

## 普拉克索治疗帕金森病运动并发症的临床疗效观察

龙武<sup>1</sup>, 杨期明<sup>1</sup>, 蒋柏菊<sup>1</sup>, 杨剑文<sup>1</sup>, 杨骄<sup>1</sup>, 雷涛<sup>1</sup>, 李英<sup>1</sup>, 易彦<sup>2</sup>

1. 湖南省老年医院神经内科, 湖南省长沙市 410016

2. 衡阳市妇幼保健院, 湖南省衡阳市 421001

**摘要:** **目的** 评估普拉克索治疗帕金森病运动并发症的临床疗效及安全性。 **方法** 收集 92 例晚期帕金森病患者并随机分为治疗组和对照组, 每组 46 例。对照组给予多巴丝肼治疗, 治疗组在对照组的基础上给予普拉克索, 疗程均为 12 周。两组患者于治疗前后分时间点进行统一帕金森病评定量表修正 (UPDRS IV-) 的评分、不良反应的记录, 疗程结束后评估疗效。 **结果** 治疗后对照组和治疗组 UPDRS IV-评分与基线比较均有下降, 治疗组下降更显著, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗组第 12 周剂末现象 (93.75% vs 70.59%)、开关现象 (91.67% vs 63.64%) 以及异动症 (84.62% vs 48.00%) 的总有效率优于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组不良反应发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 **结论** 普拉克索治疗帕金森病运动并发症有效, 安全性好。

**关键词:** 普拉克索; 帕金森病; 运动并发症; 疗效

## Clinical effect of pramipexole in the treatment of motor complications in Parkinson's disease

LONG Wu, YANG Qi-Ming, JIANG Bo-Ju, YANG Jian-Wen, YANG Jiao, LEI Tao, LI Ying, YI Yan. Department of Neurology, Senile Hospital of Hunan Province, Changsha 410016, China

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical effect and safety of pramipexole in the treatment of motor complications in Parkinson's disease. **Methods** Ninety-two patients with advanced Parkinson's disease were randomly divided into treatment group ( $n = 46$ ) and control group ( $n = 46$ ). Madopar was administered in the control group, whereas the treatment group was given pramipexole in addition to the therapy for control group. The course of treatment was 12 weeks for both groups. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) IV was used for evaluating the patients' conditions before treatment and at different time points during treatment, and the adverse events were recorded. The clinical effects were assessed after 12 weeks of treatment. **Results** After treatment, UPDRS IV score decreased compared with the baseline value in both groups, and the treatment group had a significantly more decrease than the control group ( $P < 0.01$ ). At the end of the 12-week treatment, the treatment group had significantly higher overall response rates than the control group in terms of wearing-off phenomenon (93.75% vs 70.59%,  $P < 0.05$ ), on-off phenomenon (91.67% vs 63.64%,  $P < 0.05$ ), and dyskinesia (84.62% vs 48.00%,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse events showed no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Pramipexole has good clinical effects and safety in the treatment of motor complications in Parkinson's disease.

**Key words:** pramipexole; Parkinson's disease; motor complication; clinical effect

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是由于脑内黑质多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元大量变性丢失引起 DA 缺乏所致的常见于中老年人的神经系统变性疾病。左旋多巴制剂至今被认为是治疗

帕金森病最基本、有效的药物, 但长期使用左旋多巴 (levodopa) 引起的不良反应一直以来困扰着临床医生, 尤其是 5 年后大约 50% 的患者会出现运动并发症 (movement complications)<sup>[1]</sup>, 并且运动并发症

收稿日期: 2013-01-21; 修回日期: 2013-03-09

作者简介: 龙武 (1980-), 男, 主治医师, 南华大学在读研究生, 主要从事脑血管病及神经变性疾病临床研究。

通讯作者: 杨期明 (1964-), 男, 主任医师, 医学博士, 硕士研究生导师, 主要从事脑血管病及神经变性疾病的研究。E-mail: yangqiming64@ sina.com.

