

帕金森病药物治疗的研究进展

孙震 王玲玲 田颖 孙博谦*

北华大学附属医院神经内科, 吉林 吉林 132001

【摘要】 随着我国人口老龄化趋势日益加剧, 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的患病率也逐年增加, 其对患者的工作及生活质量带来极大的影响, 也给患者的家庭及社会带来了极大的负担。目前无论是药物还是手术治疗都无法治愈或逆转帕金森病的进展, 目前可以通过药物治疗方法很好地控制运动症状, 但不能改变疾病的发展, 药物仍作为 PD 治疗的首选及整个治疗过程中的主要手段。因此, 就 PD 近些年来药物治疗研究进展进行综述。

【关键词】 帕金森病; 药物作用机制; 药物治疗

帕金森病的症状在临床上表现复杂、多样, 在中老年人群中多见, 是一种常见的神经系统变性疾病, 其病情呈一个进行性加重进展, 其发病机制尚不明确, 目前大多数研究认为神经退行性变 (黑质纹状体中大量多巴胺能神经元凋亡) 和继发性神经环路功能异常, 是导致 PD 发生的重要机制。帕金森患者黑质中的多巴胺能神经元大量的变性丢失, 导致脑内多巴胺神经递质水平降低, 乙酰胆碱水平相对升高, 造成纹状体内多巴胺与乙酰胆碱两种神经递质失去相互制约的关系, 造成黑质纹状体通路、中脑边缘系统通路、中脑皮层通路等与多巴胺神经递质相关的神经通路发生异常, 在临床引起静止性震颤、肌强直、运动迟缓等运动症状及感觉、精神和认知障碍等非运动症状^[1]。

1 药物治疗与机制

目前在临床上常用于治疗 PD 的药物主要有两大类, 一类药物是作用于中枢的抗胆碱能药物, 另一类药物是多巴胺替代治疗的药物, 如复方左旋多巴类制剂、多巴胺递质促释剂、多巴胺受体激动剂 (DR)、儿茶酚 -O- 甲基转移酶 (COMT) 抑制剂、单胺氧化酶抑制剂 (MAO-B 抑制剂) 等。

1.1 复方左旋多巴类胺制剂 复方左旋多巴类制剂由多巴胺脱羧酶抑制剂联合多巴胺前体制成的复方制剂, 是治疗本病最基本、也是治疗运动症状最有效的药物之一。左旋多巴易在外

周被脱羧而生成多巴胺, 而血脑屏障对多巴胺的通透性较差, 不但降低了左旋多巴的治疗效果, 外周生成的多巴胺还引起很多外周性和中枢性的不良反应。多巴脱羧酶抑制剂可以抑制左旋多巴胺在外周的脱羧, 增加血液中左旋多巴胺的药物浓度, 促使进入脑内的左旋多巴胺的量也相应增加, 不但可以减少多巴胺引起的不良反应, 同时还可减少左旋多巴的服用剂量。

目前在临床上常用药物制剂有苄丝肼左旋多巴及卡比多巴左旋多巴等, 对治疗强直、少动、震颤等运动症状均有较好治疗效果, 针对早发型帕金森病病人, 开始要以小剂量 (400mg/d 以内) 服用复方左旋多巴, 可以有效改善运动症状, 且不增加异动症的产生, 对于年龄小且症状相对较轻患者治疗效果较好, 对于肌肉强直、运动困难的患者也有较好的疗效; 复方左旋多巴对于晚发型 PD 患者以及伴有智能减退症状的 PD 患者, 一般也可以作为首选治疗药物^[2]。约 60% 的 PD 患者, 一般服用左旋多巴复方制剂 4 ~ 6 年后可出现运动波动和异动症等并发症^[3]。这些并发症临床特点较为复杂, 是长期使用复方左旋多巴类制剂治疗与疾病自身的进展共同作用的结果, 并且缺乏有效的治疗措施。对于已经出现波动症状的患者, 可改用复方左旋多巴控释剂类药物, 其可在血浆中维持相对较平稳的血药浓度, 并且药物的作用时间相对较长; 也可增加每天服药次数或增加每次服药的剂量, 维持一个相对平稳的血药浓度, 相应延长左旋多巴在体内的作用时间, 可以减

通讯作者: 孙博谦

项目基金: 吉林省卫生厅 2018J084; 吉林省教育厅 JJKH20210062KJ; 吉林省发展和改革委员会 2021C018; 中国抗癫痫协会 CQ-A-2021-13; 吉林市科技局 2019001014

