

· 老年人帕金森病专栏 ·

帕金森病患者起始用药的横断面调查分析

王志荣¹, 杨桂伶¹, 商梦晴¹, 冯涛^{2,3*}, 杜继臣¹

(¹航天中心医院神经内科, 北京 100049; ²首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心神经变性病科, ³国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京 100050)

【摘要】目的 国内对新发帕金森病(PD)患者起始用药缺乏相关调查。本研究横断面调查我国不同地区新发PD患者的起始药物选择, 探讨现实用药的现状及其影响因素。**方法** 收集2014年8月至2015年4月于航天中心医院门诊及北京天坛医院帕金森专病门诊就诊的PD患者342例, 对性别、发病年龄、病程、起始用药的种类、H-Y分级等进行记录并分类。**结果** 发病年龄中位数为50.9岁, 病程中位数为6.7年, 平均改良H-Y分级为2.43级。起始药物选择存在4种类型, 即左旋多巴(LD)型, 多巴胺受体激动剂(DA)型, LD+DA型, non-LD并non-DA型。左旋多巴是最主要的起始药物, 达到51.8%, 且在青年型患者中(<40岁起病), 左旋多巴仍是首要的选择药物(占41.0%), 与其他研究存在一定差异。但近5年内新发PD患者中, DA型作为起始药物选择有增多趋势, 考虑与指南更新有关。**结论** 左旋多巴目前仍是临床上不同年龄段新发PD患者起始药物的最主要选择。

【关键词】 帕金森病; 药物疗法; 左旋多巴

【中图分类号】 R742.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.09.153

Initial medication for *de novo* Parkinson's disease: a cross-sectional study of 342 patients

WAN Zhi-Rong¹, YANG Gui-Ling¹, SHANG Meng-Qing¹, FENG Tao^{2,3*}, DU Ji-Chen¹

(¹Department of Neurology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China; ²Department of Neurodegenerative Diseases, Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, ³National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective Till now, there is lack of evidence on the initial medication for patients with *de novo* Parkinson's disease (PD) in China. We aimed to explore the status and influencing factors of the medication by a cross-sectional study about the selection of initial medication for the patients from different regions. **Methods** Clinical data of 342 PD patients from the Outpatient Department of the Aerospace Central Hospital and the Specialized PD Clinic of Beijing Tiantan Hospital from August 2014 to April 2015 were collected in this study. Their gender, age of onset, disease duration, type of initial medication, and Hoehn-Yahr staging score were recorded and classified. **Results** The cohort had a median onset age of 50.9 years, median duration of 6.7 years, and an average Hoehn-Yahr staging score of 2.43. For them, there were 4 types of initial drugs, that is, levodopa (LD), dopamine agonist (DA), LD + DA, and non-LD and non-DA. The first one was the most commonly used as initial drug in the study, accounting for 51.8%. What's more, it was still the first choice (41.0%) for the young onset patients (age of onset younger than 40 years; this finding was different from other studies). But in recent 5 years, there was a trend of using DA as initial option for *de novo* PD patients, which may be due to the update of guideline. **Conclusion** LD is still the main first option for initial medication in *de novo* PD patients at variable ages in clinical practice.

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

Corresponding author: FENG Tao, E-mail: happyft@sina.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是继阿尔茨海默病之后第二大神经变性疾病, 随着人口老龄化, 全球PD患者已达500万, 而我国PD患者就有200

余万, 占全球PD患者总数>50%^[1]。《柳叶刀》杂志上指出我国>60岁人群的发病率达到1.7%, >80岁人群患病率增加到4%, 近年来还呈现年轻化趋势^[2]。

