

帕金森病运动并发症的防治与思考

万赢 刘振国

【摘要】 左旋多巴是改善帕金森病运动症状最为有效的药物,但是长期应用引发的运动并发症也是治疗中最棘手的问题。业已证实,一些危险因素可能参与了运动并发症的发生机制。明确危险因素、具有针对性地采取有效治疗措施可能有益于延缓运动并发症的发生。在病程不同时期,拟多巴胺类药物种类和服药时间的选择也可能有一定影响。然而,当前传统口服药物治疗方式尚不能治愈运动并发症,皮下注射阿朴吗啡、持续肠道微量泵控输注左旋多巴或丘脑底核电刺激术在病程晚期可能有效。近年来,一些非拟多巴胺类药物已经成为运动并发症治疗的新方向,但结论尚不一致。运动并发症的临床治疗是一个长期过程,各个阶段治疗策略应根据需求不同而进行调整。

【关键词】 帕金森病; 运动障碍; 左旋多巴; 综述

The overview of the therapeutic strategy for motor complications of Parkinson's disease

WAN Ying, LIU Zhen-guo

Department of Neurology, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Corresponding author: LIU Zhen-guo (Email: zhenguoliu2013@126.com)

【Abstract】 Currently, levodopa remains to be the most effective agent to improve motor symptoms in Parkinson's disease (PD). However, the chronic use is associated with the emergence of motor fluctuations, which has been one of the most troublesome dilemmas in PD's treatment. A plenty of clinical studies evidenced some risk factors would contribute to the emergence of the motor complications. Therefore, a better understanding of these risk factors may help to draw up the preventive strategies to target "at risk" populations before the onset of motor complications. Therapeutic strategies using different types and timing of dopaminergic therapy may influence the emergence of motor complications. Unfortunately, the traditional oral treatments for motor complications are only partially effective, rarely abolishing motor complications. The clinical improvement might be achieved with invasive strategies via subcutaneous or intraduodenal delivery of apomorphine or levodopa, or deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus, especially at late stage of PD. Besides, targeting transmitter systems beyond the dopamine system is another interesting approach for the motor complications of PD. However, clinical trial evidence regarding the medicine has been inconsistent. The treatment of motor complications is a long-term project, and the strategies should be modified to solve the demands at different stages.

【Key words】 Parkinson disease; Movement disorders; Levodopa; Review

帕金森病是以运动障碍为表现的慢性、进展性中枢神经系统变性疾病,一经明确诊断即需接受长期治疗。在帕金森病治疗的 40 余年历史中,左旋多巴一直被公认为是改善患者运动症状最为有效的药物,所有帕金森病患者或早或晚都需要接受左旋

多巴治疗。不容忽视的是,在应用左旋多巴治疗的 5~10 年间,有 70%~80% 患者会出现运动并发症(症状波动和异动症)^[1-2],以年轻患者更易出现^[3]。运动并发症不仅严重损害患者运动功能、降低生活质量,同时亦是致残的重要原因。目前我国帕金森病患者例数众多,随着病程的进展,这些患者终将面临运动并发症带来的一系列问题,因此重视帕金森病运动并发症的预防和治疗,降低其危害,提高病程晚期患者生活质量,已成为帕金森病临床治疗的艰巨任务和长期工程。帕金森病是一种进展性

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.08.003

作者单位: 200092 上海交通大学医学院附属新华医院神经内科

通讯作者: 刘振国 (Email: zhenguoliu2013@126.com)

疾病,症状特点不断演变、进展,不同阶段治疗策略的制定需因地制宜、因材施教,具体体现在:病程早期,运动并发症尚未出现时,治疗目标应兼顾改善运动症状和预防运动并发症的发生;病程进展期,患者日常生活活动能力和生活质量因运动并发症而严重受损,治疗目标应侧重改善运动并发症、提高患者生活质量、降低病残率。在下文中,笔者将从帕金森病运动并发症的早期预防、临床症状、治疗策略、药物进展等方面进行阐述。

