

艾地苯醌联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床研究

黄 骥¹, 阳 军^{2*}, 欧阳娟³, 徐 蜜⁴

1. 湖北省天门市第一人民医院 神经内科, 湖北 天门 431700

2. 天门职业学院医学院 医学技术教研室, 湖北 天门 431700

3. 湖北省天门市第一人民医院 检验科, 湖北 天门 431700

4. 湖北省天门市第一人民医院 儿科, 湖北 天门 431700

摘要: 目的 研究艾地苯醌联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床疗效及其对 α -突触核蛋白(α -Syn)、生长分化因子-15(GDF-15)水平的影响。方法 选取2013年8月—2018年2月湖北省天门市第一人民医院住院的120例帕金森病患者作为研究对象,按照随机数字表将患者随机分为对照组和观察组,每组患者60例。对照组患者口服多巴丝肼片,根据患者的临床症状及疾病严重程度,首次剂量为1/2片,3次/d,每周增加1/2片,根据患者的疾病严重程度,维持剂量为2~4片/d。观察组患者在此基础上联合使用艾地苯醌片,30 mg/次,3次/d。两组患者均治疗3个月。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后的运动功能和血清学指标。结果 观察组患者的治疗有效率为75.00%,显著高于对照组的55.00%,差异存在统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的帕金森病统一评分量表第三部分(UPDRS III)、帕金森病运动功能评定量表(MDRSPD)显著降低,左手计时运动次数、右手计时运动次数显著升高($P<0.05$),且观察组患者的UPDRS III、MDRSPD显著低于对照组,左手计时运动次数、右手计时运动次数显著高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者的 α -Syn、GDF-15水平均显著降低($P<0.05$),且观察组患者的 α -Syn、GDF-15水平显著低于对照组($P<0.05$)。结论 艾地苯醌联合多巴丝肼治疗帕金森病患者效果显著,可显著降低 α -Syn和GDF-15水平,建议临床推广。

关键词: 艾地苯醌片;多巴丝肼片;帕金森病; α -突触核蛋白;生长分化因子-15

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)12-2501-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.028

Clinical study on idebenone combined levodopa and benserazide hydrochloride in treatment of Parkinson's disease

HUANG Ji¹, YANG Jun², OUYANG Juan³, XU Mi⁴

1. Department of Neurology, The First People's Hospital of Tianmen in Hubei Province, Tianmen 431700, China

2. Department of Medical Technology Teaching and Research, Tianmen Vocational College, Tianmen 431700, China

3. Department of Laboratory, The First People's Hospital of Tianmen in Hubei Province, Tianmen 431700, China

4. Department of Paediatrics, The First People's Hospital of Tianmen in Hubei Province, Tianmen 431700, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of idebenone combined levodopa and benserazide hydrochloride in treatment of Parkinson's disease, and its effect on α -Syn and GDF-15 levels. **Methods** A total of 120 patients with Parkinson's disease admitted to The First People's Hospital of Tianmen in Hubei Province from August 2013 to February 2018 were selected as the study subjects. According to the random number table, the patients were randomly divided into the control group and observation group, with 60 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets, the first dose was 1/2 tablet, 3 times daily, and 1/2 tablet was added weekly according to the clinical symptoms and disease severity of the patients. The maintenance dose was 2 — 4 tablets daily. Patients in the observation group were *po* administered with Idebenone Tablets on the basis of control group, 30 mg/time, and 3 times daily. Patients in both groups were treated for 3 months. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the motor function and serological indexes were compared before and after treatment. **Results** The effective rate of patients in the observation group was 75.00%, which was significantly higher than 55.00% in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, UPDRS III,

收稿日期: 2020-05-13

第一作者: 黄 骥(1975—),男,本科,副主任医师。E-mail: zaawe3621@163.com

*通信作者: 阳 军(1978—),男,本科,副教授, E-mail: 930843081@qq.com

MDRSPD scores in two groups were decreased significantly, and the left hand timing movement frequency, right timing movement times were significantly increased ($P < 0.05$), and UPDRS III and MDRSPD scores were significantly lower than those in the control group, the left hand timing movement number of times, right timing movement were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of α -Syn and GDF-15 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of α -Syn and GDF-15 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of idebenone combined levodopa and benserazide hydrochloride is effective in treatment of Parkinson's disease, which can significantly reduce the levels of α -Syn and GDF-15, suggesting clinical promotion.

