

罗替高汀贴片联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床研究

胡海冰¹, 董来宾¹, 李小琳¹, 李桂英¹, 刘莉莉¹, 武百强²

1. 郑州市第九人民医院 神经内科, 河南 郑州 450053

2. 郑州市第七人民医院 肾内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨罗替高汀贴片联合多巴丝肼片治疗帕金森病的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 9 月—2020 年 12 月在郑州市第九人民医院就诊的 108 例帕金森病患者作为研究对象, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 54 例。对照组患者口服多巴丝肼片, 3 次/d, 首次剂量 0.125 g/次, 每周增加剂量 0.125 g, 维持剂量 3 次/d, 0.25 g/次。治疗组患者在对照组基础上联合罗替高汀贴片, 1 次/d, 首次剂量 4.5 mg/10 cm², 每周增加剂量 4.5 mg/10 cm², 维持剂量每次 13.5 mg/30 cm²。两组患者连续治疗 3 个月。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患者的生活质量、新版世界运动障碍病学学会帕金森病综合评价量表(MDS-UPDRS)评分和血清因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 94.44%, 对照组的总有效率为 81.48%, 组间比较有明显差异($P < 0.05$)。治疗后, 两组的帕金森调查表(PDQ-39)评分显著降低($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 PDQ-39 评分低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组的非运动症状评分、运动症状评分、运动功能检查评分、运动并发症评分均显著降低($P < 0.05$); 治疗组的非运动症状评分、运动症状评分、运动功能检查评分、运动并发症评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清淀粉样蛋白 A(SAA)、白细胞介素-12(IL-12)水平显著降低, 载脂蛋白 A1 水平显著升高($P < 0.05$); 治疗组 SAA、IL-12 水平比对照组低, 载脂蛋白 A1 比对照组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 罗替高汀贴片联合多巴丝肼片治疗帕金森病的疗效确切, 能有效改善患者生活质量, 减轻临床症状, 减轻炎症反应。**关键词:** 罗替高汀贴片; 多巴丝肼片; 帕金森病; 帕金森调查表评分; 新版世界运动障碍病学学会帕金森病综合评价量表评分; 淀粉样蛋白 A; 白细胞介素-12; 载脂蛋白 A1

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)03-0526-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.013

Clinical study on Rotigotine Patch combined with levodopa and benserazide hydrochloride in treatment of Parkinson's disease

HU Hai-bing¹, DONG Lai-bin¹, LI Xiao-lin¹, LI Gui-ying¹, LIU Li-li¹, WU Bai-qiang²

1. Department of Neurology, Ninth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450053, China

2. Department of Nephrology, the 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Rotigotine Patch combined with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets in treatment of Parkinson's disease. **Methods** Patients (108 cases) with Parkinson's disease in Ninth People's Hospital of Zhengzhou from September 2018 to December 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 54 cases. Patients in the control group were administered with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets, three times daily. The first dose was 0.125 g/time, the dose was increased by 0.125 g every week, and the maintenance dose was 0.25 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were given Rotigotine Patch on the basis of the control group. The first dose was 4.5 mg/10 cm², the dose was increased by 4.5 mg/10 cm² every week, and the maintenance dose was 13.5 mg/30 cm². Patients in two groups were treated for three months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the quality of life, the MDS-UPDRS score and the serum factor levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.44%, the total effective rate of the control group was 81.48%, and there was a significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PDQ-39 score of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the PDQ-39 score of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of non-motor symptoms, motor symptoms, motor

收稿日期: 2021-11-26

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(2018020864)

作者简介: 胡海冰(1980—), 男, 河南偃师人, 主治医师, 硕士, 研究方向为脑梗死、帕金森病。E-mail: huyifanhhb@163.com

function examination, and motor complications in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The scores of non-motor symptoms, motor symptoms, motor function examination, and motor complications in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of SAA and IL-12 in two groups were significantly decreased, but the level of apolipoprotein A1 in two groups significantly increased ($P < 0.05$). The levels of SAA and IL-12 in the treatment group were lower than those in the control group, but the apolipoprotein A1 in the treatment group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Rotigotine Patch combined with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets in treatment of Parkinson's disease, can effectively improve the quality of life of patients, reduce clinical symptoms and reduce inflammatory reaction.

