

左旋多巴诱导的帕金森病并发症的概述

张璐 潘玉君

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)06-0571-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.06.028

半个世纪以来左旋多巴一直作为帕金森病(Parkinson disease, PD)的最前沿治疗药物,但经过一段“蜜月期”治疗后会出现一系列并发症,包括运动并发症(症状波动及异动症)及非运动并发症。并发症的出现在一定程度上会加重PD患者的症状,严重影响患者的生活质量和社会功能。近年来,左旋多巴引起的行为改变受到越来越多的关注,包括神经精神症状、刻板行为、多巴胺失调综合征、冲动控制障碍等。本研究对左旋多巴诱导的PD并发症的流行病学、发病机制、临床表现及治疗做简要概述。

帕金森病(Parkinson disease, PD)是临床常见的中枢神经系统变性疾病,自20世纪60年代以来左旋多巴一直作为治疗帕金森病的首选药物,然而在左旋多巴治疗5~10年后通常有一半以上的患者会出现疗效减退及症状波动等并发症。目前多数学者认为左旋多巴的外周药物代谢动力学、中枢药物代谢动力学、药效动力学特点及多种神经元、神经递质、受体、酶等多方面因素导致多巴胺受体受到脉冲性刺激,改变了基底神经节的传导通路,从而诱导并发症的发生^[1]。并发症产生的具体机制尚不清楚,很多研究证明其发生的易感性与一些危险因素有关,包括疾病的自然进展、重复间歇给予左旋多巴、疾病早期大剂量左旋多巴的使用、疾病的严重程度以及受潜在的编码药物代谢酶、受体及蛋白质基因如多巴胺受体基因(DRD2)、多巴胺转运体(DAT)、阿片受体(OPRM1)及脑源性神经营养因子基因多态性(Val66Met)、儿茶酚氧位甲基转移酶A等位基因多态性(Val158Met)等的调控^[1]。左旋多巴诱导的常见并发症如下:

1 异动症

异动症(L-dopa-induced dyskinesia, LID)是指PD患者长期服用左旋多巴类药物替代治疗的过程中产生的异常不自主运动,常发生于PD受累严重的一侧肢体,主要表现为不自主舞蹈样动作或肌张力障碍样动作。在左旋多巴治疗5年后LID发病率为30%~40%,治疗10年以上发病率约为60%^[2]。LID主要有三种表现形式:①在左旋多巴血药浓度高峰时出现者称为剂峰异动症。主要与用药过量及多巴胺受体超敏有关;另有研究发现剂峰LID的一个重要异常是纹状体内谷氨酸能活性异常增强,这可能增强纹状体-苍白球直接通路,从而导致LID^[2]。减少多巴胺能药物剂量,同时加用谷氨酸拮抗剂金刚烷胺可改善LID^[1];目前 α_2c 肾上腺素受体拮抗剂Fipamezole的2期试验发现其能改善LID且不加重运动症状^[3];5羟色胺调节剂丁螺环酮buspirone的2期研究显示其能明显减少异动症且不加重运动症状^[3];非选择性谷氨酸受体拮抗剂如美金刚、利鲁唑均缺乏有效证据^[3];②在剂初及剂末均出现者称为双向异动症。可能与多巴胺血药浓度不稳有关。主要影响腿部,可表现为缓慢刻板的腿部交替动作或不典型的投掷及肌张力障碍样动作。发病早期出现症状波动的男性PD患者易出现^[1]。增加左旋多巴剂量使血浆药物浓度维持在阈值以上可能会有所改善^[1];③肌张力障碍常表现为足或小腿痛性痉挛,可改用左旋多巴缓释剂或长效多巴胺受体激动剂^[1]。

