

中国帕金森病治疗指南(第二版)

中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又名震颤麻痹,是一种常见的中老年神经系统变性疾病。随着人口的老龄化,其发病率呈逐年上升,给家庭和社会都造成了负面影响。从1817年詹姆士·帕金森首次描述PD至今,人们对PD的认识已有192年。最近的30余年,尤其是近10多年,无论是对PD发病机制的认识还是对治疗手段的探索,都有了长足的进步。中华医学会神经病学分会在1998年提出原发性PD治疗的建议,帕金森病及运动障碍学组在2006年制定了首部中国PD治疗指南,对规范国内PD的治疗起到了重要的作用^[1-2]。近3年,国外在该治疗领域又有了较多的进展和新认识,为了更好地适应其发展以及更好地指导临床实践,我们对3年前制定的PD治疗指南进行必要的修改和补充。

治疗原则

一、综合治疗

对PD的运动症状和非运动症状应采取综合治疗,包括药物治疗、手术治疗、康复治疗、心理治疗及护理等。药物治疗作为首选,是整个治疗过程中的主要治疗手段,而手术治疗则是药物治疗的一种有效补充手段。目前应用的治疗手段,无论药物或手术只能改善症状不能阻止病情的发展,更无法治愈。因此,治疗不能仅顾及眼前而不考虑将来。

二、用药原则

以达到有效改善症状,提高生活质量为目标,坚持“剂量滴定”、“以最小剂量达到满意效果”。治疗应遵循一般原则也应强调个体化特点,不同患者的用药选择不仅要考虑病情特点,还要考虑患者的年龄、就业状况、经济承受能力等因素。尽量避免或减少药物的副作用和并发症,药物治疗时特别是使用左旋多巴不能突然停药,以免发生左旋多巴撤药恶性综合征。

药物治疗

一、保护性治疗

保护性治疗的目的是延缓疾病的发展改善患者的症状。原则上,PD一旦被诊断就应及早予以保护性治疗。目前临床上作为保护性治疗的药物主要是单胺氧化酶B型(MAO-B)抑制剂。曾报道司来吉兰+维生素E(即Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of Parkinsonism, DATATOP)治

疗可延缓疾病发展(约9个月),推迟左旋多巴使用的时间以及雷沙吉兰也可能具有推迟疾病进展的作用^[3-4],但尚需进一步证实。有多项临床试验提示,多巴胺受体(DR)激动剂可能有神经保护作用^[5];大剂量辅酶Q10的临床试验也被认为可能有神经保护作用,但需进一步证实^[6]。

二、症状性治疗

(一)早期PD治疗(Hoehn-Yahr I ~ II级)^[7-10]

1. 何时开始用药:疾病早期若病情未影响患者的生活和工作能力,应鼓励患者坚持工作,参与社会活动和医学体疗,可暂缓给予症状性治疗用药;若疾病影响患者的日常生活和工作能力,则应开始症状性治疗。

2. 首选药物原则(图1):(1) <65岁的患者且不伴智能减退可选择:①非麦角类DR激动剂;②MAO-B抑制剂或加用维生素E;③金刚烷胺,若震颤明显而其他抗PD药物效果不佳则可选用抗胆碱能药;④复方左旋多巴+儿茶酚-氧位-甲基转移酶(COMT)抑制剂,即Stalevo;⑤复方左旋多巴一般在①、②、③方案治疗效果不佳时加用。首选药物并非完全按照以上顺序,需根据患者的不同情况,选择不同方案。若顺应美国、欧洲治疗指南应首选①方案,也可首选②或④方案;若由于经济原因不能承受高价格的药物,则可首选③方案;若因特殊工作之需力求显著改善运动症状,或出现认知功能减退则可首选④或⑤方案,或可小剂量应用①、②或③方案,同时小剂量合用⑤方案。(2) ≥65岁的患者或伴智能减退:首选复方左旋多巴,必要时可加用DR激动剂、MAO-B或COMT抑制剂。苯海索因有较多副作用尽可能不要用,尤其老年男性患者,除非有严重震颤并明显影响患者的日常生活能力。

