

## 卡巴拉汀联合左旋多巴治疗帕金森病的临床研究

高 岩<sup>1</sup>, 赵亚明<sup>2</sup>

1. 北京市隆福医院 脑血管病科, 北京 100010

2. 北京友谊医院 神经内科, 北京 100010

**摘要:** **目的** 探讨卡巴拉汀联合左旋多巴治疗帕金森病的临床效果。**方法** 选择 2015 年 8 月—2017 年 7 月在北京市隆福医院就诊的帕金森病患者 126 例, 随机分成对照组 (63 例) 和治疗组 (63 例)。对照组口服左旋多巴片, 初始剂量为 250 mg/次, 3 次/d, 随后依据患者病情和耐受程度, 每 5~7 天增加剂量 100~750 mg, 最大剂量低于 6 g, 并分成 4~6 次服用。治疗组在对照组基础上口服重酒石酸卡巴拉汀胶囊, 3 mg/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。比较治疗前后两组患者帕金森病评分量表 (UPDRS)、自主神经症状量表 (SCOPT-AUT) 评分、临床痉挛指数 (CSI) 评分、多巴胺转运体 (DAT) 活性和生活质量评分。比较两组左旋多巴片的用量情况。**结果** 治疗后, 两组患者 UPDRS 评分和 CSI 各项指标评分较治疗前显著降低, SCOPT-AUT 评分和 WHO 生存质量量表各领域得分均显著升高, 同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些评分明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者患侧 DAT 活性均较治疗前明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但治疗组降低幅度小于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 对照组健侧 DAT 活性明显降低 ( $P < 0.05$ )。对照组患者每日左旋多巴片用量为 0.75~5.85 g, 平均用量 ( $3.74 \pm 0.95$ ) g; 治疗组每日左旋多巴片用量为 0.75~4.68g, 平均用量 ( $2.25 \pm 0.57$ ) g, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 卡巴拉汀联合左旋多巴治疗帕金森病可有效改善患者肌强直, 疗效确切。

**关键词:** 左旋多巴片; 重酒石酸卡巴拉汀胶囊; 帕金森病; 帕金森病评分量表; 自主神经症状量表; 临床痉挛指数; 多巴胺转运体

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2018)05 - 1234 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.051

## Clinical study on rivastigmine combined with levodopa in treatment of Parkinson disease

GAO Yan<sup>1</sup>, ZHAO Ya-ming<sup>2</sup>

1. Department of Cerebrovascular Diseases, Beijing Longfu Hospital, Beijing 100010, China

2. Department of Internal Medicine-Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of rivastigmine combined with levodopa in treatment of Parkinson disease. **Methods** Patients (126 cases) with Parkinson disease in Beijing Longfu Hospital from August 2015 to July 2017 were randomly divided into control (63 cases) and treatment (63 cases). Patients in the control group were *po* administered with Levodopa Tablets, the initial dosage was 250 mg/time, three times daily, then increased by 100 — 750 mg for every 5 — 7 d based on patient's condition and tolerance, and the max dosage was less than 6 g for 4 — 6 times. Patients in the treatment group were *po* administered with Rivastigmine Hydrogen Tartrate Capsules on the basis of the control group, 3 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, UPDRS, SCOPT-AUT and CSI scores, DAT activity and the quality of life in two groups before and after treatment were compared. The dosage of Levodopa Tablets in two groups was compared. **Results** After treatment, the UPDRS and CSI scores in two groups were significantly decreased, but the SCOPT-AUT and WHOQOL-BREF scores were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And these scores in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the DAT activity of lesion side in two groups was significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). And the decreasing extant in the treatment group after treatment was significant lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the DAT activity of the other side in the

收稿日期: 2017-12-28

作者简介: 高 岩 (1967—), 副主任医师, 博士, 主要从事神经内科脑血管病研究。E-mail: gaoyansk@163.com

control group was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The daily dosage of Levodopa Tablets in the control group was 0.75 — 5.85 g, and the average dosage was  $(3.74 \pm 0.95)$  g. The daily dosage of Levodopa Tablets in the treatment group was 0.75 — 4.68 g, and the average dosage was  $(2.25 \pm 0.57)$  g, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Rivastigmine combined with levodopa can effectively improve myotonic rigidity in treatment of parkinson disease with exact effect.

