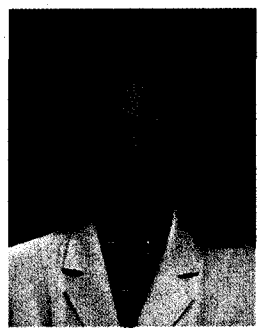
专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001272



帕金森病的精准治疗

商慧芳，陈永平
（四川大学华西医院神经内科，成都 610041）

【摘要】精准医学是生物医学信息与大数据科学交叉发展起来的新医学概念和医学模式。精准医学应用现代遗传技术、分子影像技术、生物信息技术，结合患者生活环境和临床数据，实现精准疾病分类及诊断，制定具有个性化的疾病预防和治疗方案。帕金森病作为一种复杂的，表型多样、遗传异质性大，环境与遗传因素共同作用的神经变性疾病，因此针对帕金森病患者的个体化治疗尤为重要。本文结合近期的研究成果与学者观点，阐述通过精准医学对帕金森病的研究提供新的治疗思路和方法。

【关键词】帕金森病；表型多样性；遗传异质性；精准治疗
【中图分类号】R744.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-04-05

Precision treatment in Parkinson's disease

Shang Huifang, Chen Yongping
(*Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University*)

【Abstract】Precision medicine is the new medicine concept and medical model, emerging from the combination of biomedical informatics and big data science. Genetics, molecular imaging, bioinformatics and management provide tools to realize the idea of precision medicine. The goal of precision medicine is to deliver optimally targeted and timed interventions tailored to an individual's molecular drivers of disease. Parkinson's disease, the second most common neurodegenerative disease, is characterized by complex, phenotypic diversity and genetic heterogeneity, interaction of environmental and genetic factors, therefore, individualized treatment in Parkinson's disease is very important. In the current work, by integrating data reported in recent literature, we described the current practice of precision medicine in Parkinson's disease, especially in precision treatment.

【Key words】Parkinson's disease; phenotypic diversity; genetic heterogeneity; precision treatment

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是好发于中老年的第二常见神经系统退行性疾病。在我国，65 岁以上人群 PD 的患病率高达 1.7%，给社会带来了严重的负担。PD 患者以运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势平衡障碍等运动症状为核心临床表现，然而不同患者其运动症状的表现及严重程度可有较大差别，根据其运动症状的表现，可将 PD 患者分为震颤为主型（tremor-dominant，TD）、姿势不稳/步态障碍型（postural instability or gait dysfunction，PIGD）以及中间型，不同类型患者疾病进展的速度往往不同。除运动症状，PD 患者还表现出很多非运动症状，不同患者非运动症状的表现也存在较大差异，且在不同的疾病阶段，同一患者的非运动症状表现也不尽相同。此外，患者的起病年龄不同，其运动症状进展的速度以及非运动症状的表现也不相同；具有阳性家族史的患者与家族史阴性患者相比，其临床表现也不尽相同。由于上述临床表型的异质性，因此针对 PD 患者进行个体化治疗显得十分重要。近年掀起的“精准医疗”热潮，即根据每一患病个体的疾病症状产生的独特的基因学、生物学和病理学机制

作者介绍：商慧芳，女，研究生学历，四川大学华西医院神经内科科副主任，教授，博士研究生导师，四川省学术技术带头人。任国际帕金森和运动障碍协会亚太地区执行委员会和教育委员会委员、中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组副组长、中国研究型医院学会罕见病分会副主任委员、中华医学会神经病学分会帕金森病和运动障碍病学组委员、四川省医学会神经病学专委会委员、四川省医学会神经病学专委会帕金森及运动障碍病学组组长、四川省中西医结合委员会神经专委会委员、成都市医学会神经病学分会委员，国际帕金森和运动障碍病学会会员和欧洲亨廷顿病协会会员。主要致力于神经变性疾病（帕金森病、运动神经元病等）、神经遗传性疾病及运动障碍病的遗传学、发病机制、诊断和治疗的研究。先后承担多项国家自然科学基金、省部级课题，研究成果先后发表在 *Movement disorder*、*neurobiology of aging*、*journal of neurology neurosurgery and psychiatry*、*Amyotrophic Lateral Sclerosis* 等国外相关领域的权威杂志上，SCI 论文 100 余篇。参编多部书籍，以第一完成人身份获四川省科技进步三等奖。Email：hfshang2002@163.com。

基金项目：国家重点研发计划资助项目（编号：2016YFC0901504）；国家自然科学基金面上资助项目（编号：85171247）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1133.026.html（2017-05-16）