3. 治疗药物:抗胆碱能药:主要有苯海索,用法1~2mg, 3次/d。此外有开马君、苯甲托品、东莨菪碱、环戊丙醇和安克痉。主要适用于有震颤的患者,无震颤的患者一般不用,尤其老年患者慎用,狭角型青光眼及前列腺肥大患者禁用。

金刚烷胺:用法50~100mg, 2~3次/d,末次应在下午4时前服用。对少动、强直、震颤均有改善作用,对伴异动症患者可能有帮助。肾功能不全、癫痫、严重胃溃疡、肝病者慎用,哺乳期妇女禁用。

复方左旋多巴(苄丝肼左旋多巴、卡比多巴左旋多巴):初始剂量62.5~125.0mg, 2~3次/d,根据病情而渐增剂量至疗效满意和不出现副作用时的适宜剂量维持治疗,餐前1h或餐后1个半小时服药。活动性消化道溃疡者慎用,狭角型青光眼、精神病患者禁用。

DR激动剂:目前大多推崇非麦角类DR激动剂为首选

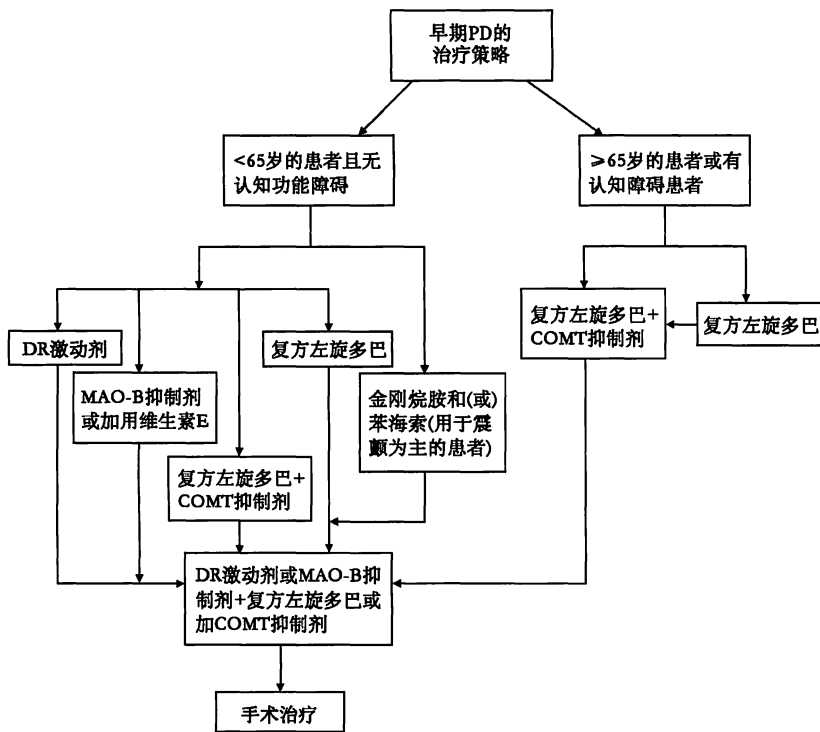


图1 早期PD的治疗策略

药物^[7-8], 尤其用于年轻患者病程初期。因为这类长半衰期制剂能避免对纹状体突触后膜 DR 产生“脉冲”样刺激, 从而预防或减少运动并发症的发生^[8]。激动剂均应从小剂量开始, 渐增剂量至获得满意疗效而不出现副作用为止。副作用与复方左旋多巴相似, 不同之处是症状波动和异动症发生率, 而体位性低血压和精神症状发生率较高。DR 激动剂有 2 种类型, 麦角类包括溴隐亭、培高利特、 α -二氢麦角隐亭、卡麦角林和麦角乙胺; 非麦角类包括普拉克索 (pramipexole)、罗匹尼罗、吡贝地尔、罗替戈汀和阿朴吗啡。麦角类 DR 激动剂会导致心脏瓣膜病变和肺胸膜纤维化, 现已不主张使用, 而培高利特国内已停用。目前尚未发现非麦角类 DR 激动剂有该副作用。目前国内上市的非麦角类 DR 激动剂: ①吡贝地尔缓释片: 初始剂量 50 mg, 每日 1 次, 易产生副反应患者可改为 25 mg, 每日 2 次, 第 2 周增至 50 mg, 每日 2 次, 有效剂量 150 mg/d, 分 3 次口服, 最大不超过 250 mg/d; ②普拉克索: 初始剂量 0.125 mg, 每日 3 次 (个别易产生不良反应患者则为 1~2 次), 每周增加 0.125 mg, 每日 3 次, 一般有效剂量 0.50~0.75 mg, 每日 3 次, 最大不超过 4.5 mg/d^[11]。国内上市的麦角类 DR 激动剂: ①溴隐亭: 0.625 mg, 每日 1 次, 每隔 5 d 增加 0.625 mg, 有效剂量 3.75~15.00 mg/d, 分 3 次口服; ② α -二氢麦角隐亭: 2.5 mg, 每日 2 次, 每隔 5 d 增加 2.5 mg, 有效剂量 30~50 mg/d, 分 3 次口服。上述 4 种药物之间的剂量转换为: 吡贝地尔: 普拉克索: 溴隐亭: α -二氢麦角隐亭 = 100: 1: 10: 60, 可作参考^[12]。