Key words: idebenone; levodopa and benserazide hydrochloride; Parkinson's disease; α -Syn; GDF-15

流行病学调查显示, 目前我国的居民平均寿命约为76岁, 而随着患者平均寿命的不断升高, 老龄化社会问题不断凸显^[1-2]。而随着老龄化的不断发展, 退行性疾病成为目前老年医学研究的热点话题之一。帕金森病是临床较为常见的神经系统退行性病变, 其病灶部位主要位于黑质以及纹状体^[3]。纹状体的多巴胺神经元的退行性改变以及过氧化氢酶活性的降低, 均在一定程度上造成患者神经系统的病变^[4]。多巴丝肼属于口服多巴胺制剂, 通过对患者的多巴胺的补充, 改善患者的神经系统, 进而提升治疗效果^[5]。艾地苯醌可有效促进患者的脑组织新陈代谢, 及脑部能量代谢, 提高患者大脑葡萄糖利用率, 参与脑组织神经元生长, 对于神经功能损伤具有一定的缓解作用^[6]。本研究通过艾地苯醌联合多巴丝肼治疗帕金森患者的疗效, 以期为临床提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 基本资料

选取2013年8月—2018年2月湖北省天门市第一人民医院住院的120例帕金森病患者作为研究对象, 其中男性患者56例, 女性患者64例; 年龄75~83岁, 平均年龄(79.33 ± 2.22)岁; 病程2~4年, 平均病程(2.36 ± 0.17)年; 合并糖尿病患者34例, 合并高血压患者69例, 帕金森病Hoehn-Yahr分期I期22例, II期39例, III期44例, IV期15例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①所有患者均符合原发性帕金森病诊断标准^[7], 所有入选患者简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分均大于27分; ②患者Bech-Rafaelsen躁狂量表(BRSE)^[8]评分均大于10分; ③患者肝肾功能无异常; ④在核磁共振检查中均未发现其脑部血管异常以及脑部疾病所致的精神障碍; ⑤所有患者均无意识障碍和表达障碍; ⑥所有患者均无其他外伤性疾病所致智力障碍。

排除标准: ①患有严重心脏疾病或肝肾等脏器功能性障碍疾病的患者; ②伴有恶性肿瘤患者。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表, 将患者随机分为对照组和观察组, 每组患者60例。对照组男性患者30例, 女性患者30例; 年龄75~83岁, 平均年龄(79.11 ± 2.19)岁; 病程2~4年, 平均病程(1.31 ± 0.32)年; 合并糖尿病患者15例, 合并高血压患者35例; 帕金森病Hoehn-Yahr分期I期10例, II期20例, III期22例, IV期8例。观察组男性患者26例, 女性患者34例; 年龄75~82岁, 平均年龄(79.55 ± 2.12)岁; 病程2~4年, 平均病程(2.41 ± 0.39)年; 合并糖尿病患者19例, 合并高血压患者34例; 帕金森病Hoehn-Yahr分期I期12例, II期19例, III期22例, IV期7例。两组患者的一般资料之间的差异不存在统计学意义, 所有患者均签订知情同意书, 并经伦理委员会论证。

对照组患者口服多巴丝肼片[(上海罗氏制药有限公司, 国药准字H10930198, 规格: 左旋多巴200 mg与苄丝肼50 mg(相当于盐酸苄丝肼57 mg), 生产批号: 20120422, 20150918)], 根据患者的临床症状及疾病严重程度, 首次剂量为1/2片, 3次/d, 每周增加1/2片, 根据患者的疾病严重程度, 维持剂量为2~4片/d。观察组患者在此基础上联合使用艾地苯醌片(深圳海王药业有限公司, 国药准字H10970363, 规格: 30 mg/片, 生产批号: 20120712, 20150823), 30 mg/次, 3次/d。两组患者均治疗3个月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价 治疗效果评价依据Webster评分^[9]进行。特别显效: 治疗前后患者的Webster评分较治疗前进步75%以上; 显效: 患者的Webster评分较治疗前进步51%~74%; 有效: 患者的Webster评分较治疗前进步26%~50%; 无效: 患者的Webster评分较治疗前进步25%以下。

