

# 帕金森病诊疗策略-从循证医学到精准医学

孟宪月 李雪莉

【中图分类号】 R742.5    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2017)01-0078-02  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.0023

帕金森病作为仅次于阿尔茨海默病之后的第二大神经退行性疾病,近年来的流行病学调查显示其发病率及致死率不断升高,由于其早期临床表现不易察觉,确诊该病时已到达疾病的晚期阶段,因此该病对家庭及社会均带来沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。病理学研究证实,由  $\alpha$ -突触核蛋白及泛素等构成的路易小体(Lewy-bodies)异常积聚于黑质多巴胺能神经元的胞质内,通过诱导神经元的凋亡,最终产生静止性震颤、肌强直、运动迟缓、步态异常等相应的临床表现<sup>[2]</sup>。清除胞内异常积聚的异常蛋白,终止多巴胺神经元的凋亡成为帕金森病治疗的关键。

## 1 帕金森病治疗的现状

目前临床用于帕金森病治疗措施主要包括(1)药物治疗包括多巴胺替代疗法、多巴胺受体激动剂、抗胆碱能制剂、单胺氧化酶抑制剂等在内的神经保护治疗依然是所有治疗方式中的首选;(2)外科手术治疗包括神经核团毁损术、DBS(脑深部电刺激术);(3)干细胞移植。人脐血间充质干细胞、诱导多能干细胞、脂肪细胞、人视网膜色素上皮细胞等;(4)神经营养因子、神经免疫调节因子的移植治疗<sup>[3-4]</sup>。目前针对帕金森病的病因研究仍处于探索阶段,以上各种治疗方式虽可缓解患者的临床症状,但不能阻止帕金森病的进展。如何在临床诊疗过程中对帕金森病患者做到精准化、个体化,在病理水平上终止甚至逆转该病的进程成为今后研究的热点。

## 2 帕金森病与精准化诊疗

现阶段,广大的神经内科医生对帕金森病的诊疗依旧停留于循证医学的阶段,基于患者的临床表现,结合医生的诊疗经验,辅以相应的实验室检测指标,对患者进行相应的治疗。帕金森病早期非运动症状的出现极易导致对该病产生模糊的诊断、分期及治疗,延误患者最佳的治疗时机。近年来,随着基因组学、蛋白组学、海量数据处理的计算机技术等学科的发展,对大样本人群和特定疾病的生物标记物进行分析与鉴定,精确寻找产生疾病的病因与治疗靶点,最终实现对患者的精准化治疗<sup>[5]</sup>。2015年美国总统奥巴马总统“精准医学计划”的提出,掀开了新医学时代的序幕。随着精准医学在癌症及基因突变等疾病领域内的发展,广大的神经内

科医生也终将促使帕金森病的诊疗、预防迈入精准医学的时代,为帕金森患者带去福音。

### 2.1 综合风险评估-帕金森病的预防

风险评估的实施主要为根据现阶段已阐明的机制,针对高危人群进行筛查并早期给予有效的干预措施。现阶段已有部分帕金森病的致病因素得到证实,致病基因与环境因素(工业或农业毒素,如杀虫剂、异喹啉等化合物)的长期作用或许可导致帕金森病的发生。早期对高危人群(有家族史、长期暴露于工农业毒素环境中等)进行选择性的筛查<sup>[6]</sup>,同时对其罹患帕金森病的概率进行预测,加强对该类帕金森病高危人群的监管与随访,消除潜在的致病风险,在降低帕金森发病率的同时减轻该病对家庭及社会带来的负担<sup>[7]</sup>。

### 2.2 通过合适的方式寻找潜在的致病因素-帕金森病的诊断

基因突变常被人们认为是帕金森病发病的重要因素,然而研究发现某些突变基因(LRRK2、SNCA、PARK、HTRA2、PINK1等)携带者终生也未出现帕金森病的临床表现<sup>[8]</sup>。因此,我们在疾病诊断过程中不仅要关注突变的基因,同时可利用功能基因组学、蛋白组学等学科对引起基因突变的潜在病理生理的改变进行更深层次的探讨。分子病理学的快速发展为帕金森病的分期奠定坚实基础,与以往神经内科学医师凭借临床经验判定分期不同,其利用流式细胞术、荧光原位杂交、免疫组化等多种方法对帕金森病进行精确分期。精准医学要求我们今后对帕金森病的诊断需在循证医学的基础之上联合基因组学、蛋白组学、分子病理学、功能神经影像学等<sup>[9]</sup>,对帕金森病做到精确诊断,精确临床分期,从而指导日后进行相应的临床治疗。

### 2.3 针对不同个体的病理改变进行干预-帕金森病的治疗

帕金森病目前的治疗措施依旧停留在外源性补充左旋多巴、拮抗胆碱能神经元活性等方面的缓解治疗,干细胞移植及外科手术治疗虽弥补了药物治疗的不足,但均不能阻止疾病的最终结局,成为目前帕金森病治疗的瓶颈<sup>[10]</sup>。在肿瘤患者治疗过程中对于同一TNM分期的同一肿瘤选用相同的治疗方法获得的临床收益不尽相同。同样的问题也出现在帕金森病的治疗过程中,处于同一时期的不同患者对美多巴的作用疗效千差万别,这说明神经内科医师借助众多的量表与自身的临床经验所确定的临床分期并不能满足临床治疗。

基于对帕金森病分子水平的研究发现,不同的帕金森病患者在分子水平上的表现截然不同,现阶段我们的治疗主要建立于循证医学基础上,缓解帕金森病患者的运动症状。精

准医学在肿瘤治疗方面取得的成功引导对帕金森病的治疗也步入“靶向治疗”的时代,其中靶向作用于  $\alpha$ -突触核蛋白的单克隆抗体成为目前研究的热点,通过内吞机制进入血脑屏障后诱导异常聚集的蛋白迁徙至自噬小体。随着我们对帕金森病在分子水平上探讨的逐渐深入,我们坚信针对不同帕金森病患者精准化医疗的临床时代终将到来。

