

变首先累及肾小管周围的毛细血管,致毛细血管扩张,血浆蛋白渗出,肾小管间质体积与压力增高,从而引起肾小管重吸收功能降低。DN 与原发性肾小球肾炎相比,其肾小管损害程度更为显著,且与原发性肾小球肾炎所引起的肾小管损害的发病机制有所不同。糖尿病患者内皮损伤首先影响肾小管周围的毛细血管网,内皮功能紊乱、氧化损伤、肾小管病变先于肾小球病变。尿中尿清蛋白排泄率(UAE)/RBP 比值是非常重要的指标,比值降低时,表明早期肾小管受损;当比值升高时,则预示肾小球损伤或同时并发肾小球病变的肾小管损伤。无论是肾小管损伤先于肾小球病变,还是同时并发肾小球病变,尿 RBP 均是诊断早期 DN 的一个敏感指标<sup>[15]</sup>。

### 6 尿 α<sub>1</sub>-微球蛋白

α<sub>1</sub> 微球蛋白(α<sub>1</sub>-MG)主要来源于肝细胞和淋巴细胞,其相对分子质量为 27 000~33 000,在健康者血液中 α<sub>1</sub>-MG 以游离型及结合型两种形式存在。游离型 α<sub>1</sub>-MG 能自由通过肾小球滤过膜,在近曲小管几乎全部被重吸收并分解代谢。结合型 α<sub>1</sub>-MG 则不能通过滤过膜。故健康人仅在尿液中检出少量结合型 α<sub>1</sub>-MG。血 α<sub>1</sub>-MG 比血 β<sub>2</sub>-MG 能更早期反映肾小球滤过功能受损,这可能是 α<sub>1</sub>-MG 相对分子质量比 β<sub>2</sub>-MG 大,更易受到肾小球滤过膜的影响。当肾小管受损时,尿中 α<sub>1</sub>-MG 首先增加,比尿中 β<sub>2</sub>-MG 敏感,这是由于肾小管对 α<sub>1</sub>-MG 的重吸收障碍先于 β<sub>2</sub>-MG,尿 α<sub>1</sub>-MG 不受尿液酸碱度影响<sup>[16]</sup>。与其他低分子蛋白相比是较好的反映肾小管受损的早期敏感指标。在尿蛋白定性阴性的 DN 患者,当其内生肌酐清除率正常时,尿 α<sub>1</sub>-MG 已显著上升,稳定控制血糖及糖基化血红蛋白后尿 α<sub>1</sub>-MG 也随之下降,因此,尿 α<sub>1</sub>-MG 不仅可作检测 DN 早期损害的指标,也是观察 DN 临床疗效的早期指标<sup>[17]</sup>。

总之,糖尿病的主要危害就是可引发多种并发症,糖尿病患者要预防、减少并发症的发生就需要对糖尿病并发症做相关检查,通过对 CysC、hs-CRP、Hcy、mALB、RBP、尿 α<sub>1</sub>-MG 检查可以实现糖尿病并发症的早发现、早诊断和早治疗。

### 参考文献

[1] 李春北,张燕燕. 胱抑素 C 与超敏 C-反应蛋白对 2 型糖尿病早期损害的诊断[J]. 检验医学与临床,2011,32(4): 639-640.

[2] 张培培,刘志红. 胱抑素 C 测定在糖尿病中肾功能评价中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2007,6(5):5011.

[3] 李喜荣,周世锋. 3 项指标联合检测对早期糖尿病肾损伤的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2011,8(2):14-17.

[4] 龙艳,苏轲,于键,等. 2 型糖尿病患者超敏 C-反应蛋白及肿瘤坏死因子 α 与微血管并发症的关系[J]. 中国临床康复,2005,9(3):120-122.

[5] 何宇梅. 2 型糖尿病中高敏 C-反应蛋白的观察[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(11):1371.

[6] 李培泉. 2 型糖尿病脉压与微量清蛋白尿及高敏 C-反应蛋白的相关性研究[J]. 中国农村卫生事业管理,2011,31(2):209-210.