是治疗晚期帕金森病患者的重点和难点。普拉克索 (pramipexole) 是一种高选择性的多巴胺受体激动剂 (dopamine receptor agonists), 对 PD 具有独特的药理学作用。本文通过对 92 例晚期 PD 患者进行随机、对照临床试验, 观察普拉克索用于治疗帕金森病运动并发症的疗效及安全性。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选择我院 2012 年 1~12 月住院或门诊治疗的晚期 PD 患者 92 例, 均有症状波动 (motor fluctuation) 或异动症 (abnormal involuntary movements, AIMs) 的表现, 且无非运动并发症。症状波动包括剂末现象 (wearing-off) 和开关现象 (on-off phenomenon), 剂末现象是指可以预见的运动或非运动症状的再发, 通常出现下次预定给药之前而且给予抗帕金森药物可以改善; 开关现象是指症状在突然缓解 (“开”期) 与加重 (“关”期) 间波动, 开期常伴异动症; 异动症是指表现为舞蹈症或手足徐动样不自主运动、肌强直或肌阵挛, 可累及头面部、四肢和躯干, 有时表现单调刻板的不自主动作或肌张力障碍。将符合入选标准的 PD 患者按就诊的先后顺序依次预先编号, 完全随机数字表法分为对照组 (46 例) 和治疗组 (46 例)。

**1.1.1 入选标准** 年龄 40~90 岁的男性或女性; 根据英国脑库临床诊断标准确诊为原发性 PD; “开”期的 Hoehn-Yahr 分级为 III~VI 级; 患者接受左旋多巴加外周脱羧酶抑制剂治疗, 已达剂量稳定至少 30 d; 入选前出现左旋多巴个体最佳剂量引起的症状波动或 AIMs 至少 30 d; 患者或其他照料者能够正确填写家庭日记, 并签署书面知情同意书。

**1.1.2 排除标准** 为症状性帕金森病或帕金森叠加综合征、非创伤性横纹肌溶解症、存在严重的剂量高峰异动症、有体位性低血压、神经安定剂恶性综合征、精神分裂症、病史中曾有脑部立体定向手术、癫痫发作或有药物滥用的患者; 任何具有临床意义的实验室指标异常或患有其他严重的疾病; 基线前 30 d 内接受电休克治疗者; 合并使用神经安定剂、胃肠外麦角制剂、可能引起锥体外系不良反应的药物或其他试验药物者。

### 1.2 治疗方法

对照组在服用多巴丝肼片 (美国罗氏制药公司), 0.25~0.75 g/d 的基础上, 仅对多巴丝肼片

的服用剂量和次数进行调整, 每例患者治疗方案个性化, 疗程 12 周; 治疗组在服用多巴丝肼片 (美国罗氏制药公司), 0.25~0.75 g/d 的基础上, 对多巴丝肼片的服用剂量和次数进行调整, 外加用盐酸普拉克索片 (德国勃林格殷格翰药业有限公司), 起始剂量为 0.375 mg/d, 然后每 5~7 d 增加一次剂量, 如果患者可以耐受, 应增加剂量以达到最佳疗效, 每例患者治疗方案个性化, 小剂量开始, 逐渐加量, 平均用量 0.75 mg/d, 疗程 12 周。其余辅助治疗两组无差别。

### 1.3 疗效评定标准

**1.3.1 统一帕金森病评定量表 (UPDRS) 评分** 在治疗前和治疗后第 4、8、12 周进行 UPDRS 评分, 主要指标为第 IV 部分 (UPDRS VI) 去除其他并发症如食欲减退、睡眠障碍、体位性低血压等的评分, 以 UPDRS VI-表示。依据患者家庭日记和病史信息进行评分, 异动症的评分包括其存在时间所占 1 天觉醒状态时间的比例、所致残疾的程度、所致疼痛的程度、清晨肌张力不全的有无, 而症状波动的评分主要是评价 “关” 期平均所占每天觉醒状态时间的比例。

**1.3.2 剂末现象、开关现象以及异动症的临床疗效评定** 有效率的计算采用以下公式计算, 并以百分比表示: 有效率 = [(治疗前总分 - 治疗后总分) / 治疗前总分] × 100%。百分比下降 50% 以上为显效, 21%~50% 为有效, 20% 以下为无效。总有效率 = [(显效例数 + 有效例数) / 总例数] × 100%。

### 1.4 安全性评估

主要包括药物不良反应和严重不良事件的监测、记录以及生命体征、体检、实验室检查结果 (心电图、血常规、血生化和尿检)。

### 1.5 统计学分析

所有数据均经 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 组间比较计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 对两组患者治疗前后 UPDRS IV-评分进行重复测量资料的方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前临床资料比较

