

半个多世纪的“金标准”：复方左旋多巴治疗帕金森病

【摘要】 药物治疗依然是帕金森病患者获得生活质量长久改善的基本保证。自20世纪60年代复方左旋多巴开始用于治疗帕金森病起，即被证明是治疗帕金森病最有效的药物，不仅可以改善患者运动症状，还可以提高生活质量。然而，临床上关于复方左旋多巴的使用仍然存在一些误区，伴随着疾病的进展，其治疗产生的相关运动并发症对临床医生和患者造成了一定困扰。文中对近年来帕金森病领域国内外临床研究成果以及指南、共识进行评述，同时结合我国国情及临床实践，对复方左旋多巴的药理学特点、循证研究证据、临床规范使用等进行全面、系统的分析，希望能规范复方左旋多巴在临床的合理应用，为广大临床工作者提供用药参考。

【关键词】 帕金森病； 复方左旋多巴； 用药参考

1817年，英国 James Parkinson 医生首次描述了帕金森病（Parkinson's disease）的概念、病程和特征性临床症状，至今已有200余年[1]。帕金森病作为一种常见的中老年神经系统退行性疾病，其治疗方法和手段包括药物治疗、手术治疗、肉毒毒素治疗、运动疗法、心理干预、照料护理等，其中药物治疗是首选，且是整个治疗过程中的主要手段[2]。

20世纪60年代，复方左旋多巴开始用于帕金森病治疗，不仅可以改善帕金森病患者运动症状，而且可以提高帕金森病患者生活质量，被誉为帕金森病治疗的“金标准”[1]。数十年来，复方左旋多巴为帕金森病的治疗带来了革命性的改变，并始终作为帕金森病治疗的“金标准”享有重要的地位。然而，伴随着疾病进展，其治疗产生的相关运动并发症对临床医生和患者造成了一定的困扰

[1]。

鉴于复方左旋多巴在临床使用中存在认知误区和不规范情况，文中对近年来帕金森病领域国内外临床研究成果以及指南、共识进行了评述，同时结合我国国情及临床实践，对复方左旋多巴的药理学特点、循证研究证据、临床规范使用等进行全面、系统的分析，希望能规范复方左旋多巴在临床的合理应用，为广大临床工作者提供用药参考。

一、左旋多巴的探索历程

左旋多巴的历史最早可追溯到 100 多年前。1913 年，Marcus Guggenheim 从未成熟的温莎豆中提取到了左旋多巴，为探究其效果自己服用了 2.5g，很快感到严重不适并呕吐，但未发现其他不良反应 [3]。1957 年，瑞典科学家 Carlsson 等 [4] 发现多巴胺为一种大脑内重要的神经递质，利用利血平会降低多巴胺的浓度，出现帕金森样症状。1961 年，有学者首次将左旋多巴引入帕金森病治疗的临床试验中，并获得明显疗效 [1]。1967 年，Cotzias 等报道了长期、高剂量口服左旋多巴治疗帕金森病有效，左旋多巴开始正式应用于临床，并迅速成为优于其他任何已知疗法的临床常规帕金森病疗法 [1]。1969 年，Cotzias 等发现左旋多巴与多巴脱羧酶抑制剂（dopa- decarboxylase inhibitors, DDC I）结合，可使左旋多巴的剂量大大降低，同时减少外周不良反应 [5]（详见图 1）。此后数十年里，左旋多巴受到越来越多的关注，其相关临床数据也陆续被公布。

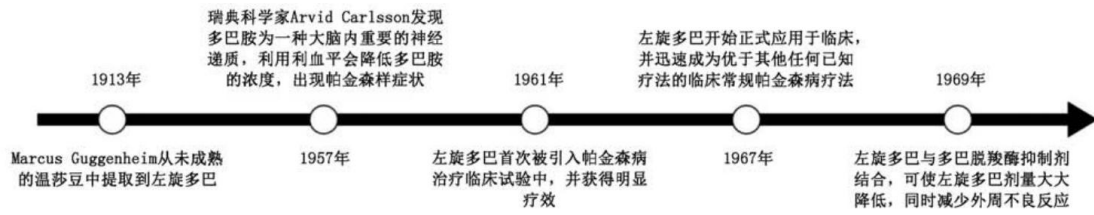


图1 左旋多巴发展历程图

Figure 1 The history diagram of levodopa development

二、复方左旋多巴的药理作用

帕金森病的主要病理改变为黑质-纹状体多巴胺能神经元丢失。正常人的基底神经节中，多巴胺能神经元通常以随机但连续的方式释放多巴胺，因此纹状体多巴胺浓度维持在相对恒定的水平，随着病程进展，黑质-纹状体病变使多巴胺能神经元逐渐减少，多巴胺的合成、储存和清除显著下降，导致脑内多巴胺水平显著波动、脉冲样刺激突触后受体 [6- 7]。

