

运动障碍性疾病的治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003498

帕金森病药物治疗研究进展

陈先文¹, 王 刚², 陈生弟²

(1. 安徽医科大学第一附属医院神经内科, 合肥 230022; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 上海 200025)

【摘要】目前帕金森病(Parkinson's disease, PD)药物治疗依然是以多巴胺替代治疗为主线的症状治疗,长期用药带来的运动并发症及神经精神症状、平衡步态障碍等问题限制了很多中晚期患者的治疗效果。近年来PD药物治疗领域也取得一些进展。在症状治疗方面,一批左旋多巴制剂新剂型和多巴胺受体激动剂新剂型,新型单胺氧化酶-B和儿茶酚胺氧位甲基转移酶抑制剂,多种非多巴胺能药物陆续进入临床或即将进入临床。目前虽然尚无疾病修饰治疗药物在临床使用,但一批针对不同PD发病机制靶点疾病修饰治疗药物正在开展早期临床试验研究,有些药物显示较好的应用前景。一些已在临床使用的药物被再开发用于PD治疗。本文对该领域新进展做一综述。

【关键词】帕金森病; 药物治疗; 进展**【中图分类号】**R74**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-12-30

Research advances in pharmacotherapy for Parkinson's disease

Chen Xianwen¹, Wang Gang², Chen Shengdi²

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University;

2. Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【Abstract】Symptomatic dopamine replacement therapy has dominated the pharmacotherapy of Parkinson's disease (PD). However, long-term use of dopaminergic drugs can induce a variety of problems, such as motor complications, neuropsychiatric dysfunctions, and balance and gait disturbances, which greatly compromise the treatment outcome of patients with PD at an advanced stage. In recent years, substantial progress has been made in pharmaceutical treatment for PD. For symptomatic treatment, novel levodopa formulations, novel dopaminergic agonist formulations, new monoamine oxidase B inhibitors, new catechol-O-methyltransferase inhibitors, and multiple non-dopaminergic drugs have been approved or on the horizon. Although there are no clinically available disease-modifying medications at present, a variety of such drugs targeting various pathological mechanisms have been in early clinical trials, and some of them have achieved promising results. In addition, some medications for treating other conditions are being re-developed for PD treatment. Here, we provide a review on new advances in this field.

【Key words】Parkinson's disease; drug therapy; advances

帕金森病(Parkinson's disease, PD)目前依靠药物、有创及无创神经调控、康复、护理等多学科综合治疗,其中药物治疗依然是最主要的治疗手段。根据治疗机制和目的,药物治疗可分为症状治疗和疾病修饰治疗(disease modifying therapy, DMT)。现有抗PD药物仍然以多巴胺替代治疗为主,治疗药物包括左旋多巴制剂、多巴胺受体激动剂、B型单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase type B inhibitors, MAOB-I)和儿茶酚胺氧位甲基转移酶抑制剂(catechol-O-methyltransferase inhibitor, COMT-I)等。多巴胺能药物主要

局限是长期使用出现症状波动和异动症等运动并发症,对中晚期患者的吞咽障碍、姿势平衡障碍、冻结步态等中轴症状疗效不佳。此外,对认知功能减退及神经精神症状等非运动症状,目前也缺乏有效治疗药物。针对这些不足,近年来一批新型药物陆续进入临床上市或正在研发中^[1-4],包括部分疾病修饰治疗的药物^[2-4]。本文拟就PD药物治疗领域最新进展做一综述。

1 多巴胺能症状治疗药物

1.1 左旋多巴新剂型

卡左双多巴吸入剂(CVT-301)用于快速改善“关期”症状,吸入后(84 mg)大约10 min起效,30 min症状较吸入前明显改善,不良反应少^[5],2018年在美国被批准用于PD“关期”

作者介绍:陈先文, Email: chxwmail@aliyun.com,

研究方向:帕金森病及运动障碍疾病。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81971072)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1050.032>

(2024-05-17)

临时补救用药,欧洲 2021 年批准上市。卡左双多巴控释胶囊(IPX066)含不同吸收速度的速释颗粒和缓释颗粒,目的是稳定左旋多巴血浓度,延长作用时间,以克服左旋多巴半衰期较短的缺陷。与常规即释剂型卡左双多巴比较,IPX066 使 PD 患者关期时间明显缩短,在美国已批准上市。