眼球不自主运动可伴随身体其他部位LID发生,可表现为从一个方向到另一个方向平滑而缓慢的“往-复”转动模式,或者更常见的表现为类似动眼神经危象的眼球向上凝

视。在黑暗环境中加重,强迫眨眼过程中可出现“贝尔”征,注视可抑制眼球不自主运动,且机制尚不清楚^[1]。

从 PD 患者和啮齿类动物模型中均证实了 LID 的发生与纹状体细胞外的多巴胺水平增高有关^[4],左旋多巴进入脑内受血脑屏障内皮细胞的调节,血管平滑肌收缩在很大程度上受多巴胺 D1 受体的调节,多巴胺与血管受体结合可引起血管扩张和局部血流量增加。通过¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(FDP)正电子发射计算机断层扫描(PET)、H₂₁₅O PET 及非侵袭性动脉自旋标记核磁共振成像等方法发现与不伴 LID 的受试者相比,伴有 LID 受试者的苍白球、丘脑、脑桥的脑血流量增加,而不伴 LID 受试者的上述区域脑代谢率基本相似^[5]。同时,根据 PD 患者在左旋多巴输液过程中 FDP 和 H₂₁₅O PET 扫描的最新数据也证实了与不伴 LID 的受试者相比,伴有 LID 受试者的多巴胺介导的血流动力学反应水平升高,且血流-代谢分离区域的毛细血管储备也相应增多^[6]。但还需要进一步的研究来确定在 PD 患者中血流-代谢分离的程度是否能预测 LID 的发展。

2 神经精神症状

2.1 幻觉

视幻觉是 PD 精神障碍中最常见的幻觉,包括“小幻觉”在内,纵向研究估计其终身发病率为 60%~85%,其他感觉形式的幻觉较少见,听幻觉发病率为 10%左右,嗅幻觉更少见^[7]。PD 相关的视幻觉通常很复杂,一般由人物,尤其是儿童,或动物组成,具有反复发生及刻板性,症状出现的诱因常是光线昏暗^[8]。与精神分裂症不同,PD 的视幻觉通常缺乏情感内容。多数学者认为快速眼动期睡眠行为障碍和视幻觉可能有相似的病理生理机制和病理学基础^[9]。认知功能缺损、病情严重程度及多巴胺受体激动剂的使用可能与其发生有关。最近一项研究通过 PET 等发现与无视幻觉的 PD 患者相比,有视幻觉的 PD 患者颞叶皮质 5-羟色胺(5-HT)受体增多,证实了 5-HT 也起着重要作用^[10]。幻觉会增加 PD 患者的病死率,需积极处理,原则为首先排除感染、急性代谢过程及药物影响等激发因素,减量或停用苯二氮卓类药物、镇静剂和三环类抗抑郁药物;再考虑依次减量或停用抗胆碱能药、金刚烷胺、多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶 B(MAO-B)及儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂;若症状仍未改善,在允许的范围内谨慎将左旋多巴减量;若采取以上措施仍有视幻觉或出现锥体外系症状恶化,应选择疗效确切且锥体外系不良反应小的非典型抗精神药物^[8]。目前,临床用于治疗视幻觉的药物有非典型抗精神药物如氯氮平及喹硫平和胆碱酯酶抑制剂卡巴拉汀^[8]。一种 5-HT 2A 受体反向激动剂-匹莫范色林被证实有效,可减少阳性精神行为症状的频率和/或严重性,且不加重运动症状的恶化^[10]。

2.2 情感障碍

PD 的情感障碍包括抑郁、焦虑、淡漠等。抑郁、焦虑、易怒、惊恐发作易发生在“关期”,而欣快、好动、躁狂易发生在“开期”,淡漠和疲劳在“关期”会加重^[8]。目前认为多巴胺及去甲肾上腺素的下调是 PD 患者抑郁的病理基础。通过