**Key words:** Levodopa Tablets; Rivastigmine Hydrogen Tartrate Capsules; Parkinson disease; UPDRS; SCOPT-AUT; CSI; DAT

帕金森病是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,以静止性震颤、肌强直、步态障碍、动作迟缓、抑郁等为主要表现,可严重影响患者的生活质量及身心健康<sup>[1]</sup>。帕金森病的病理机制主要是大脑黑质中多巴胺能神经元退行性病变,使得多巴胺合成减少,因此增加脑内多巴胺含量是治疗帕金森病的主要治疗手段<sup>[2]</sup>。左旋多巴作为多巴胺前体,可在脱羧酶作用下转化为多巴胺,增加脑内多巴胺含量,进而改善焦虑、抑郁等症状,但该药长期使用不良反应多,单用时疗效欠佳<sup>[3]</sup>。帕金森病患者的胆碱能系统功能缺陷在帕金森病认知功能损害中起着重要作用。研究证实通过应用胆碱酯酶抑制剂有助于促进帕金森病患者认知功能的改善,卡巴拉汀是常用的胆碱酯酶抑制剂<sup>[4]</sup>。本研究将左旋多巴与卡巴拉汀联合用于帕金森病的治疗中,取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2015年8月—2017年7月在北京市隆福医院就诊的帕金森病患者126例作为研究对象,所有患者均符合《中国帕金森病治疗指南》<sup>[5]</sup>中的诊断标准,且自愿参与该研究并签订知情同意书。其中男73例,女53例;年龄57~80岁,平均年龄 $(66.0 \pm 5.2)$ 岁;病程1~7年,平均病程 $(4.3 \pm 1.9)$ 年;Hoehn-Yahr分级I级37例,II级49例,III级40例。

排除标准:(1)严重心肝肺肾脏器功能不全者;(2)脑梗死、脑出血等脑血管病者;(3)帕金森叠加综合征、精神障碍性疾病者;(4)颅脑外伤、脑炎、脑肿瘤、药物等明确病因导致的继发性帕金森综合征者;(5)严重构音障碍或失语者;(6)意识模糊,精神系统异常者;(7)对研究药物过敏,或为过敏体质者;(8)不配合此研究者;(9)近2周内接受过相应治疗者。

### 1.2 药物

左旋多巴片由北京曙光药业有限责任公司生产,规格250 mg/片,产品批号150712;重酒石酸卡巴拉汀胶囊由Novartis Farmaceutica S.A.生产,规格3 mg/粒,产品批号150624。

### 1.3 分组及治疗方法

随机将126例患者分成对照组(63例)与治疗组(63例),其中对照组男38例,女25例;年龄57~80岁,平均年龄 $(65.8 \pm 4.0)$ 岁;病程1~7年,平均病程 $(4.1 \pm 1.5)$ 年;Hoehn-Yahr分级I级20例,II级24例,III级19例。治疗组男35例,女28例;年龄58~79岁,平均年龄 $(66.2 \pm 4.5)$ 岁;病程1~7年,平均病程 $(4.5 \pm 1.7)$ 年;Hoehn-Yahr分级I级17例,II级25例,III级21例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服左旋多巴片,初始剂量为250 mg/次,3次/d,随后依据患者病情和耐受程度,每5~7天增加药物剂量100~750 mg,最大剂量低于6 g,并分成4~6次服用。治疗组在对照组基础上口服重酒石酸卡巴拉汀胶囊,3 mg/次,2次/d。两组患者均连续治疗12周。

### 1.4 观察指标

采用WHO生存质量(WHOQOL-BREF)<sup>[6]</sup>量表评价两组患者的生活质量,该量表包括心理、生理、社会关系、独立性及环境领域5个部分,评分越高表明生活质量越好。采取统一帕金森病评分量表(UPDRS)<sup>[7]</sup>对两组患者的病情进行评价,该量表包括思维障碍、智力损害、主动性、抑郁、言语等17项,每项计0~5分,得分越高提示病情越严重。采取自主神经症状量表(SCOPT-AUT)<sup>[8]</sup>评价两组患者的自主神经症状,该量表包括心血管系统、泌尿系统、胃肠道、生殖系统功能、体温调节、瞳孔调节6个方面,总分69分,得分越高提示自主神经症状越严重。分别于治疗前后采用单光子发射计算机断层扫描(SPECT)技术观察比较两组患者的多巴胺转运体(DAT)活性。采取临床痉挛指数(CSI)<sup>[9]</sup>评价患者的肌张力情况,包括腱反射、肌张力与肌阵挛3个方面,总分16分,得分越高表明越严重。统计两组平均每日左旋多巴片用量。

### 1.5 不良反应

统计两组治疗过程中不良反应情况。

### 1.6 统计学分析

数据分析采取SPSS 20.0软件,计数资料采用 $\chi^2$

检验, 计量资料采用  $t$  检验, 用  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组 UPDRS 和 SCOPT-AUT 评分比较