长效左旋多巴制剂除已在国外的用于十二指肠持续灌注治疗的左旋多巴肠凝胶外,还有卡左双多巴+恩托卡朋肠凝胶正在临床研究中^[6],其目的是对症状波动有更好的改善作用。可皮下灌注给药的左旋多巴注射剂型(ND0612)主要用于改善症状波动,Ⅱ期临床研究显示 ND0612 持续皮下灌注给药时左旋多巴血浓度较稳定,主要不良反应是注射局部反应,其对症状波动作用Ⅲ期临床试验正在进行中^[7]。正在开发中的左旋多巴剂型有一种特殊工艺制成的卡左双多巴胶囊(accordion Pill, AP-CD/LD)^[8],由不同溶解释放速度的左旋多巴/卡比多巴微粒覆盖在多聚化合物薄膜上,薄膜折叠置于胶囊中,口服后胶囊在胃中溶解,薄膜展开,在胃中停留最长时间达 12 h,药物吸收更稳定,作用更持久,薄膜在肠道可降解。Ⅱ期临床研究显示 Accordion Pill 增加“开期”时间,减少“关期”时间,未加重异动症^[9],Ⅲ期临床试验正在进行中。正在研发阶段的其他左旋多巴剂型还有 IPX203、DM-1992(Depo Med)^[11-13],开发思路都是将不同吸收速度的卡左双多巴混合在胶囊或特殊工艺片剂中,以克服左旋多巴吸收代谢缺陷,提供稳定的多巴胺能刺激。

1.2 新型多巴胺受体激动剂/拮抗剂及新剂型

他伐帕敦(Tavapadon, PF-06649751)是一种选择性多巴胺 D1/D5 受体激动剂,Ⅱ期临床研究显示其对早期 PD 患者运动症状有改善作用^[10],Ⅲ期临床研究[临床试验编号(National Clinical Trial Identifier Number, NCT)04223193]正在测试其对症状波动的改善作用。近期不良反应与现有多巴胺受体激动剂类似,长期不良反应有待观察,从理论上推测低血压和冲动控制障碍等不良反应可能会少一些。多巴胺受体激动剂透皮贴剂用药方便,作用时间长,避免口服剂型吸收后第一关卡效应,除已上市的罗替戈汀贴剂外,罗匹尼罗透皮贴剂在Ⅲ期临床研究中显示疗效不劣于罗匹尼罗缓释片^[11],2019 年日本已批准上市。罗替戈汀缓释微球(LY03003)是国内研发的注射剂型,由罗替戈汀和一种可降解聚合物聚己内酰胺(polyoxazolines)组成,每周注射 1 次,药物可持续作用,1 项Ⅲ期临床研究(NCT04571164)正在测试其对早期未用药 PD 患者的疗效。阿扑吗啡除皮下持续灌注剂型外,还有一种薄膜剂型(APL-130277)^[12],可舌下含服,美国 FDA 已在 2020 年批准用于 PD“关期”临时补救用药。1 项Ⅱb 期临床研究(NCT04435431)正在评估一种新型多巴胺 D3 受体拮抗剂美索培坦(mesdopetam)对 PD 患者异动症的安全性和疗效,此前的临床前研究显示美索培坦可改善异动症而不加重运动症状。

1.3 新型 MAO-B 抑制剂和 COMT 抑制剂

沙芬酰胺(safinamide)是一种可逆性 MAO-B 抑制剂,还能通过调节钠、钙离子通道通透性抑制谷氨酸释放,是一种

多靶点 PD 辅助治疗药物,与左旋多巴制剂联用改善 PD 症状波动^[13],国外已经批准上市,国内已完成Ⅲ期临床试验待上市。第一代 MAO-B 抑制剂司来吉兰和第二代 MAO-B 抑制剂雷沙吉兰虽然可单药用于早期 PD 患者,但疗效个体差异较大,多数患者疗效不足需要添加其他多巴胺能药物,目前正在开发一种普拉克索/雷沙吉兰复方制剂(P2B001),2 种药物的剂量较单独使用剂量低(普拉克索 0.3 mg 或 0.6 mg,雷沙吉兰 0.75 mg),希望能用于早期 PD 一线治疗并减少不良反应,初步临床研究显示 P2B001 对改善运动症状和提高生活质量有效^[14],大样本Ⅲ期临床研究(NCT03329508)还在进行中。传统抗癫痫药唑尼沙胺(zonisamide)被认为是一种多靶点药物,可能有抑制 MAO-B、调节多巴胺代谢及阻滞钙通道等效应,日本的一些临床研究认为唑尼沙胺对减少“关期”时间有效,已在日本被批准作为左旋多巴添加治疗用于改善 PD 症状波动。COMT 抑制剂主要作为辅助药物与左旋多巴联用改善症状波动,新一代 COMT 抑制剂奥皮卡朋(opicapone)半衰期较恩托卡朋长,只需每日 1 次口服,已在国外上市^[15],国内Ⅲ期临床研究还在进行中。至于奥皮卡朋在 PD 早期开始与左旋多巴联用能否预防运动并发症,1 项奥皮卡朋Ⅲ期临床研究(NCT04978597)计划在 24 周随机双盲对照研究结束后开放标签研究阶段观察此效应。

