

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.19.015

恩他卡朋联合左旋多巴对帕金森病评分及患者血清指标的影响*

赵磊, 荆晓娟

(四川省遂宁市中心医院, 四川 遂宁 629000)

摘要:目的 探讨恩他卡朋联合左旋多巴对帕金森病评分及患者血清指标的影响。方法 选取医院2015年2月至2016年2月收治的帕金森病患者89例,回顾性分析患者的临床资料,按治疗方法的不同分为对照组(40例)和研究组(49例)。对照组患者给予左旋多巴治疗,研究组患者在对照组患者治疗基础上加用恩他卡朋,均治疗16周。结果 研究组总有效率为95.92%,高于对照组的77.50% ($P < 0.05$);治疗后,研究组患者血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、丙二醛(MDA)、帕金森病评分量表(UPDRS)-II、UPDRS-III评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$),血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平高于对照组 ($P < 0.05$);对照组患者不良反应发生率为10.00%,研究组为10.20%,两组无明显差异 ($P > 0.05$)。结论 恩他卡朋联合左旋多巴治疗帕金森病临床疗效良好,可有效改善患者血清IL-1 β 、IL-6、MDA、SOD、GSH-Px等指标水平,以及UPDRS-II、UPDRS-III等评分,且安全性高。

关键词:恩他卡朋;左旋多巴;帕金森病;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971+.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)19-0049-03

Effect of Entecavir Combined with Levodopa on Scores of Parkinson's Disease and Serum Indexes in Patients with Parkinson's Disease

Zhao Lei, Jing Xiaojuan

(Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, China 629000)

Abstract: Objective To investigate the effect of entecavir combined with levodopa on the scores of Parkinson's disease and serum indexes in patients with Parkinson's disease. **Methods** Totally 89 patients with Parkinson's disease admitted to our hospital from February 2015 to February 2016 were selected. The clinical data of all patients were retrospectively analyzed, all the patients were divided into the control group (40 cases) and the study group (49 cases) according to the different treatment methods. The control group was treated with levodopa, on this basis, the study group was treated with entecavir. The two groups were treated for 16 weeks. **Results** The total effective rate of the study group was 95.92% which was higher than 77.50% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-1 β , IL-6, MDA, and the scores of UPDRS-II and UPDRS-III in the study group were significantly

