

帕金森病的治疗

赵学飞 张小宁 雷 晶

摘 要 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见缓慢进展的神经系统变性疾病,临床表现主要以运动症状和非运动症状为显著特征,极大降低患者的日常生活质量,给社会、家庭带来沉重经济负担。随着医学的发展,人们对帕金森病发病的机制逐渐认识,其治疗方法层出不穷。目前最为有效治疗仍以多巴胺药物替代治疗为主,抗帕金森病药物种类多。新版指南强调早诊断、早治疗、个体化用药。本文就国内外常见治疗帕金森疾病的方法最新进展进行综述,力求为广大医生在帕金森病综合治疗提供更为广阔的临床思路。

关键词 帕金森病 治疗

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.050

帕金森病(Parkinson's disease, PD)主要好发中老年人群,以静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓、姿势平衡障碍等运动症状和以精神障碍、自主神经功能障碍、睡眠障碍等非运动症状为主要临床特征。其主要病理机制为黑质变性,纹状体内的多巴胺含量减少,致使多巴胺和乙酰胆碱水平失衡,从而引起上述临床症状。基于上述机制的药物治​​疗是目前主要方法,但长期使用抗PD药物出现的诸多不良反应,使其在临床使用受到一定的影响。目前临床上治疗帕金森病的方法颇多,本文旨在将目前国内外对于帕金森病的治疗常见方法进行综述。

一、药物治疗

药物是治疗帕金森病最基本的方法。我国新版帕金森病治疗指南用药强调早诊断、早治疗、剂量滴定原则^[1]。在药物选择方面需要考虑多种因素,包括年龄、基础疾病、疾病分期、伴随症状等。该病不同阶段药物的选择不仅相同^[1~3]:(1)早期PD(H&Y1~2.5)(图1):早发型不伴有智能减退者,可有如下选择:①非麦角类DR激动剂;②MAO-B抑制剂;③金刚烷胺;④复方LDA;⑤复方LDA+儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂。药物的首选并非遵循上述顺序,需根据患者具体病情个体化用药。若遵欧美的指南应首选方案①、②或⑤;经济困难者,可首选方案③;因工作需要,需显著改善症状,或出现认知功能障碍者,首选方案④或⑤;也可在小剂量应用①、②

或③时,同时小剂量应用④;对于以抖明显而其他抗PD药物疗效欠佳者,可选用抗胆碱能药。晚发型或伴智能减退者,首选复方LDA。疗效欠佳时可添加DR激动剂、COMT抑制剂或MAO-B抑制剂。(2)中期晚期PD(H&Y3~5):中晚期PD患者的临床症状复杂:一方面缘于疾病本身,另一方面缘于抗PD药物不良反应和并发症。对于该期患者的治疗强调如下:①改善患者的运动症状;②改善患者部分运动并发症和非运动症状^[1]。其治疗原则见图1和图2。

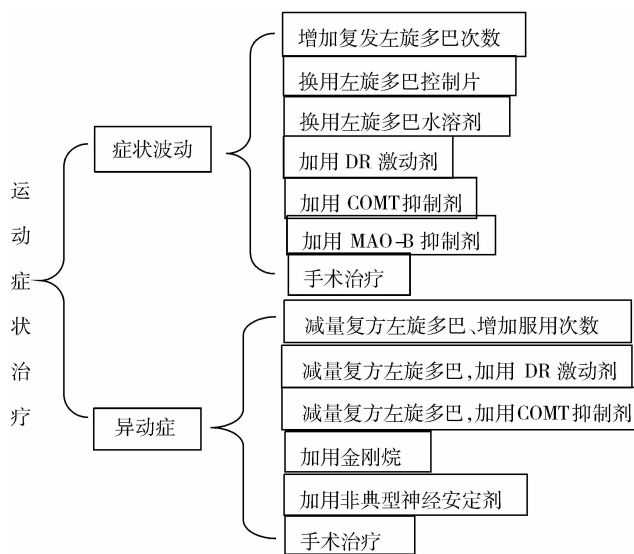


图1 运动症状治疗

基金项目:新疆维吾尔自治区高技术研究发展项目(201417101)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院神经内科