2 非多巴胺能症状治疗药物

2.1 谷氨酸递质系统

非选择性 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂金刚烷胺对异动症和症状波动具有改善作用,其缓释剂型已在海外上市^[16]。AV-101(L-4-chlorokynurenin)是一种 NMDA 受体拮抗剂前体,在体内被转化为 7-氯犬尿酸(7-chlorokynurenic acid),1 项Ⅲ期临床试验(NCT 04857359)正在研究其对 PD 异动症的治疗作用。多种作用于代谢型谷氨酸受体的研发新药在临床前研究中对 PD 动物模型异动症有改善作用,但在临床研究中大多效果不佳^[17-18],其中代谢型谷氨酸受体 5(metabotropic glutamate receptors 5, mGluR5)负向变构调节剂 dipraglurant(ADX48621)在Ⅱa 期临床试验中安全性较好^[19],对异动症似乎有一定改善效应,目前 1 项Ⅱb/Ⅲ期临床试验(NCT 04857359)正在进行中。

2.2 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)递质系统

作用于 5-HT 递质系统的抗 PD 药物主要通过靶向 5-HT1A 和 5-HT2A 受体起作用。5-HT1A 受体激动剂依托拉唑(eltoprazine)在临床Ⅱ期试验中显示对异动症有一定改善作用^[20],进一步Ⅱb 或Ⅲ期临床试验(NCT02439203)正在进行中。接受药物治疗 PD 患者,特别是中晚期患者常出现幻觉、错觉等精神症状,传统抗精神病药物在改善精神症状的同时会带来 PD 运动症状加重等不良反应,匹莫范色林(pimavanserin)是一种反向 5-HT2A 受体激动剂,临床研究表明其可改善 PD 幻觉错觉症状而不加重运动症状,美国在

2016 年批准其进入临床。匹莫范色林对其他 PD 精神症状(如冲动控制障碍)的治疗作用有待研究。其他尚在开发中的 5-羟色胺能靶向药物包括 5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan)、丁螺环酮/佐米曲坦、沙立佐坦(sarizotan)、NLX-112 等,主要研究目标是评估其能否改善 PD 运动并发症^[1-2]。

2.3 其他递质系统

腺苷 A2A 受体对多巴胺 D2 受体激活有调节作用,腺苷 A2A 受体拮抗剂在理论上可抑制基底节间接通路活动,有助于减轻 PD 症状波动。腺苷 A2A 受体拮抗剂目前只有伊曲茶碱(istradefylline)进入临床^[21],2013 年在日本率先上市,2019 年美国批准上市,用于改善左旋多巴使用者的剂末现象,国内尚在进行 III 期临床试验。其他腺苷 A2A 受体拮抗剂在临床研究中显示疗效不佳,或因不良终止研发。

胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、卡巴拉汀在临床小样本研究及个案报道对 PD 患者冻结步态有一定效果,目前有 1 项随机对照研究评估卡巴拉汀对 PD 步态平衡障碍的改善作用^[22],另一项 III 期临床研究(CHIEF-PD 研究,NCT04226248)拟评估卡巴拉汀对 PD 运动能力和认知功能、减少跌倒方面作用。N 型胆碱受体 α 亚单位激动剂 AQW051 在临床前研究中对 PD 猴模型可增强左旋多巴疗效并减轻异动症,但此效应未能在 1 项 II 期临床试验得到证实^[23]。M 型胆碱受体变构调节剂 TAK-071 在动物试验中可改善小鼠的注意力和复杂运动控制,有可能对 PD 步态障碍有改善作用,目前正在进行 II 期临床试验(NCT04334317)以评估 TAK-071 对 PD 患者步态障碍的疗效。

