

苯海索联合司来吉兰治疗帕金森病的临床研究

程 度, 何远宏, 晁志文, 朱迎慧, 王 鹏

郑州大学第五附属医院 神经内一科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨盐酸苯海索片联合盐酸司来吉兰片治疗帕金森病的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 5 月—2018 年 11 月在郑州大学第五附属医院诊治的帕金森病患者 82 例, 根据用药的差别分为对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。对照组口服盐酸司来吉兰片, 5 mg/次, 若控制不佳可增至 10 mg/次; 治疗组在对照组的基础上口服盐酸苯海索片, 开始 1~2 mg/d, 然后每 3~5 天增加 2 mg, 至疗效最好而又不出副作用为止, 最大剂量 10 mg/d, 分 3~4 次服用。两组患者均经 12 周治疗。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 MoCA、MMSE、SPOCA-AUT、UPDRS 和 PDQ-39 评分, 以及血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、YKL40、胱抑素 C (Cys-C)、可溶性肿瘤坏死因子受体-1 (sTNFR-1)、脂联素 (APN)、尿酸 (UA)、一氧化氮合酶 (NOS)、超氧化物歧化酶 (SOD)、对氧磷脂酶 1 (PON1) 和循环谷胱甘肽过氧化物酶 (CGP) 水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 80.49%, 显著低于治疗组的 97.56%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 MoCA 评分显著升高 ($P < 0.05$), MMSE、SPOCA-AUT、UPDRS 和 PDQ-39 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者这些评分改善程度更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 IL-1 β 、YKL40、Cys-C、sTNFR-1 水平均明显下降 ($P < 0.05$), APN、UA 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者这些血清学指标改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 NOS、SOD、PON1、CGP 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组升高更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 盐酸苯海索片联合盐酸司来吉兰片治疗帕金森病效果显著, 可有效促进患者认知功能、神经功能、运动功能及生活质量的改善。

关键词: 盐酸苯海索片; 盐酸司来吉兰片; 帕金森病; 氧化应激; 胱抑素 C; 脂联素; 对氧磷脂酶 1

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)01-0074-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.16

Clinical study on benzhexol combined with selegiline in treatment of Parkinson's disease

CHENG Du, HE Yuan-hong, CHAO Zhi-wen, ZHU Ying-hui, WANG Peng

Department of Internal Medicine-Neurology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of benzhexol combined with selegiline in treatment of Parkinson's disease. **Methods** Patients (82 cases) with Parkinson's disease in the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from May 2017 to November 2018 were divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Selegiline Hydrochloride Tablets, 5 mg/time, if the condition was not well controlled, dosage could be increased to 10 mg/time. Patients in the treatment group were *po* administered with Benzhexol Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, the initial dose was 1 — 2 mg/d, then increased 2 mg every 3 — 5 d until the best effect without side effects, and the maximum daily dose was 10 mg, 3 — 4 times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the MoCA, MMSE, SPOCA-AUT, UPDRS and PDQ-39 scores, and the serum levels of IL-1 β , YKL40, Cys-C, sTNFR-1, APN UA, NOS, SOD, PON1, and CGP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.49%, which was significantly lower than 97.56% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the MoCA scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the MMSE, SPOCA-AUT, UPDRS and PDQ-39 scores were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-1 β , YKL40, Cys-C, sTNFR-1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the APN and UA levels were significantly increased ($P < 0.05$), and these serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P <$

收稿日期: 2019-05-28

作者简介: 程 度, 主要从事神经内科工作。E-mail: zzchengdu@126.com

0.05)。After treatment, the NOS, SOD, PON1, and CGP levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Benzhexol combined with selegiline have remarkable effect in treatment of Parkinson's disease, can effectively promote cognitive, neurological, motor function and quality of life.

Key words: Benzhexol Hydrochloride Tablets; Selegiline Hydrochloride Tablets; Parkinson's disease; oxidative stress; Cys-C; APN; PON1

