

# 帕金森病治疗：从多巴胺替代进入疾病修饰时代

● 本报记者 陈祎琪

“焦虑、认知障碍和低血压等症状往往在帕金森病患者身上同时出现，而抑郁、直立性低血压、睡眠障碍和肠胃问题可能会在患者身上有异于常人

的表现。如何保证药物效果和低副作用是一大挑战。”伦敦大学学院国立神经内科医院神经学研究所教授 Tom Foltynie 在《帕金森病的药物、手术及

物理治疗》中表示。

帕金森病导致的公共疾病负担日益沉重，但目前的治疗策略仅关注症状控制。因此，《柳叶刀》指出，“我们

迫切需要疾病修饰治疗方法，以预防步态和平衡障碍、认知障碍和痴呆、言语和吞咽困难等难治的致残性症状的发展。”

## 1 多巴胺替代疗法

《柳叶刀》帕金森病系列的三篇论文都指出，神经遗传学的发展推动了人们对帕金森病的理解，为未来的治疗提供了方向，也是目前研究的重点。

帕金森病的主要病理变化发生在中脑黑质腹侧的致密部。该区含有大量多巴胺神经元，并传讯给大脑基底核。该疾病导致患者致密部神经元大量死亡，有些甚至丧失 70% 的神经元，进而导致多巴胺的缺乏以及动作、边缘系统等神经回路的故障。

多巴胺替代疗法就是针对这一症状使用相关药物补充患者的多巴胺，从而改善神经功能。20 世纪 60 年代，人们发现多巴胺的前体化合物左旋多巴对帕金森病具有治疗效果。这种化合物能够穿越血脑屏障进入神经中枢，并在生物酶的作用下转化成多巴胺。直到今天，左旋多巴依然是治疗帕金森病的主力药物，此外还包括多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶 B 抑制剂、COMT 抑制剂、抗胆碱能药物以及金刚烷胺。

“药物治疗帕金森在早期(最初使用的三四年)能较好控制患者症状。但四五年后，由于药物的脱靶效应，药效开始下降。”上海瑞金医院功能神经外科中心主任孙伯民提醒。

## 2 手术治疗

当药物无法控制帕金森病症状时，患者就要考虑手术干预。目前，常用的手术方法有两种，一种是微创方法，即植入脑起搏器的脑深层刺激手术。孙伯民介绍，脑深层刺激手术适用于帕金森病晚期且无痴呆症

的患者，但不推荐用于年龄过高且有基础疾病的患者。

另一种是无创方法，即磁共振引导聚焦超声脑部治疗系统(脑部“磁波刀”)，适用于药物难治性特发性震颤以及以震颤为主的帕金森病。“磁波刀

治疗不开刀，不需要用麻药，它结合了磁共振的实时成像、实时测温，通过发射 1000 多束超声波，精准聚焦消融脑部治疗靶点。”孙伯民介绍，该疗法安全性较高，大多数患者治疗当天就能回家，相当于门诊治疗。

## 3 疾病修饰疗法

学界认为，使用多巴胺替代疗法治疗帕金森病虽然有显著的临床效果，但不可忽视的短板是该疗法“治标不治本”。药物半衰期短、容易使患者产生行为波动，且有胃肠道等方面的副作用。于是随着神经科学以及遗传学的进步，科学家们开始探究更加深层的发病机制，以便能够进行干预。这种思路下的治疗被称为“疾病修饰疗法”。

目前主流观点认为大脑黑质的病变与  $\alpha$ -突触核蛋白有关。在帕金森病患者脑中，这种原本具有可溶性的蛋白质异常积聚，形成纤维蛋白沉淀并最终导致神经细胞死亡。《帕金森病的发病机制》论文通讯作者、伦敦大学学院神经病学研究所临床和运动神经科学系教授 Huw R Morris 指出，这些病理过程与基因密切相关。“比如，具有 PRKN 基因突变和

主要线粒体功能障碍的患者表现出一种受限的细胞丧失模式，主要局限在黑质纹状体系统中，没有典型散发性帕金森病中所见的广泛病理和非运动特征。而具有 SNCA 或 GBA 突变，且  $\alpha$ -突触核蛋白病理明显的患者在早期表现出非运动特征，包括自主神经功能障碍和痴呆，可能反映了全身和大脑中的广泛病理。”

从基因层面理解帕金森病还带来重新定义该疾病的可能，并为该病的基因筛查奠定基础。目前已经确定七个基因作为单基因病因，其中四个导致晚发性、常染色体显性遗传疾病(即 LRRK2、CHCHD2、VPS35 和 SNCA)，三个导致早发性、常染色体隐性遗传疾病(即 PARKIN、DJ1 和 PINK1)。第八个基因 GBA 的变异是帕金森病最常见的遗传风险因素。

通过研究与基因相关的更加细化的病理过程，未来人们有可能开发出针对专门靶点的药物，以干预帕金森病的病程，实现延缓甚至扭转。“尽管帕金森病的病因复杂，争议依然存在，但我们应该从多巴胺替代时代进入疾病修饰时代。”Huw R Morris 在论文最后提到。

与此同时，针对运动障碍和其他运动症状的新药正在开展临床试验，涵盖帕金森病多种已知机制的试验也在进行中。应用机器人技术缓解步态障碍以及通过音乐疗法干预非运动症状等非药物治疗措施显示出可观前景。此外，《柳叶刀》提示，不应忽视生活方式干预对于改善帕金森病症状的潜在价值，特别是在身体活动和营养方面，生活方式干预提供了一些在诊所外、在患者家中进行照护的方法。

## 4 卫生系统需做好准备

《柳叶刀》表示，面对越来越多的帕金森病患者，全球大多数卫生系统都没有做好准备。虽然对专科照护的需求极为迫切，但保障患者获取基本药物的道路仍然漫长。

左旋多巴和卡比多巴是治疗帕金森病的主要药物，但 2017 年的数据显示，110 个国家中仅有 37 个国家的基层医疗系统常态

化提供这两种药物，其中非洲仅有 3 个国家，东南亚国家无一供应。

“另外，非正式照护人员对许多帕金森病患者不可或缺，但他们的经验常常被忽略，全球范围内都缺乏对照护人员的支持。关于帕金森病的污名化也导致患者罹患更多的抑郁症、有更高的共病率和死亡率。”《柳叶刀》指出，为了消除帕金森病的污名化以及该病是衰老自然结果的错误观念，应开展教育和宣传，尤其是针

对照护者，这将有助于降低误诊率，改善帕金森病患者的预后。

“延缓、中止或逆转帕金森病进程的疾病修饰治疗是未来研究致力的方向。与此同时，通过改善为照护人员提供支持、确保基础药物的可及性、提供共病的基础照护和多学科照护等基本医疗和专科医疗措施，可以帮助全世界数以百万计的患者获得更好的照护，从而大幅提高生活质量。”《柳叶刀》指出。