去肾上腺素再摄取抑制剂托莫西汀及哌甲酯可增强注意力,用于治疗注意障碍多动综合征。PD 患者冻结步态可能与注意力下降有关,小样本临床观察研究报道托莫西汀及哌甲酯对 PD 冻结步态有改善作用,有待大样本双盲随机对照研究证实。

舒拉诺龙(zuranolone,SAGE-217)是 1 种 GABA_A 正向变构调节剂,原用于治疗抑郁症,小样本探索性研究显示对改善 PD 震颤有一定作用^[24],但需要大样本随机对照研究证实。

3 PD 疾病修饰治疗药物

PD 疾病修饰治疗靶点包括多个病理损伤机制通路^[3-4],如 PD 相关致病基因 α -突触核蛋白(α -synuclein)、富含亮氨酸酪氨酸激酶 2(leucine rich repeat kinase2,LRRK2)、葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase,GBA)相关通路,氧化应激、线粒体损伤、钙超载、自噬等病理损伤通路。从技术角度可分为小分子化合物、基因治疗、免疫疗法等。本文仅对已进入 II 期及以上阶段临床试验的候选 PD 疾病修饰治疗药物做一简介。

3.1 α -突触核蛋白靶向药物

3.1.1 α -突触核蛋白免疫治疗 α -突触核蛋白是由 SNCA 基因编码的 140 个氨基酸组成蛋白分子,生理功能不明,可能参与细胞内物质运输和突触传递调节, α -突触核蛋白寡

聚体和纤维聚集对多巴胺能神经元具有毒性作用。此外, α -突触核蛋白通过胞吞和胞吐像朊蛋白一样在神经细胞间传播,造成病理损伤在不同脑区间扩散。基于此,清除细胞外 α -突触核蛋白有助于阻断其在细胞间传播,延缓 PD 病理发展。2 种 α -突触核蛋白单抗 PRX002 和 BIIB054 在 I 期临床试验显示较好的安全性和耐受性^[25-26],可进入脑脊液,PRX002 II 期临床试验(PASADENA 研究、PADOVA 研究)正在进行中,BIIB054 治疗 PD II 期临床试验(SPARK 研究)因未达到改善运动症状这一主要终点目标被终止研发。Afitope PD 01 和 PD 03 是人工合成模拟 α -突触核蛋白部分氨基酸序列的短肽,属于靶向 α -突触核蛋白主动免疫治疗,初步研究其具有良好安全性和耐受性^[27],准备进行 II 期临床试验,欧洲成立合作联盟 SYMPATH 推动 α -突触核蛋白疫苗开发。

3.1.2 抑制 α -突触核蛋白错误折叠和聚集 在 PD 动物模型,酪氨酸蛋白激酶 Abelson(c-Abl)被激活,抑制 Parkin 蛋白活性,提示其可能影响 α -突触核蛋白折叠。尼罗替尼(Nilotinib)是第二代非受体酪氨酸蛋白激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI),已被批准用于慢性粒细胞白血病治疗。1 项纳入 12 例 PD 患者的探索性研究发现其安全性耐受性良好,且能透过血脑屏障进入脑内^[28]。初步临床研究显示尼罗替尼可增加 PD 患者脑脊液中多巴胺代谢产物含量,降低脑脊液 α -突触核蛋白寡聚体含量,改善运动症状^[29]。不过上述运动症状改善及脑脊液代谢物指标研究结果没有在另一项随机对照临床研究得到证实^[30]。UCB0599(NPT200-11)是 1 种可透过血脑屏障的口服小分子化合物,可抑制 α -突触核蛋白错误折叠聚集。在临床前研究中,长期服用 UCB0599 α -突触核蛋白转基因小鼠脑内 α -突触核蛋白聚集减少,纹状体多巴胺转运体水平得到逆转,与 PD 相关的运动功能得到改善^[31]。I 期临床研究发现在健康被试和 PD 患者中 NPT200-11 安全性和耐受性良好^[32],目前 1 项 II 期临床研究(NCT04658186)正在进行中,旨在评估其对 PD 运动功能、认知功能及多巴胺转运体功能影像的影响。

