

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.020

丁苯酞对帕金森病认知障碍患者血清同型半胱氨酸的影响*

宋丽倩, 林杰, 武一平, 智孔亮, 李晓利, 王晓静

(河北省邯郸市第一医院神经内科, 河北 邯郸 056000)

摘要:目的 探讨丁苯酞对帕金森病认知障碍患者血清同型半胱氨酸的影响。方法 选取医院2012年8月至2016年8月收治的帕金森病患者288例,依据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分将患者分为A组(认知障碍组,MoCA评分<26分,132例)和B组(无认知障碍组,MoCA评分≥26分,156例),再分别均分为A₁组、A₂组及B₁组、B₂组。4组患者均给予左旋多巴片治疗,在此基础上,A₂组和B₂组患者加服丁苯酞软胶囊。结果 治疗第4、12、24周时,4组患者MoCA评分、简易智能状态检查量表(MMSE)评分、简明健康状况调查量表(SF-36)评分、健康相关生活质量(HRQoL)评分均逐渐升高,A₂组和B₂组评分升高幅度较大,且评分分别高于A₁组和B₁组($P<0.05$);4组患者统一帕金森病评定量表(UPDRS)评分、39项帕金森病调查表(PDQ-39)评分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分均逐渐降低,A₂组和B₂组评分降低幅度较大,且评分分别低于A₁组和B₁组($P<0.05$);治疗后,4组患者血清同型半胱氨酸(HCY)水平较治疗前均降低,且A₂组和B₂组分别低于A₁组和B₁组($P<0.05$);4组不良反应发生率均较低且相当,均未出现严重不良反应,并自行康复。结论 帕金森病认知障碍患者HCY水平显著高于无认知障碍患者,丁苯酞可显著改善患者不良情绪,且可改善认知障碍和帕金森病,提高生活质量。

关键词:丁苯酞;帕金森病;认知障碍;同型半胱氨酸;生活质量;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)24-0064-04

Effect of Butylphthalide on Serum Homocysteine in Patients with Cognitive Impairment of Parkinson's Disease

Song Liqian, Lin Jie, Wu Yiping, Zhi Kongliang, Li Xiaoli, Wang Xiaojing

(Department of Neurology, Handan First People's Hospital, Handan, Hebei, China 056000)

Abstract: Objective To investigate the effect of butylphthalide on serum homocysteine(HCY) in patients with cognitive impairment of

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题资助项目[20171089]。

第一作者:宋丽倩,女,硕士研究生,研究方向为帕金森病及脑血管病的治疗,(电子信箱)15831079523@163.com。

协同抗肿瘤作用,进而降低病死率,改善患者生活质量和生存状况。

综上所述,Ⅱ期结肠癌高危患者根治术后给予辅助化疗能改善临床疗效,提高生存率,改善生活质量。

参考文献:

- [1] 刘声,王笑民,杨国旺,等.扶正防癌方联合化疗对晚期结肠癌患者生活质量及免疫功能的影响[J].世界中医药,2015,10(2):209-211.
- [2] 戴玲玲,侯爱画,毛俊俊,等.肠道菌群失调与脾虚型结直肠癌之间关系的研究进展[J].世界中医药,2017,12(8):1970-1973.
- [3] Lerdkiatikorn P, Chaikledkaew U, Lausoontornsiri W, et al. Cost-utility analysis of adjuvant chemotherapy in patients with stage III colon cancer in Thailand[J]. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 2015, 15(4): 687-700.
- [4] Massarweh NN, Haynes AB, Chiang YJ, et al. Adequacy of the National Quality Forum's Colon Cancer Adjuvant Chemotherapy Quality Metric Is 4 Months Soon Enough? [J]. Annals of Surgery, 2015, 262(2): 312-320.
- [5] 刘晓辉.南昌地区结肠癌高危因素与结肠病变的相关性研究[J].中国当代医药,2017,24(13):78-80.
- [6] 陈清梅,李纪强.西黄丸联合同步放化疗治疗局部宫颈癌的

临床研究[J].世界中医药,2016,11(7):1215-1217.