该病的药物治疗主要是多巴胺能类药物:左旋多巴(levodopa, LD)、多巴胺受体激动剂(dopamine agonists, DA)、选择性单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)抑制剂[MAO-B, 如司来吉兰(selegiline)]、儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂[如恩他卡朋(Entacapone)];非多巴胺能类药物:安坦(antanim)、金刚烷胺(amantadine)^[3,4]。最近的20余年,众多指南提出了关于PD治疗的药物选择,有建议对于轻度运动障碍的患者可选择MAO-B抑制剂,对中重度运动障碍的青年型患者建议选择DA,而老年运动障碍患者建议选择LD^[4-6]。总之,强调个体化治疗特点。但现实当中,缺乏对新发PD患者起始药物选择的横断面分析^[7]。故本研究将分析我国不同地区PD治疗的起始药物选择的临床特征,探讨其特点及影响因素。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2014年8月至2015年4月于航天中心医院门诊及北京天坛医院帕金森专病门诊就诊的原发PD患者342例,发病时限从1987年至2015年3月。患病人群分布在全国不同地区。

1.2 方法

共有689例PD患者在门诊填写了调查问卷,内容包括社会人口学资料和用药选择等情况(性别、发病年龄、病程、初始药物的选择、H-Y分级等)。由两名运动障碍专科医师依照英国脑库帕金森诊断标准,进一步排除继发性帕金森综合征和帕金森叠加征,符合原发性PD患者共342例。PD的确定必须具有核心症状:运动迟缓,且伴有其他临床特征(如静止性震颤、肌强直和步态姿势异常)中的两种或两种以上,或对左旋多巴治疗有效。

1.3 分组

根据调查问卷的结果,我们发现符合PD临床诊断标准的342例患者起始药物种类存在4种类型:左旋多巴型(LD),多巴胺受体激动剂型(DA),左旋多巴与多巴胺受体激动剂联用(LD+DA型),既

不用左旋多巴也不用多巴胺受体激动剂(non-LD并non-DA型)。

1.4 统计学处理

采用SPSS20.0软件完成统计学分析。4个治疗组的组间比较用R×C列表的 χ^2 检验。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学资料

689例患者中,排除继发性帕金森综合征和帕金森叠加征265例,可疑药物导致相关性帕金森55例,临床诊断PD,但至今仍未服药的11例,多巴反应肌张力障碍(DRD)16例。最后,临床符合PD诊断标准患者共342例,其中男性193例,女性149例,起病年龄中位数50.9岁,病程中位数6.7年,平均改良H-Y分级2.43级,病程最长的28年,最短的为1个月。起始药物选择存在4种类型。左旋多巴型(LD型):左旋多巴+(MAO-B,金刚烷胺或安坦)177例,占51.8%;多巴胺受体激动剂型(DA型):多巴胺受体激动剂+(MAO-B,金刚烷胺或安坦)52例,占15.2%;LD+DA型:左旋多巴+多巴胺受体激动剂+(MAO-B,金刚烷胺或安坦)66例,占19.3%;non-LD并non-DA型:MAO-B,金刚烷胺或安坦47例,占13.7%。患病人群来源于全国31个不同省级地区,其中北京57例,湖南36例,江苏18例,浙江17例,河北16例,湖北、山东各15例,四川14例,河南、辽宁各13例,江西、内蒙古各12例,重庆11例,陕西、山西各10例(10例以下的省份省略)。

2.2 性别在起始药物选择上的差异比较

在342例患者中,男性193例(占56.4%),女性149例(占43.6%),男性与女性在4种起始药物选择的类型中差异无统计学意义(P=0.9;表1)。

2.3 发病年龄在起始药物选择上的差异比较

不同发病年龄在4种起始药物选择的类型中差异有统计学意义(P=0.000),其中3组发病年龄段

表1 不同性别在起始药物选择上的差异比较

Table 1 Comparison of initial medication choice in patients with *de novo* Parkinson's disease between male and female [n(%)]

Gender	LD (n = 177)	DA (n = 52)	LD + DA (n = 66)	Non-LD and non-DA (n = 47)	Total (n = 342)
Male	98 (50.8)	29 (15.0)	40 (20.7)	26 (13.5)	193 (100.0)
Female	79 (53.0)	23 (15.4)	26 (17.4)	21 (14.1)	149 (100.0)

LD: levodopa; DA: dopamine receptor agonist; LD + DA: levodopa combined with dopamine receptor agonist; Non-LD and Non-DA: neither levodopa nor dopamine receptor agonist