两组患者治疗前临床资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

表1 两组患者治疗前临床资料的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别(n)		Hoehn-Yahr 分级(n)		病程(年)	年龄(岁)
		男	女	Ⅲ级	Ⅳ级		
对照组	46	27	19	34	12	5.26 ± 2.85	73 ± 10
治疗组	46	28	18	33	13	5.6 ± 62.55	68 ± 11
统计值		$\chi^2 = 0.046$		$\chi^2 = 0.055$		$t = 0.709$	$t = 0.456$
P 值		>0.05		>0.05		>0.05	>0.05

## 2.2 两组患者治疗后 UPDRS VI - 评分比较

用 Mauchly 法对资料性质进行检验, 观察值满足协方差矩阵球对称检验 ( $P = 0.33 > 0.05$ ), 不需对结果进行校正。经重复测量方差分析结果如表 2、表 3 所示: 两组患者治疗后 UPDRS IV - 评分差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 进一步做轮廓交互图, 如图 1 所示: 对照组和治疗组 UPDRS IV - 评分与基线比较均有下降, 随治疗时间的延长, 治疗组较对照组下降更明显。

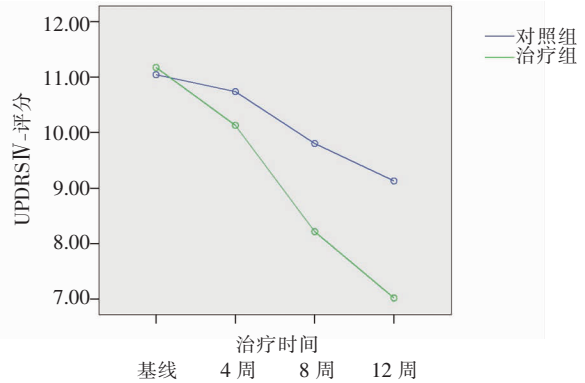


图1 UPDRS IV - 评分治疗与时间交互作用图

表2 UPDRSIV - 评分不同时间点测量比较与交互作用方差分析表

变异来源	自由度	SS	MS	F	P
组内合计	276	749.000	196.206		
时间点	3	517.880	172.627	287.384	0.000
交互作用	3	68.935	22.978	38.253	0.000
组内误差	270	162.185	0.601		

表3 不同治疗方法 UPDRSIV - 评分比较的方差分析

变异来源	自由度	SS	MS	F	P
组间合计	91	353.759	102.993		
治疗方法	1	100.174	100.174	35.539	0.000
患者间误差	90	253.585	2.819		

## 2.3 第12周两组剂末现象、开关现象以及异动症的疗效比较

疗总有效率治疗组均高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

第12周剂末现象、开关现象以及异动症的治疗

表4 两组治疗第12周剂末现象、开关现象以及异动症的疗效比较 [n(%)]

疗效	治疗组			对照组		
	剂末现象(n=32)	开关现象(n=12)	异动症(n=26)	剂末现象(n=34)	开关现象(n=11)	异动症(n=25)
显效	20(62.50)	5(41.67)	9(34.62)	13(38.24)	2(18.18)	2(8.00)
有效	10(31.25)	6(50.00)	13(50.00)	11(32.35)	5(45.45)	10(40.00)
无效	2(6.25)	1(8.33)	4(15.38)	10(29.41)	4(36.36)	13(52.00)
总有效	30(93.75)*	11(91.67)*	22(84.62)*	24(70.59)	7(63.64)	12(48.00)

注: \* 为与对照组比较, 差异有统计学意义,  $P < 0.05$ 。

## 2.4 不良反应及安全性

晕, 1例嗜睡, 2例恶心, 3例便秘; 46例未使用普拉克索治疗的患者, 3例出现呕吐, 4例恶心, 1例

46例使用普拉克索治疗的患者, 3例出现头

出现头晕,2例便秘,对症处理好转后均能坚持服药,无重大不良事件发生,治疗前后两组间不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。实验室与心电图检查,治疗后12周与治疗前相比,结果恶化的患者比例在两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

