

卡巴拉汀联合司来吉兰治疗帕金森病的临床研究

李晨曦¹, 张一帆², 白如玉¹, 郝美美^{1*}

1. 延安市人民医院 神经内科, 陕西 延安 716000

2. 延安大学附属医院, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 研究卡巴拉汀联合司来吉兰治疗帕金森病临床效果。**方法** 选取2016年3月—2017年6月在延安市人民医院治疗的帕金森患者100例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组口服盐酸司来吉兰片, 5 mg/次, 2次/d; 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。两组患者均治疗12周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 MoCA、简易精神状态量表 (MMSE)、统一帕金森病评分量表 (UPDRS) 和自主神经症状量表 (SCOPT-AUT) 评分, 血清胰岛素样生长因子 (IGF-1)、 β -淀粉样蛋白 1-42 (A β 1-42) 水平和多巴胺转运体 (DAT) 活性。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 64.00% 和 86.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 UPDRS 和 SCOPT-AUT 评分显著降低 ($P < 0.05$), MoCA 和 MMSE 评分显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 A β 1-42 和 IGF-1 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 A β 1-42 和 IGF-1 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患侧和健侧评分显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 DAT 活性明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 卡巴拉汀联合司来吉兰治疗帕金森患者能够有效缓解患者症状, 升高血清 A β 1-42 和 IGF-1 水平, 延缓 DAT 失活速度。

关键词: 重酒石酸卡巴拉汀胶囊; 盐酸司来吉兰片; 帕金森病; 淀粉样蛋白 1-42; 血清胰岛素样生长因子-1; 多巴胺转运体
中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)08-2356-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.023

Clinical study on rivastigmine combined with selegiline in treatment of Parkinson disease

LI Chen-xi¹, ZHANG Yi-fan², BAI Ru-yu¹, HE Mei-mei¹

1. Department of Neurology, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

2. Yanan People's University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of rivastigmine combined with selegiline in treatment of Parkinson disease. **Methods** Patients (100 cases) with Parkinson disease in Yan'an People's Hospital from March 2016 to June 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were *po* administered with Selegiline Hydrochloride Tablets, 5 mg/time, twice daily. 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, the clinical efficacy was evaluated, and MoCA, MMSE, UPDRS and SCOPT-AUT scores, serum IGF-1 and A β 1-42 levels, and DAT activity in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 64.00% and 86.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the UPDRS and SCOPT-AUT scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but MoCA and MMSE scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IGF-1 and A β 1-42 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 ($P < 0.05$). After treatment, the ST/OC of both sides scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the DAT activity in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rivastigmine combined with selegiline can effectively relieve symptoms in treatment of

收稿日期: 2018-09-20

作者简介: 李晨曦, 主治医师, 主要从事脑血管疾病、癫痫诊治。E-mail: komjg367@aliyun.com

*通信作者 郝美美, 主治医师, 研究方向是神经内科癫痫方面。E-mail: hao01207021@126.com

Parkinson disease, increase serum A β 1-42 and IGF-1 level and delay the DAT inactivation rate.

Key words: Rivastigmine Hydrogen Tartrate Capsules; Selegiline Hydrochloride Tablets; parkinson disease; A β 1-42; IGF-1; DTA

帕金森病是大脑黑质中的多巴胺能神经元发生退行性病变,导致多巴胺的合成受阻导致,引起椎体外系失调而引发的疾病,多发于老年人,临床表现为静止性震颤、面具脸、肌强直等,严重影响患者的生存质量,易引发抑郁等精神问题^[1]。目前,该病主要以左旋多巴等传统药物治疗为主,随着病情进展,药物的疗效减退,患者大多难以耐受长期使用引起的不良反应^[2]。司来吉兰作为一种选择性 B 型单胺氧化酶抑制剂,可通过抑制多巴胺再摄取来增加突触间隙多巴胺浓度,改善临床症状^[3]。研究报道应用胆碱酯酶抑制剂如卡巴拉汀,可以改善步态、降低跌倒风险^[4]。故本研究拟观测卡巴拉汀联合司来吉兰治疗帕金森患者的临床效果并且观察对血清 A β 1-42 及 IGF-1 水平的影响,为治疗研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月—2017 年 6 月在延安市人民医院治疗的 100 例帕金森患者为研究对象,均符合中国帕金森病治疗指南的诊断标准^[5],且患者知情同意,其中男 52 例,女 48 例;年龄 50~70 岁,平均年龄(59.30 $\pm$ 6.50)岁;病程 2~7 年,平均病程为(4.55 $\pm$ 1.85)年。所有患者均已签订知情同意书,且本研究经延安市人民医院伦理委员会批准。