3.2 葡萄糖脑苷脂靶向药物

GBA 是一种溶酶体酶,催化葡萄糖脑苷脂水解为神经酰胺和葡萄糖。GBA 基因变异可导致戈谢病或 PD。与 GBA 基因变异有关的 PD 患者葡萄糖脑苷脂在脑内神经元聚集,使溶酶体活性下降,线粒体自噬受阻,具有神经毒性 α -突触核蛋白寡聚体形成,促进 PD 发病和病情发展。与一般原发性 PD 比较,GBA 基因突变相关 PD 进展速度更快、更易发生认知损害。增加 GBA 活性或抑制葡萄糖脑苷脂合成可能有助于延缓 PD 病情进展。

氨溴索(ambroxol)是一种化痰药物,也是一种 GBA 分子伴侣(chaperone),在 GBA 突变细胞模型氨溴索可增强 GBA 活性和溶酶体功能。在非随机无对照 AiM-PD 研究中,氨溴索被认为对伴或不伴 GBA 突变的 PD 患者均可改善其运动功能^[33]。1 项 III 期临床研究(NCT05778617)正在评估氨溴索对 PD 患者认知及运动功能的改善作用。LTI-291 是一种

GBA 变构调节剂,可增强 GBA 活性,Ⅱ期临床研究显示 GBA 突变相关 PD 患者对其耐受性良好,血及脑脊液 GBA 活性提高^[34],其临床治疗效应有待进一步研究。PR001A 是利用腺相关病毒载体表达 GBA1 基因治疗药物^[35],需要鞘内注射。1 项 I/Ⅱa 期开放标签试验正在 GBA 基因变异 PD 患者评估其安全性和脑内表达能力。

葡萄糖神经酰胺合成酶 (glucosylceramide synthase, GCS) 是合成葡萄糖脑苷脂的关键酶,临床前研究发现用 GCS 抑制剂可减少 α -突触核蛋白模型小鼠海马体 α -突触核蛋白、泛素和 tau 聚合体的积聚,改善记忆缺陷,提示 GCS 抑制剂有可能延缓疾病进展。1 项 GCS 抑制剂文鲁司他 (venglustat, GZ/SAR402671) 治疗 PD 的 Ⅱ期临床试验显示其具有良好耐受性和安全性并能降低葡萄糖神经酰胺的含量,但未达到主要终点 (MDS-UPDRS Ⅱ、Ⅲ评分改善)^[36]。

3.3 神经保护治疗药物

3.3.1 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 胰岛素可能在神经元代谢、修复和突触传递中起着重要作用,中枢神经系统神经变性疾病与异常胰岛素信号有关。降糖药胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂在阿尔茨海默病动物模型和 PD 动物模型中均发现对神经有保护作用,其机制可能与增强线粒体功能、促进自噬、抑制小胶质细胞激活及炎症反应、促进聚集蛋白清除有关。1 项 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽 (exenatide) 治疗 PD Ⅱ期临床研究显示艾塞那肽可改善 PD 运动症状,并在 DAT 显像研究中显示可能具有延缓黑质纹状体多巴胺递质系统变性的效应^[37]。有 Ⅲ期临床随机对照研究 (NCT04232969) 正在评估其对 PD 的疾病修饰治疗作用。其他 GLP-1 受体激动剂治疗 PD 的 Ⅱ期临床研究正在进行中,包括司美格鲁肽 (semaglutide)、利拉鲁肽 (liraglutide)、利司那肽 (lixisenatide)、LNY01 和一种艾塞那肽缓释剂 (PT320)。

3.3.2 Sigma-1 受体激动剂 Sigma-1 受体是 1 种分子伴侣蛋白,广泛表达于中枢和外周神经系统的神经元和胶质细胞中,主要位于线粒体相关内质网膜上,调节多种细胞功能,包括调节各种受体和离子通道的表达和活性。激活 Sigma-1 受体具有调节细胞内钙离子级联反应、抗炎、提高神经营养因子等神经保护效应。Sigma-1 受体激动剂诱导自噬、增加蛋白酶体降解能力,被认为对神经变性疾病特别是帕金森病痴呆可能具有治疗作用。1 项评估 Sigma-1 受体激动剂布拉克美新 (blarcamesine, ANAVEX 2-73) 对帕金森病痴呆治疗作用的 Ⅱ期临床研究 (NCT03774459) 显示其具有较好的安全性和耐受性,且达到主要终点和次要终点,Anavex 公司正在计划进一步临床研究。