而实施的个体化靶向治疗，正推广到医学的各个领域。越来越深入的 PD 运动症状与非运动症状研究，以及不断进步的分子遗传学和生物学技术及神经影像学技术，为 PD 患者的精准医疗提供了重要的依据。在此，本文将从以下几个方面重点阐述 PD 的精准治疗。

1 精准治疗基于精准诊断

PD 的早期诊断有助于早期治疗。根据经典的 Braak 病理分期，PD 患者在出现运动症状前 5~20 年，即可出现嗅觉减退、便秘、睡眠障碍以及抑郁等非运动症状；当出现典型的运动症状时，黑质多巴胺神经元死亡已超过 50%~60%，纹状体多巴胺含量已减少 70%~80%，而且多巴胺能神经元呈不可逆的进行性损伤。早期的神经保护治疗有助于延缓疾病进展，从而延长生存期，因此早期精准诊断对 PD 的预后具有重要意义。但在运动症状出现之前，PD 的诊断存在一定的难度。因此，国际运动障碍学会（Movement Disorder Society，MDS）根据个体环境及生活习惯暴露、遗传学、影像学标记物等建立了 PD 前驱期风险预测模型，从而对个体患 PD 的概率进行评估[1]，以期提高 PD 前驱期的诊断。这一模型可以计算出患 PD 的风险比值，为 PD 的一级预防及早期诊断提供了参考，但风险比值诊断 PD 的阈值有待确定和验证，也不能判断个体何时发病。因此这一模型仅能作为预测 PD 发病风险的参考，还不能作为早期诊断 PD 的依据。而分子影像学、分子生物学等技术的蓬勃发展，将有助于 PD 的早期诊断及鉴别诊断、基因型表型的分型，同时对 PD 个体化的治疗也具有重要的指导意义。

2 药物治疗

根据临床症状严重程度的不同，PD 可分为早期（Hoehn-Yahr 1-2.5 级）和中晚期（Hoehn-Yahr 3-5 级）。早期 PD 的运动症状及非运动症状常较轻，单药治疗多可达到改善症状的目的；而中晚期 PD 的临床表现较为复杂，不仅与疾病本身的进展有关，而且药物副作用或运动并发症等因素也参与其中，因此中晚期 PD 患者的治疗纷繁复杂。在 PD 治疗过程中应根据患者的年龄、发病年龄、运动症状的表型（如震颤、肌强直/运动迟缓、步态障碍等）、是否合并非运动症状（如认知障碍、抑郁等）、是否合并其他疾病、药物可能的副作用、运动并发症产生的风险、是否携带致病基因突变等因素进行个体化的精准用药。研究表明，PD 患者自确诊后平均期望寿命长达 17 年[2]，因此制定个体化的长期治疗策略十分必要。根据 2014 年发表的《中国帕金森病治疗指南（第三版）》的治疗原则，PD 治疗应尽可能以小剂量达到满意临床效果，有效改善患者的症状、提高工作能力和生活质量，尽可能避免、推迟或减少药物的副作用和运动并发症[3]。

3 早期 PD 的治疗

3.1 发病年龄

根据发病年龄的不同，PD 患者可分为早发型和晚发型（早发≤50 岁，晚发>50 岁）4。早发型 PD 患者运动并发症的发生风险高，而运动并发症（尤其是致残性异动症）的发生，可严重降低患者的生活质量。因此，为了推迟运动并发症的产生，应尽可能采用长半衰期的非麦角类多巴胺受体激动剂作为起始治疗，以控制患者的症状及延缓运动并发症的发生[5]。如果患者的临床症状轻，也可使用 B 型单胺氧化酶抑制剂进行起始治疗[6]。然而，如果早发 PD 患者因为工作需求，需要严格控制症状，也可以使用复方左旋多巴类制剂作为起始治疗，但使用剂量不宜过大，不宜超过 400 mg/d[7]。晚发型 PD 患者往往年龄较大，应尽可能改善生活质量，由于复方左旋多巴制剂起效快、控制症状佳，一般首选复方左旋多巴治疗，尤其是合并认知功能损害的患者[3,5]。

