

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.036

丁苯酞联合多巴丝肼治疗老年帕金森病临床评价*

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 保定 072750)

摘要:目的 探讨丁苯酞联合多巴丝肼治疗老年帕金森病的临床疗效及对患者认知功能和CT血管造影(CTA)结果的影响。方法 选取保定市第二中心医院2017年1月至2019年1月收治的老年帕金森病患者92例,按奇偶法分为观察组和对照组,各46例。两组患者均予多巴丝肼片口服,观察组患者加服丁苯酞软胶囊,均治疗12周。结果 观察组总有效率为89.13%,明显高于对照组的71.74%($P < 0.05$);观察组患者的简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分均明显高于对照组($P < 0.05$),钙化斑块数明显多于对照组,钙化斑块厚度均明显小于对照组($P < 0.05$), β 淀粉样蛋白($A\beta_{1-42}$)、表皮生长因子(EGF)表达水平均明显高于对照组,同型半胱氨酸(HCY)表达水平明显低于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(15.22%比8.70%, $P > 0.05$)。结论 丁苯酞联合多巴丝肼治疗老年帕金森病,能改善患者的认知功能状态及血清学指标水平,减少其脑部钙化点数量,缩小钙化斑块。

关键词:老年;帕金森病;丁苯酞;多巴丝肼;临床疗效;认知功能;CT血管造影;血清学指标

中图分类号:R969.4;R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)08-0115-03

Butylphthalide Combined with Basilazide in the Treatment of Senile Parkinson's Disease

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

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

Abstract: Objective To study the effect of butylphthalide combined with basilazide on cognitive function and CT angiography(CTA) results in elderly Parkinson's disease. **Methods** A total of 92 elderly patients with Parkinson's disease admitted to the hospital from January 2017 to January 2019 were selected and divided into observation group and control group according to parity method, 46 cases in each group. The control group was treated with basilazide, while the observation group was added with butylphthalide. Both groups were treated for 12 consecutive weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.13%, which was significantly higher than 71.74% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of mini-mental state examination(MMSE) and Montreal cognitive assessment(MoCA) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the number of calcified plaques in the observation group were obviously less than the control group, while the number and size of calcified plaques were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of beta amyloid protein($A\beta_{1-42}$) and epidermal growth factor(EGF) were significantly higher, while the homocysteine(HCY) in the observation group significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the two groups were similar (15.22% vs. 8.70%, $P > 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with basilazide in the treatment of senile Parkinson's disease can improve the cognitive function and the serological indicators of patients, reduce the number and size of calcification points in patients' brain.

Key words: senile; Parkinson's disease; butylphthalide; basilazide; clinical efficacy; cognitive function; CT angiography; serological indicators

帕金森病属神经系统功能障碍性疾病,易发于老年患者,起病隐匿、进展缓慢,临床表现为静止性震颤、运动迟缓、肌肉张力增加、认知功能障碍、步态异常等,严重威胁患者的生命健康和生活质量^[1-2]。随着我国人口老龄化的加剧,帕金森病的发病率进一步升高^[3]。目前对该病的治疗尚无特效手段,治疗以缓解症状,改善认知功能和生活质量为主^[4]。多巴丝肼是帕金森病常用治疗药物,是苄丝肼和左旋多巴的复方制剂,其中左旋多巴能直接补充脑组织中的多巴胺,而苄丝肼能抑制脑外组织中多巴胺的降解。但单纯的多巴丝肼治疗对认知功能等的改善效果欠佳^[5]。丁苯酞为脑功能保护剂,能改

善患者的各项脑功能、抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡和减轻脑水肿。本研究中观察了丁苯酞联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床疗效^[6],并通过CT血管造影(CTA)评估颅脑功能改善情况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组制订的《中国帕金森病治疗指南》相关诊断标准并确诊^[7];年龄不小于65岁;患者对本研究拟用药物无过敏反应和禁忌证。本研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中伦理学要求,患者家属签署知情同意书。