*基金项目:四川省科技计划项目[140213]。

第一作者:赵磊,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为神经变性疾病,(电子信箱)734268641@qq.com。

~~~~~

- Cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135.
- [10] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous Non-Small-Cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [11] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- [12] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10030): 1837-1846.
- [13] Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent Non-Small-Cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(25): 2415-2426.
- [14] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [15] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death[J]. EMBO J, 1992, 11(11): 3887-3895.
- [16] Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion[J]. Nat Med, 1999, 5(12): 1365-1369.
- [17] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. J Exp Med, 2000, 192(7): 1027-1034.
- [18] Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. Nat Med, 2002, 8(8): 793-800.
- [19] Liu H, Bakthavatsalam R, Meng Z, et al. PD-L1 signal on liver dendritic cells is critical for Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg and liver tolerance induction in mice[J]. Transplant Proc, 2013, 45(5): 1853-1855.

(收稿日期:2018-04-12)

lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the levels of SOD and GSH-Px in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence rate of adverse reactions in the control group was 10.00%, which was not significantly different from 10.20% in the study group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Entecavir combined with levodopa is effective and safe in the treatment of Parkinson's disease, it can effectively improve the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, MDA, SOD, GSH-Px and the scores of UPDRS-II and UPDRS-III.

**Key words:** entecavir; levodopa; Parkinson's disease; clinical effect

帕金森病又称特发性帕金森病、震颤麻痹,好发于中老年人群,是中老年人常见的神经系统变性疾病和最常见锥体外系疾病,男性发病率明显高于女性<sup>[1]</sup>。帕金森病的主要临床特点为静止性震颤、动作迟缓及减少、肌张力增高、姿势不稳,主要病因为神经细胞的退行性病变及动脉硬化,患者呈隐袭性发病,病程具有慢性、紧张性等特点,患者年龄大多在50岁以上<sup>[2]</sup>。帕金森病可伴有自主神经功能紊乱症状,如易汗、皮脂腺分泌多而油腻、唾液多而黏稠、惧热怕冷、小便淋漓、大便干结,少数患者可有下肢水肿<sup>[3]</sup>。大部分患者还伴有高级神经功能紊乱症状,如痴呆、抑郁、性欲减退、睡眠障碍、纳差、周身乏力且疼痛,严重影响患者的生活质量<sup>[4-6]</sup>。本研究中回顾性分析帕金森病患者的临床资料,探讨恩他卡朋联合左旋多巴对帕金森病评分及患者血清白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化

酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合帕金森病的临床诊断标准<sup>[7]</sup>;经临床确诊符合治疗指征;研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:原发性心、肝、肺、肾、脑等疾病;除帕金森病外还存在其他重大疾病;既往有精神病史;有药物过敏史;自愿退出研究。

病例选择与分组:选取我院2015年2月至2016年2月收治的帕金森病患者89例,按治疗方法的不同分为对照组(40例)和研究组(49例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

| 组别            | 性别<br>(男/女,例) | 年龄(岁) |                  | 病程     |                        | Hoehn-Yahr 量表分级(例) |       |       |      |
|---------------|---------------|-------|------------------|--------|------------------------|--------------------|-------|-------|------|