帕金森病是较为常见的一种神经系统退行性疾病,多发生在中老年人群,临床以运动迟缓、震颤及强直等为主要表现,对患者日常工作及生活有着严重影响^[1]。目前其发病机制仍不明确,普遍认为该病可能与老龄化、环境及遗传等因素有关,对其治疗主要给予左旋多巴等,虽有着较好的疗效,但随着用药时间的延长,其耐受性会逐渐下降,并且会有较多的不良反应发生^[2]。司来吉兰具有抗氧化活性,可使纹状体内超氧化物歧化酶(SOD)活性增加,使得多巴胺神经元变性得以延缓,此外可抑制机体内多巴胺降解,抑制突触的再摄取,使得多巴胺的作用时间增加,使得帕金森病症状得以改善^[3]。苯海索对纹状体的胆碱能神经通路具有选择性阻断作用,进而促进帕金森病患者脑内多巴胺、乙酰胆碱平衡的恢复,改善帕金森病症状^[4]。因此,本研究对帕金森病患者采用盐酸苯海索片联合盐酸司来吉兰片进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2017年5月—2018年11月在郑州大学第五附属医院诊治的82例帕金森病患者为研究对象,入组患者均符合PD诊断标准^[5],其中男43例,女39例;年龄52~72岁,平均年龄(62.35±1.47)岁;病程1~6年,平均病程(3.27±0.15)年。

排除标准:(1)对药物成分过敏者;(2)伴有严重肝肾功能不全者;(3)有消化性溃疡病史者;(4)正在接受其他方案治疗者;(5)伴有甲状腺功能亢进、嗜铬细胞瘤、青光眼者;(6)伴尿潴留、前列腺肥大患者;(7)伴有痴呆、精神障碍、迟发性异动症者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

盐酸司来吉兰片由山东绿叶制药有限公司生产,规格5 mg/片,产品批号170403;盐酸苯海索片由常州康普药业有限公司生产,规格2 mg/片,产品批号170307。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组(41例)和治疗组(41例),其中对照组男21例,女20例;年龄52~

71岁,平均年龄(62.24±1.32)岁;病程1~6年,平均病程(3.15±0.12)年。治疗组男22例,女19例;年龄52~72岁,平均年龄(62.48±1.53)岁;病程1~6年,平均病程(3.36±0.23)年。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组早晨口服盐酸司来吉兰片,5 mg/次,若控制不佳可增至10 mg/次;治疗组在对照组的基础上口服盐酸苯海索片,开始1~2 mg/d,然后每3~5天增加2 mg,至疗效最好而又不出现副反应为止,最大剂量10 mg/d,分3~4次服用。两组患者均经12周治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:经治疗,相关症状明显改善,帕金森综合评分量表(UPDRS)较前下降50%以上;有效:经治疗,相关症状有所改善,UPDRS评分较前下降10%~50%;无效:经治疗,相关症状没有改善,UPDRS评分较前下降不足10%。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 比较MoCA评分^[7] 评价认知功能,包括视空间与执行、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向7个领域,总分30分,得分越高认知功能越好。

1.5.2 MMSE评分^[8] 包含定向力10分,语言能力9分,计算力和注意力5分,记忆力3分,认知功能随分值升高而越好。

1.5.3 SPOCA-AUT评分^[9] 包括泌尿系统(排尿)、胃肠道、心血管系统、瞳孔调节、体温调节和生殖系统功能(性功能)6个方面,涵盖23条症状,总分69分,评分分值与神经功能呈正比。

1.5.4 UPDRS评分^[6] 包含日常生活活动能力、精神、运动检查、行为和情绪4项,生活质量随分值升高而越差。

1.5.5 PDQ-39评分^[10] 由8个维度组成,包括运动、情感、认知、社会支持、日常活动能力等,总分转换为0~100分,得分越高,患者生活质量越差。

1.5.6 血清学指标 所有研究对象于治疗前后的清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,立即送检,采用ELISA法检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、YKL40、胱抑素C

(Cys-C)、可溶性肿瘤坏死因子受体-1 (sTNFR-1)、脂联素 (APN)、尿酸 (UA) 水平, 试剂盒购自南京建成生物工程研究所, 严格按照试剂盒说明书要求操作。

1.5.7 氧化应激指标 所有研究对象于治疗前后的清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL, 立即送检, 采用 ELISA 法检测一氧化氮合酶 (NOS)、超氧化物歧化酶 (SOD)、对氧磷脂酶 1 (PON1) 和循环谷胱甘肽过氧化物酶 (CGP) 水平, 试剂盒购自武汉博士康生物工程有限公司, 严格按照试剂盒说明书要求操作。

1.6 不良反应

对药物相关的口干、尿潴留、胃肠道不适、便秘、记忆力下降、幻觉等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。两组 MoCA 评分、MMSE 评分、SPOCA-AUT 评分、UPDRS 评分、PDQ-39 评分, 血清 IL-1 β 、YKL40、Cys-C、sTNFR-1、APN、UA 水平, 血清 NOS、SOD、PON 1、