*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)panhai767480@163.com。

△通信作者:冀学红,女,大学本科,副主任护师,研究方向为危重症护理学,(电子信箱)jixuehong1992@126.com。

排除标准:原发性认知功能障碍;精神分裂症、抑郁、焦虑等病史;重度认知功能障碍,在医护人员或家属协助下仍无法完成各量表评估;未按治疗方案服药;中途自愿退出本研究,或随访期间失访。

病例选择与分组:选取保定市第二中心医院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的老年帕金森病患者 92 例,按入院先后顺序编号,奇数号纳入观察组,偶数号纳入对照组,各 46 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($n = 46$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	Hoehn - Yahr 分级(例)		
				Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
观察组	26/20	69.28 ± 4.29	6.20 ± 1.57	12	24	10
对照组	22/24	70.69 ± 4.38	6.65 ± 1.69	15	26	5
χ^2/t 值	0.697	1.560	1.323		2.080	
P 值	0.404	0.122	0.189		0.353	

1.2 方法

两组患者均予多巴丝肼片[上海罗氏制药有限公司,国药准字 H10930198,规格为每片含左旋多巴 200 mg、苄丝肼 50 mg(相当于盐酸苄丝肼 57 mg)]口服,首次推荐剂量为每次半片,每日 3 次,以后每周的日服量增加半片,直至达到适宜患者的剂量,但每日不超过 5 片。观察组患者加服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字 H20050299,规格为每粒 0.1 g),1 次 2 粒,每日 3 次,空腹服用。两组患者均连续治疗 12 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:采用简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价患者治疗前后的认知功能,两个量表的得分范围均为 0~30 分,分值越高则认知功能越好。治疗前后使用 SOMATOM Definition AS 64 排螺旋 CT 机(德国西门子公司)对患者进行颅内血管造影,比较颅内钙化斑块数及厚度。分别于治疗前后采集患者晨起空腹静脉血各约 3 mL,置抗凝管中,3 000 r/min 离心 10 min,分离得血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 β 淀粉样蛋白($A\beta_{1-42}$)、表皮生长因子(EGF)、同型半胱氨酸(HCY)表达水平,试剂盒购自北京凯因科技有限公司,严格按说明书要求操作。

疗效判定:参照《中国帕金森病治疗指南》制订。显效,震颤、肌强直、运动迟缓等症状显著改善,MMSE 和 MoCA 评分升高 $> 50\%$;有效,症状好转,MMSE、MoCA 评分升高 $20\% \sim 50\%$;无效,症状均无明显改善,MMSE 和 MoCA 评分升高 $< 20\%$ 。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:统计患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$

表示,行 t 检验;计数资料以率($\%$)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例($\%$) , $n = 46$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	24(52.17)	17(36.96)	5(10.87)	41(89.13)*
对照组	19(41.30)	14(30.43)	13(28.26)	33(71.74)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.420$, * $P = 0.036 < 0.05$ 。

表 3 两组患者认知功能评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 46$)

组别	MMSE 评分		MoCA 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	15.31 ± 3.46	25.57 ± 2.29*	19.22 ± 3.81	26.23 ± 3.13*
对照组	14.70 ± 3.35	23.91 ± 2.41*	18.34 ± 3.89	24.67 ± 3.08*
t 值	0.859	3.387	1.096	2.409
P 值	0.393	0.001	0.276	0.018

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表 4、表 5 同。

表 4 两组患者 CTA 指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 46$)

组别	钙化斑块数(个)		钙化斑块厚度(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.35 ± 2.98	2.95 ± 0.63*	5.22 ± 1.84	1.92 ± 0.34*
对照组	8.81 ± 3.10	3.67 ± 0.82*	5.51 ± 1.89	2.25 ± 0.46*
t 值	0.726	4.722	0.746	3.913
P 值	0.470	0.000	0.458	0.000

表 5 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 46$)

