

医学争鸣

用于治疗帕金森病的具神经保护潜能药物的
研究进展及相关争议

中山大学孙逸仙纪念医院神经科 (510120) 曾志芬 陶恩祥

【摘要】 帕金森病是常见的以运动障碍为主要表现的神经退行性疾病, 目前以多巴胺的替代治疗为主要治疗手段, 但该疗法并不能延缓病程。长期以来, 人们致力于寻找能延缓或阻止该病进展的神经保护药物, 随着对帕金森病发病机制的不断深入研究, 不少药物在动物实验和临床试验中均显示出有保护多巴胺能神经元的作用, 但质疑和争议亦随之而来, 迄今为止, 尚无一种抗帕金森药被公认具有神经保护作用。该文就一些研究得最多同时也是争议最大的药物作出论述, 对用于治疗帕金森病的神经保护药物的研发概况和各家见解作简单的介绍和总结。

【关键词】 帕金森病 神经保护治疗 兴奋性毒性 氧化应激

1 引言

帕金森病是一种以震颤、肌强直、运动迟缓和姿势障碍为主要临床表现的神经退行性疾病, 发病率仅次于阿尔茨海默病, 主要病因是中脑黑质多巴胺能神经元的进行性减少^[1]。目前该病的主要药物治疗策略为多巴胺的补充替代治疗, 其中最具有代表性、应用最广的是左旋多巴。尽管左旋多巴在疾病早中期能有效地改善症状, 但有研究却认为, 它并不能延缓帕金森病的病程, 有学者甚至认为外源补充的多巴胺会对残存的多巴胺能神经元产生毒性作用^[2]。因此, 随着对帕金森病发病机制和病理生理过程研究的不断深入, 人们正努力寻找针对帕金森病发病环节的、能阻止或延缓病程的神经保护药物。然而, 在大量的动物实验和部分临床试验中, 很多药物均显示出有保护神经元的作用, 目前尚无一种药物的神经保护作用是被公认的。本文介绍目前研究得最多的同时也是争议最大的具有神经保护潜能的药物。

2 治疗帕金森病的具神经保护潜能药物

2.1 左旋多巴

左旋多巴是治疗帕金森病最主要的、应用最广泛的药物, 它对改善运动症状, 提高生活质量所起的作用是不可置疑的, 但它对多巴胺能神经元的作用, 对帕金森病进程的影响, 至今仍未明确^[3]。因为多巴胺的代谢产物能产生自由基, 有学者认为, 外源性补充多巴胺会加重神经元的变性死亡。

但目前大规模的双盲对照临床试验 ELLDOPA 却提示相反的观点, 该实验有 361 例帕金森患者入选, 随机分入安慰剂组 and 不同剂量左旋多巴组, 服药 40 周, 于停药 2 周后进行评估。结果左旋多巴组 (尤其是高剂量) 帕金森病综合评分量表 (UPDRS) 评分的变化明显小于安慰剂组, 提示左旋多巴对帕金森病具有神经保护作用。但是该试验的另一观察指标, 即多巴胺转运体神经成像却得出了相反的结果: 左旋多巴最高剂量组多巴胺转运体信号减少最明显。有学者认为, 用药 2 周后外源性的多巴胺仍在发挥其药理作用, (UPDRS) 评分并未完全反映疾病本身的严重程度; 亦有学者认为多巴胺转运体神经成像并不能反映多巴胺能神经元的数量, 其影像学信号的减少也未反映多巴胺神经元数量的减少^[4]。然而, 目前已比较明确的是左旋多巴对多巴胺能神经元没有毒性。

2.2 多巴胺受体激动药

既往, 多巴胺受体激动药被认为是使用左旋多巴的辅助用药, 但随着选择性多巴胺 D₂、D₃ 受体激动剂如普拉克索、罗匹尼罗的出现, 他们业已单独用于早期帕金森病的治疗^[5,6]。

目前有两大临床试验对多巴胺受体激动药的神经保护作用进行了研究, 分别是 CALM-PD 试验和 REAL-PET 试验。前者用普拉克索和左旋多巴作对照, 观察指标为多巴胺转运体神经成像; 后者用罗匹尼罗和左旋多巴作对照, 评价指标为正电子发射断层扫描。两个临床试验均推论出多巴胺受体激动

药对帕金森病有神经保护作用。然而,该结论颇受质疑,主要的争议有以下 3 种:①上述临床试验都未设安慰剂对照组,众所周知,左旋多巴对帕金森病是否有神经保护作用至今是未明确的,它甚至有神经毒性的嫌疑,而神经系统影像学成像有改善并不能推论出该药就具神经保护作用。②在观察相关指标前并没有停药一段时间,如此一来,显像剂的摄取极有可能受多巴胺受体激动药或左旋多巴的影响,并未能真正反映多巴胺神经元的数量或功能。③临床症状改善情况显示,多巴胺受体激动药组 UPDRS 评分的改变与左旋多巴组比较并无差异。