3.2 运动症状的类型

根据运动症状的不同，PD 患者可以分为震颤型、强直少动型、姿势步态障碍型，也可分为震颤为主型、姿势不稳/步态障碍型以及中间型。由于不同亚型患者其产生的分子机制及病理损害不同，因此其疾病进展、对治疗的反应及预后等方面有一定差异，如以震颤起病和以震颤为主要表现的患者其疾病进展缓慢，对左旋多巴治疗反应好，预后好；姿势不稳/步态障碍型患者的疾病进展迅速；非震颤类型患者容易伴发痴呆、抑郁和淡漠[8]。因此，以震颤为主且不伴认知损害的早发患者可首选抗胆碱能药物，如疗效不佳再换用多巴胺受体激动剂或左旋多巴制剂。氯氮平对 PD 的震颤也有一定的疗效，但应注意其副作用，如皮疹、白细胞减少、心率不齐等[5-6]。针对强直少动型患者，如症状重的早发患者可以多巴胺受体激动剂作为起始治疗，而症状重的晚发患者可以左旋多巴制剂作为起始治疗；轻症患者可以 B 型单胺氧化酶抑制剂起始，如效果不佳，可转换为左旋多巴或多巴胺受体激动剂[6]。针对姿势不稳/步态障碍型患者，轻症患者可以 B 型单胺氧化酶抑制剂起始；症状重的早发型患者可以多巴胺受体激动剂作为起始治疗，而症状重的晚发型患者可以左旋多巴作为起始治疗[6]。

4 中晚期 PD 的治疗

随着疾病进展，PD 患者不可避免地出现症状的恶化，部分患者还将出现运动并发症（包括症状波动和异动症）。中晚期 PD 患者的治疗，一方面要继续力求改善患者的运动症状；另一方面要妥善处理运动并发症和非运动症状。

随着运动症状的加重，需要多种药物联合治疗，以改善患者的症状。联合治疗时，也同样需要关注患者的年龄、运动

症状的类型、伴随非运动症状等。如老年患者已合并认知损害，就不应再添加抗胆碱能药物、金刚烷胺等；患者出现步态障碍可以添加 B 型单胺氧化酶抑制剂；晚发型患者合并抑郁，可在左旋多巴的基础上添加多巴胺受体激动剂或抗抑郁药物。

症状波动包括剂末现象、开关现象、开期延迟、无开期等，不仅运动症状可以波动，非运动症状也可波动。异动症包括剂峰异动、双向异动、肌张力障碍等[3]。需要精准识别运动并发症的类型，才能制定精准的治疗策略。如采用抗 PD 药物治疗，患者处于药物“开期”，其疼痛或麻木减轻或消失，在药物“关期”其疼痛或麻木复现，说明疼痛或麻木这些非运动症状是波动的。因此，采用针对多巴胺能药物以延长“开期”作为药物调整的治疗策略，则可使患者获益；反之，如未识别出患者的非运动症状是波动的，认为疼痛是由其他疾病或其他原因引起，一味使用止痛药物则疗效甚微。如患者是“剂峰异动”，而被当作“关期异动”，不减少单次左旋多巴的给药剂量而是增加单次给药剂量，则会进一步恶化患者的剂峰异动。针对症状波动，可以根据患者的具体情况，通过增加复方左旋多巴次数、换用左旋多巴控释剂、加用多巴胺受体激动剂、COMT 抑制剂、B 型单胺氧化酶抑制剂等方案改善患者症状；而针对剂峰异动，则需要减少单次左旋多巴的给药剂量[3]。严重的症状波动和异动症的患者均可采用深部脑刺激术（deep brain stimulation，DBS）进行手术治疗。不能耐受 DBS 手术的患者，可采用微泵持续输注多巴胺受体激动剂或左旋多巴甲酯或乙酯改善异动症和症状波动，但微泵治疗禁用于合并幻觉等严重精神疾病的患者[9]。合并认知功能损害、幻觉、重度抑郁且年龄大于 70 岁的 PD 患者可考虑经皮内窥镜胃造瘘十二指肠持续输注左旋多巴/卡巴多巴凝胶，从而有效改善症状波动并不引起异动症[10]。

PD 的非运动症状主要分为 4 类：感觉障碍、神经精神障碍、自主神经功能障碍和睡眠障碍[11]，这些非运动症状贯穿 PD 的整个病程，严重影响患者的生活质量，甚至超过运动症状对生活质量的影响。治疗 PD 非运动症状，首先需要明确症状产生的病因，是由疾病本身所致，还是抗 PD 药物所致，还是由于合并的其他系统性疾病所致。只有明确产生的原因，才能给予精准的治疗。比如合并精神障碍，首先，应排查其他系统疾病，如最近是否有严重的感染或电解质紊乱等；其次，应详细询问患者目前用药情况，判断其是否由抗胆碱能药物、多巴胺受体激动剂、金刚烷胺等药物所致；最后，应测试患者的认知功能，判断其是否由疾病本身认知功能下降发展而来。