- [7] Zhao S, Jiang T, Tang H, et al. Ubiquitin D is an independent prognostic marker for survival in stage II B-II C colon cancer patients treated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2015, 30(4): 680-688.
- [8] 徐建民,朱金元.奥沙利铂联合卡培他滨治疗晚期结肠癌40例[J].中国药业,2015,24(9):90-91.
- [9] 谢保红.不同辅助化疗方案治疗结肠癌的疗效对比分析[J].浙江临床医学,2016,18(3):522-523.
- [10] Kumar A, Kennecke HF, Renouf D J, et al. Adjuvant Chemotherapy Use and Outcomes of Patients With High-Risk Versus Low-Risk Stage II Colon Cancer[J]. Cancer: A Journal of the American Cancer Society, 2015, 121(4): 527-534.
- [11] 王天鸣,李晓莉,田寅,等.FBXL5在结肠癌中的表达及临床意义[J].现代肿瘤医学,2017,25(18):2934-2938.
- [12] 王兵兵,杨爽,闫红磊,等.结肠癌患者化疗口服卡培他滨的不良反应分析及护理对策[J].中国实用医药,2015,10(28):190-191.
- [13] 彭康胜,林谋斌,蔚青,等.RIPK4相对拷贝数与经奥沙利铂化疗的结直肠癌患者预后关系的研究[J].中华胃肠外科杂志,2015,18(11):1111-1114.

(收稿日期:2018-06-23)

Parkinson's disease. **Methods** Totally 288 patients with Parkinson's disease admitted to our hospital from August 2012 to August 2016 were selected, according to the Montreal cognitive assessment scale (MoCA), the patients were divided into group A (cognitive impairment group, MoCA < 26 points, $n = 132$) and group B (non-cognitive impairment group, MoCA ≥ 26 points, $n = 156$). According to a ratio of 1:1, the patients in group A and group B were divided into group A₁ and group A₂, group B₁ and groups B₂. All the four groups were treated with Levodopa Tablets, on this basis, group A₂ and group B₂ were treated with Butylphthalide Soft Capsules. **Results** In the 4th, 12th and 24th week of treatment, the MoCA score, MMSE score, SF-36 score and HRQoL score of the four groups were gradually increased, the scores of group A₂ and group B₂ were significantly increased, which were significantly higher than those of group A₁ and group B₁, respectively ($P < 0.05$). The UPDRS score, PDQ-39 score, HAMA score and HAMD score of the four groups were gradually decreased, the scores of group A₂ and group B₂ were significantly decreased, which were significantly lower than those of group A₁ and group B₁, respectively ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HCY in the four groups were lower than those before treatment, and those in group A₂ and group B₂ were lower than those in group A₁ and group B₁, respectively ($P < 0.05$). The incidence rates of adverse reactions in the four groups were lower and comparable, no serious adverse reactions occurred, and the patients recovered spontaneously. **Conclusion** The levels of HCY in patients with cognitive impairment of Parkinson's disease are significantly higher than those in patients without cognitive impairment. Butylphthalide can significantly improve patients' bad mood, cognitive impairment and Parkinson's disease, it also can improve the quality of life of patients.

Key words: butylphthalide; Parkinson's disease; cognitive impairment; homocysteine; quality of life; clinical effect

帕金森病为中老年人中常见的神经系统变性疾病和锥体外系疾病, 常见于 65 岁以上人群, 多发于男性, 主要临床表现有静止性震颤、行动迟缓、姿态步态异常、肌强直等, 且部分患者出现认知障碍、睡眠障碍、抑郁和焦虑等非运动症状^[1-2]。临床多给予左旋多巴治疗, 但超过 60% 的患者治疗 4~6 年后会出现难以控制的运动并发症^[3]。丁苯酞可恢复脑能量代谢, 改善线粒体功能, 抑制炎症反应, 抗自由基, 抑制兴奋性氨基酸的释放, 抗细胞凋亡, 降低脑水肿和保护血脑屏障等^[4]。同型半胱氨酸(HCY)是蛋氨酸代谢的中间产物, 其高水平是心血管疾病及中风的风险因素^[5]。本研究中观察了丁苯酞对帕金森病认知障碍患者 HCY 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 原发性帕金森病; 能按时随诊; 合并轻度/中度认知障碍; 患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准: 重度认知障碍; 严重心、脑、肾、消化系统功能障碍; 无法耐受或对丁苯酞过敏; 经人协助仍无法完成各量表调查。

病例选择与分组: 选取医院 2012 年 8 月至 2016 年 8 月收治的帕金森病患者 288 例, 依据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分将患者分为 A 组(认知障碍组, MoCA < 26 分, 132 例)和 B 组(无认知障碍组, MoCA ≥ 26 分, 156 例), 再分别均分为 A₁ 组、A₂ 组及 B₁ 组、B₂ 组。4 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。

