

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.05.026

多巴丝肼片治疗帕金森病伴疼痛的疗效及对认知功能的影响*

岳术义¹, 冀学红¹, 李瑞莲², 许伟恒¹, 冯志霞¹, 李美杰¹

(1. 河北省保定市第二中心医院, 河北 保定 072750; 2. 河北省涿州市第二人民医院一分院, 河北 涿州 072750)

摘要:目的 探讨多巴丝肼片治疗帕金森病伴疼痛的临床疗效及对患者认知功能的影响。方法 选取医院2016年8月至2017年12月收治的帕金森病伴疼痛患者82例,随机分为研究组与对照组,各41例。对照组患者给予多奈哌齐片,研究组患者给予多巴丝肼片。结果 研究组总有效率为80.49%,显著高于对照组的60.98% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的视觉模拟评分(VAS)均较治疗前降低 ($P < 0.05$),且研究组显著低于对照组 ($P < 0.05$);研究组患者的蒙特利尔认知评定量表(MoCA)和简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分均较治疗前显著升高,且明显高于对照组 ($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率比较无明显差异(14.63%比17.07%, $P > 0.05$)。结论 多巴丝肼片治疗帕金森病伴疼痛的临床疗效显著,可缓解患者的疼痛,改善认知功能,值得临床推广。

关键词: 帕金森病;疼痛;多巴丝肼;临床疗效;认知功能

中图分类号:R969.4;R971+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)05-0076-03

Clinical Effect of Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets in the Treatment of Parkinson's Disease Complicated with Pain and Its Effect on Cognitive Function

YUE Shuyi¹, JI Xuehong¹, LI Ruilian², XU Weiheng¹, FENG Zhixia¹, LI Meijie¹

(1. The Second Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China 072750; 2. The First Branch of the Second People's Hospital of Zhuozhou, Zhuozhou, Hebei, China 072750)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets in the treatment of Parkinson's disease complicated with pain and its effect on cognitive function. **Methods** Totally 82 patients with Parkinson's disease complicated with pain admitted to our hospital from August 2016 to December 2017 were randomly divided into the study group and the control group, 41 cases in each group. The patients in the control group were treated with Donepezil Hydrochloride Tablets, while the patients in

*基金项目:河北省科技计划项目[17277711D]。

第一作者:岳术义,男,硕士研究生,主任医师,研究方向为老年神经病学,(电子信箱)yueshuyi2005@126.com。

- 2016,36(6):683-691.
- [9] 刘巧艳,施俊. 不同治疗方案的肿瘤病人治疗相关症状评价的比较[J]. 护理研究,2017,31(25):3165-3167.
- [10] 杜娟,阮祥燕. 三阴乳腺癌的特点及研究进展[J]. 首都医科大学学报,2015,36(4):578-582.
- [11] 李永,田沛琦,崔树德. 不同AR状态三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效分析[J]. 河南医学研究,2015,24(7):45-46.
- [12] 陈丽青,辛欣,张哲明,等. 紫杉烷类抗肿瘤药物研究进展[J]. 中国新药杂志,2017,26(14):1628-1642.
- [13] 杜跃耀. DNA拓扑异构酶II α (topo II α)与乳腺癌蒽环类药物化疗敏感性的研究进展[J]. 复旦学报(医学版),2012,39(2):203-206.
- [14] 寇长元,李恩孝. 表阿霉素联合多西紫杉醇治疗三阴性与非三阴性乳腺癌比较[J]. 山西医药杂志,2016,45(14):1667-1669.
- [15] 周立艳,史业辉,汪旭,等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效及预后分析[J]. 肿瘤,2014,34(5):454-463.
- [16] 王薇,别克扎提·再孜提汉,周静,等. 多西紫杉醇联合表阿霉素序贯化疗治疗三阴性乳腺癌的效果观察[J]. 山东医药,2018,58(4):79-81.
- [17] 吕畅,王红芳,阎雪莹. 以血管内皮生长因子及其受体为靶点的抗肿瘤药的研究进展[J]. 中国药房,2016,27(13):1851-1853.
- [18] 邓伟雄,汤勇才,张年伟,等. 乳腺癌患者血清血管内皮生长因子水平与临床病理特征及新辅助化疗疗效的相关性[J]. 实用医学杂志,2015,31(18):2963-2965.
- [19] 刘彦琦,于红刚. 缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子在胃癌组织中的表达及其与肿瘤细胞增殖的关系[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(9):2246-2248.
- [20] 赖金国,潘小平,洪晓绿,等. 乳腺癌组织中内皮素的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床,2016,13(14):1990-1993.
- [21] 闫朝岐,仲雷,秦悠悠,等. 内皮素-1在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2012,33(23):3186-3187.
- [22] 郭敏,韩金凤,陈宝贵. 中医药防治肿瘤化疗后白细胞减少症研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2016,37(5):62-64.
- [23] 马倩,马富强,陈学新,等. TIVA对新辅助化疗后行乳腺癌改良根治术患者骨髓功能及肝肾功能的影响[J]. 宁夏医学杂志,2015,37(8):694-696.
- [24] TUZI A, LOMBARDI D, CRIVELLARI D, et al. Epirubicin and docetaxel as neoadjuvant treatment of hormone receptor positive, HER-2 negative breast cancer: findings from two successive phase II studies[J]. Radiology & Oncology, 2013,47(1):57-62.

