

· 综述 · 文章编号 1000-2790(2005)11-1053-02

帕金森病的药物治疗

孟 慧¹, 孙静慧² (¹ 解放军 85 医院药剂科, 上海 200052; ² 第二军医大学长征医院药学部, 上海 200003)

【关键词】帕金森病 药物治疗 研究进展

【中图分类号】R742.5 【文献标识码】B

0 引言 帕金森病(PD)正在 60 岁以上的老年人中以 1% 的比例发生,且随年龄增长发病率呈上升趋势。美国计划花费近 1 亿美元攻克 PD,开发新型治疗药物及辅助药物已成为一个重要研究方向。如何根据患者的特点,制定最合理的治疗方法方案,成为当前治疗 PD 的主要课题。左旋多巴一直是治疗 PD 药物的金标准,但长期使用会出现“开关现象”甚至运动障碍或精神改变^[1]。发病机制与病理生理学机制不明,病变过程中药理学和药效学等因素的改变可能是主要病因。采用左旋多巴治疗能否准确评价患者的病情和监控病程尚存争议。目前仅有的方式是停服左旋多巴 2 wk 以上观察病情。PD 的疗法有 ①降低脑内多巴胺水平 ②控制其他可能与多巴胺系统有关的神经传导系统 ③预防 PD 患者脑内的多巴胺神经及其他神经群的退化 ④保护与 PD 相关的神经系统。新型传导系统如何释放左旋多巴的移植泵正在试验,用以克服严重的波动症和运动障碍。

1 增加多巴胺能的刺激

1.1 多巴胺激动剂 多巴胺激动剂是目前广泛应用的左旋多巴辅助药物,虽对多巴胺受体具有非典型亲和力但能刺激受体,可作为一种减少左旋多巴剂量或替代左旋多巴的辅助药物,控制或消除其不良反应。将多巴胺激动剂作为治疗 PD 的一线药物的单一疗法正受到越来越多的认可,多余的左旋多巴可在疾病后期发挥作用。目前应用的多巴胺激动剂包括麦角菌衍生物或麦角灵剂 溴麦角隐停, cabergoline, 麦角乙脞(5-羟色胺抑制剂)和 pergolide 均为化学结构基于麦角菌的植物生物碱。较新的无麦角菌的多巴胺激动剂合成药有 pramipexole 和罗罗尼哌(化学结构上与麦角菌无关),正受到广泛推广。阿朴吗啡是一种多巴胺 D₁、D₂ 双受体激动剂,其疗效由于个体内部药理学和药效学的复杂多样性与较窄的治疗范畴而受限。近期研究表明,阿朴吗啡的羧甲基纤维素粉末可作为一种鼻内缓释剂。这些新型的转运体系有望使阿朴吗啡成为一种急救药应用于重症患者。一种实验性 D₂ 受体选择性激动剂 rotigotine(N-0923)的透皮模式正在研制^[2]。在中度至重度患者的多中心阶段性 IIb 试验中,发现左旋多巴的日剂量可减少 30%。左旋多巴乙酯是一种新型稳定性和溶解度较好的前药,是治疗重症 PD 患者严重波动症的有效救援

疗法。多巴胺激动剂的效能主要在于与 D₂ 亚型多巴胺受体的相互作用,其次是对 D₁ 受体的刺激。某些单纯的多巴胺激动剂仍有效,如 adroglidol(ABT-431),BAM-1110 和 dinapso-line。

1.2 儿茶酚——O-甲基转移酶(COMT)抑制剂 COMT 是一种在左旋多巴转变为多巴胺之前降解左旋多巴的酶。COMT 抑制剂可延长单剂量左旋多巴的药效,加快起效时间并减少所需左旋多巴的总量。目前将 COMT 抑制剂作为左旋多巴的辅助药物治疗有明显波动症状的重症患者。对疾病早期阶段的治疗也有较好疗效。两种 COMT 抑制剂 tolcapone 和 entacapone 都是氮甲酰胺型化合物,均是强效的 COMT 抑制剂,对有运动波动症状疗效显著。合用 COMT 抑制剂可改善左旋多巴药动力学,使患者快速安全地获得临床疗效。即将研制一种包含左旋多巴、entacapone 和一种脱羧酶抑制剂的片剂或胶囊剂,对同服其他药物的患者尤其有利。Entacapone 的长效衍生物或缓释剂效果更佳。

1.3 多巴胺再摄取抑制剂 已释放的多巴胺失活主要是经突触间隙中非结合分子的再摄取通过特殊的转运分子进入神经末梢。这些多巴胺转运装置可被药物阻断,从而使内部释放的多巴胺增加。多巴胺转运装置的两个最强的阻滞剂是苯丙胺和可卡因,但由于严重的不良反应并未作为 PD 的治疗药物,正在合成更安全的药物。Brasofensine 是这类药物的代表药。II 期调查表明在人和动物的代谢有显著不同,对人类毒性更大。