1.2 方法

4 组患者均给予左旋多巴片(广西壮族自治区凌云

表 1 4 组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	病情分级(例)		
				Ⅲ级	Ⅳ级	V级
A ₁ 组($n = 66$)	47/19	71.44 $\pm$ 3.26	6.39 $\pm$ 3.12	15	41	10
A ₂ 组($n = 66$)	45/21	72.05 $\pm$ 3.57	6.53 $\pm$ 3.46	17	40	9
B ₁ 组($n = 78$)	52/26	71.77 $\pm$ 3.47	6.48 $\pm$ 3.09	21	45	12
B ₂ 组($n = 78$)	50/28	70.97 $\pm$ 3.79	6.55 $\pm$ 3.72	23	42	13
χ^2/F 值	2.179	1.676	1.941	1.734		
P 值	0.067	0.092	0.058	0.078		

制药厂, 国药准字 H45021472, 规格为每片 250 mg), 每次 250 mg, 每日 3 次, 至研究结束剂量不再增加; A₂ 组及 B₂ 组患者在此基础上空腹口服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司, 国药准字 H20050299, 规格为每粒 100 mg)治疗, 每次 0.2 g, 每日 3 次。

1.3 观察指标^[6-8]

比较 4 组患者治疗前及治疗第 4, 12, 24 周 MoCA 评分、简易智能状态检查量表(MMSE)评分、统一帕金森病评定量表(UPDRS)评分、39 项帕金森病调查表(PDQ-39)评分、简明健康状况调查量表(SF-36)评分、健康相关生活质量(HRQoL)评分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分。另抽取患者清晨空腹静脉血 3 mL, 离心后, 采用循环酶法检测 HCY 水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以百分率(%)表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 10。A₁ 组患者出现恶心 2 例, 食欲

减退1例;A₂组患者出现恶心2例,腹部不适、皮疹各1例;B₁组患者出现恶心呕吐2例,食欲减退1例;B₂组患者出现恶心呕吐2例,食欲减退、皮疹各1例。4组患者不良反应均较少且发生率相当,均未出现严重不良反应,均自行恢复。

表2 4组患者 MoCA 评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗第4周	治疗第12周	治疗第24周
A ₁ 组($n=66$)	16.79±1.56	18.06±3.72	20.65±5.51	23.38±5.60
A ₂ 组($n=66$)	16.85±1.04	21.15±3.07	24.48±5.76	27.71±5.53
B ₁ 组($n=78$)	28.17±1.07	29.10±2.11	31.14±3.78	33.67±4.49
B ₂ 组($n=78$)	28.20±1.15	30.09±3.41	35.52±5.91	38.19±6.04
F值	1.952	2.858	2.557	1.975
P值	0.053	0.002	0.015	0.049

表3 4组患者 MMSE 评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗第4周	治疗第12周	治疗第24周
A ₁ 组($n=66$)	12.80±1.27	14.45±3.04	16.19±3.48	21.19±3.35
A ₂ 组($n=66$)	12.91±1.07	17.27±3.13	23.58±3.61	27.71±3.22
B ₁ 组($n=78$)	27.44±1.25	27.09±1.26	28.37±0.62	28.82±0.75
B ₂ 组($n=78$)	27.35±1.20	28.98±1.01	29.39±0.47	29.77±0.26
F值	1.687	2.524	2.511	2.147
P值	0.089	0.018	0.020	0.040

表4 4组患者 UPDRS 评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗第4周	治疗第12周	治疗第24周
A ₁ 组($n=66$)	19.47±5.74	19.32±6.02	18.06±5.90	17.25±5.17
A ₂ 组($n=66$)	19.45±5.84	18.60±5.84	17.10±5.50	14.87±4.93
B ₁ 组($n=78$)	18.56±4.47	18.10±5.22	16.43±5.29	14.11±4.49
B ₂ 组($n=78$)	18.37±4.66	17.12±4.49	14.28±3.39	13.10±4.04
F值	1.671	2.580	2.292	2.767
P值	0.094	0.010	0.036	0.008

表5 4组患者 PDQ-39 评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗第4周	治疗第12周	治疗第24周
A ₁ 组($n=66$)	29.19±3.22	26.65±3.40	23.30±2.97	21.10±2.78
A ₂ 组($n=66$)	29.46±3.57	23.36±3.31	19.57±3.17	16.65±2.27
B ₁ 组($n=78$)	28.19±3.72	25.58±3.38	18.82±4.40	16.67±3.39
B ₂ 组($n=78$)	28.51±3.25	24.45±3.31	17.76±4.43	13.29±3.31
F值	1.876	2.524	2.317	2.412
P值	0.070	0.018	0.035	0.030