的患者选用LD型 ($P = 0.000$) 及non-LD并non-DA型 ($P = 0.002$) 的差异均有统计学意义 (表2); < 40岁发病年龄段中, 有多达41.0%的患者是以LD型药物作为初始治疗, 且随年龄增长而明显上升, 中年组 (40~59岁) 上升至46.1%, ≥ 60 岁发病年龄段达到了72.1% (表2); < 40岁发病年龄段中, 24.6%的PD患者以non-LD并non-DA型药物作为初始治疗药物。随年龄增长比率明显下降, ≥ 60 岁发病年龄段降至4.7%; 在40~59岁发病年龄段, 46.1%PD患者将LD型作为起始用药, 而单纯以DA型作为起始药物只有17.4%; 以单纯DA型作为起始药物治疗组, 在40~59岁发病年龄段最高, 达到65.4% (34/52), 而在 ≥ 60 岁发病年龄段使用率明显下降, 为19.2% (10/52)。

2.4 H-Y分级在起始药物选择上的差异比较

按照病情严重程度, 分为早期 (H-Y分级1~2.5) 与中晚期 (H-Y分级3~5), 在起始药物选择方面, 两组患者之间差异有统计学意义 ($P = 0.000$; 表3)。

2.5 地区在起始药物选择上的差异比较

对于PD发病 ≥ 10 例的15个省 (市、区) 的患者

进行比较, 在起始药物选择方面差异无统计学意义 ($P = 0.115$)。

2.6 PD病程在起始药物选择上的差异比较

不同病程在4种起始药物选择的类型中差异有统计学意义 ($P = 0.006$), 其中3组病程的PD患者选用DA型起始药物的差异有统计学意义 ($P = 0.000$; 表4); 在52例选用DA型药物作为起始治疗药物的PD患者中, 病程<5年的占61.5% (32/52), 病程在5~10年的占36.5% (19/52), >10年病程的只占2.0% (1/52), 提示近5年服用DA型药物有明显增多的趋势; 在47例选用non-LD并non-DA型药物作为起始治疗药物的PD患者中, 病程<5年的占31.9% (15/47), 病程5~10年的占46.8% (22/47), >10年病程的占21.3% (10/47)。

3 讨论

PD是一种常见的中老年神经系统退行性疾病, 核心症状是动作迟缓, 震颤、肌强直、姿势平衡障碍是其他几个重要的运动症状^[8]。根据临床症状严重程度的不同, 将Hoehn-Yahr 1~2.5级定义为早期, Hoehn-Yahr 3~5级定义中晚期^[9]。若按发病年龄来

表2 不同发病年龄在起始药物选择上的差异比较

Table 2 Comparison of initial medication choice in patients with *de novo* Parkinson's disease according to age of onset

Age of onset	LD (n = 177)	DA (n = 52)	LD + DA (n = 66)	Non-LD and non-DA (n = 47)	Total (n = 342)
< 40 years	25 (41.0)	8 (13.1)	13 (21.3)	15 (24.6)	61 (100.0)
40-59 years	90 (46.1)	34 (17.4)	43 (22.1)	28 (14.4)	195 (100.0)
≥ 60 years	62 (72.1)	10 (11.6)	10 (11.6)	4 (4.7)	86 (100.0)
P value	0.000	1.813	0.113	0.002	0.000

LD: levodopa; DA: dopamine receptor agonist; LD + DA: levodopa combined with dopamine receptor agonist; Non-LD and Non-DA: neither levodopa nor dopamine receptor agonist

表3 不同H-Y分级在起始药物选择上的差异比较

Table 3 Comparison of initial medication choice in patients with *de novo* Parkinson's disease according to H-Y staging score

H-Y	LD (n = 177)	DA (n = 52)	LD + DA (n = 66)	Non-LD and non-DA (n = 47)	Total (n = 342)
1-2.5	90 (45.0)	46 (23.0)	35 (17.5)	29 (14.5)	200 (100.0)
3-5	87 (61.3)	6 (4.2)	31 (21.8)	18 (12.7)	142 (100.0)