排除标准:脑梗、冠心病等脑血管病患者;存在肝、心、肾、肺严重功能不全;各种原因引起的继发性帕金森病;存在精神疾病;药物过敏或无法配合用药;近 2 周接受过相关治疗。

1.2 药物

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 151224、160116;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 20151022、20160315。

1.3 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组和治疗组,每组各 50 例。其中对照组男 24 例,女 26 例;年龄 50~70 岁,平均年龄(59.20 $\pm$ 7.30)岁;病程 3~6 年,平均病程(4.60 $\pm$ 1.40)年;Hoehn-Yahr 分级中,Ⅰ级 10 例,Ⅱ级 16 例,Ⅲ级 24 例。治疗组男 28 例,女 22 例;年龄 50~65 岁,平均年龄(59.40 $\pm$ 5.60)岁;病程 2~7 年,平均病程(4.50 $\pm$ 2.30)年;

Hoehn-Yahr 分级中,Ⅰ级 10 例,Ⅱ级 14 例,Ⅲ级 26 例;两组患者年龄、性别及、病程及 Hoehn-Yahr 分级比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服盐酸司来吉兰片,5 mg/次,2 次/d;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。两组患者均治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准

运用改良 Webster 症状评分量表^[6]对治疗前后药效果进行评价,量表共有 10 个条目,每个条目总分为 3 分,轻度障碍:1~10 分;中度障碍:11~20 分;重度障碍:21~30 分。疗效判定标准:显效:Webster 评分改善>50%;好转:Webster 评分改善 20%~50%;无效:Webster 评分改善<20%。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状评分 采用 MoCA 评估治疗前后认知功能^[7],MoCA 评分 0~30 分,正常:>26 分,帕金森病:15~25 分,严重认知功能障碍:<15 分。采用简易精神状态量表(MMSE)^[8]评价治疗前后精神状态,最高得分为 30 分,轻度痴呆 21~30 分,中度痴呆 10~20 分,重度痴呆 9 分。采用统一帕金森病评分量表(UPDRS 3.0 版)^[9]评估治疗前后病情严重程度,该量表得分越高,病情越重。包括思维障碍、跌倒、吞咽、抑郁、震颤等 17 项,每项计 0~5 分。采用自主神经症状量表(SCOPT-AUT)^[10]评价治疗前后自主神经症状,得分越高,提示自主神经受损越严重。该量表包括泌尿系统、瞳孔调节、生殖系统功能、体温调节、心血管系统、胃肠道 6 个方面,总分 69 分。

1.5.2 血清胰岛素样生长因子(IGF-1)和 β -淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)水平检测 于早晨空腹治疗前后腹静脉血 6 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,平均分为两份,-70℃条件下保存,采用 ELISA 法对血清 IGF-1 和 A β 1-42 水平进行检测,所用试剂盒来自齐一生物科技(上海)有限公司,严格按照产品说明书操作。

1.5.3 多巴胺转运体(DAT)活性^[11] 用单光子发射计算机断层扫描(SPECT)技术测定治疗前后多巴胺转运体(DAT)活性。分别测定健侧和患侧纹状体/枕叶(ST/OC)比值以表征 DAT 活性,比值

越大说明 DAT 活性越强。

1.6 不良反应观察

对治疗过程中出现的口干、睡眠障碍、腹泻等不良反应例数进行统计。

1.7 统计学分析

所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 计数资料以百分数表示, 比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用配对资料 t 检验或独立资料 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗, 对照组患者显效 12 例, 有效 20 例, 临床总有效率为 64.00%; 治疗组患者显效 20 例, 有效 23 例, 临床总有效率为 86.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状评分比较

治疗后, 两组患者 UPDRS 和 SCOPT-AUT 评分较治疗前均显著降低, MoCA 和 MMSE 评分较治

疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组临床症状评分明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清 A β 1-42 和 IGF-1 水平比较

治疗后, 两组血清 A β 1-42 和 IGF-1 水平较治疗前显著升高, 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 A β 1-42 和 IGF-1 水平明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 DTA 活性比较

治疗后, 两组患侧和健侧评分较治疗前均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 DTA 活性明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