少或者延缓因药物作用时间缩短,或者因血浆中的药物浓度不稳定而引发的症状波动症状;也可联合多巴胺受体激动剂或单胺氧化酶抑,来适当减少复方左旋多巴的用药剂量。异动症(L-dopa induced dyskinesia,LID)的发生与左旋多巴在外周代谢有关,左旋多巴在外周代谢以后对纹状体突触后受体的脉冲刺激是左旋多巴诱发运动障碍的关键机制^[4]。若患者服药后出现异动症,可以联合用普拉克索或加用恩他卡朋药物治疗,或者减少每次服用剂量,从而改善异动症症状。在服用复方左旋多巴同时联合氯氮平对或金刚烷胺改善异动症异动症也有较好的效果。

1.2 多巴胺受体(DR)激动剂 DR 激动剂可以竞争性结合多巴胺受体,DR 激动剂分子结构与 DA 结构相似,模拟内源性多巴胺神经递质,来直接刺激多巴胺受体而发挥作用。DR 激动剂可抑制神经元凋亡,起到保护及修复神经作用,DR 激动剂对 PD 治疗有较好的效果,在临床对治疗震颤麻痹症状有显著改善作用,可以延缓或减少使用多巴类制剂所带来的运动并发症^[5]。它们在体内半衰期较左旋多巴胺长,使 DA 提供了更持久的多巴胺能刺激。有实验和临床观察表明,持续刺激多巴胺能受体比脉冲非生理刺激引起的并发症少^[6]。麦角类 DR 激动剂(溴隐亭、利苏利、培高利和卡伯胆碱),可诱发纤维性心脏瓣膜疾病和胸膜肺或腹膜后纤维化等副作用,临床上现已不主张使用。目前国内上市的非麦角类 DR 激动剂吡贝地尔缓释剂、普拉克索没有该副作用。吡贝地尔可模拟内源性多巴胺神经递质于作用 D2、D3 受体,使纹状体内多巴胺与乙酰胆碱之两种神经递质达到相互制约的作用。吡贝地尔为缓释型多巴胺受体激动剂,血浆中的血药浓度比较稳定,其在血浆内半衰期也较长,可避免对 PD 患者纹状体突触后膜上的多巴胺受体产生脉冲样刺激。早期的 PD 患者可能出现睡眠障碍,使多巴胺受体被阻,可影响病人 PD 患者的认知和记忆功,吡贝地尔能刺激黑质纹状体 D2 受体,提高患者脑内多巴胺水平,使帕金森患者的认知及记忆功能得到有效的改善。普拉克索有保护神经功能的作用,同时也具有修复神经功能的作用,其优点毒副作用较轻,可以单独使用治疗 PD,普拉克索对于 D3 受体相比较于 D2、D4 受体有较高的亲和力,且其安全性也相对高。普拉克索在血浆中的半衰较长,可以持久的刺激纹状体突触后膜 DR,并且对黑质多巴胺能神经元也有保护作用,可改善运动并发症^[3]。

1.3 多巴胺递质促释剂 金刚烷胺作为谷氨酸受体的拮抗剂,可以与谷氨酸非竞争性结合谷氨酸受体,降低谷氨酸导致的神经毒性作用,来保护多巴胺能神经末梢免受神经毒性破坏的作用,从而促进残存的多巴胺能神经末梢释放多巴胺神经递质,并可以降低神经细胞对多巴胺再摄取能力,提高脑内多巴胺的水平^[7]。金刚烷胺在治疗 PD 中起到辅助的作用,可以改善强直、少动、震颤等运动症状,并且对于改善异动症也有一定的帮助。在帕金森病的各个阶段均可联使用。每天最后一次服用应该在下午 4 时前,可以减轻夜间患者夜间症状。针对于早、中期患者,单独使用该药物的效果也较为理想。PD 晚期病人,应在服用金刚烷胺的同时使用其他药物。金刚烷胺与多巴丝肼同时使用,可显著改善晚期的 PD 病人出现的异动症,而且长期联合用药还能改善年轻患者的临床症状。对于长期使用左旋多巴药物并发的异动症患者,金刚烷胺对绝大多数的帕金森病异动症患者(约 80%)是较好的疗效,至少短期内应用金刚烷胺是有显著治疗效果,可以改善帕金森病患者症状并提高生活质量^[8]。对于金刚烷胺治疗帕金森病突然撤药时诱发的恶性综合征,一经确诊要立即开始治疗,避免出现 DIC、ARF 等并发症。可以采取补液、物理降温等对症治疗,目前发现左旋多巴、丹曲林和溴麦角环肽药物对治疗有效,并要尽早给予恶性综合征患者服用发病前治疗 PD 药物的剂量^[9]。