LD: levodopa; DA: dopamine receptor agonist; LD + DA: levodopa combined with dopamine receptor agonist; Non-LD and Non-DA: neither levodopa nor dopamine receptor agonist

表4 不同病程在起始药物选择上的差异比较

Table 4 Comparison of initial medication choice in patients with *de novo* Parkinson's disease according to disease duration

Disease duration	LD (n = 177)	DA (n = 52)	LD + DA (n = 66)	Non-LD and non-DA (n = 47)	Total (n = 342)
< 5 years	71 (50.0)	32 (22.5)	24 (16.9)	15 (10.6)	142 (100.0)
5-10 years	64 (48.9)	19 (14.5)	26 (19.8)	22 (16.8)	131 (100.0)
≥ 11 years	42 (60.9)	1 (1.4)	16 (23.2)	10 (14.5)	69 (100.0)
P value	0.233	0.000	0.543	0.321	0.006

LD: levodopa; DA: dopamine receptor agonist; LD + DA: levodopa combined with dopamine receptor agonist; Non-LD and Non-DA: neither levodopa nor dopamine receptor agonist

分, 将 < 40岁起病的称为青年型帕金森^[10]。以往指南曾建议, 如果临床症状不重, 可暂缓用药^[11]。但国内第3版《帕金森治疗指南》^[9]明确提出, 临床一旦诊断为PD, 就应该启动治疗, 争取疾病修复时机。以往研究多集中关注PD患者在接受LD治疗后4~6年出现运动并发症的情况, 尤其是青年型PD患者^[7,12], 或探讨PD相关药物发生运动并发症的差异情况^[7,8], 但对PD患者初始药物选择的研究, 缺乏相关报道。

本研究发现, 在342例PD患者中, 有177例患者以LD型作为起始治疗, 临床使用比例最高(占51.8%), 另有66例患者是以LD+DA型联合作为起始用药(占19.3%); 以DA型为起始药物的有52名(占15.2%), 以non-LD并non-DA型为起始药物的有47例(占13.7%)。对新诊断的青年型PD患者(< 40岁), 左旋多巴仍是首要的选择药物(占41.0%), 而台湾地区医师偏向选用non-LD并non-DA型药物(60.6%), 欧美国家在早发型PD患者中, non-LD并non-DA型的选择率为7%~33%, 本研究为24.6%, 与欧美相近, 均明显低于台湾地区^[7,10,13]。进一步还发现, 有16.4%的PD患者(< 60岁)的初始药物为DA型, 在西方国家为15%~20%, 均明显高于台湾的4.2%^[7,10,14]。分析有以下原因:(1)左旋多巴作为治疗PD的“金标准”, 临床效果确切、副反应较小, 患者依从性较好, 医师易作为首选^[11]; (2)安坦、金刚烷胺有一些常见副作用, 可能限制了其临床使用; (3)参与调查的人口学分布特点不同, 此研究中, 起病年龄< 60岁的患者占总人数的74.9%, 明显高于台湾地区的39.5%。

在40~60岁的新发PD患者中, 46.1%以LD型单药治疗起始, 有22.1%的患者选择LD联合DA作为起始药物, 显著提高了LD使用剂量, 考虑该年龄段的患者是家庭的经济支柱, 他们需要更有效的药物去控制症状^[7]。> 60岁PD患者倾向于服用左旋多巴制剂或者左旋多巴联用多巴胺受体激动剂, 与台湾地区及其他国家类似^[7,13-15]。> 60岁人群中, 有72.1%的患者以左旋多巴作为单药起始治疗, 仅有4.7%将non-LD并non-DA型作为起始药物, 与国内外报道接近^[7,12]。因此, 国内大多数医师对新发诊断PD患者首次药物的使用倾向于处方LD。同时, 我们还发现, 近5年新发PD患者, 在起始药物的选择方面, DA型比例有明显增多的趋势, 考虑与指南更新、更多医师按照指南去选择用药有关。另外, 近10年新药上市、广泛纳入医保[如盐酸普拉克索(pramipexole dihydrochloride)]也有一定的相关性, 尤其对青年型PD患者而言^[9,11]。