科

通讯作者:张小宁,电子信箱:zxn-1960@163.com

二、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)

经颅磁刺激通过强大瞬变的脉冲磁场穿过颅骨

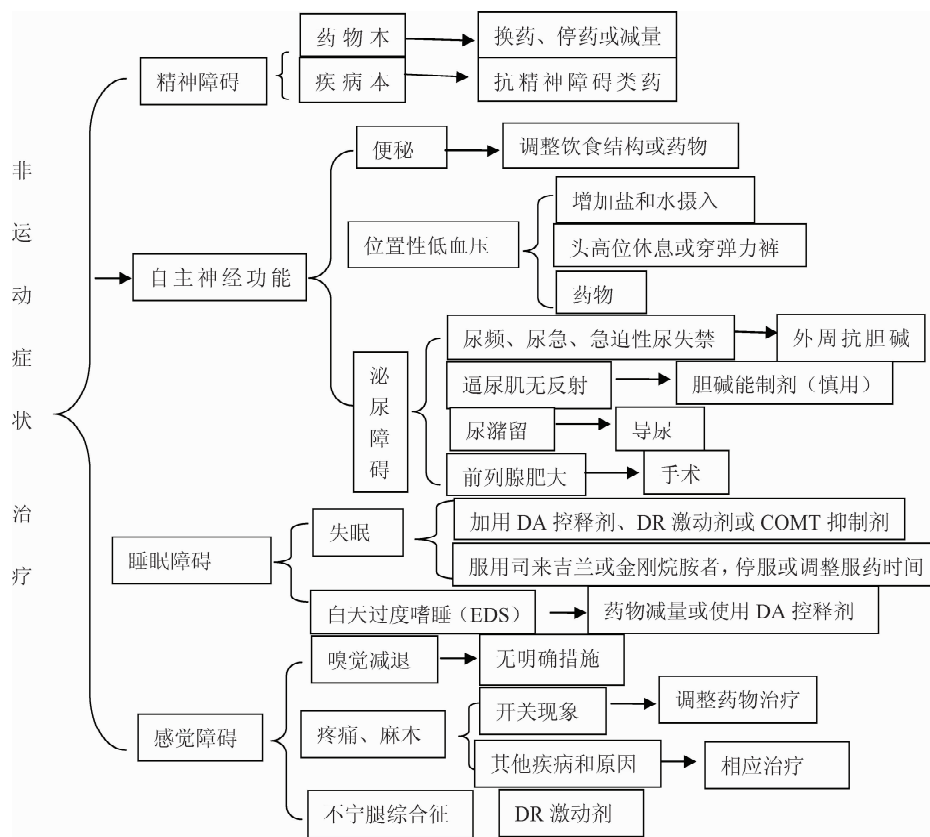


图 2 非运动症状治疗

刺激大脑皮质,引起神经细胞电生理变化。按刺激频率不同,分为高频刺激($>1\text{Hz}$)和低频刺激($\leq 1\text{Hz}$)。(1)动物实验研究表明:①重复经颅磁刺激可诱导黑质多巴胺能神经元产生多巴胺,从而改善 PD 实验动物的运动症状^[4];②rTMS 可改善 PD 动物的运动障碍和 DA 神经元生存状况,可能与 rTMS 通过上调神经营养因子起到神经保护效应有关^[5]。(2)在临床研究中 TMS 同样取得显著的疗效:①低频($\leq 1\text{Hz}$) rTMS 可以减少中晚期患者由 LDA 引起的异动症,在整个过程中未出现明显不良反应^[6];②高频($>1\text{Hz}$) rTMS 对 PD 患者治疗亦有一定疗效,但具体机制目前仍不清楚。国内外研究者采用高频治疗 PD 患者频率不尽相同,研究结果也各异。Benninger 等^[7]认为:50Hz 高频 rTM 对 PD 患者治疗有效,且优于 25Hz,而 Benninger 等^[8]却得到相悖的结论。但 rTMS 治疗 PD 方法目前尚未统一,譬如刺激的频率、刺激部位、刺激强度、疗程等