治疗后, 两组患者 UPDRS 评分较治疗前显著降低, SCOPT-AUT 评分显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组 UPDRS 和 SCOPT-AUT 评分明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 CSI 评分比较

治疗后, 腱反射、肌张力、肌痉挛评分及总分均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 CSI 各评分比对照组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 DAT 活性比较

治疗后, 两组患侧 DAT 活性较治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但治疗组降低幅度小于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 对照组健侧 DAT 活性明显降低, 对照组治

疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组生活质量评分比较

治疗后, 两组 WHO 生存质量量表各领域得分较治疗前均显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组生活质量评分比对照组增加更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组左旋多巴片用量比较

对照组患者每日左旋多巴片用量为 0.75~5.85 g, 平均用量 ( $3.74 \pm 0.95$ ) g; 治疗组每日左旋多巴片用量为 0.75~4.68 g, 平均用量 ( $2.25 \pm 0.57$ ) g, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.6 两组不良反应比较

对照组用药过程中发生恶心 1 例, 皮疹 2 例, 头痛 3 例, 血清肌酸酐轻度上升 2 例, 不良反应发生率为 12.70%; 治疗组在用药过程中发生恶心 1 例, 皮疹 1 例, 头痛 3 例, 不良反应发生率为 7.94%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组 UPDRS 和 SCOPT-AUT 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison on UPDRS and SCOPT-AUT scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	UPDRS 评分		SCOPT-AUT 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	31.95 ± 6.78	25.45 ± 5.22*	14.37 ± 1.78	15.06 ± 2.12
治疗	63	32.34 ± 5.67	21.45 ± 4.54*▲	14.22 ± 1.56	11.55 ± 1.82*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 2 两组 CSI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on CSI scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	腱反射评分	肌张力评分	肌痉挛评分	总分
对照	63	治疗前	3.10 ± 0.29	6.51 ± 0.82	2.99 ± 0.62	12.59 ± 1.34
		治疗后	2.82 ± 0.31*	5.83 ± 0.53*	2.71 ± 0.45*	11.42 ± 1.19*
治疗	63	治疗前	3.14 ± 0.33	6.47 ± 0.75	3.01 ± 0.75	12.67 ± 1.45
		治疗后	2.41 ± 0.25*▲	5.08 ± 0.48*▲	2.28 ± 0.47*▲	9.73 ± 1.05*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 DAT 活性比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on DAT activity between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	患侧评分		健侧评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	1.48 ± 0.05	1.28 ± 0.06*	1.57 ± 0.08	1.40 ± 0.07*
治疗	63	1.47 ± 0.08	1.40 ± 0.07*▲	1.55 ± 0.06	1.54 ± 0.05

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组生活质量评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on quality of life between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	心理评分	生理评分	社会关系评分	独立性评分	环境评分
对照	63	治疗前	10.11±2.08	10.63±2.41	11.33±2.05	13.12±2.48	12.19±1.97
		治疗后	12.86±2.45*	13.12±2.82*	13.24±1.99*	14.97±1.95*	13.84±1.84*
治疗	63	治疗前	10.07±1.84	10.84±2.12	11.28±2.27	13.08±2.56	12.26±1.85
		治疗后	15.12±2.97* <sup>▲</sup>	15.66±2.55* <sup>▲</sup>	15.35±2.14* <sup>▲</sup>	16.78±2.24* <sup>▲</sup>	15.64±1.92* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 3 讨论

随着我国人口老龄化进程的加剧,帕金森病的发病人群明显增多<sup>[10]</sup>。帕金森病属于一种缓慢进展的神经系统变性疾病,其病理机制主要是大脑黑质中多巴胺能神经元退行性病变,因而减少了多巴胺的合成,多巴胺对于纹状体的抑制作用随之减弱,抑制乙酰胆碱的能力减弱,乙酰胆碱的兴奋作用增加,从而打破了纹状体内多巴胺与乙酰胆碱的动态平衡,引发静止性震颤、肌张力升高、动作迟缓、身体僵硬等一系列症状体征。左旋多巴属于多巴胺前体,可透过血脑屏障在大脑中生成更多的多巴胺,是目前用于治疗帕金森病的一线药物<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,对照组患者在采用左旋多巴治疗后UPDRS评分和CSI中腱反射、肌张力、肌痉挛评分及总分均明显降低,WHO生存质量量表各领域得分明显升高,可见左旋多巴在帕金森病的治疗中可发挥有效的治疗效果。但随着治疗时间的延长左旋多巴的疗效逐渐下降,通过增加左旋多巴的剂量又会增加其药物不良反应<sup>[12]</sup>。因而临床在使用左旋多巴治疗帕金森病时多联合其他药物治疗。