(收稿日期:2018-07-04)

the study group were treated with Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets. **Results** The total effective rate of the study group was 80.49%, which was significantly higher than 60.98% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Visual Analogue Scale (VAS) scores in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and that in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score and Mini-Mental State Examination (MMSE) score in the study group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and those were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups (14.63% vs. 17.07%, $P > 0.05$). **Conclusion** Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets are effective in the treatment of patients with Parkinson's disease complicated with pain, which can significantly relieve pain and improve cognitive function, they are worthy of clinical promotion.

Key words: Parkinson's disease; pain; levodopa and benserazide hydrochloride; clinical effect; cognitive function

帕金森病是一种系统进行性疾病,中老年人高发人群,临床治疗的重点为改善运动症状,而认知功能障碍、疼痛、睡眠障碍、抑郁、自主神经症状等非运动症状也具有较高的发病率,甚至伴随帕金森病的整个发展过程,且一些患者的早期首发症状即为非运动症状^[1-3]。疼痛和认知功能障碍均会对患者的生活质量造成严重影响,其中相关疼痛主要分为运动障碍相关性疼痛、骨骼肌疼痛、中枢性疼痛、神经根性痛等^[4],相关认知功能障碍表现为定向力障碍、记忆障碍、计算能力下降、视空间与执行功能受损、语言障碍等^[5],均为严重困扰患者的非运动症状。本研究中探讨了多巴丝肼片治疗帕金森病伴发疼痛的疗效,并分析其对患者认知功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合帕金森病诊断标准^[6];时间超过6个月;患者自愿参与本研究,并签署知情同意书;本研究通过医院医学伦理委员会批准。

排除标准:继发性帕金森病;精神病史;严重肝、肾功能障碍。

病例选择与分组:选取医院2016年8月至2017年12月收治的帕金森病伴疼痛的患者82例,采用随机数字表法分为研究组与对照组,各41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($n=41$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
研究组	23/18	63.87 $\pm$ 5.32	4.72 $\pm$ 1.41
对照组	20/21	65.13 $\pm$ 5.92	4.98 $\pm$ 1.53
χ^2/t 值	0.918	0.136	0.418
P 值	0.075	0.762	0.159

1.2 方法

对照组患者给予多奈哌齐片(卫材<中国>药业有限公司,国药准字H20070181,规格为每片5mg)治疗,每次2.5mg,每日1次。研究组患者给予多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H10930198,规格为每片

0.25g)治疗,初始剂量为每次62.5mg,每日2次,逐渐增加到每次250mg,每日3次。两组均连续治疗12周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

对比两组患者治疗前后疼痛视觉模拟评分(VAS)、蒙特利尔认知评定量表(MoCA)和简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分,其中MoCA < 26分或MMSE评分 < 27分均为认知功能障碍。并观察不良反应。临床疗效判定依据帕金森综合评分量表(UPDRS)评价,满分为100分,得分越高,表明帕金森病情越严重^[7]。显效:治疗后,UPDRS评分降低程度大于50%,疼痛明显减轻;有效:治疗后,UPDRS评分降低程度为10%~50%,疼痛有所减轻;无效:治疗后,UPDRS评分降低程度小于10%,疼痛无缓解。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件处理。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=41$]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组	15(36.59)	18(43.90)	8(19.51)	33(80.49)*
对照组	12(29.27)	13(31.71)	16(39.02)	25(60.98)

注:与对照组比较, $\chi^2=11.098$,* $P=0.012 < 0.05$ 。

表3 两组患者临床观察指标评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=41$)

组别	VAS		MoCA		MMSE	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	5.32 $\pm$ 0.15	2.15 $\pm$ 0.04*	21.32 $\pm$ 2.64	25.98 $\pm$ 3.56*	22.18 $\pm$ 2.41	25.85 $\pm$ 3.49*
对照组	5.18 $\pm$ 0.12	3.87 $\pm$ 0.11*	21.58 $\pm$ 3.37	21.76 $\pm$ 3.21	22.36 $\pm$ 2.09	21.33 $\pm$ 2.93
t 值	1.027	7.325	0.097	8.416	1.216	6.031
P 值	0.096	0.024	0.128	0.013	0.087	0.032

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

慢性疼痛是帕金森病发展过程中常见的非运动症状,对患者的身体健康及日常生活均造成严重影响^[8]。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=41]

组别	腹泻	恶心呕吐	便秘	合计
研究组	2(4.89)	3(7.32)	1(2.44)	6(14.63)*
对照组	4(9.76)	2(4.89)	1(2.44)	7(17.07)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 1.043$, * $P = 0.087 > 0.05$ 。