2.3 N-甲基-D-天冬氨酸受体阻断药

N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体是介导兴奋性氨基酸毒性最重要的环节。该受体的过度激活通过引起钙超载、增加氧化应激、引起能量耗竭等机制导致神经元死亡,而该受体阻断药则对 6-羟基多巴胺、1-甲基 4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶等造成的帕金森病模型有显著减轻运动症状的作用,并能减少黑质细胞的变性死亡。目前临床上应用的金刚烷胺为非选择性的 NMDA 受体阻断药,它能有效减轻运动障碍,而且能延长患者的寿命。但是,同为 NMDA 受体阻断药的美金刚却不具有这一作用。因此,非选择性的 NMDA 受体阻断药具有神经保护作用尚缺乏有力的证据。

NMDA 受体具有 3 个亚基, NR1、NR2 和 NR3, 其中每个亚基又有不同的亚型,如 NR2A 和 NR2B。目前,人们对选择性的 NMDA 受体做了很多研究,其中, NR2B 的选择性阻断药如酒石酸艾芬地尔、CP-101, 606 等在经利血平、6-羟基多巴胺或 1-甲基 4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶处理的大鼠和灵长类动物模型都有明确的抗帕金森样症状的作用。但同时,亦有学者用 CP-101, 606 在 1-甲基 4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶所致的帕金森病模型得出了相反的结果。尽管很多学者都认为,选择性 NMDA 受体阻断药是很有前景的神经保护药,但目前尚无大规模的临床试验验证其神经保护作用。

2.4 抗氧化剂

基于氧化应激在帕金森病发病机制中的重要地位,人们推测抗氧化剂对帕金森病具有神经保护作用,代表性的药物包括维生素 E 和 B 型单胺氧化酶抑制剂。DATATOP 试验是迄今为止对 B 型单胺氧化酶抑制剂和维生素 E 的神经保护作用进行研究的最大的双盲随机临床试验。该试验中, 800 例

帕金森病患者被随机分入司来吉兰组、维生素 E 组、司来吉兰加维生素 E 组和安慰剂组,观察 2 年,主要评价指标是临床决定开始应用左旋多巴治疗的时间。结果显示:与安慰剂组比较,服用司来吉兰的组别开始应用左旋多巴的时间明显推迟,而维生素 E 组与安慰剂组比较无显著性差异。

为何 B 型单胺氧化酶抑制剂能够推迟开始需要左旋多巴治疗的时间而同为抗氧化剂的维生素 E 却无该作用呢?有学者质疑, B 型单胺氧化酶抑制剂能抑制多巴胺的代谢,本身就有一定的缓解帕金森样症状的作用,因而能推迟开始使用左旋多巴的时间,但这并不能说明它能减缓疾病的发展或具有神经保护作用。

针对上述的质疑和争议,有学者对临床试验设计进行改进,在 2003 年进行了 TEMPO 试验^[7]。该试验选择一种更新的 B 型单胺氧化酶抑制剂 rasagiline 作为试验药物,该药物的代谢产物亦具有抗氧化作用。有 404 例帕金森病患者入选,一组患者先接受安慰剂治疗 6 个月,然后再接受 rasagiline 治疗 6 个月;另一组患者则一开始便接受 rasagiline 治疗,12 个月后进行评估。这样基本可以排除 rasagiline 本身影响多巴胺代谢和缓解症状的干扰。主要观察指标是 UPDRS 评分的变化。结果显示从一开始就使用 rasagiline 治疗的患者 1 年后 UPDRS 评分的升高小于先使用安慰剂治疗半年的患者。该试验提示抗氧化剂很可能具有神经保护作用。

2.5 腺苷受体阻断药

Ross 在 2000 年发表的 1 项大型前瞻性流行病学研究显示,在男性中,咖啡因(一种非选择性的腺苷受体阻断药)的摄入量与罹患帕金森病的风险呈负相关,其中平常无咖啡因摄入习惯的人群患帕金森病的可能性是每日摄入量大于 28 oz (1 oz = 0.0284 L) 人群的 5 倍。咖啡因与帕金森发病率的关系后来被更大规模的流行病学调查 HPFS 和 NHS 进一步证实。目前,已有相关临床研究显示,选择性的腺苷 A_{2A} 受体阻断药 KW-6002 能减轻晚期帕金森病人的运动症状,增强左旋多巴的疗效。Hauser 的临床研究示, KW-6002 能减少“关”的时间,增加“开”的时间。以上种种证据均提示腺苷受体阻断药对帕金森病可能有神经保护作用,但是该观点尚需大型、长程的临床试验来进一步验证。另外,无法让人信服的解释是,为何流行病学研究中咖啡因与帕金森病发病率的关系仅限于男

性, 而动物实验和临床试验的结果却无性别差异?