2 调控无多巴胺能系统 由于 PD 患者复杂的神经间相互作用和神经传导系统间的平衡,无多巴胺能调节系统对控制内外部多巴胺的作用是一种选择性导向。去甲肾上腺素/多巴胺相互作用关系在行为学、生化、生理学及解剖学研究中均有阐述。 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂咪唑克生在注射 MPTP 复制猴 PD 动物模型中表现出某些抗 PD 作用,已成为左旋多巴治疗的有效辅助药物。但由于并未改善左旋多巴所致的运动障碍而受限。

腺苷受体在纹状体处浓度较高,这些受体集中于包含 γ -氨基丙氨酸(GABA)和脑啡肽的神经细胞。腺苷的刺激反作用于运动中枢,而其拮抗剂(如咖啡因)在多巴胺受体减少或受阻时可明显增强运动活性。有报道咖啡因的消耗可明显控制 PD 的病情。因此,腺苷拮抗剂的疗效与安全性确定后它将成为一种治疗 PD 的新药。复合物 KF-17837 是在研的腺苷受体拮抗剂,可明显减轻注射 MPTP 复制猴的 PD 症状。SCH-58261 是腺苷 A₂ 受体拮抗剂,正作为一种良好的神经保护药开发,处于临床前阶段。KW-6002 是该类另一种药,已进入 II 期临床。新的复合物 altinicline(SIB-1508Y)是亚特异性尼古丁拮抗剂,处于 II 期临床试验阶段,初始研究表明该药可控制脑内多巴胺的释放和乙酰胆碱水平,这两种神经传导之间的平衡在控制运动和意识中起关键作用。将 altinicline 和辅助治疗剂量的左旋多巴/苄丝肼合并用药可增强注射 MPTP 复制猴的运动和意识功能。

收稿日期 2005-03-03; 修回日期 2005-05-20

作者简介:孟 慧(1970-),女(汉族),江苏省徐州市人,主管药师。

Tel.(021)62528805 Ext.8375 Email.mengh1970@163.com

3 神经保护 一种新的治疗 PD 的方案就是在病情恶化期间挽救或保护神经细胞以减缓病程发展。PD 是几种神经退行性疾病(如早老性痴呆和肌肉萎缩后的僵化)晚期发作症之一,中枢神经系统的特殊神经细胞受损,促使凋亡或氧化的病理机制尚不清楚。药学方面的主要任务就是摸索整个病程中有效治疗的时间段并建立充分的病理学依据。多巴胺的氧化和抗氧化能力之间的不平衡造成 PD 患者中多巴胺神经细胞选择性衰退^[3]。目前 Vit. E 广泛应用于临床,疗效与剂量之间的关系尚待确定,很可能与血脑屏障的通透性较差有关。MAO-B 酶抑制剂在治疗 PD 中起预防多巴胺能神经毒性的作用。广泛的 DATATOP(Deprenyl and Tocopherol 抗氧化疗法)研究确立了其在早期 PD 中的安全性和有效性,但无神经保护作用。目前发展中的是一种 selegiline 的新剂型,口中迅速溶解,避免肝脏的首过效应,selegiline 日常剂量的 1/8 即可达治疗浓度,这就降低了其多余代谢物苯丙胺的浓度。MAO-B 抑制剂在较高的治疗剂量可改善疾病症状同时提供神经保护。Rasagiline 是另一选择性 MAO-B 抑制剂,日剂量 4 mg 即可达较好的安全性和耐受性。研究表明过多的谷氨酸盐刺激也是 PD 患者神经衰退的机制之一^[4]。因此谷氨酸盐或谷氨酸盐受体(特别是 NMDA 受体)拮抗剂已作为一种神经保护药引起关注。有报道证明低亲和力的 NMDA 通道阻滞剂 ramacemide 在与左旋多巴类的多巴胺能药物合用时对 PD 有效。在 PD 患者多中心实验中用 ramacemide 单一治疗 5 wk 获得了安全性和耐受性结果^[5]。较高剂量或较长疗程其疗效更好。最近发现金刚胺在治疗浓度具有拮抗中枢 NMDA 受体作用,可有效地缓解 PD 患者运动障碍及运动症状波动^[6]。