表6 4组患者 SF-36 评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗第4周	治疗第12周	治疗第24周
A ₁ 组($n=66$)	54.39±4.17	56.21±5.10	58.83±4.41	61.19±4.49
A ₂ 组($n=66$)	54.46±5.12	60.20±5.24	63.22±5.43	71.29±5.53
B ₁ 组($n=78$)	55.70±4.72	64.43±4.46	71.17±5.22	76.31±5.57
B ₂ 组($n=78$)	56.22±5.04	65.39±4.92	71.17±5.55	84.41±5.35
F值	1.629	3.098	2.037	2.569
P值	0.132	0.002	0.044	0.012

表7 4组患者 HRQoL 评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗第4周	治疗第12周	治疗第24周
A ₁ 组($n=66$)	156.77±5.32	158.78±5.37	161.09±4.93	173.39±5.02
A ₂ 组($n=66$)	154.48±5.14	183.37±5.13	196.29±5.55	194.13±5.37
B ₁ 组($n=78$)	153.66±5.74	167.78±5.74	174.47±5.56	189.93±5.72
B ₂ 组($n=78$)	155.19±5.33	178.83±4.99	194.43±5.26	206.61±5.36
F值	1.939	2.479	2.352	2.561
P值	0.059	0.027	0.034	0.013

表8 4组患者 HAMA 评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗第4周	治疗第12周	治疗第24周
A ₁ 组($n=66$)	26.47±8.41	24.57±7.11	20.47±6.34	16.22±5.03
A ₂ 组($n=66$)	27.29±8.52	20.31±6.23	17.36±5.17	13.28±3.78
B ₁ 组($n=78$)	26.98±7.44	24.49±8.05	20.79±7.32	16.41±5.55
B ₂ 组($n=78$)	27.30±7.66	21.07±7.11	18.02±6.04	13.55±4.02
F值	1.697	2.517	2.396	2.377
P值	0.086	0.019	0.031	0.033

表9 4组患者 HAMD 评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗第4周	治疗第12周	治疗第24周
A ₁ 组($n=66$)	19.27±6.31	17.49±5.31	15.21±4.52	13.26±3.84
A ₂ 组($n=66$)	20.36±6.56	15.37±4.75	11.58±3.41	9.04±2.47
B ₁ 组($n=78$)	19.78±5.59	17.51±4.97	15.19±5.08	13.39±4.11
B ₂ 组($n=78$)	20.07±6.04	16.19±4.49	11.47±4.20	9.17±2.56
F值	1.689	1.983	2.559	2.317
P值	0.088	0.048	0.014	0.035

表10 4组患者血清 HCY 水平比较($\bar{X} \pm s$,μmol/L)

组别	治疗前	治疗后	P
A ₁ 组($n=66$)	29.54±4.35	23.37±3.78	<0.05
A ₂ 组($n=66$)	28.97±4.62	20.48±4.46	<0.05
B ₁ 组($n=78$)	19.10±4.44	15.37±2.14	<0.05
B ₂ 组($n=78$)	20.89±4.71	13.13±2.52	<0.05
F值	2.801	2.435	
P值	0.006	0.029	

3 讨论

帕金森病的发病机制和病因尚不明确,严重者表现出认知障碍^[9]。临床治疗以控制症状为主,多给予左旋多巴制剂,但药物治疗仅能阻止病情发展,无法治愈,且随着病程的延长,所用药物剂量加大,时间延长,会导致毒副作用越来越大,治疗效果越来越差^[10]。线粒体在缺氧缺血所致神经元凋亡机制中占主导作用^[11],目前临床多将丁苯酞用于脑血管相关疾病的治疗,能保护线粒体,缓解神经细胞损伤。丁苯酞是人工合成的消旋丁基苯酞,有多方面的药理作用,可通过清除氧自由基等机制保护缺血神经组织,减轻脑水肿,改善微循环,且有多靶点治疗作用,能改善线粒体功能,降低细胞内钙水平,抗氧自由基,抑制细胞凋亡等^[12]。机体处于正常状态

时, HCY 可在体内分解代谢, 血清内浓度较低^[13], 但若患者存在影响代谢的因素, 就会导致其浓度升高, 增大外周血管疾病、冠心病和脑血管疾病的发病风险, 这是由于 HCY 高水平会生成活性氧基团, 经反转录过程诱导动脉粥样硬化, 增大脑梗死发生率, 且高水平 HCY 还可利用氧自由基的生成导致血管内皮细胞损伤, 引起内皮功能平衡失调, 故临床将该指标作为反映人体健康程度的常用指标^[14]。