（一）左旋多巴的作用机制

左旋多巴是多巴胺的前体药物，可通过血脑屏障，在芳香族 L- 氨基酸脱羧酶的作用下生成多巴胺，发挥作用。左旋多巴在脑外以及大脑组织中发生快速脱羧反应生成多巴胺，多巴胺本身不能通过血脑屏障，会使得大多数左旋多巴不能到达基底神经节，而外周产生的多巴胺常会引起不良反应 [8]。因此，抑制脑外组织中左旋多巴的脱羧反应十分必要，而左旋多巴与外周 DDCI 同时给药可抑制脑外组织中左旋多巴的脱羧反应，使其更多地进入血脑屏障 [8]。

（二）复方左旋多巴的剂型及药代动力学

1. 复方左旋多巴制剂的种类及异同 [9- 12]：目前已上市的复方左旋多巴制剂种类较多，其有效成份均为左旋多巴，不同的是：（1）左旋多巴与 DDCI 的剂量比例不同，有 4：1 和 10：1 两种；（2）不同复方左旋多巴制剂中 DDCI 的种类不同，如苄丝肼和卡比多巴；（3）剂型不同，如普通片剂、胶囊剂、缓

释剂、控释剂等；（4）所含左旋多巴的剂量不同，有 100mg、200mg 和 250mg（详见表 1）。其中，复方左旋多巴普通剂型吸收更快、生物利用度更高，缓释、控释剂型作用时间更长，临床可根据治疗需求进行选择。

表 1 不同复方左旋多巴制剂的比较

Table 1 Comparison of different compound levodopa preparations

代表药物	主要成分	剂型	是否易于分割	起效速度	半衰期	生物利用度
多巴丝肼片	左旋多巴 200 mg+ 苄丝肼 50 mg(4:1)	普通片剂	可均匀分割为 1/4 片	服药后约 1 h, 左旋多巴的血浆浓度达到峰值 ^a	1.5 h ^[9]	5%~10% ^[11]
多巴丝肼胶囊	左旋多巴 100 mg+ 苄丝肼 25 mg(4:1)	胶囊剂	整粒服用	空腹服用后 1~2 h 血药浓度达峰值 ^a	1~3 h ^a	5%~10% ^[11]
卡左双多巴缓释片	左旋多巴 200 mg+ 卡比多巴 50 mg(4:1)	缓释片	整片或半片服用, 不可咀嚼和碾碎	服药后 4~6 h 内释放有效成分 ^a	4 h ^[10]	-
卡左双多巴控释片	左旋多巴 200 mg+ 卡比多巴 50 mg(4:1)	控释片	整片或半片服用, 不可咀嚼和碾碎	服药后 4~6 h 内释放有效成分 ^a	4 h ^[10]	仅标准片的 75% 左右 ^[12]
复方卡比多巴片	左旋多巴 250 mg+ 卡比多巴 25 mg(10:1)	普通片剂	-	服药后 3.81 h 卡比多巴血药浓度达到峰值 ^a	1~3 h ^a	-