CGP 水平对比采用 *t* 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率对比采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效评价

治疗后, 对照组显效 18 例, 有效 15 例, 无效 8 例, 总有效率为 80.49%; 治疗组显效 26 例, 有效 14 例, 无效 1 例, 总有效率为 97.56%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 MoCA、MMSE、SPOCA-AUT、UPDRS 和 PDQ-39 评分对比

治疗后, 两组患者 MoCA 评分显著升高, MMSE 评分、SPOCA-AUT 评分、UPDRS 评分和 PDQ-39 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者这些评分改善程度较对照组更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标对比

治疗后, 两组患者血清 IL-1 β 、YKL40、Cys-C、sTNFR-1 水平均明显下降, APN、UA 水平显著升高, 且治疗组患者这些血清学指标较对照组改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	18	15	8	80.49
治疗	41	26	14	1	97.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 MoCA、MMSE、SPOCA-AUT、UPDRS 和 PDQ-39 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on MoCA, MMSE, SPOCA-AUT, UPDRS, and PDQ-39 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MoCA 评分	MMSE 评分	SPOCA-AUT 评分	UPDRS 评分	PDQ-39 评分
对照	41	治疗前	20.38 \pm 2.33	51.88 \pm 7.62	23.12 \pm 2.57	45.67 \pm 4.29	49.58 \pm 8.37
		治疗后	23.45 \pm 3.52*	46.53 \pm 5.36*	17.12 \pm 1.73*	36.84 \pm 3.63*	41.63 \pm 5.45*
治疗	41	治疗前	20.35 \pm 2.37	51.85 \pm 7.67	23.16 \pm 2.54	45.63 \pm 4.27	49.53 \pm 8.35
		治疗后	27.72 \pm 3.65* Δ	40.32 \pm 5.27* Δ	11.68 \pm 1.67* Δ	32.32 \pm 3.52* Δ	36.27 \pm 5.34* Δ

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

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

表 3 两组血清学指标对比 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	IL-1 β /(ng·L $^{-1}$)	YKL40/(mg·L $^{-1}$)	Cys-C/(mg·L $^{-1}$)	sTNFR-1/(μ g·L $^{-1}$)	APN/(mg·L $^{-1}$)	UA/(μ mol·L $^{-1}$)
对照	治疗前	184.62 \pm 25.43	4.97 \pm 0.54	1.78 \pm 1.24	0.95 \pm 0.14	7.37 \pm 1.29	232.35 \pm 23.47
	治疗后	93.57 \pm 12.57*	3.74 \pm 0.17*	0.95 \pm 0.23*	0.63 \pm 0.05*	12.25 \pm 1.47*	273.46 \pm 25.38*
治疗	治疗前	184.58 \pm 25.37	4.94 \pm 0.52	1.75 \pm 1.27	0.93 \pm 0.12	7.34 \pm 1.25	232.32 \pm 23.43
	治疗后	76.35 \pm 12.34* Δ	3.02 \pm 0.14* Δ	0.67 \pm 0.16* Δ	0.37 \pm 0.03* Δ	15.37 \pm 1.53* Δ	298.88 \pm 25.75* Δ

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

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

2.4 两组氧化应激指标对比

治疗后, 两组患者血清 NOS、SOD、PON1、

CGP 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组升高更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组氧化应激指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on oxidative stress indices between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NOS/(U·mL ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	PON1/(kU·L ⁻¹)	CGP/(U·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	25.39±2.37	72.45±5.28	132.59±15.37	192.86±32.27
		治疗后	28.14±3.35*	82.27±7.29*	148.23±27.48*	206.24±37.15*
治疗	41	治疗前	25.38±2.35	72.48±5.26	132.56±15.35	192.83±32.25
		治疗后	31.21±3.46*▲	88.13±7.32*▲	161.12±27.64*▲	212.21±37.42*▲

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

2.5 两组不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

帕金森病为中枢神经系统退行性疾病, 是以脑黑质多巴胺能神经元坏死为主要病理改变, 主要发生部位为基底节、海马, 病因极为复杂, 可能与环境、基因突变及年龄有关^[10]。该病的机制尚未完全阐明, 目前认为该病同机体氧化应激及炎症因子等有关。