2.6 抗炎药

目前, 炎症反应在帕金森病发病机制中的作用越来越受重视, 包括小胶质细胞的激活, 炎症因子如 TNF- α 、白介素-1 β 、白介素-6、一氧化氮、前列腺素、补体蛋白和 CRP 的增加等。有实验研究显示, 抗炎物质如阿司匹林、美满环素等能减少 1-甲基 4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶所致的小胶质细胞激活和多巴胺能细胞受损^[8]。但是, 在人体上, 抗炎物质能否保护神经细胞、减缓帕金森病的进程至今尚无定论。有流行病学调查指出, NSAID 的应用能使帕金森病的发病率下降 45%, 但后来的研究指出只有布洛芬有此作用^[9]。其它的流行病学调查却认为 NSAID 的应用与帕金森病的发病率并无显著的相关性^[10]。

除了 NSAID 外, 他汀类调脂药亦具有抗炎作用, 可降低由小胶质细胞释放的 TNF- α 、一氧化氮、过氧化物等, 同时能清除自由基。其中, 有实验显示, 思沃他汀在 1-甲基 4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶动物模型中能减少多巴胺细胞的变性死亡。有流行病学资料显示, 他汀类药物的应用与帕金森病发病率的降低相关^[11]。但是, 该实验并非随机试验, 使用他汀类药物者与不使用者在伴随疾病、生化指标、饮食习惯等方面均有很大的差异, 对研究结论造成很大的影响。另外, 有研究显示, LDL-C 水平与帕金森发病率呈负相关, 而服用调脂药者的 LDL-C 水平普遍高于未服药者, 未能排除帕金森病发病率低为 LDL-C 高水平所致^[12]。

美满环素能抑制小胶质细胞的激活, 同时具有一定的抗凋亡作用, 目前已进入 III 期临床实验^[13]。但由于其长期应用可能带来的常见的不良反应, 人们普遍认为, 将其作为帕金森病的神经保护药物的应用价值不大。

3 小结

综上所述, 尽管上述药物都具有神经保护的潜在作用, 质疑和争议却从未停止过, 到目前为止, 尚无一种药物的神经保护作用被广泛认可。为了寻找能缓解或逆转帕金森病情的神经保护药物, 对其病因及发病机制的研究仍然至关重要, 另外, 大型随机双盲试验亦势在必行。

[参考文献]

[1] 谢安木, 刘焯霖, 宁玉萍, 等. Synphilin-1 在帕金森

病模型鼠脑内的表达[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2004, 25 (6): 530-533, 537.

- [2] MÜLLER T, HEFTER H, HUEBER R. Is levodopa toxic? [J]. J Neurol, 2004, 251 (Suppl 6): VI/44-VI/46.
- [3] 张凯娜. 左旋多巴与乌灵胶囊治疗帕金森病伴发抑郁的临床研究[J]. 新医学, 2005, 36 (3): 154-156.
- [4] FAHN S, OAKES D, SHOULSON I. Levodopa and the progression of Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2004, 351 (24): 2498-2508.
- [5] IRAVANI M M, HADDON C O, COOPER J M, et al. Pramipexole protects against MPTP toxicity in non-human primates [J]. J Neurochem, 2006, 96 (5): 1315-1321.
- [6] MOLDZIO R, RADAD K, DUVIGNEAU J C, et al. Glutamate-induced cell death and formation of radicals can be reduced by lisuride in mesencephalic primary cell culture[J]. J Neural Transm, 2006, 113 (9): 1095-1105.
- [7] PARKINSON STUDY GROUP. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2004, 61 (4): 561-566.
- [8] ESPOSITO E, DI MATTEO V, BENIGNO A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Parkinson's disease[J]. Exp Neurol, 2007, 205 (2): 295-312.
- [9] CHEN H, JACOBS E, SCHWARZSCHILD M A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2005, 58 (6): 963-967.
- [10] HERNÁN M A, LOGROSCINO G, GARCÍA RODRIGUEZ L A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of Parkinson disease[J]. Neurology, 2006, 66 (7): 1097-1099.
- [11] WAHNER A D, BRONSTEIN J M, BORDELON Y M, et al. Statin use and the risk of Parkinson disease[J]. Neurology, 2008, 70 (16 pt 2): 1418-1422.
- [12] HUANG X, CHEN H, MILLER W C, et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2007, 22 (3): 377-381.
- [13] NINDS NET-PD INVESTIGATORS. A randomized, double-blind, futility clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease[J]. Neurology, 2006, 66 (5): 664-671.

(收稿日期: 2009-08-03)

(编辑: 洪悦民)