组别	$A\beta_{1-42}$ (ng/L)		EGF(μ g/L)		HCY(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.67 ± 0.45	3.37 ± 0.84*	6.75 ± 1.79	10.28 ± 2.08*	26.23 ± 4.76	13.28 ± 3.37*
对照组	1.76 ± 0.51	2.91 ± 0.71*	6.34 ± 1.82	8.42 ± 1.96*	25.57 ± 5.01	16.52 ± 3.56*
t 值	0.897	2.837	1.089	4.414	0.648	4.483
P 值	0.372	0.006	0.279	0.000	0.519	0.000

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例($\%$) , $n = 46$]

组别	头晕恶心	失眠	食欲下降	腹泻	合计
观察组	2(4.35)	2(4.35)	2(4.35)	1(2.17)	7(15.22)*
对照组	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	4(8.70)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.929$, * $P = 0.335 > 0.05$ 。

3 讨论

帕金森病的发病机制较复杂,致病原因尚不明确,现有报道认为,主要为中脑黑质多巴胺能神经元功能性衰竭,黑质纹状体通路的功能退化,纹状体多巴胺含量的显著减少及黑质残存神经元胞质内出现嗜酸性包涵体^[8],从而导致患者出现震颤、肌强直、运动迟缓等症状,且多数患者在患病期间还会出现严重的认知功能障碍。目前,临床多以药物缓解症状,常用左旋多巴类,但仅能延缓病情的进展,治疗周期较长,用药量持续增加,而其

改善认知功能等的效果欠佳^[9]。多巴丝肼等左旋多巴类药物仅能补充机体脑内的多巴胺,改善多巴胺能神经元功能,但对调节机体认知功能的神经元改善并无特异性作用。另外,左旋多巴应用时间延长和剂量增加会导致毒副作用增加,对患者的颅内功能有一定影响^[10]。

近年随着研究的深入,越来越多的帕金森病辅助治疗药物不断被开发出来。丁苯酞是临床常用脑保护剂,结构上属人工合成的消旋丁基苯酞,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,进而改善脑内微循环^[11-12];并且可提升线粒体功能,下调细胞内钙水平,抑制机体的氧自由基,并抑制细胞凋亡等^[13]。

本研究中,观察组总有效率明显高于对照组,表明丁苯酞可显著提升帕金森病的疗效。观察组 MMSE 和 MoCA 评分均明显高于对照组,表明丁苯酞可提升患者的认知功能。可能是由于丁苯酞改善线粒体功能,提高了脑血管内皮一氧化氮(NO)和前列腺素水平,抑制血小板聚集、降低花生四烯酸含量,从而改善脑组织的缺血状态和氧化应激反应,促进神经功能恢复^[14]。帕金森病患者在病情进展过程中通常伴随颅脑影像学的改变,患者颅脑的钙化点和钙化斑块均有增加。本研究结果显示,观察组患者颅内钙化斑块数少于对照组、钙化斑块厚度小于对照组,表明丁苯酞能减少颅脑部位的血肿、钙化点,改善微循环和脑内神经功能。

帕金森病发病过程中,可导致血清炎症因子水平的改变, $\text{A}\beta_1-42$, EGF, HCY 等参与了帕金森病的发生与发展^[15]。 $\text{A}\beta_1-42$ 为 β 淀粉样蛋白,其在机体内的浓度升高可诱导机体产生大量 NO 等有毒物质,损伤机体内细胞膜结构,导致患者的神经元坏死。帕金森病患者血脑屏障的通透性改变,导致患者血脑屏障上的 $\text{A}\beta_1-42$ 内向转运多于外向转运,脑内 $\text{A}\beta_1-42$ 的大量聚集加重了对脑部神经元的损伤,使外周血中 $\text{A}\beta_1-42$ 含量低于正常值。EGF 为多个氨基酸组成的蛋白多肽类物质,可保护帕金森病患者的中脑多巴胺神经元,当体内的 EGF 减少时,提示中脑多巴胺神经元受损的可能性增大,同时也会影响患者的认知功能。HCY 为含硫氨基酸在体内代谢的中间产物,表达水平升高,会增加机体内氧化应激反应的发生,损伤神经元,诱发或加重帕金森病的发生,且 HCY 表达水平升高还可降低机体本身的甲基化能力,诱导胆碱能神经功能减弱,并导致脑血管的损伤,直接影响患者的认知功能^[16]。本研究中,观察组 $\text{A}\beta_1-42$ 和 EGF 表达水平均明显高于对照组,HCY 表达水平明显低于对照组,表明丁苯酞能进一步改善患者的血清学指标。两组患者不良反应发生率相当,提示增加丁苯酞治疗后不良反应未显著增加。