4 抢救多巴胺能神经细胞

4.1 抗炎剂 抗炎药的作用已在 PD 中引起重视。抗炎反应如微神经胶质激活(外周巨噬细胞的脑内平衡)常见于 PD 患者脑内。但预测这些疾病病变的副反应产物的利弊尚不清楚。最近出现了几种选择性的环氧酶(COX)-2 抑制剂 celecoxib 和 rofecoxib,研究它们在 PD 中的疗效可能是首创。另一种涉及 PD 中炎症因素的较好方法是调节胞质的过程。

4.2 神经营养因子 营养因子可自主产生保护和支持神经的肽,这些生长因子正试用于早老性痴呆、PD 和肌肉萎缩的外侧僵化 ischaemic 损伤,其中之一是神经胶质细胞衍生而来的神经营养因子(GDNF),可保护中脑多巴胺神经细胞免受铁和硝酸根氧化物的毒害^[2],但要确保大分子穿过血脑屏障进入靶神经系。实验给北印度罗猴直接注射药物于指定区域,应用磁场共振(MRI)介导技术已成功完成,说明该法能够挽救位于有尾的细胞核或壳内受损的中脑多巴胺能神经及其终端。AIT-082 是次黄嘌呤类似物,是一种提高神经营养因子的口服活性药物。AIT-082,AK-30-NGF,NBI-106 和重组人类 NGF 在神经刺激不完全性神经衰退疾病中表现出一定疗效^[7],用于 PD 的临床检测仍无效,但这一研究可能继续下去。

4.3 神经免疫 神经保护是阻碍细胞凋亡的有效途径,如果能直接对准黑质神经细胞,上调凋亡防御基因如 *bcl-2* 或下调

凋亡启动基因如 *bax* 很可能是有效途径。目前认为线粒体在凋亡路径中可能是一个神经保护药物的靶器官。神经免疫抑制剂是类似于免疫抑制剂环孢菌素但不具备免疫系统效用的配体。早在 20 世纪 90 年代就发现其神经营养活性并具有体内神经保护活性。GPI-1046 是一种免疫配体,在动物模型中可减轻 PD 症状,该药近期做临床试验。该类的另一种药是 FK-506。

4.4 蛋白抗体 脑干及其他部位神经细胞内蛋白质合成体沉淀物的出现是 PD 的特征之一,这种特征性的 lewy 体包含几种蛋白如二乙噻 α -synuclein,神经丝和微管蛋白。二乙噻和 α -synuclein 由于其基因变异与家族性 PD 有关而引起极大关注。机能相似的蛋白质沉淀在其他的神经衰退性疾病如早老性痴呆,Cretzfeldtjakob 病和 Huntington 病中可见其潜在的相关病变机制,在 PD 中的现存作用尚不清楚,但却是阻断沉淀体形成过程的关键因素,对其他神经衰退性疾病的研究也是一个对照。

5 基因与基因治疗 对 PD 的研究主要着眼于环境危险因素,例如细菌感染或神经毒性。明显的家族史已逐渐被认为是一个危险因素。与残存神经元中的 Lewy 体有关的神经变性改变集中在黑质、基底核、脑神经运动核、下丘脑、大脑皮层和自主神经系统。导致这一神经变性的发病机制尚不明瞭,越来越多的证据表明遗传易感性起一定作用。PD 的致病基因对应于染色体 4~6 基因段^[8]。这些基因的变异与 PD 早期发作的几个家族相关。Asynuclein 和 Parkin 这些基因产品可能成为将来研究的重要方向。基因治疗将成为一种继单次给药后的长期矫正疗法。目前科学家正在建立该病的动物模型。另一有发展前景的方向是研制一种包含基因调控产生多巴胺细胞的移植胶囊。疾病的基因诊断将成为一个崭新的研究方向,并应用于 PD 的治疗。

【参考文献】

- [1] Giladi N, Treves TA, Simon ES, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm*, 2001; 108: 53.
- [2] Lingor P, Unsicker K, Kriegstein K. GDNF and NT-4 protect mid-brain dopaminergic neurons from toxic damage by iron and nitric oxide[J]. *Exp Neurol*, 2000; 163: 55.
- [3] Delanty N, Dichter MA. Antioxidant therapy in neurologic disease[J]. *Arch Neurol*, 2000; 57: 1265.
- [4] Doble A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: Implications for therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 1999; 81: 163.
- [5] Shoulson I, Penney J, McDermott M, et al. A randomized, controlled trial of remacemide for motor fluctuations in Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 2001; 56(4): 455.
- [6] Factor SA, Molloy ES. Transient benefit of amantadine in Parkinson's disease: The facts about the myth[J]. *Mov Disord*, 1999; 14: 515.
- [7] A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: The BDNF Study Group (Phase III)[J]. *Neurology*, 1999; 52: 1427.
- [8] Shimura H, Hattori N, Kubo S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase[J]. *Nat Genet*, 2000; 25(3): 302.