Key words: Rotigotine Patch; Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets; Parkinson's disease; PDQ-39 score; MDS-UPDRS score; SAA; IL-12; apolipoprotein A1

帕金森病是一种神经系统退行性病变, 随着我国老年人数的日益增多, 其发病人群也不断扩大^[1]。目前临床上缺乏帕金森病的根治治疗手段, 常用的治疗药物包括复方左旋多巴、多巴胺受体激动剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂等^[2]。多巴丝肼能通过血脑屏障进入脑部, 发挥多巴胺相似的生物学效应, 还能抑制脑组织外多巴胺水平降低, 降低不良反应的发生^[3]。罗替高汀贴片是一种多巴胺受体激动剂, 通过透皮贴剂能够经皮持续稳定吸收, 与左旋多巴联用可发挥协同作用^[4]。本研究对帕金森病患者使用罗替高汀贴片联合多巴丝肼片治疗, 分析其临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年9月—2020年12月在郑州市第九人民医院就诊的108例帕金森病患者作为研究对象。其中男性62例, 女性46例; 年龄53~78岁, 平均年龄(63.17 ± 4.91)岁; 病程8个月~12年, 平均病程(7.27 ± 2.15)年; 霍亚分期分为I期44例、II期37例、III期27例。

纳入标准: (1) 符合帕金森病的诊断标准^[5]; (2) 霍亚分期I~III期; (3) 近1个月未使用多巴丝肼、罗替高汀进行相关治疗; (4) 患者对研究内容知情同意。

排除标准: (1) 帕金森综合征、家族性震颤、特发性震颤; (2) 机体心血管、肝肾、骨髓等严重功能不全; (3) 参与其他临床研究; (4) 过敏体质或药物禁忌者; (5) 依从性较差, 未按医嘱服药; (6) 伴有严重的精神障碍性病变; (7) 既往脑部手术史。

1.2 药物

多巴丝肼片由上海罗氏制药有限公司生产, 规格0.25 g/片, 产品批号20180703、20190513、

20200410。罗替高汀贴片由洛曼治疗系统股份有限公司生产, 规格4.5 mg/10 cm² (释药量2 mg/24 h), 产品批号20180711、20190423、20200208。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各54例。其中对照组男性30例, 女性24例; 年龄54~76岁, 平均(63.03 ± 4.97)岁; 病程9个月~12年, 平均(7.18 ± 2.20)年; 霍亚分期分为I期23例、II期19例、III期12例。治疗组中男性32例, 女性22例; 年龄53~78岁, 平均年龄(63.21 ± 4.80)岁; 病程8个月~12年, 平均(7.32 ± 2.09)年; 霍亚分期分为I期21例、II期18例、III期15例。两组患者的一般资料比较无明显差异, 存在临床可比性。

对照组口服多巴丝肼片, 3次/d, 首次剂量0.125 g/次, 每周增加剂量0.125 g, 维持剂量3次/d, 0.25 g/次。治疗组在对照组基础上联合罗替高汀贴片, 1次/d, 首次剂量4.5 mg/10 cm², 每周增加剂量4.5 mg/10 cm², 维持剂量每次13.5 mg/30 cm²。两组患者连续治疗3个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

好转: 主要临床表现和体征消退或减轻, 患者生活能自理; 无效: 患者症状、体征未减轻, 甚至病情加重。

总有效率 = 好转例数 / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生活质量 使用帕金森调查表(PDQ-39)对患者的生活质量进行评估。PDQ-39评分总共39个问题, 每个题目0~4分, 分值越低则表明生活质量越好^[7]。

1.5.2 新版世界运动障碍病学会帕金森病综合评估量表(MDS-UPDRS)评分 使用MDS-UPDRS评分评估患者的病情程度, 包括非运动症状(0~52

分)、运动症状(0~52 分)、运动功能检查(0~132 分)、运动并发症(0~24 分)4 个部分,分值越小则表明病情越轻^[8]。

1.5.3 血清指标 在治疗前后采集患者晨起空腹时的肘部静脉血 3~5 mL,在酶标仪上采用酶联免疫法测定血清中淀粉样蛋白 A(SAA)、白细胞介素-12(IL-12)、载脂蛋白 A1 水平,所用试剂盒均由上海研生实业公司生产。

1.6 不良反应观察

记录治疗过程中两组患者发生药物不良反应的情况,包括皮疹、胃肠道反应、心律失常、味觉障碍、精神障碍等。

1.7 统计学处理

计数资料的组间比较利用 χ^2 检验,计量资料比较利用 t 检验,数据均录入 SPSS 24.0 软件分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率为 94.44%,对照组的总有效率为 81.48%,组间比较有明显差异($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	44	10	81.48
治疗	54	51	3	94.44*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组的生活质量比较