|               |               | 范围    | $\bar{X} \pm s$  | 范围     | ( $\bar{X} \pm s$ , 年) | I 期                | II 期  | III 期 | IV 期 |
| 对照组( $n=40$ ) | 23/17         | 50~80 | 49.35 $\pm$ 5.02 | 4个月至3年 | 2.05 $\pm$ 0.26        | 3                  | 19    | 11    | 7    |
| 研究组( $n=49$ ) | 25/24         | 50~80 | 49.13 $\pm$ 5.16 | 4个月至3年 | 2.11 $\pm$ 0.27        | 5                  | 21    | 15    | 8    |
| $t/\chi^2$ 值  | 0.372         |       | 0.203            |        | 1.060                  |                    | 0.376 |       |      |
| $P$ 值         | 0.542         |       | 0.840            |        | 0.292                  |                    | 0.945 |       |      |

### 1.2 方法

对照组患者给予左旋多巴片(艾康礼德制药<浙江>有限公司,国药准字H10970321,规格为每片0.25g),每日1次,每次1片;研究组患者在对照组患者治疗基础上加用恩他卡朋片(Orion Corporation<芬兰>,进口药品注册证号H20140221,规格为每片0.2g),每日1次,每次1片。两组患者疗程均为16周。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

治疗前后,抽取两组患者凌晨空腹静脉血5mL,不抗凝,以2000 r/min离心10 min后分离血清,低温保存待测。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测IL-1 $\beta$ 及IL-6,比色法检测GSH-Px,硫代巴比妥酸法检测MDA。比较两组患者治疗前后帕金森病评分,采用帕金森病评分量表(UPDRS)-II,UPDRS-III评价患者日常生活能力、运动功能<sup>[8]</sup>。

痊愈:疗效指数大于90%,且临床症状完全消失;

显效:疗效指数为50%~90%,且临床症状明显改善;有效:疗效指数为20%~49%,且临床症状部分改善;无效:疗效指数低于20%,且临床症状无改善。以前两者合计为总有效。观察并比较两组患者治疗期间不良反应发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以率或构成比表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2和表3。治疗期间,对照组发生头痛、皮疹各1例,恶心2例,不良反应总发生率为10.00%(4/40);研究组发生头痛、皮疹各2例,恶心1例,不良反应总发生率为10.20%(5/49)。两组比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.01$ ,  $P=0.975 > 0.05$ )。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

| 组别            | 显效        | 有效        | 无效       | 总有效        |
|---------------|-----------|-----------|----------|------------|
| 对照组( $n=40$ ) | 19(47.50) | 12(30.00) | 9(22.50) | 31(77.50)  |
| 研究组( $n=49$ ) | 36(73.47) | 11(22.45) | 2(4.08)  | 47(95.92)* |

注:与对照组比较, $\chi^2=6.897$ , $^*P=0.009<0.05$ 。

表3 两组患者血清指标及帕金森评分比较( $\bar{X} \pm s$ )

| 指标                  | 对照组( $n=40$ )    |                              | 研究组( $n=49$ )    |                               |
|---------------------|------------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|
|                     | 治疗前              | 治疗后                          | 治疗前              | 治疗后                           |
| IL-1 $\beta$ (pg/L) | 2.49 $\pm$ 0.74  | 2.05 $\pm$ 0.79 <sup>a</sup> | 2.41 $\pm$ 0.82  | 1.41 $\pm$ 0.83 <sup>ab</sup> |
| IL-6(pg/L)          | 2.36 $\pm$ 0.48  | 1.88 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup> | 2.34 $\pm$ 0.69  | 1.32 $\pm$ 0.67 <sup>ab</sup> |
| MDA(mmol/mg)        | 2.13 $\pm$ 0.59  | 2.45 $\pm$ 0.63 <sup>a</sup> | 2.21 $\pm$ 0.61  | 2.01 $\pm$ 0.57 <sup>ab</sup> |
| SOD(U/ $\mu$ g)     | 2.17 $\pm$ 0.94  | 0.91 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup> | 2.11 $\pm$ 0.88  | 1.68 $\pm$ 0.31 <sup>ab</sup> |