1.4 单胺氧化酶(MAO)抑制剂 单胺氧化酶在生物体可以催化降解胺类物质发生氧化脱氨反应的酶,如 DA, 5-HT, 去甲肾上腺素等的胺类物质,可以分单胺氧化酶 A(MAO-A)和单胺氧化酶 B(MAO-B)两种类型。在临床上常用的 MAO-B 抑制剂有司来吉兰、雷沙吉兰,它们可抑制脑内多巴胺的代谢,且对突触前膜对多巴胺的再摄取也有抑制作用,一方面可以延长内外源性多巴胺的作用时间,另一方面提高脑内多巴胺水平,因此可减少左旋多巴的用量。雷沙吉兰可单一用药治疗早期 PD,起效迅速温和。针对中晚期 PD 可与左旋多巴联合用改善患者运动功能,对于延长“开”期时间、减轻“关”期症状方面均有较好的治疗作用。司来吉兰应具有较强的抑制多巴胺降解功能,增加多巴胺在脑内的水平,从而减轻患者运动功能障碍^[10],应注意在该在早、中午服用,避免傍晚或夜间服用,防止引发失眠。

1.5 儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制

剂 目前临床应用的 COMT 抑制剂代表药主要有恩他卡朋、托卡朋,它们通过抑制左旋多巴在外周的降解,保持外周左旋多巴水平稳定,增加左旋多巴进入脑内的量,减少左旋多巴引起的运动波动和异动症。托卡朋还可以抑制脑内左旋多巴胺的代谢,提升脑内多巴胺的水平,但托卡朋出现的毒副作用较多,可致肝功能损害,所以服用时必须密切监测肝功能,特别是在用药前3个月。恩他卡朋若单独使用治疗 PD 无效时,其可以与左旋多巴联用,一方面抑制外周左旋多巴降解,延长其半衰期,减少左旋多巴的外周不良反应,另一方面又可降低患者服用左旋多巴的服用次数及服用剂量,有利于改善 PD 患者由于长时间服药所引发的运动波动和异动症等并发症,有助于提升患者耐受性,增加用药安全性。

1.6 抗胆碱能药 抗胆碱能药的主要代表药苯海索,作用于中枢抗胆碱类药物,可以阻断患者胆碱受体,减少乙酰胆碱的生成,调节 PD 患者脑内乙酰胆碱和多巴胺两种递质之间的平衡,对于震颤明显且年轻的帕金森病患者有较好的疗效,值得注意的是应避免单次使用剂量过大,可以导致患者认知障碍、视物模糊、排尿困难、焦虑幻觉及精神错乱等不良反应。禁用于患有前列腺肥大及闭角型青光眼患者。苯海索可以与多巴胺受体激动剂联合使用治疗 PD,苯海索口服后吸收较快,可较快透过血-脑屏障,通过抑制中枢乙酰胆碱的生成,降低乙酰胆碱的水平,同时外源性多巴胺受体激动剂可竞争性结合多巴胺受体发挥作用,两种药物用于联合治疗 PD,可更好的发挥他们的药理作用,提高的治疗效果,并且安全性较高,可以减少副反应的发生。

2 结 语

迄今为止,在临床上有许多对于治疗药物 PD 都具有很好的疗效,对处于不同时期的患者,可选择合理药物或联合用药,以求达到最满意的临床效果。但仍有药物存在不良反应,安全性较低的问题,所以,还需要更多的医学研究者更加深入研究,更加积极探索新的治疗药物,研发疗效更佳、副作用更少的新型药物,造福广大受帕金森病困扰的患者。

参考文献

[1] 熊赤,牛朝诗.帕金森病神经环路机

制研究进展[J].中国现代神经疾病杂志,2020,20(12):1032-1036.

- [2] 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组,中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.建立帕金森病及相关运动障碍病三级全程化管理模式的方案[J].中华老年医学杂志,2021,40;No.07(07):813-821.中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森指南[J].第3版.中华神经科杂志,2014,47(6):428-433.
- [3] 姜立刚,李海平,李威,等.美多巴单用及联合普拉克索治疗帕金森病的疗效和安全性比较[J].中国老年学杂志,2016,36(2):424-425.
- [4] Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to bedside gap. *Lancet Neurol.* 2010 Nov;9(11):1106-17. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70218-0. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20880751.
- [5] Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2012 Jul;39(4):465-72. doi: 10.1017/s0317167100013974. PMID: 22728853.
- [6] Stocchi F, Torti M, Fossati C. Advances in dopamine receptor agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Oct;17(14):1889-1902.
- [7] 赵桂宏,王育琴.金刚烷胺治疗帕金森综合征的临床研究[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(02):190-192.
- [8] 崔群力.金刚烷胺治疗帕金森病异动症的疗效观察[J].中风与神经疾病杂志,2014,09:835-837.
- [9] 董宁,陈秋惠,张颖,张医芝.帕金森病相关恶性综合征的研究进展[J].中国老年学杂志,2013,33(14):3527.
- [10] 黄燕娜,林正眉.帕金森病的发病机理和治疗药物概述[J].生物学教学,2018,07:72-73.