注:^a来源于药品使用说明书;-:未说明

2. 不同 DDCI 之间的差异：外周 DDCI 有两种：苄丝肼和卡比多巴。研究结果显示，口服苄丝肼 30 μmol (8.8mg) /kg 能明显抑制 (90%) 大鼠肝、肾中氨基酸脱羧酶 (amino acid decarboxylase, AADC) 活性，在相同剂量下，在脑内检测到轻度 AADC 抑制 (25%)；而口服较高剂量 [100 μmol (24.4mg) /kg] 卡比多巴，大鼠肝、肾中的 AADC 活性仅受到中度抑制 (40%~50%)；口服更高剂量 (300~1000 μmol /kg) 卡比多巴，肝脏 AADC 活性并没有被进一步抑制，肾脏和大脑 AADC 活性分别有 60%~80%和 20%~40%被抑制。该研究结果提示，与卡比多巴相比，苄丝肼对外周多巴脱羧酶的抑制作用更强 [13]。另有研究结果显示，与左旋多巴/卡比多巴 100mg/10mg 相比，左旋多巴/苄丝肼 100mg/25mg 可以提供更高的药峰浓度 [(8.37 \pm 3.19) μmol /L 比 (4.95 \pm 1.65) μmol /L, P<0.001] 和更大的药时曲线下面积 (area under the curve, AUC) [(511 \pm 139) $\mu\text{mol}\cdot\text{h}$ /L 比 (391 \pm 49) $\mu\text{mol}\cdot\text{h}$ /L, P<0.05]，表明左旋多巴/苄丝肼 100mg/25mg 是帕金森病患者快速起效、充分改善症状的更好选择 [14]。

3. 左旋多巴与 DDCI 的不同配比之间的差异：左旋多巴与 DDCI 的剂量比例 4：

1 优于 10 : 1。一项随机、交叉研究结果显示,左旋多巴与 DDCI (卡比多巴) 4 : 1 组对比 10 : 1 组(25mg/100mg 比 10mg/100mg; 62.5mg/250.0mg 比 25mg/250mg), 其 AUC 更大 [分别为 (1648±124) ng·h/ml 比 (1411±112) ng·h/ml, P<0.01; (4338±297) ng·h/ml 比 (3472±268) ng·h/ml, P<0.05], 患者主观不良反应更少 (患者数分别为 0 和 5, 以及 6 和 9) [15]。另一项随机对照、三盲研究, 纳入 92 例既往未接受左旋多巴治疗的帕金森病患者, 随机分为左旋多巴与苄丝肼 (4 : 1) 组和左旋多巴与卡比多巴 (10 : 1) 组, 随访 6 个月, 比较两种制剂的疗效和耐受性, 结果显示, 10 : 1 组有 83% 的患者至少出现 1 次恶心或呕吐, 而 4 : 1 组只有 57% 的患者出现 (P<0.025, 95%CI 7.0%~45.2%); 此外, 10 : 1 组患者 24 周内出现恶心和 (或) 呕吐的平均天数为 26d (95%CI 7~36d), 而 4 : 1 组患者 24 周内出现恶心和 (或) 呕吐的平均天数只有 3d (95%CI 0~6d) [16]。

(三) 左旋多巴药理作用的影响因素

从摄取左旋多巴、左旋多巴到达大脑并转化为多巴胺的过程受到许多因素的影响 [17]。左旋多巴的肠吸收是通过大分子中性氨基酸转运蛋白的主动转运发生的, 因此, 饮食中的中性氨基酸竞争可降低血液中左旋多巴水平及其临床效果, 类似的竞争也可以发生在血脑屏障 [18]。研究结果显示, 即使摄入低脂肪和低蛋白质食物后, 预期的左旋多巴峰值也没有出现, 原因可能与摄入含有脂肪和蛋白质的食物后, 胃排空延迟或左旋多巴的竞争性抑制吸收有关 [19]。可见, 含有脂肪的食物会影响左旋多巴的吸收, 应空腹服用, 并调整食物中的蛋白含量。此外, 便秘、胃内 pH 值下降、抗胆碱能药物、抗抑郁药物、锻炼、摄入咖啡因、幽门螺杆菌阳性等也是影响口服左旋多巴药代动力学的重要因素 [20]。

三、复方左旋多巴在帕金森病患者中的应用现状

(一) 左旋多巴反应试验 (levodopa challenge test, LCT) 在帕金森病诊疗中的应用

多巴反应性, 是指黑质多巴胺通路对左旋多巴的摄取、吸收、合成、释放、激动受体等过程产生的生物学效应, 包括短时程效应 (short-duration response, SDR) 和长时程效应 (long-duration response, LDR)。LCT 是通过分别观察和评估患者未服药 (关期) 和服药后 (开期) 的状态, 评价帕金森样症状的改善情况, 以此确定患者的多巴反应性 [21]。LCT 包括急性左旋多巴负荷试验 [或称急性左旋多巴冲击试验 (acute levodopa challenge test, ALCT)]、急性阿扑吗啡试验和慢性左旋多巴负荷试验 [21]。其中, ALCT 的敏感度和特异度居中, 有统一临界值, 可有效量化, 且操作性好, 是近年来最常用的多巴反应性的评估形式 [22- 23], 临床应用广泛, 除了可用于帕金森病的诊断及鉴别诊断, 还可用于多个场景, 如侵入性治疗前的筛查、异动症特征评估等 [23], 是我们未来继续探索的方向 (表 2)。