综上所述,与单纯多巴丝肼治疗相比,联合丁苯酞辅助治疗能进一步提高老年帕金森病的临床疗效,改善

患者的认知功能及血清学指标水平,减少其脑部钙化点数量,缩小钙化斑块。

参考文献:

- [1] 陈梅玲,彭天婵. 帕金森病的研究进展[J]. 华夏医学,2017,30(3):153-156.
- [2] 李淑华,陈海波. 帕金森病非运动症状研究进展及临床意义[J]. 中华神经科杂志,2017,50(1):71-74.
- [3] JIANG MJ, CHEN YH, LI L, et al. Protective effects of DL-3-n-butylphthalide in the lipopolysaccharide-induced mouse model of Parkinson's disease[J]. Molecular Medicine Reports, 2017,16(5):6184-6189.
- [4] 王丽云,刘丽星,吕海军,等. 抗帕金森病药物的研究进展[J]. 中国药房,2017,28(8):1143-1149.
- [5] 刘洋,魏有东. 帕金森病精神障碍的药物治疗进展[J]. 中国医师杂志,2018,20(7):1113-1116.
- [6] 陈娟,吴庆文,贾玉凤,等. 丁苯酞对帕金森病细胞模型 JNK 通路死亡受体途径相关凋亡因子的影响[J]. 医药导报,2017,36(2):145-149.
- [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,2014,47(6):428-433.
- [8] LIN D, LIANG Y, ZHENG D. Novel biomolecular information in rotenone-induced cellular model of Parkinson's disease[J]. Gene, 2018,647:29-34.
- [9] 张彬彬,候宇,姜伟. 普拉克索联合多巴丝肼片治疗帕金森病的疗效及对血清 BDNF5-HTNE 的影响[J]. 河北医学,2018,24(8):1297-1301.
- [10] 戴毅,蔡灵钰,郑新莉,等. 丁苯酞软胶囊对帕金森痴呆患者痴呆相关因子和生活质量的影响[J]. 中国基层医药,2018,25(1):68-71.
- [11] JEONG S. Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease[J]. Molecules & Cells, 2017,40(9):613-620.
- [12] 尹俊锋,赵增会. 丁苯酞联合银杏叶胶囊治疗帕金森症伴抑郁、睡眠障碍患者的疗效评价[J]. 临床研究,2019,27(2):114-115.
- [13] SIEDLAK SL, JIANG Y, HUNTLEY ML, et al. TMEM230 Accumulation in Granulovacuolar Degeneration Bodies and Dystrophic Neurites of Alzheimer's Disease[J]. Journal of Alzheimers Disease, 2017,58(4):1027-1033.
- [14] 宋丽倩,林杰,武一平,等. 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[J]. 中国药业,2018,27(24):70-73.
- [15] 阮世旺. 盐酸多奈哌齐联合丁苯酞软胶囊对帕金森病痴呆患者认知功能及神经功能缺损的影响[J]. 中国实用医刊,2017,44(17):28-31.
- [16] SOM CHAUDHURY S, DAS MUKHOPADHYAY C. Functional Amyloids: Interrelationship with other Amyloids and Therapeutic Assessment to Treat Neurodegenerative Diseases[J]. International Journal of Neuroscience, 2017,128(5):1-12.

(收稿日期:2019-07-15;修回日期:2019-09-20)