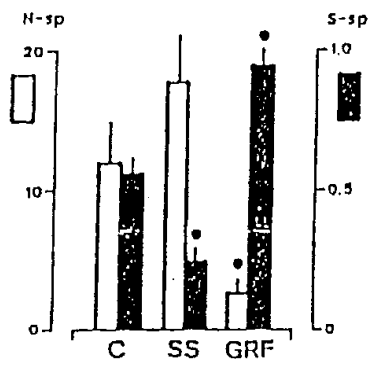
(SNBM-迷津)



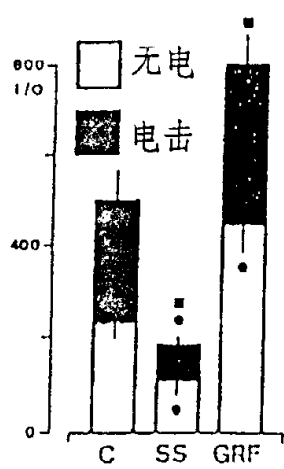
运动器官活动



时间/跳动



总体输入(I/o)



位置时间

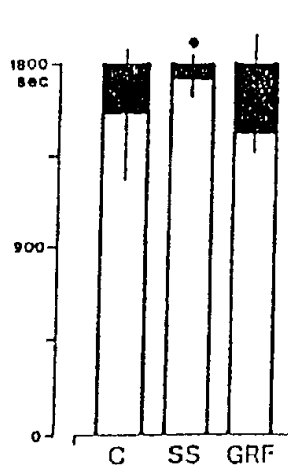


图 2

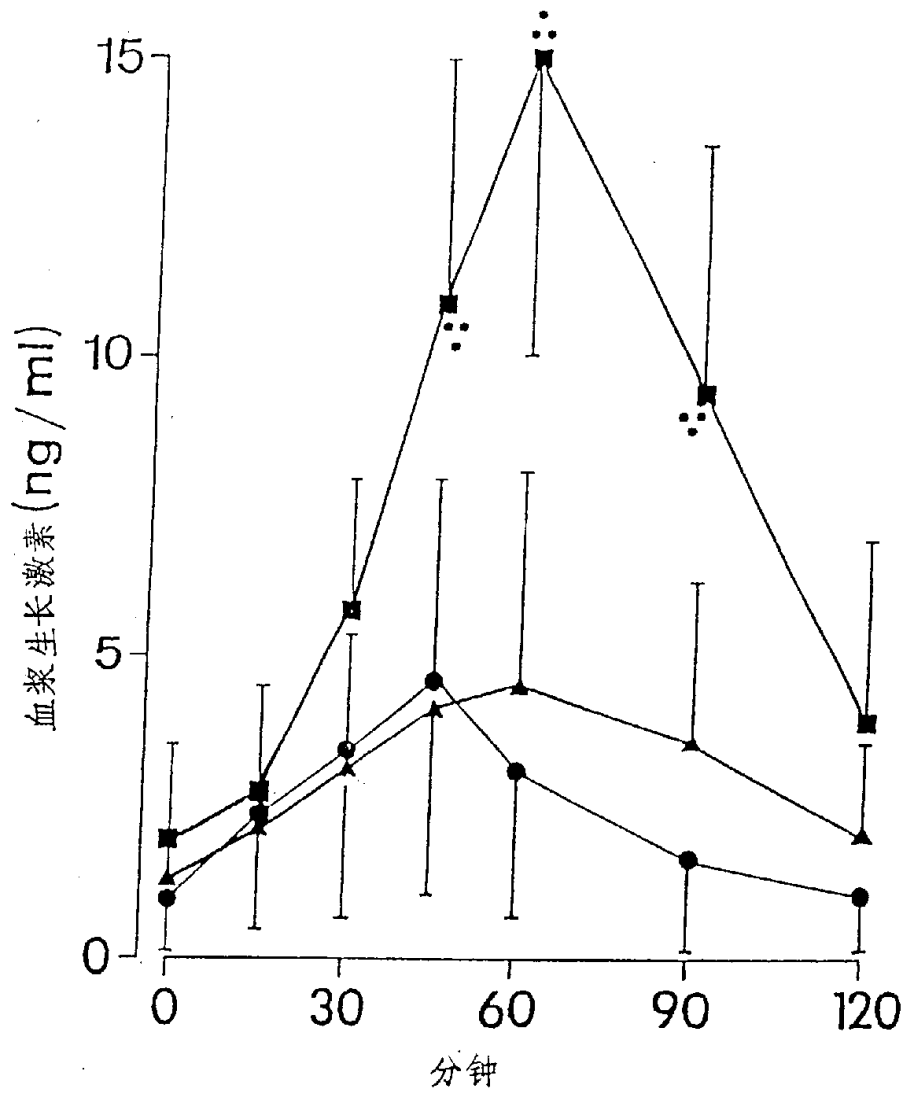


图 3

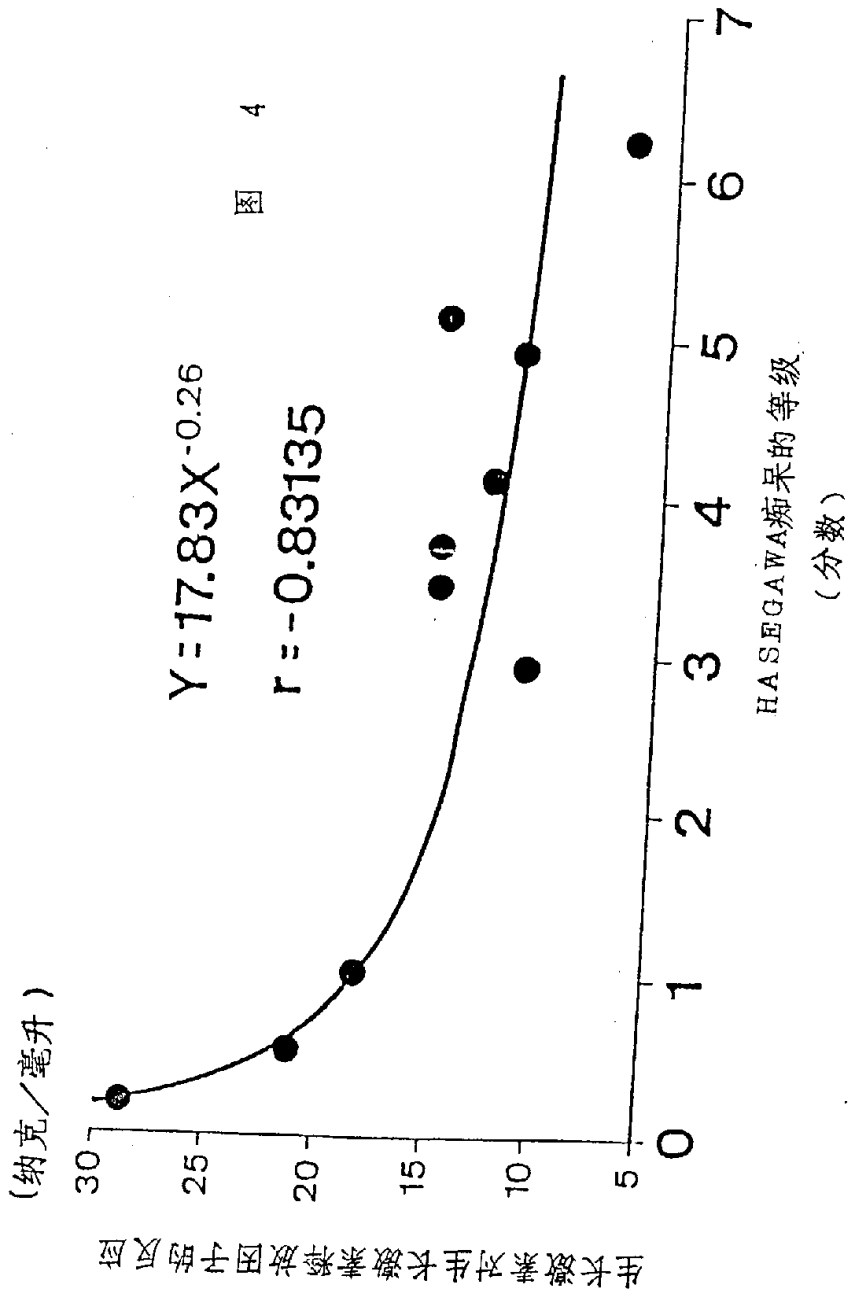


图 4