MAO-B 抑制剂: 目前国内有司来吉兰, 即将有雷沙吉

兰。司来吉兰的用法为 2.5~5.0 mg, 每日 2 次, 应早、中午服用, 勿在傍晚或晚上使用以免引起失眠, 或与维生素 E 2000 IU 合用 (DATATOP 方案)^[3]; 雷沙吉兰的用法为 1 mg, 每日 1 次, 早晨服用^[4]; 新剂型 Zydys 司来吉兰 (口腔黏膜崩解剂) 的吸收、作用、安全性均好于司来吉兰标准片, 用法为 1.25~2.50 mg/d^[13], 目前国内尚未上市。胃溃疡者慎用, 禁与 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 合用。

COMT 抑制剂: 恩托卡朋或托卡朋。恩托卡朋每次 100~200 mg, 服用次数与复方左旋多巴相同, 若每日服用复方左旋多巴次数较多, 也可少于复方左旋多巴的服用次数, 恩托卡朋需与复方左旋多巴同服, 单用无效^[14]。托卡朋每次 100 mg, 每日 3 次, 第一剂与复方左旋多巴同服, 此后间隔 6 h 服用, 可以单用, 每日最大剂量为 600 mg。副作用有腹泻、头痛、多汗、口干、氨基转移酶升高、腹痛、尿色变黄等。托卡朋有可能导致肝功能损害, 须严密监测肝功能, 尤其在用药 3 个月。若对未

治疗的早期患者首选 Stalevo (由恩托卡朋-左旋多巴-卡比多巴复合制剂) 治疗有可能预防或延迟运动并发症的发生^[15]。

(二) 中期 PD 治疗 (Hoehn-Yahr III 级)

早期阶段首选 DR 激动剂、MAO-B 抑制剂或金刚烷胺/抗胆碱能药治疗的患者, 发展至中期阶段, 则症状改善已不明显, 此时应添加复方左旋多巴治疗; 早期阶段首选低剂量复方左旋多巴治疗的患者, 至中期阶段其症状改善也不显著, 此时应适当加大剂量或添加 DR 激动剂、MAO-B 抑制剂、金刚烷胺或 COMT 抑制剂。中期阶段有些患者也会产生运动并发症和 (或) 非运动症状, 具体处理详见晚期 PD 治疗。

(三) 晚期 PD 治疗 (Hoehn-Yahr IV~V 级)

晚期 PD 的临床表现极其复杂, 其中有疾病本身的进展也有药物副作用或并发症的因素参与。需要强调的是, 由于对晚期 PD 治疗应对乏术, 早期治疗对策尤显重要, 临床医师应该在治疗初期即考虑长远效果。晚期 PD 患者的治疗, 一方面继续力求改善运动症状, 另一方面处理一些可能产生的运动并发症和非运动症状。

1. 运动并发症的治疗: 运动并发症 (症状波动和异动症) 是 PD 晚期常见的症状, 调整药物剂量及服药次数可能改善症状, 手术治疗如脑深部电刺激术 (DBS) 亦有效。

症状波动的治疗^[5,8,15-18] (图 2): 症状波动主要有剂末恶化、“开-关”现象。对剂末恶化的处理方法有: (1) 不增加服用复方左旋多巴的每日总剂量, 而适当增加每日服药次数, 减少每次服药剂量 (以仍能有效改善运动症状为前提) 或适当增加每日总剂量 (原先剂量不大的情况下), 每次服药剂量不变而增加服药次数; (2) 由标准片换用控释片以延