3.3.3 抗氧化应激药物 抗氧化应激药物铁螯合剂:帕金森病黑质等脑区有过量铁沉积,铁离子加重氧化应激损伤及脂质过氧化,铁螯合剂可减少游离铁,可能对多巴胺能神经元有保护作用。1 项小样本 Ⅱ期临床研究显示铁螯合剂去铁酮 (deferiprone) 可改善早期 PD 患者运动症状并减少齿状核和尾状核铁含量^[38]。1 项评价去铁酮对 PD 疗效的 Ⅱ期临床

研究 (FAIRPARK-Ⅱ 研究) 结果显示去铁酮虽然可减少脑内铁含量,但对改善 PD 患者临床症状有负面影响^[39]。

辅酶 Q10 类似物:艾地苯醌 (idebenone) 是一种辅酶 Q10 类似药物,也具有抗氧化作用,在 PD 动物模型可保护神经元,改善运动功能。国内有 3 个单位正在开展相关临床研究,其中 2 项临床研究分别评估艾地苯醌对前驱期 PD 向 PD 转化 (SEASE-PPD 研究, NCT04152655), 快动眼睡眠行为异常患者向突触核蛋白病转化的影响 (EITRS 研究, NCT04534023), 还有一项研究评价艾地苯醌对早期 PD 运动症状及非运动症状的影响 (ITEP 研究, NCT03727295)。

肌苷:尿酸被认为具有抗氧化应激效应,流行病学研究发现高尿酸人群 PD 发病风险降低,尽管高尿酸会导致痛风和肾结石。肌苷是一种尿酸前体, SURE-PD 研究发现肌苷可提高 PD 患者血尿酸水平,可能具有神经保护作用^[40]。1 项 Ⅲ期临床研究评估了肌苷对早期 PD 的疾病修饰治疗作用 (SURE-PD3 研究),但未获得阳性结果^[41]。

髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 抑制剂:MPO 促进氧自由基生成,在 PD 患者神经变性脑区 MPO 表达增加,抑制 MPO 可能会减轻氧化应激及炎症反应,发挥神经保护作用。1 项 Ⅱ期临床研究通过 11C-PBR28 PET 成像技术发现 MPO 抑制剂 verdiperstat (AZD3241) 可减少 PD 患者脑内小胶质细胞激活^[42]。尚未见对 AZD3241 进一步应用于 PD 神经保护治疗的临床研究计划公布。

3.3.4 其他神经保护治疗药物 PD 脑内和外周都有异常炎症细胞激活和细胞因子表达,炎症机制和免疫异常在 PD 发病机制中起重要作用。流行病学研究发现使用非甾体抗炎药 (如布洛芬) 的人群 PD 发病风险降低^[43],还有 1 项基于社区人群的病例对照研究发现使用免疫抑制剂 (硫唑嘌呤、糖皮质激素) 的人群发生 PD 的风险也降低^[44],提示抗炎药物和免疫抑制剂可能对 PD 具有神经保护作用。1 项 Ⅱ期临床研究计划评估硫唑嘌呤对 PD 运动症状和非运动症状的改善作用^[45]。

二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂,能减少细胞浆和线粒体钙浓度,抑制氧化应激反应,一些流行病学调查显示这类药物能降低 PD 风险。1 项 Ⅲ期临床试验评估了钙离子通道拮抗剂伊沙地平 (isradipine) 对 PD 进展的影响,结果显示无效^[46]。

他汀类药物除降脂作用外,还被认为有抗炎抗氧化作用,能减少 PD 细胞模型细胞内 α -突触核蛋白聚集,因此对 PD 可能具有神经保护作用。1 项临床研究显示使用洛伐他汀的早期 PD 患者运动症状进展速度较慢,似乎能延缓病情进展^[47]。1 项 Ⅱ期临床研究 (NCT02787590) 拟评估辛伐他汀对 PD 患者剂末现象的治疗作用。

线粒体功能障碍是 PD 重要病理损伤机制,也是一个有潜力的疾病修饰治疗靶点。熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 是一种在临床使用多年的肝病治疗药物,实验研究发现对线粒体功能有改善作用,1 项评估 UDCA 对 PD 患者线粒体功能及运动症状进展影响的 Ⅱ期临床研究

(NCT03840005)正在进行中。降糖药吡格列酮是高选择性的激动过氧化物酶小体生长因子活化受体- γ (PPAR- γ)激动剂,PPAR- γ 的活化可调节胰岛素敏感组织代谢活动,能帮助恢复线粒体功能,但 I 项 II 期临床试验评估吡格列酮延缓 PD 进展的作用没有获得阳性结果^[48]。