5 组学研究对 PD 治疗的指导作用及潜在的新药

随着测序技术的进步，越来越多的 PD 相关基因被发现，到目前为止超过 16 个致病基因和 11 个风险基因被证实与 PD 的发病相关[12]，这些发现不仅有助于疾病的早期诊断，为进行疾病基因型与临床表型分型提供了依据，而且有利于揭示疾病发病机制和研发新药，为进一步的 PD 精准治疗提供了参考。不同基因突变的患者引起的临床表现不同，这有助于指导我们进行临床用药，如携带 α-突触核蛋白（*SNCA*）、葡糖脑苷脂酶（*GBA*）、空泡分拣蛋白 35 同源基因（*VPS35*）、*PINK1* 基因突变的 PD 患者多合并认知功能损害，而携带真核翻译起始因子 4G1（*EIF4G1*）、*Parkin*、*DJ-1* 基因突变的患者的认知功能相对完好，因此在使用抗 PD 药物时，对于携带 *SNCA*、*GBA*、*VPS35*、*PINK1* 等基因突变的早发型 PD 患者应尽可能避免使用可导致认知功能损害的药物，如抗胆碱能药物等。*Parkin*、*DJ-1* 和 *PINK1* 基因突变引起隐性遗传类型 PD，常早发，对左旋多巴反应良好，早期容易出现异动症，因此对于此类年轻患者制定起始治疗策略需要予以关注[13]。目前有许多针对遗传易感性增加 PD 异动风险的研究，但研究结果并不完全一致，如 *LRRK2*（Leucine rich repeat kinase 2）基因突变增加异动症发生风险未取得一致的研究结果。有研究表明多巴胺 D2 受体的基因多态可降低异动症的风险，多巴胺 D3 受体的 p.S9G 与异动症相关，编码多巴胺转运体的 *SLC6A3* 基因多态推迟异动症的产生，儿茶酚氧位甲基转移酶（*COMT*）的 Val158Met 多态增加异动症的风险[14]；而载脂蛋白 E（*APOE*）基因的 ε4 等位基因、微管相关蛋白 Tau（*MAPT*）基因的 H1 单倍型、*COMT* 的 Val158Met 与 PD 伴发痴呆的风险相关[15]。研究发现 *LRRK2* 和 *GBA* 是散发性 PD 最常见的致病基因，目前一些针对这 2 个基因进行的药物开发研究正在进行中[16]。此外，全基因组关联分析（Genome Wide Association Study，GWAS）研究发现了 PD 的多个风险多态位点，而药物基因组学也进一步加速了 PD 精准治疗的实现[17]。此外，蛋白组学、代谢组学、微生物组学等的研究对 PD 疾病的治疗药物的选择、药物疗效的评估、预后的评价具有重要的意义。

随着对 PD 致病基因和发病机制认识的不断深入，一些新型制剂如腺苷 A2A 拮抗剂（Istradefylline，Istradefylline，Safinamide）也被美国 FDA 批准用于临床治疗患者的运动并发症。针对核心病理沉积物 α-突触核蛋白采用 siRNA 或 shRNA、主动或被动免疫、自噬通路等方法清除 α-突触核蛋白，有望成为新的治疗靶点药物。

6 其他治疗

早期药物治疗症状改善明显，而长期治疗的疗效明显减退，或出现严重的运动波动及异动症，此时可考虑手术治疗。DBS 因其相对无创、安全和可调控性而作为手术治疗的主要选择。DBS 需严格掌握其适应证和手术的禁忌证。DBS 对肢体震颤或肌强直均有较好的疗效，但对躯体性中轴症状如姿势平衡障碍则无明显疗效。中国指南建议病程达 5 年以上，

特别是出现药物疗效已明显下降或出现严重的运动波动或异动症，是考虑接受 DBS 植入的最佳时机[18]。最近的研究发现在 PD 患者出现症状波动早期行 DBS 手术（平均病程 7.5 年）也能明显改善患者的运动症状和生活质量[19]。尽管 DBS 的疗效持续时间尚不明确，但有研究发现 DBS 至少能够使患者在行该手术后 10 年内获益[20]。然而针对每一个体患者，何时是 DBS 手术的最佳介入时机目前尚无很好的预测指标。如何选择不同个体手术靶点[如苍白球内侧部（globus pallidus interna，GPi）、丘脑腹中间核（ventrointermediate nucleus，VIM）和底丘脑核（subthalamic nucleus，STN）]，亦尚无精确的定论。目前主要根据患者的症状进行选择，如选择 STN 靶点对改善震颤、肌强直、运动迟缓和异动症的疗效最为显著。DBS 是否能控制非运动症状，目前尚缺乏证据支持，如有研究发现 STN 刺激会加重 PD 的抑郁症状而 GPi 刺激可以缓解该症状[21]。此外，研究发现携带 *LRRK2* G2019S 突变的 PD 患者较未携带该位点突变的患者选择 STN 行 DBS 治疗后具有更好的症状改善[22]。随着植入电极可以记录并自我反馈调节电刺激参数，将会达到 DBS 调控的个体精准化。但如何精准选择患者，精准预测术后疗效，仍有待于进一步的研究。