有效率=(特别显效+显效+有效)/总例数

1.4.2 运动功能 采用帕金森病统一评分量表第三部分(UPDRS III)^[10]、帕金森病运动功能评定量表(MDRSPD)及计时运动次数进行运动功能比较。

UPDRS III主要通过通过对患者的运动面部表情、言语、静止性震颤、轴性运动迟缓、强直、姿势进行评价。MDRSPD^[11]主要通过通过对患者的姿势、言语、强直等13项功能进行评价。计时运动次数主要通过通过对患者的食指按压键盘的能力进行评价。

1.4.3 血清学指标 分别采集两组患者治疗前后静脉血4 mL,凯达KS50R医用离心机3 500 r/min离心后,取上清液,采用酶联免疫法(瑞MR-96A全自动酶联免疫分析仪)对患者 α -突触核蛋白(α -Syn)、生长分化因子-15(GDF-15)进行检测并比较。

1.4.4 不良反应情况 分别对两组患者的心律不齐、体位低血压以及失眠等不良反应进行比较。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件包进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较。计数数据采用百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

治疗后,观察组有效率为75.00%,显著高于对照组的55.00%($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组运动功能比较

治疗后,两组UPDRS III、MDRSPD显著降低,左手计时运动次数、右手计时运动次数均显著升高($P < 0.05$),且观察组的UPDRS III、MDRSPD显著低于对照组,左手计时运动次数、右手计时运动次数显著高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组患者的 α -Syn、GDF-15水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组患者的 α -Syn、GDF-15水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应比较

两组不良反应差异无统计学意义,见表4。

表1 两组患者的治疗效果比较

Table 1 Comparison of therapeutic effect between two groups

组别	n/例	特别显效/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	60	6	17	10	27	55.00
观察	60	19	4	22	15	75.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者的运动功能比较($\bar{x} \pm s, n=60$)

Table 2 Comparison of motor function between two groups($\bar{x} \pm s, n=60$)

组别	UPDRS III评分		MDRSPD评分		左手计时运动次数/(次·min ⁻¹)		右手计时运动次数/(次·min ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	37.02±2.61	28.68±1.76*	22.84±1.29	19.68±0.76*	82.39±4.33	89.73±2.12*	90.23±1.22	95.15±1.02*
观察	37.72±2.43	23.05±1.80**	22.35±1.81	16.05±1.80**	82.36±4.52	95.75±2.03**	90.24±1.13	103.09±1.07**

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 两组患者的血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serological indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	α -Syn/(pg·mL ⁻¹)		GDF-15/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	186.52±31.61	153.68±20.76*	615.84±31.29	603.68±20.76*
观察	60	186.72±31.43	121.05±20.80**	615.35±31.81	582.05±20.80**

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 两组患者的不良反应比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	心律不齐		体位低血压		失眠	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	60	2	3.33	3	5.00	2	3.33
观察	60	4	6.67	4	6.67	3	5.00

3 讨论

帕金森病是中老年人常见的神经系统退行性病变,其主要临床表现为,患者的行动迟缓、步态异常以及肌肉强直,随着患者疾病的进展,可能会造成患者负面情绪的升高,最终导致患者出现言语障碍以及吞咽困难^[12]。流行病学调查显示,目前全球的帕金森病患者约占全球人口的0.3%。65岁以上人群的发病率在1%~2%,85岁以上老年人的发病率在3%~5%^[1]。目前对于帕金森病的治疗主要以多巴胺进行治疗,虽然此种治疗措施可以在一定程度上改善患者的临床症状,但是长期使用可能对患者造成严重的副作用,进而降低患者的治疗依从性,导致治疗难度的升高。在临床治疗中,多巴丝肼是常用来治疗帕金森病的药物之一,其为左旋多巴与苄丝肼的复合制剂,可以在一定程度上缓解患者的临床症状,改善大脑组织的多巴胺含量。但是,长期使用此类药物可能会导致患者负面情绪以及运动障碍的产生^[13]。艾地苯醌具有对患者的大脑代谢水平以及神经保护的双重功效。通过对大脑线粒体呼吸活性的激活作用,改善大脑能量代谢和大脑葡萄糖利用效率,进而使大脑细胞分泌ATP效率提升,改善脑组织的损伤以及神经性障碍。同时其强有效的抗氧化作用,对于大脑局部的炎性损伤具有积极的预防性作用。通过其有效的抗炎作用则可以降低局部病灶组织的生物体自由基,抑制脂质过氧化造成的膜障碍。现有临床药理学发现,艾地苯醌是唯一目前能够通过血脑屏障的线粒体靶向治疗药物^[14]。本研究中,观察组治疗效果显著优于单独采用多巴丝肼进行治疗的对照组;而通过对患者的运动功能进行评价,观察组患者的运动障碍情况显著改善。