4 结 语

药物治疗仍然是 PD 最主要的治疗手段,目前临床使用 PD 治疗药物还是以多巴胺替代治疗为主线的症状治疗,一些多巴胺能药物新剂型及非多巴胺能药物已在国内外上市或正在临床试验中,而老药新用则成为一种开发抗 PD 药物的捷径。疾病修饰治疗一直是 PD 治疗的短板,目前有多种新药处在早期临床研究阶段。需要强调,以往不少在临床前研究中显示具有疾病修饰作用的药物在临床试验中未获得成功,分析其原因可能与选择的药物作用靶点缺乏特异性,研究对象筛选标准粗糙,研究终点指标不恰当,缺乏客观精准地评估病情及其进展的技术手段等因素有关。今后的需要改进研究方法和实验设计,如对研究对象细致分层,根据药物作用机制确定研究对象筛选标准(临床表型、基因型、病程等),研究终点指标需要尽可能客观可量化。随着 PD 发病机制研究的深入,还有可穿戴设备、人工智能技术、PD 特异分子标志显像等技术的发展,将有助于疾病修饰治疗药物研究治疗靶点的优化以及病情评估手段精准化,有希望在不久的将来取得突破。

参 考 文 献

- [1] Di Luca DG, Reyes NGD, Fox SH. Newly approved and investigational drugs for motor symptom control in Parkinson's disease[J]. *Drugs*, 2022, 82(10):1027-1053.
- [2] Murakami H, Shiraiishi T, Umehara T, et al. Recent advances in drug therapy for Parkinson's disease[J]. *Intern Med*, 2023, 62(1):33-42.
- [3] Elkouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS, et al. Emerging therapies in Parkinson disease—repurposed drugs and new approaches[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(4):204-223.
- [4] Wolff A, Schumacher NU, Pürner D, et al. Parkinson's disease therapy: what lies ahead?[J]. *J Neural Transm*, 2023, 130(6):793-820.
- [5] LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(2):145-154.
- [6] Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: a randomized crossover study[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(2):283-286.
- [7] Giladi N, Gurevich T, Djaldetti R, et al. ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in patients with Parkinson's disease and motor response fluctuations: a randomized, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 91:139-145.
- [8] Navon N. The Accordion Pill®: unique oral delivery to enhance pharmacokinetics and therapeutic benefit of challenging drugs[J]. *Ther Deliv*, 2019, 10(7):433-442.
- [9] LeWitt PA, Giladi N, Navon N. Pharmacokinetics and efficacy of a novel formulation of carbidopa-levodopa (Accordion Pill®) in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 65:131-138.
- [10] Riesenberger R, Werth J, Zhang Y, et al. PF-06649751 efficacy and safety in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13:1756286420911296.
- [11] Hattori N, Mochizuki H, Hasegawa K, et al. Ropinirole patch versus placebo, ropinirole extended-release tablet in advanced Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(9):1565-1573.
- [12] Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2):135-144.
- [13] Hattori N, Tsuboi Y, Yamamoto A, et al. Efficacy and safety of safinamide as an add-on therapy to L-DOPA for patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II/III study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 75:17-23.
- [14] Olanow CW, Kieburtz K, Leinonen M, et al. A randomized trial of a low-dose rasagiline and pramipexole combination (P2B001) in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(5):783-789.
- [15] Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, et al. Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(7):953-960.
- [16] Oertel W, Eggert K, Pahwa R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3) [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(12):1701-1709.
- [17] Negida A, Ghaith HS, Fala SY, et al. Mavoglurant (AFQ056) for the treatment of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(8):3135-3143.
- [18] Rascol O, Medori R, Baayen C, et al. A randomized, double-blind, controlled phase II study of folicurax in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(5):1088-1093.
- [19] Tison F, Keywood C, Wakefield M, et al. A phase 2A trial of the novel mGluR5-negative allosteric modulator dipraglurant for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(9):1373-1380.
- [20] Svenningsson P, Rosenblad C, Arvidsson KAE, et al. Eltoprazine counteracts l-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a dose-finding study[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 4):963-973.
- [21] Hauser RA, Hattori N, Fernandez H, et al. Efficacy of istradefylline, an adenosine A2A receptor antagonist, as adjunctive therapy to levodopa in Parkinson's disease: a pooled analysis of 8 phase 2b/3 trials [J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(4):1663-1675.
- [22] Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised,