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	好转/例	无效/例	有效率/%
对照	50	12	20	18	64.00
治疗	50	20	23	7	86.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptom score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	UPDRS 评分	SCOPT-AUT 评分	MoCA 评分	MMSE 评分
对照	50	治疗前	31.94 $\pm$ 6.23	14.35 $\pm$ 1.64	18.54 $\pm$ 3.36	16.43 $\pm$ 4.51
		治疗后	26.66 $\pm$ 3.42*	13.07 $\pm$ 1.32*	20.58 $\pm$ 3.16*	23.64 $\pm$ 4.23*
治疗	50	治疗前	32.22 $\pm$ 6.21	14.26 $\pm$ 1.43	18.63 $\pm$ 2.35	16.29 $\pm$ 3.45
		治疗后	20.81 $\pm$ 4.36* [▲]	12.01 $\pm$ 1.62* [▲]	26.05 $\pm$ 2.03* [▲]	26.14 $\pm$ 2.51* [▲]

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 两组血清 A β 1-42 和 IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum A β 1-42 and IGF-1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	A β 1-42/(nmol·L ⁻¹)		IGF-1/(nmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	1.04 $\pm$ 0.23	1.15 $\pm$ 0.24*	131.2 $\pm$ 15.2	141.7 $\pm$ 24.6*
治疗	50	1.01 $\pm$ 0.14	1.49 $\pm$ 0.98* [▲]	132.0 $\pm$ 12.6	151.8 $\pm$ 18.6* [▲]

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DTA活性比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on DTA 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	50	1.56±0.02	1.21±0.03*	1.58±0.07	1.42±0.03*
治疗	50	1.55±0.09	1.45±0.07*▲	1.57±0.02	1.55±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5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	口干/例	睡眠/例	恶心/例	腹泻/例	食欲减退/例	有效率/%
对照	50	4	3	2	1	4	20.00
治疗	50	4	2	1	0	3	18.00

3 讨论

帕金森病是由于黑质多巴胺能神经元发生退变致使多巴胺合成受限,引起脑内多巴胺和乙酰胆碱水平失衡,乙酰胆碱相对增强纹状体的兴奋,引起静止性震颤、动作迟缓、面具脸等运动症状,及自主神经功能障碍、焦虑、抑郁等非运动症状,严重影响了患者的生存质量和心理状态,加重了家庭和社会的医疗负担^[11]。脑内多巴胺水平降低是引起多种临床症状的关键,早期治疗能够减缓或防止病情向痴呆期发展^[12]。目前,帕金森病的主要治疗方案是通过药物直接或间接提高患者脑内多巴胺水平起到对纹状体的抑制作用,从而改善临床症状^[2]。司来吉兰作为选择性B型单胺氧化酶抑制剂,通过抑制多巴胺再摄取增加突触间隙多巴胺浓度,然而随着病程的进展和药物剂量的增加,引起的不良反应患者多难以耐受^[3]。卡巴拉汀作为乙酰胆碱酯酶抑制剂,抑制大脑特定部位的乙酰胆碱酯酶活性,使淀粉样蛋白前体合成减少,改善患者的认知功能、日常生活能力^[13],本研究探讨了卡巴拉汀联合司来吉兰治疗帕金森病对血清Aβ1-42及IGF-1的作用。

研究结果显示,治疗组的有效率明显高于对照组;两组治疗后的UPDRS、SCOPT-AUT评分较治疗前均降低,治疗组治疗后上述评分均低于对照组,两组治疗后的MoCA、MMSE评分较治疗前均升高,治疗组治疗后上述评分均高于对照组,表明卡巴拉汀联合司来吉兰治疗帕金森病有效地改善帕金森患者临床症状,改善认知功能,延缓病情进展。正如潘可达等^[14]研究盐酸多奈哌齐片联合司来吉兰治

疗帕金森病的临床效果显示二者联合可以改善患者各项评分、认知功能、精神状态等。

淀粉样蛋白1-42(Aβ1-42)导致多巴胺能神经元进行性变性,与多巴胺能神经元的坏死、凋亡过程相关^[15]。研究报道Aβ1-42在血脑屏障上的异常沉积是导致细胞氧化应激及凋亡的重要因素^[15],Aβ1-42可引起血脑屏障通透性增强,促进血脑屏障上Aβ1-42内向转运增加,在大脑中异常聚集沉积,外周血中Aβ1-42水平相应降低^[16],梁若冰等^[17]研究表明血清Aβ1-42水平与帕金森患者病情严重程度呈负相关。IGF-1是大脑发育的关键因子,具有抑制神经元凋亡和促进再生的作用,IGF-1可以增加黑质多巴胺神经元的存活率,血清IGF-1水平随着病情进展降低^[5, 18],二者对于判定帕金森病患者病情严重程度有重要意义,在本研究中,两组治疗后血清Aβ1-42和IGF-1水平较治疗前显著升高,治疗组治疗后血清Aβ1-42和IGF-1水平均较对照组显著升高,说明卡巴拉汀联合司来吉兰能够有效缓解患者病程进展,推测可能是由于二者联合通过提升血清中IGF-1水平,减缓多巴胺能神经元的变性坏死;卡巴拉汀降低自由基生成,减少蛋白样前体的形成,抑制了Aβ1-42在脑内异常沉积速度减慢,延缓细胞凋亡,起到了延缓病情进展作用^[13],关于司来吉兰联合卡巴拉汀调节Aβ1-42和IGF-1的机制尚需进一步研究和证实。