三、手术治疗

药物早期疗效显著,但长期疗效欠佳,会出现诸多不良反应。药物难以控制的 PD 者可考虑手术治疗。值得强调的是手术不能完全根治该病,术后

仍需药物辅助治疗。指南强调必须严格把握手术适应证:非原发性 PD 和帕金森叠加综合征为手术的禁忌证,疗效不佳。肢体震颤和(或)肌强直手术疗效较好;中轴症状如平衡障碍、姿势步态异常疗效欠佳^[1,2]。常见的手术如下。

1. 脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS):是通过定位手术,将刺激电极植入 PD 患者脑组织深部的靶核团,对靶点进行慢性刺激调节异常电活动,从而达到缓解或消除患者症状,以达到治疗目的^[9]。DBS 主要适应以下 PD 患者:①原发性 PD 患者;②服用 L-DA 曾有良好疗效;③疗效已明显下降或出现严重的运动症状^[10]。研究表明以刺激丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)疗效较好,且刺激参数较低,常作为 DBS 手术靶点^[11]。鉴于 STN-DBS 创伤小、疗效好等优点,已逐渐被认为是中晚期 PD 患者的治疗方案之一。Wertheimer 等^[12]研究表明 STN-DBS 联合药物可明显改善 PD 患者症状,且可减少药物的剂量及其不良反应。

2. 脑内靶点损毁术:脑内微电极导向单靶点定向毁损术治疗 PD 患者的临床效果被广大研究者所认可,但单靶点毁损术很难同时改善 PD 患者的抖、僵、

硬等症状。在严格把握禁忌证的前提下,苍白球和丘脑联合毁损术治疗 PD 的有效性理论上是 100%^[13,14]。缘于这两个靶点对于 PD 患者症状控制侧重点不同,前者主要对抖有效,对僵、硬部分有效,对运动迟缓几乎无效;后者对僵、硬疗效显著,对药物导致异动症和开-关现象也有显著疗效,但对抖疗效有限。二者的联合能在很大程度上互补缓解甚至消除 PD 的全部症状。

3. 细胞移植:PD 主要的病理改变是中脑黑质、脑桥的蓝斑等处 DA 神经元变性、缺失,残存的神经细胞质中出现路易(Lewy)小体为典型的病理特征,以黑质最为显著。利用干细胞移植替代凋亡的 DA 神经元,重建多巴胺的神经环路,成为一种理想的对因治疗方法。常见的细胞移植方法有如下几种:(1)胎儿中脑组织(FVMT):通过检查多巴胺转运蛋白(DATs)的表达和线粒体形态,可以确定 PD 患者所移植人胚胎脑细胞中的多巴胺能神经元的功能和健康状况。研究表明:移植中脑组织年满 14 年的 PD 患者中,DAT 仍可以在宿主基底核区正常表达,所移植的多巴胺神经元功能正常,形态没有发生萎缩,仍可以释放多巴胺(DA),与宿主神经元已建立突触联系,患者的抖、僵、硬等症状部分改善^[15]。这些结果表明,在绝大多数 PD 患者中,所移植的 DA 神经元可以长期保持健康,符合临床研究患者胎儿多巴胺神经元移植后长达 15~18 年仍保持功能的结论。这些发现对于以干细胞为基础的多巴胺神经细胞替代治疗 PD 患者的发展至关重要。(2)干细胞:由于干细胞自身具有增殖和分化潜能,被大多数研究者认为是移植治疗 PD 和其他神经退行性疾病的首选。常用于移植替代治疗的干细胞包括胚胎干细胞(ESCs)、神经干细胞(NSCs)、间充质干细胞(MSCs)等^[16]。近年来小鼠胚胎干细胞(mESCs)和蛋白诱导多潜能干细胞(P-iPS 细胞)为干细胞移植治疗 PD 提供了两种新的细胞来源,解决了细胞移植引起的免疫排斥反应,并能更好地适应受体脑内的微环境,更易发育分化成为有功能的目标细胞。动物实验研究表明,通过非病毒方法在中脑移植 mESCs 和 P-iPS 细胞,然后比较二者分化产生多巴胺能神经元的效能,结果显示 P-iPS 细胞和 ESCs 一样可以诱导产生多种功能细胞,且前者产生的多巴胺能神经元性质更稳定可靠,在比较产生的成熟的多巴胺能神经元,P-iPS 细胞具有更高的特异性^[17]。表明 P-iPSCs 可能是提供治疗中晚期 PD 患者一个合适的细胞来源。(3)