表2 急性左旋多巴冲击试验的目的和左旋多巴使用剂量^[23]

Table 2 Indications and doses used in an acute levodopa challenge test

目的	左旋多巴使用剂量
侵入性治疗前的筛查,如脑深部电刺激或左旋多巴-卡比多巴肠凝胶	日常清晨左旋多巴剂量的120%(注:如重复给药,可升高至日常清晨左旋多巴剂量的150%和200%,尤其是对于耐药的震颤患者)
运动症状治疗反应再评估	与日常清晨左旋多巴剂量相同或是日常清晨左旋多巴剂量的120%
新发帕金森病患者的诊断及与帕金森综合征的鉴别	大多数研究使用250/25 mg的左旋多巴/多巴脱羧酶抑制剂,一项研究连续4 d递增剂量(使用100、150、200、300 mg左旋多巴)
异动症特征评估	与日常左旋多巴维持剂量相同
临床或实验研究	任意剂量,注意不超过日常清晨左旋多巴剂量的150%

LCT 对帕金森病的诊断具有重要意义。无论是英国脑库帕金森病的诊断标准,还是 2015 年国际运动障碍协会的帕金森病诊断标准,多巴反应性都是至关重要的一环 [21]。研究结果显示,ALCT 的左旋多巴反应性 $\geq 33\%$,结合其他临床数据(尿失禁、昏厥、不对称震颤和进一步服药量),可作为诊断早期新发帕金森病的可靠工具,敏感度高达 91% [24]。然而,关于 LCT 是否可用于帕金森病诊断一直存在争议。有研究结果显示,虽然 LCT 显示的左旋多巴反应性可用于支持帕金森病诊断,但不建议凭单次 ALCT 诊断帕金森病 [23]。

另外,LCT 对于预测长期服药的反应和指导临床用药也具有重要价值。当患者对药物反应出现变化,如药物起效时间延长、维持时间缩短时,可以重新评估

患者的左旋多巴反应性，使医生和患者更好地了解疾病是否进入 LDR 主导转换为 SDR 主导的阶段。此时左旋多巴的用量与日常清晨左旋多巴剂量相同或为日常清晨左旋多巴剂量的 120% [21, 23]。此外，LCT 还可用于观测运动并发症，如评估异动症的类型、出现及持续时间，从而指导药物的调整治疗 [21, 23]。

LCT 在临床上也常用于评估患者是否适合侵入性治疗，可作为脑深部电刺激（deep brain stimulation, DBS）术前患者筛选及术后疗效预测的重要工具，同时帮助患者和家属理解手术可能的效果和症状可能改善的程度，建立合理的期望，此时左旋多巴的使用剂量为日常清晨左旋多巴剂量的 120%，如患者对左旋多巴出现耐受，可重复给药，剂量升高至日常清晨左旋多巴剂量的 150%和 200%。此外，左旋多巴反应性也是左旋多巴/卡比多巴持续肠内输注治疗的必要条件 [21, 23]。

（二）复方左旋多巴在早期帕金森病患者中的应用

控制帕金森病症状，改善非运动症状，延缓、治疗运动并发症，使患者获得生活质量的长久改善是国内外指南关于帕金森病治疗的共同目标 [2, 25- 27]。对于早期帕金森病患者（病程<6 年），运动症状最影响生活质量 [28]。因此，其治疗方案的选择取决于缓解运动症状的需要和短期/长期的不良反应，同时注重个体化治疗 [24]。

众多指南和多项临床研究数据均支持在早期帕金森病患者中使用复方左旋多巴进行治疗。《中国帕金森病治疗指南（第四版）》指出：早发型帕金森病患者伴智能减退，可选择复方左旋多巴治疗，随症状加重、疗效减退时可添加多巴胺受体激动剂（dopamine receptor agonist, DAs）、单胺氧化酶 B 型抑制剂（monoamine oxidase type B inhibitor, MAO- BI）或儿茶酚- O- 甲基转移酶抑