长左旋多巴的作用时间,更适宜在早期出现剂末恶化,尤其发生在夜间时为较佳选择,剂量需增加 20% ~ 30% (美国指南不认为能缩短“关”期,为 C 级证据,而英国健康与临床优化研究所指南推荐可在晚期患者中应用,但不作为首选,是 B 级证据)^[19]; (3) 加用长半衰期的 DR 激动剂,普拉克索、罗匹尼罗为 B 级证据,卡麦角林、阿朴吗啡为 C 级证据,溴隐亭为不能缩短“关”期,是 C 级证据; (4) 加用对纹状体产生持续性 DA 能刺激的 COMT 抑制剂,其中恩托卡朋为 A 级证据,托卡朋为 B 级证据; (5) 加用 MAO-B 抑制剂,雷沙吉兰为 A 级证据,司来吉兰为 C 级证据; (6) 避免饮食(含蛋白质)对左旋多巴吸收及通过血脑屏障的影响,宜在餐前 1 h 或餐后 1 个半小时服药,调整蛋白饮食可能有效; (7) 手术治疗主要是丘脑底核(STN) DBS 可获裨益,为 C 级证据。对“开-关”现象的处理较为困难,可以选用口服 DR 激动剂或采用微泵持续输注左旋多巴甲酯、乙酯或 DR 激动剂(如麦角乙脲等)。

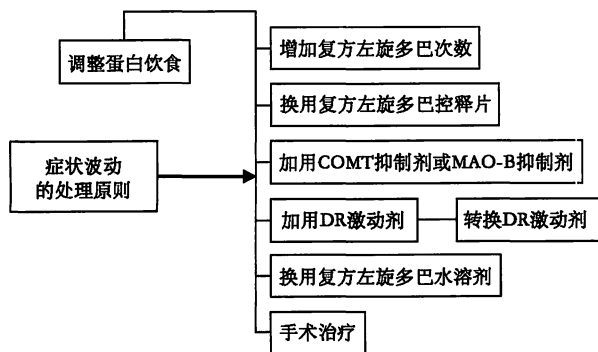


图2 症状波动的处理原则

异动症的治疗^[5,8,15-18] (图3): 异动症又称为运动障碍,包括剂峰异动症、双相异动症和肌张力障碍。(1) 对剂峰异动症的处理方法: ①减少每次复方左旋多巴的剂量; ②若患者是单用复方左旋多巴,可适当减少剂量,同时加用 DR 激动剂或加用 COMT 抑制剂; ③加用金刚烷胺(为 C 级证据); ④若在使用复方左旋多巴控释片,则应换用标准片,避免控释片的累积效应。(2) 对双相异动症(包括剂初和剂末异动症)的处理方法: ①若在使用复方左旋多巴控释片应换用标准片,最好换用水溶剂,可以有效缓解剂初异动症; ②加用长半衰期的 DR 激动剂或加用延长左旋多巴血浆清除半衰期、增加曲线下面积的 COMT 抑制剂,可以缓解剂末异动症,也可能有助于改善剂初异动症。微泵持续输注 DR 激动剂或左旋多巴甲酯或乙酯可以同时改善异动症和症状波动,现正在试验左旋多巴甲酯或乙酯的口服制剂是否能达到同样效果。其他治疗异动症的药物如作用于基底节非 DA 能的腺苷 A2A 受体拮抗剂等正在进行临床试验。对晨起肌张力障碍的处理方法: 睡前加用复方左旋多巴控释片或长效 DR 激动剂,或在起床前服用复方左旋多巴标准片或水溶片; 对“开”期肌张力障碍的处理方法同剂峰异动症。手术治疗主要是 DBS 可获裨益。