司来吉兰属于苯乙胺的左旋炔类衍生物, 其具有抗氧化活性, 可使纹状体内 SOD 活性增加, 使得多巴胺神经元变性得以延缓, 此外对多巴胺的代谢有着阻断作用, 可抑制机体内多巴胺降解, 也可抑制突触的再摄取, 使得多巴胺的作用时间增加, 此外, 该药还具有保护神经、促进神经成型的作用, 使得帕金森病症状得以改善^[3]。苯海索为中枢抗胆碱药, 其对纹状体的胆碱能神经通路具有选择性阻断作用, 且对外周作用甚小, 进而促进帕金森病患者脑内多巴胺、乙酰胆碱平衡的恢复, 改善帕金森病症状^[4]。

IL-1 β 是机体内的促炎因子, 可促进神经元内炎症反应^[11]。YKL40 为新的促炎因子, 可促进炎症细胞浸润于中枢神经元^[12]。sTNFR-1 为 TNF 家族的受体, 可激发神经元内信号介导炎症反应^[13]。Cys-C 是存在于机体体液中的分泌蛋白, 参与炎症反应过程和神经系统疾病^[14]。APN 有着抗炎、调脂降糖等多种作用, 有关研究显示, APN 与帕金森病非运动症和抑郁有着密切关系^[15]。UA 具有降低血脑屏障通透性、保护脑神经细胞、抑制炎症因子等作用^[16]。本研究中, 治疗后治疗组血清 IL-1 β 、YKL40、Cys-C、sTNFR-1、APN、UA 含量均明显好于对照

组, 说明帕金森病患者采用盐酸苯海索片联合盐酸司来吉兰片治疗可有效降低机体炎症反应, 有利于脑神经功能保护。此外, 经治疗, 对照组有效率为 80.49%, 显著低于治疗组的 97.56%。治疗后, 治疗组血清 NOS、SOD、PON1、CGP 含量均明显高于对照组, 治疗组 MoCA 评分、MMSE 评分、SPOCA-AUT 评分、UPDRS 评分、PDQ-39 评分都比对照组显著改善, 且治疗组改善更著。

综上所述, 盐酸苯海索片联合盐酸司来吉兰片治疗帕金森病效果显著, 可有效降低机体炎症反应, 改善机体氧化应激状态, 促进患者认知功能、神经功能、运动功能及生活质量的改善, 有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 钟德芳. 帕金森病痴呆的临床特征及诊治研究进展 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(7): 163-164.
- [2] 林清, 罗永杰. 帕金森病药物治疗研究进展 [J]. 现代临床医学, 2016, 42(2): 86-89.
- [3] 左朋. 天麻钩藤颗粒联合司来吉兰治疗帕金森病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8): 1902-1906.
- [4] 史君华, 范惠先. 盐酸苯海索治疗帕金森病及帕金森综合征的临床效果分析 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(5): 900-901.
- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准 (2016 版) [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 268-271.
- [6] 中华全国中医学会老年医学会. 中医老年颤证诊断和疗效评定标准 [J]. 北京中医药大学学报, 1992, 15(4): 39-41.
- [7] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 56-57.
- [8] Folstein M F, Folstein S E, Mchugh P R. "Mini-mental

- state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. *J Psychiatric Res*, 1975, 12(3): 189-198.
- [9] 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.
- [10] 田明秀, 张志清, 解洪荣, 等. 帕金森病发病机制的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(16): 3597-3601.
- [11] 杨泽洲, 汪如源, 赵秀丽, 等. IL-1 β 、TNF- α 和 NO 水平变化在某些神经系统疾病中的意义 [J]. 西安医科大学学报, 2001, 22(1): 43-44, 47.
- [12] 庞敏, 李元民, 周立祥, 等. 帕金森病患者血清 YKL-40、IL-6 水平变化及其意义 [J]. 山东医药, 2016, 56(15): 71-72.
- [13] 赵雪晴, 牛平, 苏岑. 帕金森病患者血清 TNF- α 、sTNFR1、sTNFR2 水平的检测及临床意义 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(10): 900-903.
- [14] 马战友. 白细胞介素 17、胱抑素 C、同型半胱氨酸在帕金森病患者中的表达及价值评价 [J]. 北方药学, 2017, 14(7): 98-99.
- [15] 刘波, 罗文静, 张翼, 等. 血清脂联素水平与轻度认知功能障碍的相关性研究 [J]. 医学信息, 2018, 31(10): 7-10.
- [16] 黄碧霞, 郭少勇. 老年帕金森病患者血清同型半胱氨酸及尿酸水平与认知功能障碍的相关性分析 [J]. 当代医学, 2019, 25(2): 100-102.