α 突触核蛋白(α -Syn)对于神经元的传导功能具有显著的指示作用。 α -Syn对于脑组织的炎性反应以及应激反应状态具有显著的指导性意义。在疾病的进展过程中,随着患者脑细胞内皮功能的显著下降,患者的帕金森病症状也随之增多^[15]。GDF-15是线粒体功能障碍的标志物之一,可对患者的大脑组织的内皮损伤功能进行评价^[16]。本研究中,两组患者治疗后的 α -Syn、GDF-15水平均显著降低,且观察组患者的 α -Syn、GDF-15水平显著低于对照组。通过对两种药物联合使用的安全性分析,两组患者不良反应之间的差异不存在统计学意义,提示安全

性较好。

综上所述,艾地苯醌联合多巴丝肼治疗帕金森病患者效果显著,可显著降低 α -Syn和GDF-15水平,建议临床推广。

参考文献

- [1] 陈宗元,黄春丽,官检发,等. 帕金森病的流行病学、发病机制及药物的研究进展 [J]. 海峡药学, 2018, 30(3): 48-50.
- [2] 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.
- [3] 董兴鲁,文玉敏,曲淼. 帕金森病伴发抑郁的流行病学和治疗研究进展 [J]. 现代中医临床, 2015, 22(1): 56-60.
- [4] 陈生弟,周海燕. 帕金森病发病机制的研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2006(4): 246-248.
- [5] 余小云. 卡左双多巴控释片联合多巴丝肼治疗帕金森病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1225-1229.
- [6] 张晓韬,何天齐,朱梅佳,等. 艾地苯醌联合治疗帕金森病疗效的临床观察 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2019, 57(4): 34-41.
- [7] 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(6): 428-433.
- [8] Licht R W, Jensen J. Validation of the Bech-Rafaelsen Mania Scale using latent structure analysis [J]. Acta Psychiatr Scand, 1997, 96(5): 367-372.
- [9] 赵全军,田增民,李士月,等. 改良 Webster 症状评分量表在帕金森病手术疗效评估中的意义 [J]. 解放军医学杂志, 2002, 27(1): 83-84.
- [10] 李蓝婷,刘卫国,李建宁,等. 帕金森动力图对早期帕金森病患者运动功能的量化研究 [J]. 中国临床神经科学, 2020, 28(2): 141-148.
- [11] 魏绪华. 益肾除颤汤治疗帕金森病疗效及对运动功能、精神状态和血清 α -Syn、T-AOC和MDA水平的影响 [J]. 四川中医, 2018, 36(7): 137-139.
- [12] 宋鲁平,王强. 帕金森病康复中国专家共识 [J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(7): 745-752.
- [13] 昌军. 多巴丝肼片治疗方案治疗帕金森病患者的临床探讨 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(22): 1832-1834.
- [14] 赵茜. 艾地苯醌—唯一的线粒体靶向治疗药物 [J]. 中国药房, 2012, 23(26): 2433.
- [15] 李尧华,于顺,高亚萍,等. 揭示 α -突触核蛋白与帕金森病的关系: α -突触核蛋白单克隆抗体的研究 [J]. 中国临床康复, 2005(1): 44-46, 272.
- [16] 于彦,段淑荣. 生长分化因子-15对神经系统作用的研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(1): 66-69.