左旋多巴制剂仍是治疗PD最常用的药物,已经成为治疗PD的“金标准”,但是随着疾病的进展和左旋多巴制剂服药时间的延长及剂量的增加,其不良反应,如运动并发症和非运动并发症的发生率也随之升高,不同程度地降低了患者的生活质量,而运动并发症则是PD患者致残的重要原因<sup>[2]</sup>。长期左旋多巴治疗的反应并发症可能是左旋多巴生物利用度降低<sup>[3]</sup>、半衰期缩短、吸收不稳定,从而导致治疗窗变窄<sup>[4]</sup>,Admiak等<sup>[5]</sup>研究发现,合并运动并发症的PD患者血浆左旋多巴浓度明显增高,左旋多巴达到最大效应一半时的浓度(EC50)水平明显增高。Zappia等<sup>[6]</sup>则认为,虽然外周药物动力学因素能明显影响晚期PD患者症状波动,但对左旋多巴反应改变的机制并不起主要作用,间歇DA刺激在运动并发症中起重要作用。目前认为,中脑黑质DA能神经元进行性的丢失,外源左旋多巴间断性供给方式以及脉冲样的非生理激活方式导致突触后膜DA受体的表达水平和功能异常是运动并发症发生的主要原因<sup>[7]</sup>。运动并发症发生机制复杂,可能涉及到突触可塑性、基底节微血管通透性的变化以及 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能神经传递的改变等<sup>[8]</sup>。Smith等<sup>[9]</sup>研究证实,PD后期左旋多巴治疗后纹状体多棘神经元的密度减少,且残存神经元发生形态和超微结构的改变,从而加强突触联系效率,细胞外信号调节激酶(ERK)激活下降,而胆碱能中间神经元过度激活<sup>[10]</sup>,其异常改变与运动并发症的发生密切相关。另研究表明,AIMs患者突触DA含量增加而DA转运体下调<sup>[11]</sup>,在PD动物模型和患者中,合并AIMs个体纹状体膜5-羟色胺(5-HT)转运体的放射性配体明显增加,且使用左旋多巴后纹状体5-HT神经元轴突发生团状增生伴突触联系明显增多,导致失神经支配的纹状体发生与活动相关的DA释放增多<sup>[12]</sup>,这也可以部分解释左旋多巴诱导运动并发症的机制。

普拉克索是一种新型的非麦角类DA受体激动剂,能避免对纹状体突触后膜DA受体产生“脉冲”

样刺激,从而减少或推迟运动并发症的发生。其作用机制是直接刺激DA受体,不依赖内源性DA的存在及其代谢、合成储存的改变,而左旋多巴疗法在PD后期,由于黑质纹状体内多巴脱羧酶活性耗竭,导致外源性左旋多巴不能脱羧转化为DA,即使增大剂量对PD治疗也无效,DA受体激动剂则不受此影响,故二者合用可减少左旋多巴制剂的服用剂量并且明显减少运动并发症的发生。与其他DA受体激动剂相似,普拉克索也能产生神经保护作用,如它能抑制氧化应激反应和细胞凋亡,减少自由基产生,阻断兴奋性谷氨酸毒性作用所介导的DA能神经元变性,调节DA转运以及激活神经活性营养因子等<sup>[13-15]</sup>,因而延缓PD的进程;同时普拉克索不同于麦角碱类多巴胺受体激动剂,它对多巴胺能D2亚群受体(D2、D3、D4)家族有高度选择性,其中对D3受体的亲和力最高,明显高于D2、D4受体<sup>[16]</sup>。另有研究认为,普拉克索可减轻PD患者的抑郁症状<sup>[17]</sup>。帕金森研究小组<sup>[18]</sup>对144名非洲、亚洲及西班牙人所做的试验表明,给先前服用稳定剂量左旋多巴的PD患者加用普拉克索,可以明显降低UPDRS评分系统中第II(日常生活)及第III部分(运动)的评分,且主要是改善运动部分的评分。