DAT是位于多巴胺神经元突触前膜上的多巴胺转运蛋白,调控突触间隙的多巴胺浓度^[19]。随着病情进展,DAT活性随之降低,本研究中两组治疗

后 DTA 活性较治疗前均显著降低, 治疗组治疗后 DTA 活性降低更为显著, 提示卡巴拉汀联合司来吉兰治疗帕金森病对神经元功能具有保护作用^[3], 可能与二者提升血清 A β 1-42 和 IGF-1 水平有关。卡巴拉汀联合司来吉兰治疗帕金森病与单一应用司来吉兰治疗的不良反应发生率比较并无显著差异。

综上所述, 卡巴拉汀联合司来吉兰治疗帕金森病患者, 能够有效缓解患者症状, 延缓病情进展, 升高血清中 A β 1-42 和 IGF-1 水平, 延缓 DAT 失活速度, 对神经元起到了保护作用, 且不良反应发生率并未增加。

参考文献

- [1] Aarsland D, Creese B, Politis M, *et al.* Cognitive decline in Parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(4): 217-231.
- [2] Hoon M, Petzer J P, Viljoen F, *et al.* The design and evaluation of an l-dopa-lazabemide prodrug for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2076.
- [3] Ng K P, Pascoal T A, Mathotaarachchi S, *et al.* Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces ¹⁸F-THK5351 uptake in the human brain [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 25.
- [4] Naharci M I, Tasci I. Angioedema caused by rivastigmine patch: a rare case [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2018, 38(3): 281-283.
- [5] 王刚, 崔海伦, 刘军, 等. 帕金森病发病机制及诊断与治疗转化研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(1): 19-24.
- [6] 赵全军, 田增民, 李士月, 等. 改良 Webster 症状评分对脑内核团毁损术治疗帕金森病的疗效评估 [J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2001, 14(3): 133-136.
- [7] 董新秀, 胡慧, 王凌, 等. 蒙特利尔认知评估量表在评估轻度认知损害老人中的验证性因素分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(12): 966-971.
- [8] 高明月, 杨珉, 况伟宏, 等. 简易精神状态量表得分的影响因素和正常值的筛查效度评价 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2015, 47(3): 443-449.
- [9] Forjaz M J, Pablo Martinez-Martin M D. Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: Part II, construct and content validity [J]. *Movement Disorders*, 2006, 21(11): 1892-1898.
- [10] 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.
- [11] Camardese G, Di Giuda D, Di Nicola M, *et al.* Imaging studies on dopamine transporter and depression: A review of literature and suggestions for future research [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 51(1): 7-18.
- [12] McDonald J, Pourcher E, Nadeau A, *et al.* A Randomized Trial of Oral and Transdermal Rivastigmine for Postural Instability in Parkinson Disease Dementia [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2018, 41(3): 87-93.
- [13] 高岩, 赵亚明. 卡巴拉汀联合左旋多巴治疗帕金森病的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(5): 1234-1238.
- [14] 张乐裕, 刘晨阳, 于顾然. 黄芩甲苷对 A β -(1-42)诱导的体外血脑屏障模型损伤的影响及机制探究 [J]. *中草药*, 2018, 49(17): 128-134.
- [15] Park J C, Baik S H, Han S, *et al.* Annexin A1 restores A β 1-42-induced blood-brain barrier disruption through the inhibition of RhoA-ROCK signaling pathway [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(1): 149-161.
- [16] 梁若冰, 雷晶, 张小宁. 帕金森病患者合并认知功能障碍与血清 A β 1-42、胱抑素 C、尿酸水平的关系 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(2): 131-134.
- [17] Decourtye L, Mire E, Clemessy M, *et al.* IGF-1 Induces GHRH neuronal axon elongation during early postnatal life in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170083.
- [18] 徐蛟天, 陈孝祥, 王威, 等. Nurr1 对小胶质细胞联合神经干细胞共培养促进神经干细胞向多巴胺神经元分化作用研究 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(1): 52-57.