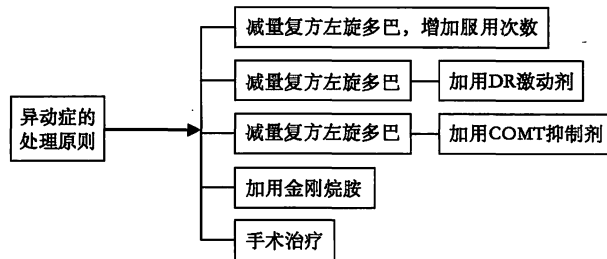


图3 异动症的处理原则

2. 姿势步态障碍的治疗^[20]: 姿势步态障碍是 PD 患者摔跤的最常见原因,易在变换体位如转身、起身和弯腰时发生,目前缺乏有效的治疗措施,调整药物剂量或添加药物偶尔奏效。主动调整身体重心、踏步走、大步走、听口令、听音乐、拍拍子行走或跨越物体(真实或假想的)等可能有益。必要时使用助行器甚至轮椅,做好防护。

3. 非运动症状的治疗: PD 的非运动症状包括精神、自主神经功能、睡眠障碍等,对其治疗必须遵循一定的原则。

精神障碍的治疗原则^[21-22]: 首先考虑依次递减或停用如下抗 PD 药物: 抗胆碱能药、金刚烷胺、MAO-B 抑制剂、DR 激动剂。若采取以上措施患者仍有症状,则将左旋多巴逐步减量。如果药物调整效果不理想或必须以加重 PD 症状为代价,就要考虑对症下药。对于认知障碍和痴呆,可应用胆碱酯酶抑制剂,如石杉碱甲、多奈哌齐、利伐斯明或加兰他敏。对于幻觉和谵妄,可选用氯氮平、喹硫平等。对于抑郁,可应用选择性 SSRI,也可加用 DR 激动剂,尤其是普拉克索既可进一步改善运动症状,也可改善抑郁。对于易激惹状态,使用劳拉西泮和地西泮最有效。

自主神经功能障碍的治疗^[23]: 最常见的自主神经功能障碍包括便秘、泌尿障碍和位置性低血压等。对于便秘,增加饮水量和高纤维含量的食物对大部分患者行之有效。可以考虑停用抗胆碱能药。乳果糖、龙荟丸、大黄片、番泻叶等治疗有效。对泌尿障碍中的尿频、尿急和急迫性尿失禁的治疗,可采用外周抗胆碱能药,如奥昔布宁、溴丙胺太林、托特罗定和茛菪碱等;而对逼尿肌无反射者则给予胆碱能制剂(因会加重 PD 的运动症状需慎用),若出现尿潴留应采取间歇性清洁导尿,若由前列腺增生引起,严重者必要时可行手术治疗。体位性低血压患者应增加盐和水的摄入量;睡眠时抬高头位不要平躺;可穿弹力裤;不要快速地从卧位起来;应用 α-肾上腺素能激动剂米多君治疗有效。教育患者和家属认识到食物、高温和用力会降低血压也是一项必要措施。

睡眠障碍的治疗^[24]: 睡眠障碍主要包括失眠、下肢不宁综合征(RLS)和周期性肢动症(PLMS)。失眠如果与夜间的 PD 症状相关,加用左旋多巴控释片、DR 激动剂或 COMT 抑制剂会有效。但如果是异动症引起的,需将睡前服用的抗 PD 药物减量。如果正在服用司来吉兰或金刚烷胺,尤其在傍晚服用者,首先需纠正服药时间,司来吉兰需在早、中午服用,金刚烷胺需在下午 4 点前服用;若无改善,则需减量或选用短效的镇静安眠药;若仍无改善,则需考虑停药。对伴有

RLS 和 PLMS 的 PD 患者,在入睡前 2 h 内选用 DR 激动剂治疗十分有效,或使用复方左旋多巴也可奏效。

手术治疗

早期药物治疗显著而长期治疗疗效明显减退,同时出现异动症者可考虑手术治疗。需强调的是手术仅是改善症状,而不能根治疾病,术后仍需应用药物治疗,但可减少剂量。手术须严格掌握适应证,非原发性 PD 的帕金森叠加综合征是手术的禁忌证。手术对肢体震颤和(或)肌强直有较好疗效,但对躯体性中轴症状如姿势步态异常、平衡障碍无明显疗效。手术方法主要有神经核毁损术和 DBS,因 DBS 相对无创、安全和可调控性而作为主要选择^[25]。手术靶点包括苍白球内侧部(GPi)、丘脑腹中间核(VIM)和 STN,其中 STN DBS 对震颤、强直、运动迟缓和异动症的疗效最为显著。术前对左旋多巴有反应可作为 STN DBS 治疗估计预后的指标(B 级证据),年龄和病程可作为 STN DBS 估计预后的指标,病程短的年轻患者可能较年长且病程长的患者术后改善更为显著(C 级证据),然而尚无足够证据就 GPi 和 VIM DBS 的预后因素作出任何建议(U 级证据)。