GDNF 基因修饰细胞:GDNF 是一种多功能神经营养因子,具有调节多种神经元的分化、发育等作用,尤其是针对 DA 能神经元。主要表现为:①能促进体内、外 DA 能神经元的发育;②诱导 DA 能神经元轴突生长、出芽和突触间联系重建;③同时 GDNF 可显著减少 6-OHDA 和 MPTP 等神经毒素对 DA 能神经元的毒性作用;④促进 DA 的释放、利用、重摄取。以猴子为实验模型研究表明,将人胎儿多功能神经干细胞(hfNSCs)移植到 PD 猴子的中脑,同时将 GDNF 通过腺病毒血清型-5 为载体转运到纹状体处,11 个月后评估干细胞生存及分化情况,发现 hfNSCs 分化并产生许多神经纤维向纹状体延伸,但并未发育成成熟的 DA 能神经元^[18]。可见,GDDF 可以诱导成年灵长类动物大脑分化有神经纤维的神经元,非多巴胺神经元集中区,尽管 GDNF 表达,hfNSCs 也未分化为成熟的多巴胺神经元。因此,GDNF 可以作为干细胞移植的辅助细胞。

四、改善生活质量

健康相关生活质量(HRQoL)主要包括心理、生理、功能和社会健康等多个领域。针对 PD 患者综合护理对延缓病情进展和提高患者生活质量意义重大。PD 患者易合并精神症状,如抑郁等^[19]。心理疏导和健康宣传教育,不仅可以树立战胜该病的信心,而且可以提高患者的依从性。指导患者积极运动锻炼、合理饮食、正确用药在很大程度上可以提高患者生活质量。

五、中医疗法

中医治疗 PD 中也有一定的疗效,中药可通过调节机体状况而起作用,中药具有不良反应小、疗效持久、调节整体和协同效果好等优点^[20]。针灸治疗至今虽然尚未发现特效穴位和疗法,但在临床应用中同样取得了一定的疗效,且可减少抗 PD 药物的药量和不良反应^[21]。虽然中医治疗 PD 方法多、疗效显著,但也存在一些有待于进一步探讨的问题,如中医在治疗 PD 方面的科学性、可靠性和合理性。

六、展望

对于 PD 的治疗没有绝对固定的模式,PD 患者具有个体差异性,不同患者在疾病相同阶段治疗存在一定的差异。药物治疗是治疗 PD 的基础,无创的经颅磁刺激鉴于其独特的优点及确实的疗效已为许多国内外专家所推荐,但仍需要大规模临床实践的支持,以及规范化的治疗模块;药物及无创的物理治疗仍无法从根本上解决 PD 患者的问题,因此手术治疗

是具有一定前景的,遗憾的是较多治疗方法仍处于动物实验阶段,且部分临床研究取得的结果各异,仍停留在理论阶段。在无法阻止 PD 患者病情的进展同时,改善提高患者的生活质量是至关重要的,在很大程度上可以延缓病情。中医治疗在治疗 PD 患者也取得了可喜成绩,其中也有许多可取之处。总之,PD 治疗方法不再单一,需要合理制定个体化的治疗方案,以达到最佳的临床效果。