总之，由于 PD 的疾病特征要求在治疗时即遵循指南[3]，又体现个体化的精准治疗原则。随着组学研究的深入，通过对 PD 发病机制的认识及与生物大数据和信息科学整合，有利于 PD 早期甚至症状前期精确分类及诊断，为患者提供更具针对性和有效性的预防和治疗措施；结合遗传学数据开发靶向药物，对 PD 进行个体化病因治疗。

参 考 文 献

[1] Berg D，Postuma RB，Adler CH，et al. Mds research criteria for prodromal parkinson's disease[J]. Mov Disord，2015，30（12）：1600-1611.

[2] Schapira AH. Treatment options in the modern management of parkinson disease[J]. Arch Neurol，2007，64（8）：1083-1088.

[3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南（第三版）[J]. 中华神经科杂志，2014，47（6）：428-433.

[4] Schrag A，Schott JM. Epidemiological，clinical，and genetic characteristics of early-onset parkinsonism[J]. Lancet Neurol，2006，5（4）：355-363.

[5] Chen S，Chan P，Sun S，et al. The recommendations of chinese parkinson's disease and movement disorder society consensus on therapeutic management of parkinson's disease[J]. Transl Neurodegener，2016，5：12.

[6] Connolly BS，Lang AE. Pharmacological treatment of parkinson disease：A review[J]. JAMA，2014，311（16）：1670-1683.

[7] Warren Olanow C，Kieburtz K，Rascol O，et al. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in parkinson's disease[J]. Mov Disord，2013，28（8）：1064-1071.

[8] Thenganatt MA，Jankovic J. Parkinson disease subtypes[J]. JAMA Neurol，2014，71（4）：499-504.

[9] Reichmann H. Modern treatment in parkinson's disease，a personal approach[J]. J Neural Transm（Vienna），2016，123（1）：73-80.

[10] Olanow CW，Kieburtz K，Odin P，et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced parkinson's disease：A randomised，controlled，double-blind，double-dummy study[J]. Lancet Neurol，2014，13（2）：141-149.

[11] Todorova A，Jenner P，Ray Chaudhuri K. Non-motor parkinson's：Integral to motor parkinson's，yet often neglected[J]. Pract Neurol，2014，14（5）：310-322.

[12] Ferreira M，Massano J. An updated review of parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations[J]. Acta Neurol Scand，2017，135（3）：273-284

[13] Crosiers D，Theuns J，Cras P，et al. Parkinson disease：Insights in clinical，genetic and pathological features of monogenic disease subtypes[J]. J Chem Neuroanat，2011，42（2）：131-141

[14] Bastide MF，Meissner WG，Picconi B，et al. Pathophysiology of l-dopa-induced motor and non-motor complications in parkinson's disease[J]. Prog Neurobiol，2015，132：96-168

[15] Nombela C，Rowe JB，Winder-Rhodes SE，et al. Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed parkinson's disease：Icicle-pd study[J]. Brain，2014，137（Pt10）：2743-2758

[16] van der Brug MP，Singleton A，Gasser T，et al. Parkinson's disease：From human genetics to clinical trials[J]. Sci Transl Med，2015，7（305）：205-220

[17] Jimenez-Jimenez FJ，Alonso-Navarro H，Garcia-Martin E，et al. Advances in understanding genomic markers and pharmacogenetics of parkinson's disease[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol，2016，12（4）：433-448

[18] 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家组. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家组[J]. 中华神经科杂志，2012，45（7）：541

[19] Schuepbach WM，Rau J，Knudsen K，et al. Neurostimulation for parkinson's disease with early motor complications[J]. N Engl J Med，2013，368（7）：610-622

[20] Okun MS. Deep-brain stimulation for parkinson's disease[J]. N Engl J Med，2012，367（16）：1529-1538

[21] Rizek P，Kumar N，Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of parkinson disease[J]. CMAJ，2016，188（16）：1157-1165

[22] Sayad M，Zouambia M，Chaouch M，et al. Greater improvement in lrrk2 g2019s patients undergoing subthalamic nucleus deep brain stimulation compared to non-mutation carriers[J]. BMC Neurosci，2016，17：6. doi：10.1186/s12868：016-0240-4.

（责任编辑：冉明会）