治疗后,两组的 PDQ-39 评分显著降低($P < 0.05$);且治疗组 PDQ-39 评分低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组 PDQ-39 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)

Table 2 Comparison on PDQ-39 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)

组别	观察时间	PDQ-39 评分
对照	治疗前	27.08 $\pm$ 6.10
	治疗后	20.09 $\pm$ 5.25*
治疗	治疗前	27.42 $\pm$ 5.98
	治疗后	16.37 $\pm$ 4.11*▲

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

2.3 两组的 MDS-UPDRS 评分比较

治疗后,两组的非运动症状评分、运动症状评分、运动功能检查评分、运动并发症评分均显著降低($P < 0.05$);治疗组的非运动症状评分、运动症状评分、运动功能检查评分、运动并发症评分明显低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组的血清指标比较

治疗后,两组的血清 SAA、IL-12 水平显著降低,载脂蛋白 A1 水平显著升高($P < 0.05$);治疗组 SAA、IL-12 水平比对照组低,载脂蛋白 A1 比对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组的药物不良反应比较

在治疗期间两组不良反应发生率无明显差异,见表 5。

3 讨论

在我国,帕金森病患者平均发病年龄在 60 岁左右,65 岁以上老年人群患帕金森病的发病率大约为 65%^[9]。帕金森病发病的常见原因包括环境、遗传、年龄、吸烟、脑外伤等^[10]。帕金森病的重要病理机制为线粒体功能衰竭、氧化应激反应、细胞凋亡、兴奋性氨基酸毒性等,导致黑质多巴胺能神经元变

Table 3 Comparison on scores of non-motor symptoms, motor symptoms, motor function examination, and motor complications between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)

组别	观察时间	非运动症状评分	运动症状评分	运动功能检查评分	运动并发症评分
对照	治疗前	39.29 $\pm$ 8.46	44.09 $\pm$ 6.23	93.04 $\pm$ 21.03	15.08 $\pm$ 4.25
	治疗后	26.78 $\pm$ 7.17*	30.14 $\pm$ 5.40*	64.57 $\pm$ 15.28*	10.53 $\pm$ 3.06*
治疗	治疗前	39.14 $\pm$ 8.90	44.27 $\pm$ 6.10	93.21 $\pm$ 21.47	15.23 $\pm$ 4.10
	治疗后	20.03 $\pm$ 6.35*▲	25.31 $\pm$ 4.85*▲	50.38 $\pm$ 13.56*▲	8.17 $\pm$ 2.48*▲

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 SAA、IL-12、载脂蛋白 A1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)Table 4 Comparison on levels of SAA, IL-12, and apolipoprotein A1 between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 54$)

组别	观察时间	SAA/(mg L ⁻¹)	IL-12/(pg mL ⁻¹)	载脂蛋白 A1/(g L ⁻¹)
对照	治疗前	9.10 ± 2.02	57.02 ± 9.35	1.34 ± 0.29
	治疗后	5.83 ± 1.57*	42.47 ± 8.72*	1.80 ± 0.32*
治疗	治疗前	9.23 ± 1.91	57.38 ± 9.23	1.32 ± 0.27
	治疗后	4.16 ± 1.24*▲	35.10 ± 7.46*▲	2.18 ± 0.39*▲

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 5 两组药物不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on incidence of adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	胃肠道反应/例	心律失常/例	味觉障碍/例	精神障碍/例	发生率/%
对照	54	1	1	1	2	2	12.96
治疗	54	2	2	1	2	1	14.81

性,促进疾病的发生^[11]。随着病情的发展,帕金森病患者的运动功能逐渐减退,且出现睡眠障碍、认知功能障碍、精神疾病等并发症,给患者和家庭带来沉重的负担^[12]。