PET 功能成像研究表明与没有情感症状的受试者相比,伴有情感波动受试者的扣带回后部局部脑血流量增加^[11],推测多巴胺可能通过尾状核直接投射或其他脑区间接投射到扣带回后部,从而影响情感的调节。减少血浆多巴胺水平的波动,如缩短多巴胺给药间隔、应用长效剂型、加用 COMT 抑制剂或 MAO-B 抑制剂可能有效^[8]。目前常用于抗 PD 抑郁的药物有多巴胺受体激动剂(普拉克索,B 级推荐)、选择性 5-HT 再摄取抑制剂(帕罗西汀,B 级推荐)、5-HT 和去甲肾上腺素再摄取双重抑制剂(文拉法辛,B 级推荐)、三环类抗抑郁药(C 级推荐)^[12]。丘脑底核脑深部刺激术对部分患者情感障碍有良好效果^[8]。也可以考虑使用其他持续性多巴胺替代疗法如左旋多巴-卡比多巴肠凝胶及皮下阿扑吗啡泵^[8]。

3 刻板行为

刻板行为(punding)是一种强烈、过分、无目的的重复行为,如着迷于重复操作一件机械设备,反复修理与卸载部件,漫无目的地开车或走路等。发病率为 1.4%~14%^[8]。刻板行为占据了 PD 患者大部分的清醒时间,并深受其影响以至于忘记吃饭或服药,这种行为也可持续到夜间引起睡眠不足。与强迫性行为不同,这种行为不能缓解内心的紧张感与恐惧。刻板行为的表现受性别、过去的嗜好及职业等影响,危险因素包括起病年龄小、男性、病程长^[8]。其发生可能与每日较高的左旋多巴等效剂量有关,另有学者推测刻板行为可能是通过刺激多巴胺 D1 及 D2 受体产生的现象^[13]。减少多巴胺能药物剂量能改善这种异常行为,有报道称金刚烷胺能改善对减量多巴胺替代治疗无反应的刻板行为^[14],喹硫平和多奈哌齐也能改善部分患者的刻板行为^[8,14]。

4 多巴胺失调综合征

多巴胺失调综合征(Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS)是指对多巴胺替代治疗药物近乎成瘾的使用模式,摄入量远超过了其所需控制运动症状的剂量,患者经常以惧怕“关期”作为理由由增加多巴胺能药物的剂量,发生率接近 4%^[8]。危险因素包括短效药物如左旋多巴的使用、发病年龄早、冲动型性格、抑郁病史及大量饮酒,注射阿扑吗啡是导致病情急性加重的一个潜在诱因^[8]。发生机制可能与多巴胺能药物能增加愉悦感以及药物长期的作用使人类奖赏系统受体致敏化有关。当腹侧纹状体致敏后多巴胺传递增加成为一种“依赖-渴望”,而不是“偏好”,从而驱动成瘾过程^[8]。左旋多巴-卡比多巴肠凝胶治疗可能有效,有案例报道丙戊酸钠或氯氮平也有益处^[8],而抗抑郁药、锂制剂及心理疗法一般无效^[15]。丘脑底核脑深部电刺激术能减少部分患者的左旋多巴等效剂量,但可恶化或导致 DDS 的发生^[16]。