一、病程早期注重合理用药、降低运动并发症的发生风险

病程早期,帕金森病患者的运动症状表现突出,拟多巴胺类(左旋多巴和多巴胺受体激动药)及非拟多巴胺类药物均有显著的改善效果。在此阶段,药物选择应充分考虑降低运动并发症的发生风险,重在预防。目前,左旋多巴是运动并发症明确的危险因素。帕金森病早期和晚期左旋多巴治疗研究(ELLEDOPIA)发现,每日接受的左旋多巴剂量越大,发生运动并发症的比例越高^[4]。我们的研究小组曾对拟多巴胺类药物与运动并发症的关系进行系统评价,结果显示:左旋多巴初始剂量、每千克体重左旋多巴剂量、左旋多巴累积剂量与左旋多巴累积等效剂量均是诱发运动并发症的独立危险因素,而左旋多巴初始治疗时间与运动并发症无关,多巴胺受体激动药的应用可以推迟运动并发症的发生^[5]。近期国际运动障碍协会(MDS)就所有帕金森病治疗药物的临床疗效进行系统评价,其分析结果表明,多巴胺受体激动药(普拉克斯索、卡麦角林、罗匹尼罗)和单胺氧化酶(MAO)抑制药(雷沙吉兰)可以有效推迟运动并发症的发生^[6]。因此,病程早期建议单独应用多巴胺受体激动药和单胺氧化酶抑制药,症状改善欠佳者或社会工作要求较高者可联合应用小剂量左旋多巴。刻意延缓左旋多巴的使用对预防运动并发症的发生并无显著意义。近年来,我们的研究小组对帕金森病患者运动并发症的发生情况进行为期3年的前瞻性随访研究,发现发病年龄早,病程中出现吞咽困难、跌倒和抑郁症状及左旋多巴剂量 $>600\text{ mg/d}$ 是运动并发症的独立危险因素,随着危险因素的增加,运动并发症的发生风险亦随之升高^[7]。由此可见,运动并发症存在着高危人群(发病年龄早,病程中伴随吞咽困难、跌倒及抑郁症状,左旋多巴剂量 $>600\text{ mg/d}$ 等),对于高危人群,选用的药物种类和左旋多巴剂量需

慎重。合理选择药物及其配伍不仅可以有效地预防运动并发症的发生、提高患者生活质量,同时也为后续病程进展期治疗策略的调整提供科学的药物治疗基础。

二、明确运动并发症类型,注重个体化治疗

运动并发症分为症状波动和异动症两种类型,每种类型根据临床特点可再进行分类。症状波动可以分为疗效减退、剂量失效、“开关”现象、“冻结”现象;异动症包括剂峰异动、双相异动、“关”期肌张力障碍和痛性痉挛。不同运动并发症类型的发生机制和治疗策略各不相同,明确其类型是采取合理治疗策略的前提。提供治疗方案前,应为伴运动并发症的帕金森病患者建立个人日记,详细记录其临床症状、运动并发症出现时间、服药时间及药物种类、剂量和频率等。这些信息可以最迅速地帮助临床医师对运动并发症的类型和原因作出精准判断,进而选择适宜的治疗方案。目前,国内外均根据不同运动并发症类型制定了相应的治疗策略^[8-9],具体应用时,建议充分考虑患者当时情况,强调个体化治疗。特别是在帕金森病晚期,部分患者的临床症状存在高度变异性,如症状波动和异动症可重叠发生在同一例患者,称为“Yo-Yo-Ing”现象。这些患者出现症状波动后,因无法忍受“关”期运动能力的丧失而增加药物剂量,随之出现剂峰异动,最终将一直在“关”期与异动症两个状态之间不断转换。出现“Yo-Yo-Ing”现象时无论采取何种治疗策略都难以获得较好收益。值得注意的是,帕金森病患者在“关”期运动能力可能完全丧失,相比之下,他们更能耐受异动症的出现。提示在治疗效果不能兼顾的情况下,应更多关注患者当前的需要,以提高生活质量为目标更切合实际。

三、关注帕金森病非运动症状的“关”期表现

当帕金森病“开关”期转换和异动症出现时,临床医师更多关注运动并发症造成的运动能力丧失。然而,大多数情况下,更令患者“痛不欲生”的症状可能是伴随出现的非运动症状。帕金森病进展期,部分非运动症状如行为、感觉、自主神经功能也可出现类似的“开关”期表现,这种波动与运动症状的“开关”期转换密切相关^[10]。当帕金森病患者突然进入“关”期丧失运动能力时,行为、感觉、自主神经功能障碍的一系列症状会突然暴发,行为“关”期可表现为抑郁、焦虑、烦躁不安、惊恐;感觉“关”期可表现为疼痛、感觉过敏;自主神经功能“关”期

可表现为大汗、尿失禁、腹胀、心悸、呼吸困难等。随着运动症状的好转、“开”期的转化,上述非运动症状亦随之消失,直至下一次的“关”期再次出现,周而复始。这些非运动症状的“关”期表现常令患者难以忍受,甚至因恐惧下一次“关”期的到来而自行增加左旋多巴的剂量,对左旋多巴产生心理依赖,不仅加剧运动并发症的恶化,而且进一步降低了对药物的依从性,使临床治疗进入恶性循环。有研究显示,这些非运动症状“关”期的出现并非是运动症状“关”期的继发性反应,其在帕金森病患者脑组织中存在相应的病理改变,推测可能与大脑边缘系统如隔核、杏仁核、扣带回等部位多巴胺能神经元激活信号不足有关。与运动症状“关”期的治疗方案相同,非运动症状“关”期对拟多巴胺类药物同样有效。