制剂 (catechol- O- methyltransferase inhibitor, COMTI) 治疗 [2]。2021 年美国神经病学学会 (American Academy of Neurology) 指南指出: 对于因运动症状而寻求治疗的早期帕金森病患者, 临床医生应推荐复方左旋多巴作为多巴胺能治疗 (B 级) 药物 [29]。一项实用性、开放标签、随机试验 (2014PDMED) 结果显示, 与非复方左旋多巴治疗组相比, 复方左旋多巴治疗组患者的 39 项帕金森病问卷 (39- item Parkinson' s Disease Questionnaire) 总分 ($P=0.008$) 和平均欧洲五维健康量表 (Euro Qol Five- Dimensional Questionnaire) 评分 ($P=0.0002$) 改善更明显; 随时间进展, 复方左旋多巴治疗组患者的停药率也显著更低 ($P<0.001$) [30]。2021PDMED 研究结果显示, 随访 4 年, 复方左旋多巴治疗组患者的总质量调整生命年 (quality- adjusted life year, QALYs) 显著长于非复方左旋多巴治疗组 [(2.27 ± 0.05) 年比 (2.10 ± 0.04) 年, 差值: -0.17 , $95\%CI 0.04\sim 0.30$, $P=0.01$], 经校正后这一结果仍具有显著差异 (差值: -0.18 , $95\%CI 0.05\sim 0.30$, $P<0.01$); 复方左旋多巴治疗组患者的平均治疗费用也显著低于非复方左旋多巴治疗组 (差值: 3390 英镑; $95\%CI 2671\sim 4109$ 英镑, $P<0.01$) [31]。此外, 加纳/意大利研究结果表明, 早期应用复方左旋多巴, 患者可获得较长的“蜜月期” [32]。

伴随疾病进展, 复方左旋多巴治疗产生的相关运动并发症对临床医生和患者造成了一定困扰, 也随之出现了一些不同的声音, 如因怀疑左旋多巴会加速帕金森病疾病进展或期望避免运动并发症发生而建议推迟左旋多巴的使用 [33- 36]。1984 年, Fahn 和 Bressman [37] 发表综述, 列举了反对左旋多巴早期治疗的 3 种原因, 即症状波动、疗效丧失和痛性肌张力障碍性痉挛, 且这 3 种原因都与长期服用左旋多巴有关。然而, 随着近年来帕金森病相关研究的不断更新, 这种声

音逐渐消失，复方左旋多巴重获肯定 [2, 38]。

因此在临床上，一旦患者确诊为帕金森病，应尽早开始药物治疗。复方左旋多巴仍然是帕金森病的标准疗法，在帕金森病早期不建议刻意推迟复方左旋多巴的使用 [2]。

（三）复方左旋多巴在中晚期帕金森病患者中的应用

中晚期帕金森病患者临床表现极其复杂，有疾病本身的进展，也有药物不良反应或运动并发症的因素。因此，在力求改善运动症状的同时，妥善处理一些运动并发症和非运动症状也是治疗的重点 [2]。

1. 运动症状及姿势平衡障碍：进入中晚期阶段，帕金森病患者的运动症状会进一步加重，行动迟缓更加严重，日常生活能力明显降低，出现姿势平衡障碍、冻结步态（freezing of gait），容易跌倒 [2]。当出现冻结步态时，患者表现为尽管有行走的意图，但短暂、发作性的行走不能或脚向前行走的步伐明显减少 [2, 39]。其发病机制目前尚不明确。Nutt 等 [40] 曾提出了 5 种冻结步态的发病机制假说：（1）中枢系统驱动和自动化运动能力出现问题；（2）姿势步态耦合的异常；（3）前额叶执行功能受损；（4）步态模式的异常产生；（5）感知觉的失灵。由此可以推测，冻结步态可能不是一种单一的临床现象，而是由不同的潜在机制导致的临床症状群。

中晚期帕金森病患者常常在“关”期表现为冻结步态，该类型冻结步态往往对多巴胺能药物有效。《中国中晚期帕金森病运动症状治疗的循证医学指南》指出，左旋多巴是治疗帕金森病患者冻结步态的首选药物，安全有效，可显著降低冻结步态发作的频率和次数 [39]。然而，仍然有部分患者对左旋多巴存在抵抗，甚至可能恶化步态的稳定性 [41]，持续空肠内输注左旋多巴/卡比多巴肠凝胶

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/788100106050007001>