参考文献

- 1 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 3 版)[J]. 中华神经科杂志,2014,47(6):428-433
- 2 陈生弟. 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 2 版)[J]. 中华神经科杂志,2009,42(5):352-355
- 3 冯涛. 解读中国帕金森病治疗指南[J]. 中国实用内科杂志,2010,30(11):986-988
- 4 Hsieh TH, Huang YZ, Rotenberg A, *et al.* Functional dopaminergic neurons in substantia nigra are required for transcranial magnetic stimulation-induced motor plasticity[J]. Cereb Cortex,2014,28(8):1096-1105
- 5 Sayin S, Cakmur R, Yener GG, *et al.* Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for dyskinesia and motor performance in Parkinson's disease[J]. J Clin Neurosci,2014,21(8):1373-1376
- 6 Arias P, Vivas J, Grieve KL, *et al.* Controlled trial on the effect of 10 days low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor signs in Parkinson's disease[J]. Mov Disord,2010,25(12):1830-1838
- 7 Benninger DH, Lomarev M, Wassermann EM, *et al.* Safety study of 50 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease[J]. Clin Neurophysiol,2009,120(4):809-815
- 8 Benninger DH, Iseki K, Kranick S, *et al.* Controlled study of 50-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson's disease[J]. Neurorehabil Neural Repair,2012,26(9):1096-1105
- 9 Karamintziou SD, Tsirogiannis GL, Stathis PG, *et al.* Supporting clinical decision making during deep brain stimulation surgery by means of a stochastic dynamical model[J]. J Neural Eng,2014,11(5):19-

56

- 10 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家组. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识[J]. 中华神经外科杂志,2012,28(8):855-857
- 11 王军, 张旺明. 脑深部电刺激术治疗帕金森病患者及手术靶点的选择[J]. 中国神经精神疾病杂志,2011,6:379-382
- 12 Wertheimer J, Gottuso AY, Nuno M, *et al.* The impact of STN deep brain stimulation on speech in individuals with Parkinson's disease: The patient's perspective[J]. Parkinsonism Relat Disord,2014,20(10):1065-1070
- 13 Kooshkabadi A, Lunsford LD, Tonetti D, *et al.* Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era[J]. J Neurosurg,2013,118(4):713-718
- 14 Kleiner-Fisman G, Lozano A, Moro E, *et al.* Long-term effect of unilateral pallidotomy on levodopa-induced dyskinesia[J]. Mov Disord,2010,25(10):1496-1498
- 15 Hallett PJ, Cooper O, Sadi D, *et al.* Long-term health of dopaminergic neuron transplants in Parkinson's disease patients[J]. Cell Rep,2014,7(6):1755-1761
- 16 任振华, 关云谦, 张愚. 细胞移植在帕金森病治疗中的研究和应用进展[J]. 中国老年学杂志,2011,4:726-727
- 17 Kwon YW, Chung YJ, Kim J, *et al.* Comparative study of efficacy of dopaminergic neuron differentiation between embryonic stem cell and protein-based induced pluripotent stem cell[J]. PLoS One,2014,9(1):1-12
- 18 Wakeman DR, Redmond DE Jr, Dodiya HB, *et al.* Human neural stem cells survive long term in the midbrain of dopamine-depleted monkeys after GDNF overexpression and project neurites toward an appropriate target[J]. Stem Cells Transl Med,2014,3(6):692-701
- 19 Ketharanathan T, Hanwella R, Weerasundera R, *et al.* Major depressive disorder in Parkinson inverted question marks disease: a cross-sectional study from Sri Lanka[J]. BMC Psychiatry,2014,14(1):278-285
- 20 李敏, 杨明会, 刘毅. 补肾活血颗粒对帕金森病患者四肢肌张力的影响[J]. 中华中医药杂志,2012,3:599-602
- 21 陈义良, 冯为菊, 张小莉. 针药结合治疗帕金森病合并膀胱过度活动症[J]. 中国针灸,2012,3:215-218

(收稿日期:2014-09-28)

(修回日期:2014-10-28)