[7] 史华,马存莲. 高敏 C-反应蛋白与 2 型糖尿病患者脂代谢异常的关系[J]. 中国冶金工业医学杂志,2011,28(1):29-30.

[8] 吴寿军,毛丽萍,金东明,等. 同型半胱氨酸、超敏 C-反应蛋白及 D-二聚体联合检测诊断冠心病的临床意义[J]. 现代实用医学,2011,22(1):56-58.

[9] 陆明,陈卫东. 高同型半胱氨酸与糖尿病肾病相关性研究进展[J]. 蚌埠医学院学报,2009,34(3):272-275.

[10] 赵江波,赵莼,王莹. 超敏 C-反应蛋白及同型半胱氨酸与 2 型糖尿病视网膜病变的关系[J]. 眼科新进展,2011,31(1):55-56.

[11] 周晓云,周爱知,彭腾飞,等. 2 型糖尿病与同型半胱氨酸及 D-二聚体相关性分析[J]. 现代医院,2011,11(1):42-43.

[12] 张振萍,刘建华,李红. 尿微量蛋白联合检测对糖尿病肾损伤早期诊断的价值[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(1):88-89.

[13] 毕振红. 尿微量蛋白对糖尿病早期诊断的价值[J]. 海南医学,2007,18(1):135-136.

[14] 吴素红,张桦,崔惠敏. 糖尿病肾病患者转化生长因子、β<sub>1</sub>、α<sub>1</sub> 微球蛋白尿视黄醇结合蛋白水平的变化[J]. 新医学,2011,42(4):244-245.

[15] 伍松蛟,顾国龙. 糖尿病肾病早期诊断的实验室指标[J]. 内科,2007,2(4):532-534.

[16] 田斌. 尿微量清蛋白和 α<sub>1</sub> 微球蛋白在糖尿病肾病早期筛查和治疗中的作用[J]. 中国实用医学,2011,6(9):83.

[17] 张振萍,刘建华,李红. 尿微量蛋白联合检测对糖尿病肾损伤早期诊断的价值[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(1):88-89.

(收稿日期:2011-08-13)

## 帕金森病药物治疗的新进展

何海蓉,张旭综述,杨林审校(成都大学医学院药理学教研室 610041)

【关键词】 帕金森病; 缓释制剂; 普通即释制剂; 普拉克索  
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.04.036 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)04-0450-03

普拉克索新型缓释片剂(每日仅需服用一次)2009 年和 2010 年,相继通过欧洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)认证上市,成为优于普拉克索普通即释片剂(每日需服用三次)药物治疗帕金森病(PD)的新选择。本文就普拉克索及其缓释制剂在 PD 治疗中的临床应用报道如下。

### 1 普拉克索在 PD 治疗中的临床地位

PD 是常见于中老年人的进行性锥体外系功能障碍的中枢神经系统退行性疾病。目前公认的发病机制“多巴胺学说”认为,黑质致密区多巴胺能神经元变性导致黑质-纹状体通路多巴胺神经递质明显减少导致 PD 发病。据此理论在 20 世纪 60 年代末问世的左旋多巴成为 PD 治疗的首选用药,但它不能有效阻止及延缓疾病病程,长期使用还会导致运动过多症、症状

波动和精神症状等严重不良反应。

针对左旋多巴的不足,多巴胺受体激动药为 PD 患者的药物治疗带来了新希望。其优点包括(1)体内过程:多巴胺受体激动药在经过肠道和血脑屏障的跨膜转运过程中,不需要载体介导。因此,不同于左旋多巴,多巴胺受体激动药不会与蛋白质或氨基酸发生竞争性抑制作用,其吸收更完全,并不受其他因素如食物的影响。通过血脑屏障进入大脑后,多巴胺受体激动药在纹状体内的半衰期比左旋多巴长,产生比左旋多巴更持久的受体刺激作用,有利于克服左旋多巴症状波动的不良反应。(2)作用机制:多巴胺受体激动药直接刺激 DA 受体,不依赖内源性 DA 的存在及其代谢、合成储存的改变。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成 DA,即使增大剂量对 PD 治疗也无效。多巴胺受体激动药不受此影响,在 PD 后期仍有效。(3)不良反应:与左旋多巴促进氧化应激反应,加快多巴胺能神经元变性脱失不同,多巴胺受体激动药在其代谢过程不产生游离基团或潜在的毒性代谢产物,不损伤 DA 神经元,并还可能具有神经元保护作用,从而能改善多巴胺能神经元的缺失,延缓病程。因此,越来越多的神经专科医生现在主张将多巴胺受体激动药作为 PD 的首选治疗药物,以减少或取代左旋多巴的使用<sup>[1-2]</sup>。