康复与心理治疗

科普教育、心理疏导、营养保证和运动也是 PD 治疗中不容忽视的重要措施。

总之,PD 的治疗没有绝对的固定模式,因为不同患者之间的症状有区别,对治疗的敏感性也存在差异,同一例患者在不同病情阶段对治疗的需求也不一样。此外,随着治疗研究的进展,指南需要进行必要的修正。因此,本指南可能适用于一般规律,在临床应用时需注意详细了解患者的病情(疾病严重度、症状类型等)、治疗反应情况(是否有效、起效时间、作用维持时间、“开”期延长和“关”期缩短时间、有无副作用或并发症)等等,结合治疗经验,遵循指南,正确使用并灵活掌握,以期达到更为理想的治疗效果。

(陈生弟 执笔)

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会. 原发性帕金森病治疗的建议(1998 年). 中华神经科杂志, 1999, 32: 237-238.
- [2] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病治疗指南. 中华神经科杂志, 2006, 39: 409-452.
- [3] Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med, 1993, 328: 176-183.
- [4] Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. Mov Disord, 2008, 24: 562-571.
- [5] Bonuccelli U, Pavese N. Role of dopamine agonists in Parkinson's disease: an update. Expert Rev Neurother, 2007, 7: 1391-1399.
- [6] Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. Arch Neurol, 2002, 59: 1541-1550.
- [7] Albin RL, Frey KA. Initial agonist treatment of Parkinson disease: a critique. Neurology, 2003, 60: 390-394.

- [8] Olanow W, Schapira AH, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. Trends Neurosci, 2000, 23(10 Suppl): S117-126.
- [9] Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology, 2001, 56(11 Suppl 5): S1-S88.
- [10] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol, 2006, 13: 1170-1185.
- [11] 温洪波, 张振馨, 罗毅, 等. 普拉克索治疗帕金森病的多中心、随机、双盲、溴隐亭对照临床疗效和安全性研究. 中华神经科杂志, 2006, 39: 604-608.
- [12] Junghanns S, Glockler T, Reichmann H. Switching and combining of dopamine agonists. J Neurol, 2004, 251(Suppl 6): VI/19-23.
- [13] Lew MF, Pahwa R, Leehey M, et al. Safety and efficacy of newly formulated selegiline orally disintegrating tablets as an adjunct to levodopa in the management of 'off' episodes in patients with Parkinson's disease. Curr Med Res Opin, 2007, 23: 741-750.
- [14] 张振馨, 李辉, 罗毅, 等. 恩他卡朋治疗帕金森病的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究. 中华神经科杂志, 2003, 36: 406-410.
- [15] Olanow CW, Stocchi F. COMT inhibitors in Parkinson's disease can they prevent and/or reverse levodopa-induced motor complications? Neurology, 2004, 62(1 Suppl 1): S72-S81.
- [16] Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. 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.
- [17] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol, 2006, 13: 1186-1202.
- [18] Waters C. Other pharmacological treatments for motor complications and dyskinesias. Mov Disord, 2005, 20 Suppl 11: S38-44.
- [19] NICE clinical guideline. Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006.
- [20] Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol, 2004, 17: 405-415.
- [21] Poewe W, Seppi K. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. J Neurol, 2001, 248(Suppl 3): III 12-21.
- [22] Lemke MR. Dopamine agonists in the treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease: depression. Eur J Neurol, 2008, 15 Suppl 2: 9-14.
- [23] Dewey RB Jr. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Neurol Clin, 2004, 22(3 Suppl): S127-139.
- [24] Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, et al. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. Eur J Neurol, 2005, 12: 199-207.
- [25] Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or globus pallidus pars interna in Parkinson's disease. N Engl J Med, 2001, 345: 956-963.

(收稿日期:2009-02-01)

(本文编辑:高蓓蕾)