除静止性震颤、肌张力升高、动作迟缓、身体僵硬等运动症状外,在帕金森病患者中还常出现一系列非运动症状,如自主神经功能障碍、认知功能障碍、焦虑、抑郁等,其中胆碱能系统功能紊乱与认知功能障碍密切相关。卡巴拉汀为乙酰胆碱酯酶抑制剂,是目前用于治疗阿尔茨海默病的常用药物,其可通过选择性抑制大脑皮层与海马的乙酰胆碱酯酶,减缓淀粉样蛋白前体的形成,促使患者认知功能的改善<sup>[13]</sup>。Emre等<sup>[14]</sup>对帕金森病痴呆患者采用利斯的明治疗后,患者的ADAS-cog评分相对于安慰剂组增加了2.1分。提示胆碱酯酶抑制剂有助于促进帕金森病痴呆患者认知功能的改善。本研究结果显示,两组患者治疗后UPDRS评分、CSI中各维度评分、WHO生存质量量表各领域得分均有显

著改善,但均以治疗组改善更明显,且治疗组治疗后SCOPT-AUT评分显著降低,表明在应用左旋多巴治疗帕金森病的基础上同时给予卡巴拉汀治疗能有效提高临床疗效,并能促进患者运动症状及非运动症状的改善,提高患者的生活质量。

DAT是位于多巴胺神经元突触前膜上的多巴胺转运蛋白,可调控突触间隙的多巴胺浓度。随着帕金森病病程的延长,多巴胺与DAT活性逐渐减少。本研究中,两组患者治疗后患侧DAT活性均有明显降低,但单用左旋多巴组患者的DAT活性降低更为显著。提示联合使用卡巴拉汀与左旋多巴对于多巴胺能神经元可起到有效的保护作用<sup>[15]</sup>。另外,两组用药过程中均未发生明显的药物不良反应,且不良反应发生率比较差异无统计学意义。提示左旋多巴联合卡巴拉汀治疗帕金森病安全性较高。

综上所述,左旋多巴联合卡巴拉汀治疗帕金森病可有效促进临床症状的改善,减轻肌强直,延缓多巴胺转运体活性下降,且联合用药方案不良反应少,具有较高的安全性,值得临床进一步推广应用。

### 参考文献

- [1] 冯涛,马凌燕.帕金森病研究进展[J].科技导报,2017,35(4):45-48.
- [2] 张振涛,曹学兵,孙圣刚.帕金森病多巴胺神经元死亡的分子机制[J].中国康复,2006,21(6):402-404.
- [3] 杨盛贤,方芳,刘波,等.左旋多巴对老年帕金森病患者认知功能及血浆Hcy、维生素B12、叶酸水平的影响[J].国际精神病学杂志,2017,44(3):484-487.
- [4] 颜鑫,刘苏友.多作用点乙酰胆碱酯酶抑制剂研究进展[J].中南药学,2007,5(5):397-401.
- [5] 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(第二版)[J].中华神经科杂志,2009,42(5):352-355.
- [6] 郝元涛,方积乾.世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及其使用说明[J].现代康复,2000,4(8):1127-1129,1145.

- [7] 陈海波, 王新德. 统一帕金森病评定量表 [J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18(1): 61-62.
- [8] Visser M, Marinus J, Stiggelbout A M, *et al.* Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(11): 1306-1312.
- [9] 燕铁斌. 临床痉挛指数: 痉挛的综合临床评定 [J]. 现代康复, 2000, 4(1): 88-89.
- [10] 刘疏影, 陈 彪. 帕金森病流行现状 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(2): 98-101.
- [11] 王 艳, 刘卫国, 章文斌, 等. 急性左旋多巴冲击试验对帕金森病患者运动症状的改善特点 [J]. 贵州医药, 2016, 40(7): 763-764.
- [12] 于 昕, 傅风华, 韩 冰, 等. 长期应用左旋多巴与美多巴对胃肠道不良反应的比较 [J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 330.
- [13] 高 聚, 姜 华, 肖展翅, 等. 卡巴拉汀联合高压氧对老年认知功能障碍患者的临床疗效及对脑脊液 t-tau、p-tau181 蛋白和 A $\beta$ 42 的影响 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(7): 665-668.
- [14] Emre M, Aarsland D, Albanese A, *et al.* Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(24): 2509-2518.
- [15] Staffen W, Mair A, Unterrainer J, *et al.* Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with [123I] beta-CIT SPECT [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2000, 107(5): 543-552.