四、持续多巴胺刺激是运动并发症临床治疗的最佳方式

长久以来,帕金森病临床治疗主要采取间断性补充左旋多巴的方式。随着中枢神经系统多巴胺能神经纤维末梢代偿能力的进行性下降,左旋多巴血药浓度波动继发的脉冲样刺激进一步加剧突触后膜多巴胺能受体水平和功能异常,进而促进了运动并发症的发生。因此,提供适量、稳定、持续的多巴胺能神经元激活信号、模拟生理性刺激、激活纹状体多巴胺能受体发挥正常生理功能是运动并发症治疗的最佳策略。随着临床治疗技术的进步,这种理念已经逐步实现,目前较为成熟的治疗方式包括皮下注射阿朴吗啡、持续肠道微量泵控输注左旋多巴甲酯、左旋多巴乙酯、左旋多巴/卡比多巴凝胶和 Duodopa[®]及脑深部电刺激术(DBS)治疗^[11]。前两种治疗方式摆脱了传统的口服给药途径,在保证持续给药的同时,消除胃排空能力下降及肠道食物竞争等干扰因素,最大限度地发挥药物的治疗效果。其中,持续肠道微量泵控输注由于其给药途径更易操作,因而在帕金森病运动并发症的治疗中具有更广阔的应用前景。一项对 Duodopa[®]疗效进行回顾分析的临床试验结果显示, Duodopa[®]可以有效改善症状波动和异动症,疗效显著优于其他传统治疗方式,且不良反应较少,主要表现为微量泵控装置和手术相关性感染或炎症反应^[12]。2004年,欧洲批准微量泵控输注 Duodopa[®]技术可以用于进展期出现严重症状波动和异动症,而其他治疗方法无效的帕金森病患者。在美国,该项技术已经进入Ⅲ期

临床试验。更重要的是,微量泵控输注 Duodopa[®]技术将成为脑深部电刺激术的重要补充,其适用范围广泛,相对禁忌证少,为年龄较大、伴轻度认知损害(MCI)和精神疾病等不适宜行脑深部电刺激术的患者提供了改善生活质量的机会。

五、非拟多巴胺类药物为运动并发症的临床研究提供了新的视角

随着帕金森病发病机制的深入研究,更多非多巴胺能受体介导的信号转导通路逐渐显露,这些通路的异常激活或抑制,以直接或间接的方式影响着多巴胺能受体信号转导通路的功能,促进运动并发症的发生。这些信号转导通路主要包括纹状体谷氨酸能受体过度激活、腺苷 A2A 受体表达水平升高、大麻素 CB1 受体信号减弱、5-羟色胺(5-HT)能受体异常调节等。这些非多巴胺能信号转导通路为运动并发症的治疗提供了新的视角,近年来已经成为帕金森病基础和临床研究的又一热点。谷氨酸能受体的研究以往主要集中于 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)阻断药,如 CP-101、606,虽然这些药物获得了较好的临床疗效,但其严重的药物不良反应不容忽视(主要为精神症状)^[13],目前已由临床逐渐淡出。最近,一种新的代谢型谷氨酸能受体(mGlu5Rs 亚型)负性异构调节药 AFQ056 问世,该药在两项Ⅱ期临床试验中均显示可减少异动症的发生^[14],但其安全性尚不十分清楚。腺苷 A2A 受体阻断药 Istradefylline 已进入Ⅲ期临床试验,该药可有效减少帕金森病患者“关”期时间,且安全性和耐受性良好,但增加“开”期的异动现象^[15],对剂峰异动无效。Piclozotan 是一种高选择性 5-羟色胺 1A 受体激动药,动物实验结果显示,其可有效改善运动功能,缓解肢体异动程度^[16]。目前更多的临床研究正在进行中。

在运动并发症的发生机制中,多种非多巴胺能信号转导通路可能协同发挥作用,因此仅干扰某一种信号转导通路未必能够获得满意疗效。若选择一种以多种神经递质通路为靶点的药物,其疗效可能更佳。唑尼沙胺为抗癫痫药物,对单胺氧化酶活性和谷氨酸释放有抑制作用,临床试验显示,唑尼沙胺可以减少帕金森病患者“关”期时间^[17-18],但是目前相关研究数据较少。

运动并发症的干预是一个长期、艰巨的过程,虽然相关治疗策略较为明确,但是由于症状复杂多样、患者存在个体差异等问题使得这些策略在临床

实际应用时仍出现各种问题;新兴治疗手段和药物研制为运动并发症的临床治疗带来了巨大的希望,但与当前国内的临床应用仍存在较大距离,因此,运动并发症的早期预防即显得尤为重要。在帕金森病的早期治疗过程中,应注重个体化治疗,合理制定药物治疗方案,特别是左旋多巴的应用须长远规划、从长计议。

参 考 文 献

[1] Marsden CD, Fahn S. Movement disorders. London: Butterworth, 1982: 96-122.