目前有学者指出,帕金森病伴疼痛与大脑内外侧的疼痛系统有关,内侧疼痛系统包括蓝斑复合体区、臂旁核区、丘脑内侧等区域,如果内侧疼痛系统发生病变,则会降低自主反应功能、疼痛始动功能及认知功能,同时会使丘脑底核、苍白球内侧、黑质网状部神经元的活动能力增强,进而使疼痛感加剧^[9-10]。外侧疼痛系统可发挥抑制疼痛的作用,不论是内侧还是外侧疼痛系统发生病变均会使疼痛感加剧^[11]。由于疼痛严重影响帕金森病患者的生活质量,因此在治疗过程中,对疼痛的控制具有重要意义。

多奈哌齐是临床治疗帕金森病的常用药物,为可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂,对改善患者认知功能具有一定效果^[12-13]。多巴丝肼片是由苄丝肼和左旋多巴组成的复方制剂。多巴胺是人脑内一种重要的神经递质,而其在帕金森病患者脑基底神经节中的含量明显降低。左旋多巴能在芳香族 L-氨基酸脱羧酶的作用下合成多巴胺,是合成多巴胺的中间产物,且左旋多巴能通过血脑屏障,直接参与多巴胺的合成,进而升高多巴胺水平^[14-15]。给药后,左旋多巴能短时间内在大脑组织及脑外发生脱羧反应生成多巴胺,使大部分左旋多巴达不到脑基底神经节,而在外周合成的多巴胺常会引发一系列不良反应,故在治疗过程中需要对脑外组织左旋多巴的脱羧反应进行抑制,苄丝肼作为外周脱羧酶抑制剂,与左旋多巴同时应用可有效抑制脑外组织左旋多巴的脱羧反应,故多巴丝肼片治疗帕金森疗效确切。

本研究结果显示,研究组患者总有效率明显高于对照组,且疼痛缓解程度也优于对照组,说明多巴丝肼片治疗帕金森病伴发疼痛疗效显著,且能有效减轻疼痛。研究组患者的认知功能改善情况优于对照组,说明多巴丝肼片能有效改善帕金森病伴疼痛患者的认知功能,主要是因为认知功能与多巴胺具有密切相关性,而多巴丝肼片能有效升高多巴胺水平,从而更好改善认知功能。两组患者不良反应发生率无显著差异,说明多巴丝肼片在提高临床疗效的同时未增加不良反应发生率,具有一定安全性。

综上所述,多巴丝肼片治疗帕金森病伴疼痛的临床疗效显著,可缓解患者的疼痛及改善认知功能,安全性良好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 秦皎娇,张琦,丁斐. 帕金森病的治疗进展[J]. 南通大学学报(医学版),2015,35(3):211-216.
- [2] 张晓玲,翟丽萍,官俏兵,等. 老年帕金森病伴疼痛患者的临床特征[J]. 中华老年医学杂志,2016,35(2):159-162.
- [3] 刘佳,张晓玲. 帕金森病伴疼痛的评估与治疗[J]. 中国医师杂志,2017,19(6):952-955.
- [4] 杨芬,张英谦,吕强,等. 帕金森病患者伴发疼痛的特点及其相关因素的研究[J]. 临床神经病学杂志,2014,27(2):94-96.
- [5] 吴若文. 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]. 现代诊断与治疗,2015(2):344-345.
- [6] 戈盾. 止颤汤合芍药甘草汤治疗帕金森病疼痛的临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2017,36(14):44-45.
- [7] PANGENI R, SHARMA S, MUSTAFA G, et al. Vitamin E loaded resveratrol nanoemulsion for brain targeting for the treatment of Parkinson's disease by reducing oxidative stress[J]. Nanotechnology, 2014, 25(48): 485102.
- [8] 贺晓琴,张洪,黄文琴. 度洛西汀治疗帕金森病患者疼痛的疗效及安全性评价[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(5):24-25.
- [9] JOHANSSON M, SNAEDAL J, JOHANNESSON GH, et al. The acetylcholine index: an electroencephalographic marker of cholinergic activity in the living human brain applied to Alzheimer's disease and other dementias[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2015, 39(3-4): 132-142.
- [10] 晏小琼,谭倩,余丹芳,等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床疗效及对患者认知功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(6):34-37.
- [11] DUNN L, ALLEN GF, MAMAI S, et al. Dysregulation of glucose metabolism is an early event in sporadic Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(5): 1111-1115.
- [12] 严志聪,麦杞峰. 天麻钩藤饮与多巴丝肼片联合用药治疗帕金森病的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(6): 778-780.
- [13] PITAK-ARNNOP P, CHAINE A, OPREAN N, et al. Management of odontogenic keratocysts of the jaws: a ten-year experience with 120 consecutive lesions[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2010, 38(5): 358-364.
- [14] 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.
- [15] 周俊,占达飞,欧小凡,等. 氯氮平片联合多巴丝肼片治疗帕金森病伴发精神障碍的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(24): 2257-2260.

(收稿日期:2018-07-16)