多巴胺受体激动药根据其化学性质的不同可分为麦角碱类和非麦角碱类,前者临床常用药物有溴隐亭、培高利特、卡麦角林、麦角乙脲等,后者包括阿朴吗啡、吡贝地尔、罗匹尼罗和普拉克索等。

其中,普拉克索(即释片剂,每日需服用三次)是德国勃林格格翰(Boehringer Ingelheim)公司开发,于 1997 年及 1998 年,相继在美国和大多数欧盟国家批准上市。普拉克索对 DA 受体的作用不同于麦角碱类 DA 受体激动药。它对多巴胺能 D<sub>2</sub> 受体家族有高度选择性,其中对 D<sub>3</sub> 受体的亲和力最高,明显高于 D<sub>2</sub> 及 D<sub>4</sub> 受体<sup>[3]</sup>,但它对肾上腺素及 5-羟色胺(5-HT)受体的作用很小。经临床研究证实,激动 D<sub>2</sub> 受体可改善 PD 患者的临床症状,对治疗 PD 具有较好的疗效;对 D<sub>3</sub> 受体的高亲和力可能与改善患者的精神病样症状有关,如缓解患者的抑郁情绪<sup>[4-5]</sup>。这使它可能为一种潜在的抗抑郁药物,单用或与经典抗抑郁药合用,对伴有抑郁的 PD 患者可能更为有益。普拉克索对  $\alpha$ -肾上腺素能受体和 5-HT 能 1A 受体仅呈低亲和力,甚至无亲和力。这可能是普拉克索没有出现麦角胺类多巴胺受体激动剂所特有的纤维化不良反应的原因<sup>[6-7]</sup>。除此之外,普拉克索对多巴胺能 D<sub>1</sub> 和 D<sub>5</sub> 受体、 $\beta$ -肾上腺素能受体、毒蕈碱、苯二氮草类、腺苷、兴奋性氨基酸以及其他 5-HT 能受体无作用。

与其他多巴胺受体激动药相似,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多巴胺能神经元变性,调节多巴胺转运以及激活神经活性营养因子等<sup>[8-10]</sup>。采用单光子发射型计算机断层摄影术(SPECT)对 PD 患者进行的长期随访研究结果证实,普拉克索能延缓黑质神经元变性的作用<sup>[11]</sup>。

因此,与其他多巴胺受体激动药比较,普拉克索对 PD 的治疗疗效确切甚至更优。研究证实早期使用普拉克索治疗早期 PD 患者,与早期使用左旋多巴比较,能延缓运动障碍的出现时间,并能改善患者的健康相关生存质量;对于晚期 PD 患者,普拉克索与左旋多巴合用能明显减少左旋多巴的剂量以延

缓左旋多巴所致不良反应的出现时间及降低其降低严重度,并改善患者的 PD 统一评价量表(UPDRS)评分<sup>[8]</sup>。同时,普拉克索并没有麦角碱类多巴胺受体激动药特有的胸膜、后腹膜及肺纤维化及心脏瓣膜病变等不良反应。因此,它是目前美国神经病学、运动障碍学会以及各国 PD 治疗指南推荐的一线治疗药物。

