

治疗帕金森越早越好？

理论上帕金森病早期进展快于晚期，但药物治疗仍缺乏明确的循证医学证据

▲ 本报记者 裘佳

传统观点认为，目前帕金森病（PD）药物治疗仅是症状性治疗，不能修饰疾病进程。为避免药物相关不良反应及后期失效，确诊PD患者可待症状发展至影响工作和生活时再开始药物治疗。但神经病理学、影像学以及临床研究证据表明，PD早期疾病进展速度快于晚期，随时间延长疾病进展减缓。因此，有观点认为PD确诊后应尽早药物治疗，从而修饰疾病进程。

基于这一争议，广东省人民医院神经内科王丽娟等总结现有神经病理学、影像学及临床证据，对早期PD药物治疗时机进行综述，发表在《中华神经病学杂志》（2014;47:418.）。



疾病早期多巴胺神经元丢失更快

PD主要病理特征是中脑黑质致密部多巴胺神经元丢失和路易小体形成。但病理研究证实，PD患者神经元丢失并非首先出现于中脑黑质，出现运动症状时，病变才上升至中脑黑质，其多巴胺

能神经元丢失50%~70%。从多巴胺神经元开始丢失到出现PD症状可长达7~10年。目前PD诊断主要依据四大运动症状，因此诊断PD时，病理改变已进展至中脑黑质，故支持早期PD应尽早开始药

物治疗。

一项随访5年的正电子发射计算机断层显像研究显示，以18氟多巴为标志物，PD患者壳核对其摄取率前2年的年下降率为0.5，而后3年为0.2，即PD早期多巴胺神经元

丢失速度更快，并随疾病进展减缓。目前认为早期PD多巴胺神经元丢失速度更快是由残存多巴胺神经元的代偿机制引起。提示早期药物干预，阻断多巴胺神经元代偿机制，理论上可修饰疾病进程。

药物治疗临床研究偏重早期治疗使患者获益

前瞻性研究表明，早期PD的统一PD评分量表（UPDRS）评分年进展率为5.1%，而在晚期仅为0.4%，提示运动症状进展率随疾病进展下降，早期进展更快。几个临床试验也发现一些药物或有疾病修饰作用，早期PD药物治疗可能使患者获益。

TEMPO研究把受试者随机分为3组，分别用

雷沙吉兰1 mg/d、2 mg/d治疗12个月以及用安慰剂治疗6个月后再使用雷沙吉兰2 mg/d治疗6个月。结果显示，立即治疗的两组UPDRS评分变化均优于延迟治疗组，且这种疗效差异在揭盲后第6年仍存在，提示雷沙吉兰不仅有控制症状作用，或可修饰疾病进程。

ADAGIO研究改进TEMPO研究设计，增加

雷沙吉兰1 mg/d延迟起始治疗组，并延长随访时间至18个月。结果显示，雷沙吉兰1 mg/d立即治疗组UPDRS评分变化优于延迟治疗组，但2 mg/d立即和延迟治疗组UPDRS评分变化无显著差异。

ELLDOPA研究将受试者随机分为左旋多巴150 mg/d、300 mg/d、600 mg/d以及安慰剂组，用药40周后洗脱2周。结果显示，

使用左旋多巴各组UPDRS评分变化在洗脱期后仍小于安慰剂组，以左旋多巴600 mg/d组运动症状恶化最小。提示早期使用左旋多巴对患者无不利影响，左旋多巴或有疾病修饰作用。而光子发射断层成像检测显示，左旋多巴600 mg/d治疗组对多巴胺转运蛋白显像剂¹²³I-FP-CIT摄取率下降最明显，与其临床研究结论矛盾。