5 冲动控制障碍

冲动控制障碍(Impulse Control Disorders, ICDs)是指不能抵制冲动、欲望驱动或诱惑而不顾后果地去做一件事,表

现行为主要包括病态性赌博、强迫性购物、性欲亢进及强迫性进食等。一项多中心横断面流行病学调查资料显示其发病率约为 13.6%^[17]。发病年龄早、大量摄入咖啡因、嗜烟、酗酒、个人或家族滥用药物史、赌博史或家族赌博史、冲动人格特征等均可能是 PD 患者发生 ICDs 的高危因素^[18]。同 1 例患者可有多种 ICDs 表现形式,男性患者主要表现为病态性赌博和性欲亢进,而女性患者多表现为强迫性购物和暴食症^[18]。多项研究发现其发生与左旋多巴及多巴胺受体激动剂的使用、多巴胺能神经元缺失、奖赏机制活性降低等有关^[19]。多巴胺 D3 受体主要分布于边缘系统及腹侧纹状体,与情感反应和认知功能关系密切,推测 ICDs 病态行为的发生与刺激 D3 受体有关;多巴胺能药物半衰期长短的差异在强迫性行为的发生中也起到一定作用,半衰期短的药物如左旋多巴及阿扑吗啡的使用常与刻板行为及 DDS 的发生有关,而半衰期长的药物如多巴胺受体激动剂常与 ICDs 的发生有关^[8]。国外多个研究显示伴有 ICDs 的 PD 患者在减少或停止多巴胺受体激动剂的使用后可见强迫性行为的改善,但同时需要注意避免多巴胺受体激动剂戒断综合征的发生^[18],因此建议应缓慢减少药物剂量,并密切观察患者病情变化,一旦出现戒断症状,应立即恢复最小有效剂量。也曾有报道非典型抗精神病药(喹硫平、氯氮平)、抗癫痫药(丙戊酸钠、卡马西平、托吡酯、唑尼沙胺)、非那雄胺、锂剂、舍曲林、纳曲酮、多奈哌齐和金刚烷胺可改善 ICDs^[8],然而在进一步得出结论前需要更多数据的支持。丘脑底核脑深部电刺激治疗 ICDs 的疗效尚不明确^[18]。有研究报道左旋多巴-卡比多巴肠凝胶可改善 ICDs^[19]。

左旋多巴诱导的 PD 患者并发症的发生机制目前尚未完全明确,而且有些并发症仍缺乏有效的治疗方法,不仅影响患者的生活质量及社会功能,增加治疗费用及照料者的负担,还给 PD 治疗带来了新的考验和挑战,因此对左旋多巴诱导的 PD 并发症的早期识别、干预对提高患者生活质量、减轻照料者及全社会负担都有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(1): 80-89.
- [2] Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, et al. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(2): 205-209.
- [3] Pilleri M, Antonini A. Therapeutic strategies to prevent and manage dyskinesias in Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(2): 281-294.
- [4] Lindgren HS, Andersson DR, Lagerkvist S, et al. L-DOPA-induced dopamine efflux in the striatum and the substantia nigra in a rat model of Parkinson's disease: temporal and quantitative relationship to the expression of dyskinesia[J]. *J Neurochem*, 2010, 112(6): 1465-1476.
- [5] Hirano S, Asanuma K, Ma Y, et al. Dissociation of metabolic and neurovascular responses to levodopa in the treatment of Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(16): 4201-4209.
- [6] Ko JH, Lerner RP, Eidelberg D. Effects of levodopa on regional cerebral metabolism and blood flow[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(1): 54-63.
- [7] Fénelon G, Mahieux F, Huon R, et al. Hallucinations in parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors[J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 4): 733-745.
- [8] Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioral effects of levodopa[J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(1, SI): 90-102.
- [9] Manni R, Terzaghi M, Ratti PL, et al. Hallucinations and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: dream imagery intrusions and other hypotheses[J]. *Conscious Cogn*, 2011, 20(4): 1021-1026.
- [10] Friedman JH. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(14): 1969-1975.
- [11] Black KJ, Hershey T, Koller JM, et al. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(26): 17113-17118.
- [12] Lv KL, Lang EA. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- [13] Fasano A, Petrovic I. Insights into pathophysiology of puning reveal possible treatment strategies[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(6): 560-573.
- [14] Fasano A, Ricciardi L, Pettorruso M, et al. Management of puning in Parkinson's disease: an open-label prospective study[J]. *J Neurol*, 2011, 258(4): 656-660.
- [15] Cilia R, Siri C, Canesi M, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(3): 311-318.
- [16] Lim SY, Osullivan SS, Kotschet K, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and puning after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(9): 1148-1152.
- [17] Weintraub M, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(5): 589-595.
- [18] Ramirez-Zamora A, Gee L, Boyd J, et al. Treatment of impulse control disorders in Parkinson's disease: Practical considerations and future directions[J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(4): 389-399.
- [19] Catalán MJ, De Pablo-Fernández E, Villanueva C, et al. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(14): 2007-2010.

(2017-02-06 收稿)