## 2 普拉克索缓释制剂优于其他普通制剂的特点

普拉克索缓释制剂与其他普通即释制剂的有效药物成分相同,具有相同的受体激动作用<sup>[12]</sup>,其对 PD 的疗效已被研究证实。

Hauser 等<sup>[13]</sup>研究者将 259 个早期 PD 患者随机分为缓释制剂组(0.375~4.50 mg, qd)、普通制剂组(0.125~1.5 mg, tid)和安慰剂组,连续服药 33 周。PD 统一评价量表(UPDRS)Ⅱ和Ⅲ评分结果发现,第 18 周缓释制剂组疗效明显优于安慰剂组。第 33 周缓释制剂组和普通制剂组疗效差异无统计学意义,两组受试者的 UPDRS Ⅱ、Ⅲ总评分平均值分别下降 8.6 分(213 例)和 8.8 分(207 例),说明不同制剂的两组疗效相当。不良反应的发生率及严重度两组差异无统计学意义。另一相似研究也发现<sup>[14]</sup>,缓释制剂组和普通制剂组 UPDRS Ⅱ、Ⅲ总分平均值分别下降 7.4 分(99 例),7.4 分(99 例),两组差异无统计学意义,但安慰剂组仅 2.7 分(42 例)。除此之外,在第 18 周和 33 周,临床总体印象量表评分(GCI-I)和患者总体印象量表评分(PGI-I)缓释制剂组分别增加 37%和 35.6%,普通制剂组分别增加 48%和 23.8%,但安慰剂组仅为 18%和 12%。据此表明,两种普拉克索制剂对于治疗早期 PD 患者疗效均高于安慰剂组,缓释制剂疗效与普通制剂相当,对于早期 PD 患者安全有效。

Schapira 等<sup>[15]</sup>研究了普拉克索缓释制剂对晚期 PD 患者的疗效。患者随机被分为 3 组,分别为左旋多巴+多巴脱羧酶抑制剂+普拉克索缓释制剂组,左旋多巴+多巴脱羧酶抑制剂+普拉克索普通制剂组和左旋多巴+多巴脱羧酶抑制剂+安慰剂组。第 18 周,缓释制剂组、普通制剂组、安慰剂组 UPDRS Ⅱ、Ⅲ总分平均值分别下降为 11 分、12.6 分和 6.3 分,两种制剂组与安慰剂组相比,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。还发现普拉克索制剂可明显改善处于疾病后期的“关”期时间。关期时间所占比例的降低值缓释制剂组 13.3,普通制剂组 15.7,安慰剂组仅为 9.0,两种制剂组分别与安慰剂组相比  $P$  值分别为  $P=0.0174$ ,  $P<0.01$ ,差异均有统计学意义。这也证实了普拉克索缓释制剂对晚期 PD 的疗效与其普通制剂相当,也可与左旋多巴联合治疗,减少左旋多巴的剂量并降低不良反应的发生率。

研究证实,在生理状态下,正常的黑质多巴胺能神经元活性稳定,纹状体多巴胺含量也保持在相对稳定的水平。需要 1 d 服药 3 次的普拉克索普通制剂对纹状体多巴胺受体的刺激是间断、不连续的,与其生理状态并不相符<sup>[12]</sup>。于是,发展能持续刺激多巴胺受体,模拟生理状态黑质纹状体多巴胺能神经元活性的新药是 PD 药物治疗的新思路。这正是普拉克索缓释制剂区别于其普通制剂的主要优点。它与其普通制剂有相似的 24 h 时量曲线下面积(AUC),峰浓度(C<sub>max</sub>)和谷浓度(C<sub>min</sub>)。但是,相对于普通制剂,它的 24 h 血浆半衰期更稳定,每天仅需服用 1 次。缓释制剂具有更小的 24 h 血药浓度波动,其 C<sub>max</sub> 出现在用药的 6 h 后,5 d 后达到稳态血药浓度<sup>[16]</sup>。普拉克索缓释制剂能在整个肠管包括结肠都被很好吸收,不受如食物等其他因素影响,个体差异很小。大鼠的微透

析实验表明,通过皮下植入微泵模拟普拉克索缓释制剂的连续作用,可以持续减少细胞外的多巴胺含量,说明它对多巴胺受体的激动是连续的,与生理状态时黑质纹状体多巴胺能神经元的活性相符。普通制剂血药浓度波动较大,对胞外多巴胺含量的减少也仅持续短暂数小时<sup>[17]</sup>。