本研究结果显示, 治疗前 A₁ 组和 A₂ 组患者的 HCY 水平均高于 B₁ 和 B₂ 组患者, 治疗后, 4 组患者该指标均降低, 且 A₂ 组和 B₂ 组分别低于 A₁ 组和 B₁ 组 ($P < 0.05$), 表明存在认知障碍的帕金森病患者 HCY 水平较高, 而经丁苯酞治疗后认知障碍可得到改善。其次, 本研究中患者经丁苯酞治疗后各评分均改善。这是由于丁苯酞能通过改善线粒体功能提高脑血管内皮一氧化氮和前列腺素水平, 抑制血小板聚集, 降低血栓素 A₂ 的合成, 控制谷氨酸的释放, 降低花生四烯酸含量和细胞内钙浓度, 抑制脑损伤, 改善脑组织缺血部位氧化作用和机体氧化应激反应, 改善水肿症状, 促进神经功能的恢复, 改善患者日常生活能力, 提高生活质量^[15]。且 4 组患者在治疗过程中均未出现严重不良反应, 表明丁苯酞安全性较佳。

综上所述, 帕金森病认知障碍患者 HCY 水平显著高于无认知障碍患者, 丁苯酞可显著改善患者不良情绪, 且可改善认知障碍和帕金森病病情, 提高生活质量。

参考文献:

- [1] 霍青, 柳琳, 李强, 等. 水木和宁方改善帕金森病患者生活质量的研究[J]. 环球中医药, 2016, 9(12): 1553 - 1555.
- [2] Liepelt - Scarfone I, Lerche S, Behnke S, et al. Clinical characteristics related to worsening of motor function assessed by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in the elderly population[J]. Journal of Neurology, 2015, 262(2): 451 - 458.
- [3] Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Evaluation of cutoff scores for the Parkinson's disease sleep scale - 2[J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 131(6): 426 - 430.
- [4] 吴译文. 丁苯酞联合双联抗血小板聚集药物治疗急性脑梗死的疗效及安全性研究[J]. 中国药业, 2016, 25(10): 43 - 45.
- [5] Gago MF, Fernandes V, Ferreira J, et al. The effect of levodopa on postural stability evaluated by wearable inertial measurement units for idiopathic and vascular Parkinson's disease[J]. Gait Posture, 2015, 41(2): 459 - 464.
- [6] 胡火有, 韩漫夫, 肖小华, 等. 添加普拉克索治疗对帕金森病患者 UPDRS 评分及非运动症状的影响分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(5): 425 - 428.
- [7] 干静, 任肖玉, 魏雅荣, 等. 帕金森病患者的非运动症状三年随访[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(6): 364 - 368.
- [8] 汤莉娜. 综合护理干预对冠心病患者 SF - 36 评分、自我效能、认知度及社会支持的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(11): 1238 - 1240.
- [9] Luo CY, Guo XY, Song W, et al. Functional connectome assessed using graph theory in drug - naive Parkinson's disease[J]. Journal of Neurology, 2015, 262(6): 1557 - 1567.
- [10] Zis P, Martinez - Martin P, Sauerbier A, et al. Non - motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non - motor subtypes[J]. European Journal of Neurology, 2015, 22(8): 1145 - 1150.
- [11] Farber NM, Perez - Lloret S, Gamzu ER, et al. Design and development of a novel supportive care product for the treatment of sialorrhea in parkinson's disease[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2015, 15(10): 939 - 954.
- [12] 杨照玲. 丁苯酞对高危性短暂性脑缺血发作患者血脂和血液流变学的影响[J]. 中国药业, 2016, 25(14): 68 - 71.
- [13] 高忠明, 姜海波, 何吉庆, 等. 血清同型半胱氨酸、尿酸水平与帕金森病的相关性分析[J]. 中国基层医药, 2016, 23(13): 1998 - 2002.
- [14] 刘平, 张宝和, 连士杰, 等. 老年帕金森病患者血清同型半胱氨酸及血尿酸水平与认知功能障碍的相关性[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 11(3): 225 - 227.
- [15] 俞敏, 覃鹏飞, 黄奕平, 等. 丁苯酞联合依达拉奉治疗急性进展性脑梗死 40 例[J]. 中国药业, 2016, 25(1): 122 - 123.

(收稿日期: 2018 - 06 - 14)

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统
投稿备份: (E-mail) zgayaoye@vip.tom.com 电话兼传真: (023) 86592565

邮发代号: 78 - 130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊发行部办理

编辑部地址: 重庆市渝中区长江一路 61 号地产大厦 1 号楼 19 层 邮政编码: 400014