[2] Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On - off fluctuations in Parkinson's disease: a clinical and neuropharmacological study. Brain, 1984, 107:487-506.

[3] Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weiqand S, Ahlskog JE. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. Arch Neurol, 2006, 63:205-209.

[4] Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Mare K, Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med, 2004, 351:2498-2508.

[5] Zhou MZ, Liu ZG, Chen W, Lu LX, Wu JY, Qi C. Systematic evaluation on influence of dopaminergic therapy: on motor complications in Parkinson's disease. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009, 89:438-444.[周明珠, 刘振国, 陈伟, 陆丽霞, 吴佳英, 戚晨. 多巴胺能药物治疗对帕金森病运动并发症影响的系统评价. 中华医学杂志, 2009, 89:438-444.]

[6] Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The movement disorder society evidence - based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord, 2011, 26 Suppl 3:2-41.

[7] Wan Y, Ren XY, Wei YR, Zhou MZ, He HY, Gan J, Lu LX, Wu JY, Chen W, Liu ZG. A 3 - year clinical prospective investigation: establishment of assessment questionnaire for Parkinson's disease with motor complications. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2013, 46:26-31.[万赢, 任肖玉, 魏亚荣, 周明珠, 何海燕, 干静, 陆丽霞, 吴佳英, 陈伟, 刘振国. 三年前瞻性临床研究初步构建帕金森病运动并发症危险评估量表. 中华神经科杂志, 2013, 46:26-31.]

[8] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Treatment guidelines for Parkinson's Disease of China (the Second Edition). Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2009, 42:352-355.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第二版). 中华神经科杂志, 2009, 42:352-355.]

[9] Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence - based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2006, 66:983-995.

[10] Zhang JG, Ma Y, Hu WH. Present study on deep brain

stimulation in the treatment of Parkinson disease and dyskinetic diseases. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2007, 7: 22-24.[张建国, 马羽, 胡文瀚. 帕金森病及运动障碍性疾病的脑深部电刺激治疗研究现状. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7:22-24.]

[11] Chen SD, Wang G. Devote much attention to the diagnosis and management of non - motor symptoms in Parkinson disease. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2007, 7:1-3.[陈生弟, 王刚. 应重视对帕金森病非运动性症状的诊断与治疗. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7:1-3.]

[12] Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18:916-929.

[13] Nutt JG, Gunzler SA, Kirchoff T, Hogarth P, Weaver JL, Krams M, Jamerson B, Menniti FS, Landen JW. Effects of a NR2B selective NMDA glutamate antagonist, CP-101, 606, on dyskinesia and Parkinsonism. Mov Disord, 2008, 23:1860-1866.

[14] Berg D, Godau J, Trenkwalder C, Eqqert K, Csoti I, Storch A, Huber H, Morelli - Canelo M, Stamelou M, Ries V, Wolz M, Schneider C, Di paolo T, Gasparini F, Hariry S, Vandemeulebroecke M, Abi-Saab W, Cooke K, Johns D, Gomez-Mancilla B. AFQ056 treatment of levodopa - induced dyskinesias: results of 2 randomized controlled trials. Mov disord, 2011, 26:1243-1250.

[15] Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, Kuno S, Yamamoto M, Japanese Istradefylline Study Group. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized controlled study. Mov Disord, 2010, 25:1437-1443.

[16] Tani Y, Ogata A, Koyama M, Inoue T. Effects of piclozotan (SUN N4057), a partial serotonin 1A receptor agonist, on motor complications induced by repeated administration of levodopa in Parkinsonian rats. Eur J Pharmacol, 2010, 649:218-223.

[17] Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. Neurology, 2007, 68: 45-50.

[18] Stocchi F, Borgohain R, Onofrj M, Schapira AH, Bhatt M, Lucini V, Giuliani R, Anand R, Study 015 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients. Mov Disord, 2012, 27:106-112.

(收稿日期:2013-05-27)

本期广告目次

卡迪克(上海迈普瑞生物科技 有限公司)	封二
波立维[赛诺菲(杭州)制药 有限公司]	前插1
必存(南京先声东元制药有限公司)	前插2
恩必普(石药集团恩必普药业 有限公司)	封三
乐萌(成都国弘医药有限公司)	封四