研究还发现,对于采用普拉克索普通制剂疗法的 PD 患者,可在晚上换为其普通制剂一天总量的缓释制剂疗法,并根据患者的治疗效应对剂量作适当调整<sup>[18-19]</sup>。每日仅需 1 次的服药次数为患者和护理人员提供了极大的便利,医生的治疗方案也能灵活而有效,从而根据患者的需要提供个体化的治疗。

综上所述,普拉克索新型缓释片与其普通制剂相比作用更符合生理状态,作用更连续持久;对 PD 的疗效不仅可以获得良好的临床治疗效果,而且每日减少的服药次数和药片数量还增加了患者和护理人员的便利,为医生提供更灵活而有效的个体化的治疗方案,是优于普拉克索普通片剂药物治疗 PD 的新选择。

## 参考文献

- [1] Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2009, 72(21 Suppl 4): S1-S136.
- [2] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and Movement Disorder Society-European Section, Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(11): 1170-1185.
- [3] Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist useful in treating Parkinson's disease[J]. *Clin Neuropharmacol*, 1998, 21(3): 141-151.
- [4] Maj J, Rogoi Z, Margas W, et al. The effect of repeated treatment with pramipexole on the central dopamine D3 system[J]. *J Neural Transm*, 2000, 107(12): 1369-1379.
- [5] Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study[J]. *J Neurol*, 2006, 253(5): 601-607.
- [6] Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(1): 39-46.
- [7] Roth J, Ulmanova O, Ruzicka E. Organ changes induced by ergot derivative dopamine agonist drug; time to change treatment guide-line in Parkinson's disease[J]. *Cas Lek Cest*, 2005, 144(2): 123-126.
- [8] 余丹丽, 张雄. 普拉克索在帕金森病中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(1): 20-21.
- [9] Izumi Y, Sawada H, Yamamoto N, et al. Novel neuroprotective mechanisms of pramipexole, an anti-Parkinson

drug, against endogenous dopamine-mediated excitotoxicity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 557(2-3): 132-140.

- [10] Uberti D, Bianchi I, Olivari L, et al. Pramipexole prevent neurotoxicity induced by oligomers of beta-amyloid[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 569(3): 174-196.
- [11] Dooley M, Markham A. Pramipexole, a review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease[J]. *Drugs Aging*, 1998, 12(6): 495-514.
- [12] Angelo A, Daniela C. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients[J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2011, 7: 297-302.
- [13] Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(15): 2542-2549.
- [14] Hauser RA, Salin L, Koester J. Double-blind evaluation of pramipexole extended release (ER) in early Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 2009, 72(11 Suppl 3): A412-A413.
- [15] Schapira AH, Barone P, Hauser R, et al. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced early Parkinson's disease [abstract][J]. *Mov Disord*, 2009, 24(Suppl 1): S277-S280.
- [16] Jenner P, Konen-Bergmann M, Schepers C, et al. Pharmacokinetics of a once-daily extended-release formulation of pramipexole in healthy male volunteers; three studies[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(11): 2698-2711.
- [17] Ferger B, Buck K, Schimasaki M, et al. Continuous dopaminergic stimulation by pramipexole is effective to treat early morning akinesia in animal models of Parkinson's disease; A pharmacokinetic-pharmacodynamic study using in vivo microdialysis in rats[J]. *Synapse*, 2010, 64(7): 533-541.
- [18] Rascol O, Barone P, Hauser RA, et al. Pramipexole Switch Study Group. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(14): 2326-2332.
- [19] Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, et al. Efficacy of pramipexole extended release (ER) and switching from pramipexole immediate release (IR) to ER in Japanese advanced Parkinson's disease (PD) patients. Proceedings of the 18th WFN World CONGRESS on Parkinson's disease and Related Disorders[M]. Miami Beach, FL, USA, 2009; Poster 2. 192.

(收稿日期: 2011-08-22)