多巴丝肼是临床治疗帕金森病的主要代表性药物之一,是由左旋多巴与苄丝肼组合而成,不仅可补充脑组织缺少的多巴胺,还能抑制左旋多巴的不良反应,能有效减轻帕金森病患者的临床症状^[13]。罗替高汀贴片是非麦角类多巴胺受体激动剂,可直接作用于多巴胺受体 D1、D2、D3,增强其活性,还能激动 5-HT_{1A} 受体的活性,发挥抗帕金森病作用,保护神经功能,作用范围广,具有控释特性,能保持血药浓度稳定,药效可持续 24 h,实现全天稳定给药^[14]。PDQ-39 量表是评估帕金森病患者生活质量的重要指标,对患者日常生活、运动、躯体不适等方面进行评估,具有良好的特异性^[15]。本研究显示,治疗组的总有效率明显高于对照组,PDQ-39 评分、MDS-UPDRS 评分均比对照组低。提示罗替高汀贴片联合多巴丝肼可提高帕金森病的临床疗效,能有效减轻患者的临床症状,改善患者的生活质量。本研究还显示,两组的药物不良反应无明显差异,提示罗替高汀贴片联合多巴丝肼治疗帕金森病的安全性良好。

帕金森病患者存在炎症应激反应,大量炎症因子表达可引起神经元细胞损伤,导致患者认知功能发生障碍^[16]。小胶质细胞参与帕金森病炎症反应的发生、发展,IL-12 为重要的促炎因子,能促使小胶质细胞激活,加重神经元细胞损伤^[17]。SSA 是急

性反应蛋白,由细胞因子刺激肝细胞生成,在帕金森病患者中呈高表达^[18]。载脂蛋白 A1 能清除胆固醇,防止周围组织脂质沉积,具有抗氧化、抗炎作用,帕金森患者血清载脂蛋白 A1 水平明显低于正常人群^[19]。本研究结果表明,治疗组的 SAA、IL-12 比对照组低,载脂蛋白 A1 比对照组高,提示罗替高汀贴片联合多巴丝肼能降低帕金森病患者的炎症反应。

综上所述,罗替高汀贴片联合多巴丝肼片治疗帕金森病的疗效确切,能有效改善患者生活质量,减轻临床症状,减轻炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陶国枢. 帕金森病流行特征及其预防对策 [J]. 解放军保健医学杂志, 2002, 4(3): 145-147.
- [2] 王新德. 帕金森病治疗进展概况 [J]. 中国组织工程研究, 2000, 4(3): 324-325.
- [3] 焦文文, 刘娅萍, 柴春艳, 等. 多巴丝肼联合普拉克索治疗帕金森病的临床疗效 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(26): 5094-5096.
- [4] 李雪, 陈金榆, 姜迪, 等. 罗替高汀与普拉克索治疗帕金森病的成本效果分析 [J]. 卫生经济研究, 2021, 38(1): 29-34.
- [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(第三版) [J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 428-433.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 396-397.
- [7] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, et al. The development

- and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease [J]. *Oual Life Res*, 1995, 4(3): 241-248.
- [8] Goetz C G, Tilley B C, Shaftman S R, et al. *New Version of the UPDRS (MDS-UPDRS): Factor Analysis* [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 55-56.
- [9] 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.
- [10] 焦倩, 姜宏. 帕金森病病因与发病机制研究现状及其诊治意义 [J]. 青岛大学学报: 医学版, 2021, 57(2): 159-162.
- [11] 孔屏, 张本恕. 帕金森病病因和发病机制研究进展 [J]. 天津医科大学学报, 2001, 7(3): 458-460.
- [12] 徐春华. 帕金森病并发症的临床分析 [J]. 当代医学, 2016, 22(31): 33-34.
- [13] 吕田. 多巴丝肼联合小剂量多奈哌齐对帕金森病患者认知功能及抑郁情绪的影响 [J]. 实用药物与临床, 2014, 17(4): 405-408.
- [14] 张凌峰, 张一攀, 林鹏星. 罗替高汀透皮贴剂治疗帕金森病疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(12): 753-760.
- [15] Peter H, Carita N. The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: Implications for evidence based medicine [J]. *J Neurol Neurosur Ps*, 2007, 78(11): 1191-1198.
- [16] 任怡, 叶民. 胶质细胞与帕金森病免疫/炎症机制的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(1): 70-71.
- [17] 彭雪梅, 邓婧, 李琴, 等. 帕金森病患者尿酸水平与认知功能, 炎症因子及神经细胞因子的相关性 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2): 119-122.
- [18] 肖成贤, 董滨, 张爱迪, 等. 血清 α -syn, A β 1-42, SSA 在帕金森病患者中的表达及与认知功能损害的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2787-2791.
- [19] 杨晓丽, 黄晓勇. UA, HDL-C, ApoA1/HDL 在不同帕金森亚型患者中的差异及其与认知功能的相关性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6): 724-727.

[责任编辑 解学星]