本研究对普拉克索治疗帕金森病运动并发症的疗效及安全性进行了探讨,结果提示两组患者治疗后UPDRS VI-评分均有下降,但随治疗时间的延长,治疗组下降更显著,说明在多巴丝肼的基础上增服普拉克索可以有效缓解PD患者的运动并发症,研究发现,在左旋多巴制剂基础上加用普拉克索能有效减少患者“关”期时间和“关”期症状严重程度<sup>[19]</sup>,减少每天“关”期约2h,并可降低20%~52%左旋多巴服用剂量<sup>[20]</sup>。第12周两组剂末现象、开关现象及AIMs的治疗总有效率治疗组高于对照组,证明普拉克索组治疗PD运动并发症是有效的。两组不良反应发生率无差异,普拉克索治疗PD运动并发症患者是安全的,而且研究证实,普拉克索通过减少MNP和诱导细胞凋亡而保护DA细胞,还可以通过抑制醌基的产生以及减轻醌基对黑质细胞的损伤而减轻长期应用左旋多巴后的不良反应<sup>[21]</sup>。

综上所述,普拉克索作为左旋多巴的添加药物治疗PD运动并发症的疗效明显且安全。

### 参 考 文 献

- [1] Verhagen Metman L. Recogn and treatment of response fluctu-

- ations in parkinson's disease. *Amino Acids*, 2002, 23 (13): 141-145.
- [2] Tse W. Optimizing pharmacotherapy: strategies to manage the wearing-off phenomenon. *J Am Med Dir Assoc*, 2006, 7 (7): 12-17.
- [3] Ngwuluka N, Pillay V, Du Toit LC, et al. Levodopa delivery systems: advancements in delivery of the gold standard. *Expert Opin Drug Deliv*, 2010, 7(2): 203-204.
- [4] Pezzoli G, Zini M. Levodopa in Parkinson's disease: from the past to the future. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11 (4): 627-635.
- [5] Adamiak U, Kaldonska M, Klodowska-Duda G, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of levodopa in patients with advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(3): 135-141.
- [6] Zappia M, Nicoletti A. The role of the long-duration response to levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2010, 257(Suppl 2): S284-S287.
- [7] 刘振国, 万赢. 帕金森病运动并发症的治疗策略与挑战. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19(5): 328-331.
- [8] 弓凯, 范存刚, 张庆俊. 左旋多巴诱发异动症的相关机制. *国际神经病学神经外科杂志*, 2010, 37(5): 454-457.
- [9] Smith Y, Villalba RM, Raju DV. Striatal spine plasticity in Parkinson's disease: pathological or not? *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(Suppl 3): S156-S161.
- [10] Ding Y, Won L, Britt JP, et al. Enhanced striatal cholinergic neuronal activity mediates L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (2): 840-845.
- [11] Kuriakose R, Stoessl AJ. Imaging the nigro striatal system to monitor disease progression and treatment-induced complication. *Prog Brain Res*, 2010, 184: 177-192.
- [12] Rylander D, Parent M, O'Sullivan SS, et al. Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol*. 2010, 68(5): 619-628.
- [13] 余丹丽, 张雄. 普拉克索在帕金森病中的应用. *实用医学杂志*, 2009, 25(1): 20-21.
- [14] Izumi Y, Sawada H, Yamamoto N, et al. Novel neuroprotective mechanism of pramipexole, antiparkinson drug, agonist endogenous dopamine mediated excitotoxicity. *Eur J Pharmacol*, 2007, 557(2-3): 132-140.
- [15] Uberti D, Bianchi I, Olivari L, et al. Pramipexole prevents neurotoxicity induced by oligomers of beta amyloid. *Eur J Pharmacol*, 2007, 569(3): 174-196.
- [16] Maggio R, Scarselli M, Novi F, et al. Potent activation of dopamine D3/D2 heterodimers by the antiparkinsonian agents, pramipexole and ropinirole. *J Neurochem*, 2001, 87 (3): 631-641.
- [17] Leentjens AF. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Drugs*, 2011, 71(3): 273-286.
- [18] Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage. *Clin Neuropharmacol*, 2007, 30(2): 72-85.
- [19] Fox SH, Katzschlager R, Lim SY, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011, Suppl 3: S2-S41.
- [20] Lewitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PERFER Study. *Neurology*, 2007, 68(16): 1262-1267.
- [21] Asanuma M, Miyazaki L, Diaz-Corrales FJ, et al. Pramipexole has ameliorating effects on levodopa-induced abnormal dopamine turnover in parkinsonian striatum and quenching effects on dopamine-semiquinone generated in vitro. *Neurol Res*, 2005, 27(2): 533-539.