| GSH-Px(U/ $\mu$ g)  | 1.69 $\pm$ 0.72  | 0.82 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup> | 1.56 $\pm$ 0.61  | 0.99 $\pm$ 0.33 <sup>ab</sup> |
| UPDRS-II(分)         | 2.23 $\pm$ 0.81  | 1.29 $\pm$ 0.47 <sup>a</sup> | 2.11 $\pm$ 0.78  | 0.94 $\pm$ 0.38 <sup>ab</sup> |
| UPDRS-III(分)        | 13.25 $\pm$ 0.91 | 7.76 $\pm$ 0.86 <sup>a</sup> | 13.19 $\pm$ 0.93 | 6.94 $\pm$ 0.77 <sup>ab</sup> |

注:与本组治疗前比较, $^aP<0.05$ ;与对照组治疗后比较, $^bP<0.05$ 。

### 3 讨论

帕金森病强调综合性治疗,应依据病情个体化选择抗帕金森病药物,如静止性震颤选择抗胆碱能药物,少数动作性震颤选用普萘洛尔,此二药无效可用左旋多巴类<sup>[9-10]</sup>。目前,临床对帕金森病的常用有效治疗手段为药物治疗。帕金森病患者病理改变为中脑黑质致密部、蓝斑神经元色素脱失,黑质色素变淡及出现路易小体,神经生化改变为中脑黑质致密部、蓝斑神经元脱失致上述部位及其神经末梢处多巴胺(DA)减少,DA减少 $\geq 70\%$ 时产生帕金森病临床表现,而黑质纹状体系统中与DA功能拮抗的乙酰胆碱(ACh)作用相对亢进,DA与ACh平衡失调<sup>[11-12]</sup>。有研究显示,帕金森病患者保持正确的用药和良好的生活方式,病情均可得到缓解<sup>[13]</sup>。

左旋多巴为抗震颤麻痹药,通过血脑屏障进入脑组织发挥作用,适用于原发性震颤麻痹及非药源性震颤麻痹综合征<sup>[14]</sup>。恩他卡朋属儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂,是一种可逆的、特异性的、主要作用于外周的COMT抑制剂,与左旋多巴制剂同时使用,常用于治疗左旋多巴等药物不能控制的帕金森病<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,联合较单纯治疗,患者血清IL-1 $\beta$ ,IL-6,MDA,UPDRS-II,UPDRS-III评分等水平明显更低,血清SOD及GSH-Px水平及治疗总有效率更高,两组治疗期间不良反应发生率无明显差异,均具有较高的安全性。

综上所述,恩他卡朋联合左旋多巴治疗帕金森病临床疗效较好,可有效改善患者血清IL-1 $\beta$ ,IL-6,MDA,GSH-Px,SOD,GSH-Px等指标水平,以及UPDRS-II,UPDRS-III等评分情况,且安全性高,对治疗具有积极影响。但本研究样本量过小及研究时间过

短,尚存在不足之处,值得进一步深入研究。

### 参考文献:

- [1] 焦琳娜,章小兵,曹欣. 盐酸普拉克索对帕金森病合并抑郁患者非运动症状及睡眠质量的影响[J]. 中国医药导报, 2016,13(18): 153-156.
- [2] 原曼,尹安春,张秀杰,等. 帕金森病患者服药不同时期依从性影响因素的质性研究[J]. 护理学杂志, 2016,31(17): 27-29.
- [3] 任鸿,肖伟,王庭刚,等. DHS和PFNA治疗合并帕金森病老年股骨粗隆间骨折的临床研究[J]. 局解手术学杂志, 2016,25(8): 596-599.
- [4] 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.
- [5] 吴艳,杜娟,任义胜. 美多巴联合恩他卡朋治疗对帕金森病患者血浆同型半胱氨酸水平的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2016,29(5): 333-335.
- [6] Weijs SCFVD, Duits AA, Bloem BR, et al. The Parkin' Play study: protocol of a phase II randomized controlled trial to assess the effects of a health game on cognition in Parkinson's disease[J]. BMC Neurology, 2016,16(1): 209.
- [7] 王晓雪,刘欣欣,张凤林,等. 重复经颅磁刺激联合生物反馈对帕金森病运动与非运动症状的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(5): 695-697.
- [8] 董艳娟,蔡晓平,李国英,等. 中文版蒙特利尔认知评估量表和简易精神状态量表对老年帕金森病患者认知功能的评估[J]. 中国临床保健杂志, 2016,19(2): 144-146.
- [9] 李丽霞,朴英善,余舒扬,等. 帕金森病伴发认知障碍患者的营养状况及其影响因素分析[J]. 实用老年医学, 2016,12(7): 588-591.
- [10] 张小东,刘超,余巨明. 舒肝解郁胶囊与帕罗西汀治疗帕金森病伴抑郁的疗效比较[J]. 世界临床药物, 2016,29(3): 185-189.
- [11] 李进,孙杰,赵楠,等. 3种不同脑区定点注射6-OHDA单侧损伤大鼠帕金森病模型的比较研究[J]. 河北医科大学学报, 2016,37(6): 667-671.
- [12] 唐玲,陈莉芬,余震. 探讨帕金森病患者血液及脑脊液相关炎症因子的临床意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016,18(2): 122-124.
- [13] Lancioni G, Singh N, O'Reilly M, et al. Technology-aided leisure and communication: Opportunities for persons with advanced Parkinson's disease[J]. Pediatric Rehabilitation, 2015, 19(6): 398-404.
- [14] 李晋,贺敬敬,易蕊,等. 左旋多巴/卡比多巴联合恩他卡朋治疗帕金森病的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2016,16(3): 504-506.
- [15] 解建国,王妍妮. 左旋多巴联合恩他卡朋对帕金森病患者血清IL-1 $\beta$ 及Cys-C的影响[J]. 西部医学, 2017,11(6): 791-794.

(收稿日期:2018-01-17;修回日期:2018-04-11)