### 3 精准化医疗在我国帕金森病临床应用中面临的问题

#### 3.1 大数据处理 VS 小样本难题

随着二代基因测序的飞速发展,目前人们仅需花费几千元就可获知自己的遗传密码,该技术的发展为现代精准医学奠定了坚实的基础。然而,人类整个基因组是复杂的,现阶段针对基因组中非编码基因的探索仍处于起步阶段,非编码基因之间的相互作用及其对蛋白表达的调控异常复杂,或许只有获取整个基因组内所有密码子的功能才会使人们对精准医学有更加深刻、更加准确的认识。发展精准医学离不开对大数据的整合与处理,但或许同是帕金森病患者,但其基因突变发生在不同的位点上(如引发  $\alpha$ -突触核蛋白产生的点突变基因包括 A30P、E46K、A53T、H50Q、G51D 等)<sup>[11-12]</sup>,因此对于这样一个样本来讲,虽然我们可以获得该组帕金森病患者的数据,然而真正相同的样本量少之又少。这样就导致在疾病的治疗方面产生了矛盾,我们寄希望于同种药物或治疗手段可以治愈尽可能多的患者,但同时又要兼顾到个体化差异,这要求我们要加强在大数据处理过程中对该事件的平衡能力,尽可能使数据的代表性达到最高。

#### 3.2 精准医疗在帕金森病诊治过程中的建立、整合、运行、监督

(1)以基因检测为例,帕金森病患者需不需要进行基因检测?这需要临床医师与专业的基因检测人员沟通协商后确定,避免冗长多余的检查给患者带来不必要的经济负担;(2)精准医学需要处理大量的临床数据。目前大多数的神经内科医师对分子生物学的检测结果与帕金森病之间的相互关系无法给患者做出详尽的解答,对帕金森病高危人群不能准确预测疾病发生的概率,这也就最终导致无法针对患者的检测信息,对其“量身定做”制定相应的治疗方案;(3)精准医学的目标在于对疾病进行精确诊断。在恰当的时机对疾病进行精确干预,改变当前神经内科医师根据自身经验选取药物的治疗模式,对帕金森病患者无疑带来显著的社会效益。但目前的制药企业依旧是倾向于受众范围较广的新药,对于受众范围较窄、回报程度不高且风险性较大的靶向药物何时能够上市依旧是个未知数<sup>[13]</sup>;(4)精准医学所带来的伦理问题同样不容忽视。如何确保自身遗传信息的安全性?遗传信息数据库如何监管?或许只有国家通过完善的立法及监管措施才能确保遗传信息数据的保密性、安全性与共享性,

才能调动众多的帕金森病患者积极主动地提供自身遗传信息,参与到精准医学的研究中来<sup>[14]</sup>。

精准医学的发展必将对未来帕金森病的治疗带来深刻的变革,伴随着精准医学理念的不断深入、基因组学及蛋白质组学技术的发展,对帕金森病患者及其高危人群的诊断、治疗、预防、随访等方面终将做到人性化、精准化!

### 参 考 文 献

- [1] Murray CJ, Atkinson K, Bhalla G, et al. The state of US health, 1999~2010: burden of diseases, injuries, and risk factors[J]. JAMA, 2013, 310(6): 591-608.
- [2] Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2009, 373(9680): 2055-2066.
- [3] Faberqvist T, Bergstrom J, Lannfelt L, et al. Immunotherapy targeting  $\alpha$ -synuclein, with relevance for future treatment of Parkinson's disease and other Lewy body disorders[J]. Immunotherapy, 2014, 6(2): 141-153.
- [4] Rascol O, Lozano A, Stern M, et al. Milestones in parkinson's disease therapeutics[J]. Movement Disorders, 2011, 26(6): 1072-1082.
- [5] 焦怡琳, 王吉春, 何广学. 中国在精准医学领域面临的机遇与挑战[J]. 中国公共卫生管理, 2015, 31(5): 601-603.
- [6] Goldman SM. Environmental toxins and Parkinson's disease[J]. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol, 2014, 54(3): 141-164.
- [7] Montine TJ, Montine KS. Precision medicine: Clarity for the clinical and biological complexity of Alzheimer's and Parkinson's diseases. J. Exp. Med, 2015, 212(5): 601-605.
- [8] Verstraeten A, Theuns J, Broeckhoven CV. Progress in unravelling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era[J]. Trends Genet, 2015, 31(3): 140-149.
- [9] Roe CM, Fagan E, Grant J, et al. Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 2 to 7.5 years later[J]. Neurology, 2013, 80(19): 1784-1791.
- [10] Strauss I, Kalia SK, Lozano AM. Where are we with surgical therapies for Parkinson's disease? [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(1): 187-191.
- [11] Kiely AP, Asi YT, Kara E, et al. Alpha-synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation; a Link between Parkinson's disease and multiple system atrophy? [J]. Acta Neuropathol, 2013, 125(5): 753-769.
- [12] Appel-Cresswell S, Vilarino-Guell C, Encarnacion M, et al. Alpha-synuclein p[J]. H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. Mov. Disord, 2013, 28(6): 811-813.
- [13] 赵晓宇, 刁天喜, 高云华, 等. 标题为空[J]. “精准医学计划”解读与思考. 军事医学, 2015, 39(4): 241-244.
- [14] 杨焕明. 对奥巴马版“精准医学”的“精准”解读[J]. 西安交通大学学报, 2015, 36(6): 721-723.

(2016-05-20 收稿)