- double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(3):249-258.
- [23] Trenkwalder C, Berg D, Rascol O, et al. A placebo-controlled trial of AQW051 in patients with moderate to severe levodopa-induced dyskinesia[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(7):1049-1054.
- [24] Bullock A, Kaul I, Li SG, et al. Zuranolone as an oral adjunct to treatment of Parkinsonian tremor: a phase 2, open-label study[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 421:117277.
- [25] Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, et al. Safety and tolerability of multiple ascending doses of PRX002/RC7935, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in patients with parkinson disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(10):1206-1214.
- [26] Brys M, Fanning L, Hung S, et al. Randomized phase I clinical trial of anti- α -synuclein antibody BIIB054[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(8):1154-1163.
- [27] Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, et al. Safety and immunogenicity of the α -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(7):591-600.
- [28] Pagan F, Hebron M, Valadez EH, et al. Nilotinib Effects in Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies[J]. *J Parkinsons Dis*, 2016, 6(3):503-517.
- [29] Pagan FL, Wilmarth B, Torres-Yaghi Y, et al. Long-term safety and clinical effects of nilotinib in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(3):740-749.
- [30] Simuni T, Fiske B, Merchant K, et al. Efficacy of nilotinib in patients with moderately advanced parkinson disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(3):312-320.
- [31] Price DL, Koike MA, Khan A, et al. The small molecule alpha-synuclein misfolding inhibitor, NPT200-11, produces multiple benefits in an animal model of Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):16165.
- [32] Smit JW, Basile P, Prato MK, et al. Phase I/1b studies of UCB0599, an oral inhibitor of α -synuclein misfolding, including a randomized study in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(10):2045-2056.
- [33] Mullin S, Smith L, Lee K, et al. Ambroxol for the treatment of patients with parkinson disease with and without glucocerebrosidase gene mutations: a nonrandomized, noncontrolled trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(4):427-434.
- [34] den Heijer JM, Kruithof AC, Moerland M, et al. A phase 1B trial in GBA1-associated Parkinson's disease of BIA-28-6156, a glucocerebrosidase activator[J]. *Mov Disord*, 2023, 38(7):1197-1208.
- [35] Abeliovich A, Hefti F, Sevigny J. Gene therapy for Parkinson's disease associated with GBA1 mutations[J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(s2):S183-S188.
- [36] Giladi N, Alcalay RN, Cutter G, et al. Safety and efficacy of venglustat in GBA1-associated Parkinson's disease: an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(8):661-671.
- [37] Athauda D, MacLagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10103):1664-1675.
- [38] Martin-Bastida A, Ward RJ, Newbould R, et al. Brain iron chelation by deferiprone in a phase 2 randomised double-blinded placebo controlled clinical trial in Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1398.
- [39] Devos D, Labreuche J, Rascol O, et al. Trial of deferiprone in Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(22):2045-2055.
- [40] Parkinson Study Group SURE-PD Investigators, Schwarzschild MA, Ascherio A, et al. Inosine to increase serum and cerebrospinal fluid urate in Parkinson disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(2):141-150.
- [41] Parkinson Study Group SURE-PD Investigators, Schwarzschild MA, Ascherio A, et al. Effect of urate-elevating inosine on early parkinson disease progression: the SURE-PD3 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(10):926-939.
- [42] Jucaite A, Svenningsson P, Rinne JO, et al. Effect of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 on microglia: a PET study in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 9):2687-2700.
- [43] Gao X, Chen HL, Schwarzschild MA, et al. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2011, 76(10):863-869.
- [44] Racette BA, Gross A, Vouri SM, et al. Immunosuppressants and risk of Parkinson disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(7):870-875.
- [45] Greenland JC, Cutting E, Kadyan S, et al. Azathioprine immunosuppression and disease modification in Parkinson's disease (AZA-PD): a randomised double-blind placebo-controlled phase II trial protocol[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(11):e040527.
- [46] Parkinson Study Group STEADY-PD III Investigators. Isradipine versus placebo in early parkinson disease: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(9):591-598.
- [47] Lin CH, Chang CH, Tai CH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of lovastatin in early-stage Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(5):1229-1237.
- [48] NINDS Exploratory Trials in Parkinson Disease FS-ZONE Investigators. Pioglitazone in early Parkinson's disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(8):795-803.

(责任编辑:曾 玲)