【研究者视角】

药物疗效高质量证据仍缺乏 早期治疗需个体化考量

▲ 广东省人民医院神经内科 王丽娟

神经病理学、影像学研究提示，PD一旦确诊，应尽早药物治疗。但临床试验结果却不能为药物的神经保护作用提供确切循证医学证据，仍有很多关键问题需解决。

UPDRS是目前临床试验中使用最广泛的主要终点指标，但UPDRS评分改善多少分才有临床意义尚无统一标准。不同研究报道，早期PD的UPDRS总分改善至少在3.5~8.0分以上方有临床意义。然而Meta分析显示，TEMPO和ADAGIO研究的UPDRS评分改善仅达到“差异有统计学意义”（0.91分），并不能说明雷沙吉兰的临床意义。部分临床试验在亚组中进行了影像学研究，但多与临床结果不一致，甚至相反。验证抗PD药物疾病修饰作用的临床试验还需寻找合适的终点指标。

目前临床试验多采用延迟起始治疗和在试验终点洗脱设计来区分药物症状性治疗的残余效应和神经保护作用。但具体操作过程中，洗脱期太短不能充分排除药物残余效应。另有学者指出，延迟起始

设计本身存在缺陷，并非严格双盲设计。

另外，尽早开始治疗可改善早期PD患者的运动症状，但同时增加了药物不良反应。多巴胺受体激动剂可出现胃肠道反应、体位性低血压、嗜睡、水肿、幻觉、冲动控制障碍等不良反应。左旋多巴治疗5年后，约30% PD患者会出现症状波动，40%会出现异动症。对于多巴胺能治疗相关的运动并发症目前尚应对乏术。此外，尽早开始PD药物治疗将给患者带来巨大经济费用，给社会带来沉重经济负担，也需权衡。

Clarke等对多个大型临床试验进行Meta分析，认为目前并无足够证据表明确诊后立即治疗能使患者长远获益。早期PD是否尽早药物治疗应结合患者个体情况，综合考虑患者病情、年龄、职业、经济能力等因素。上述TEMPO、ELLDOPA等临床试验结果均显示早期药物治疗可改善PD患者运动功能和生活质量。因此，职业或社会生活需要对运动症状达到良好控制的患者亦可考虑尽早药物治疗。

【新闻速递】

诊断帕金森：23年无重大进步

一项新研究显示，目前PD早期准确临床诊断存在挑战。即使患者对多巴胺能药物有响应，早期准确诊断率仍较低。跟踪监测患者药物反应时间

越长，得出正确诊断的可能性越高。（Neurology. 2014;386,406.）

目前没有关于PD的诊断试验，所以依靠临床经验诊断。但PD的临床症

状（震颤、强直、动作缓慢、步态障碍等）不是PD的特发表现，在神经退行性疾病等疾病中也能看到。

研究者利用亚利桑那州关于衰老和神经退行性疾病数据，以病理诊断为金标准，评估PD临床诊断准确性。研究纳入232例首诊PD患者，34例为有2~3项PD症状，无症状原因≤5年，未经治疗或对多巴胺治疗无响应者（PossPD）；97例为有2~3项PD症状，无症状原因，对治疗药物有响应者（ProbPD）；101

例为其他类型PD。结果显示，在PossPD组中仅9例（26%）患者获得神经病理学确诊PD。ProbPD组中，疾病持续时间越长确诊率越高，症状持续5年以上者，72例（88%）获得确诊；而症状持续5年以下者，仅8例（53%）确诊。药物治疗反应、震颤、运动障碍等是提高诊断准确性的临床变量。

研究者表示：“这些结果发人深省，PD的临床诊断能力在过去23年里没有发生显著改善。”



Chengdu China
19-21 Sep 2014 ICAS 2014

7th International Conference on Intracranial Atherosclerosis

第七届中国颅内动脉粥样硬化性狭窄会议通知

“第七届中国颅内动脉粥样硬化性狭窄会议（ICAS 2014）”将于2014年9月19-21日在成都召开。本次大会邀请了本领域众多国际顶级专家，涵盖当前国内外血管内治疗领域的各种热点话题，涉及从影像诊断到临床管理及预后评估，从生物标志物到介入器械装置，从临床经验实例到国内外最新研究进展，以及血管内治疗研究未来趋向等各个方面，内容丰富全面。

详情请登录：www.ICAS2014.org
中文服务：李栋 +86-010-56831802
盛王艳 +86-010-56831811
英语服务：姜犁 +86-010-56831957
邮箱：ICAS2014@163.com