当然, PD临床治疗除应遵循循证医学的证据(国内外指南)外, 还应强调个体化特点^[9,16,17], 不同患者的用药选择需综合考虑疾病特点(如是以震颤为主, 还是以强直、少动为主)和疾病严重程度、有无认知障碍、发病年龄、有无共病、药物可能的副作用、患者经济承受能力等因素, 尽可能避免、推迟或减少药物的副作用和运动并发症^[9,17]。

最后, 本研究可能存在的一些不足^[7]: 第一, PD需要一段时间跟踪随访, 符合条件的342例患者仍有部分是继发性PD的可能; 第二, 参与研究的患者大部分是在< 60岁发病, 与PD是以> 60岁人群发病为主有一些差异, 但可以肯定, 目前国内左旋多巴仍是临床上不同年龄段新发PD患者起始药物的最主要选择。

【参考文献】

- [1] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, *et al.* Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xi'an and Shanghai[J]. *Lancet*, 2005, 365(9459): 595-597.
- [2] Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines[J]. *Am J Manag Care*, 2010, Suppl Implications: S94-S99.
- [3] Jain L, Benko R, Safranek S. Clinical inquiry. Which drugs work best for early Parkinson's disease[J]? *J Fam Pract*, 2012, 61(2): 106-108.
- [4] Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease[J]. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25(4): 433-447.
- [5] Fernandez HH. Updates in the medical management of Parkinson's disease[J]. *Cleve Clin J Med*, 2012, 79(1): 28-35.
- [6] Vlaar A, Hovestadt A, van Laar T, *et al.* The treatment of early Parkinson's disease: levodopa rehabilitated[J]. *Pract Neurol*, 2011, 11(3): 145-152.
- [7] Guo YJ, Liao YC, Lin CH, *et al.* Initial medication in patients of newly diagnosed Parkinson's disease in Taiwan[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(9): e107465.
- [8] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, *et al.* Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3): 181-184.
- [9] Chen SD, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Chinese Society of Neurology. Chinese guideline for treatment of Parkinson's disease (3rd edition)[J]. *Chin J Neurol*, 2014, 47(6): 428-433. [陈生弟. 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3版)[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(6): 428-433.]
- [10] Bo X, Hu FY. Diagnosis and treatment of the onset type

- of Parkinson's disease in young adults[J]. Chin J Pract Med, 2013, 40(21): 89-90. [柏雪, 胡风云. 青年型帕金森病诊断与治疗[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(21): 89-90.]
- [11] Chen SD, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Chinese Society of Neurology. Chinese guideline for Treatment of Parkinson's disease (2nd edition)[J]. Chin J Neurol, 2009, 42(5): 352-355. [陈生弟. 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2版)[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(5): 352-355.]
- [12] Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature[J]. Mov Disord, 2001, 16(3): 448-458.
- [13] Swarztrauber K, Koudelka C, Brodsky MA. Initial pharmacotherapy in a population of veterans with Parkinson's disease[J]. Neurology, 2006, 66(9): 1425-1426.
- [14] Huse DM, Castelli-Haley J, Orsini LS, et al. Patterns of initial pharmacotherapy for Parkinson's disease in the United States[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2006, 19(2): 91-97.
- [15] Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong[J]. Clin Interv Aging, 2010, 5: 229-238.
- [16] Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. Parkinson Study Group[J]. JAMA, 2000, 284(15): 1931-1938.
- [17] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(1): 5-15.

(编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论 (Clinicopathological Conference, CPC) 是临床实践中的一个重要环节, 是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式, 尤其对于一些疑难和罕见病例尤为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果, 一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案, 使患者受益, 另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路, 提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论, 往往是教科书上找不到的活教材, 也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目, 深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结, 旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中, 我们根据广大读者和作者的建议, 对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1) 作者在文题下署名 (而非仅在文末注明由何人整理), 作者拥有本文的著作权。(2) 文章正文为中文 (而非以前的中英文对照), 正文前有言简意赅的中英文摘要。论文性质等同于本刊“论著”。(3) 所选病例可以是疑难、罕见病例, 也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例, 亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhlnldq@mode301.cn