

# 多巴丝肼联合盐酸普拉克索对老年中晚期 PD 患者血清中 Hcy 浓度的影响及其临床意义

李伟英

浙江省台州市第一人民医院神经内科,浙江台州 318020

[摘要] 目的 探讨多巴丝肼联合森福罗(盐酸普拉克索)治疗老年中晚期帕金森病的效果及对同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)浓度的影响。方法 回顾性分析 2010 年 3 月~2013 年 5 月经我院收治的老年中晚期 PD 患者 103 例,根据用药方案分为单纯组和联合组,其中单纯组给予多巴丝肼治疗,联合组给予多巴丝肼片和森福罗(盐酸普拉克索片)治疗。临床疗效采用 UPDRS 评分评定,生活质量变化采用 PDQ-39 评分评定。并于治疗前及治疗 2、6 个月后检测两组患者血浆 Hcy 水平。结果 治疗 6 个月后,联合组患者总有效率高达 94.44%,与单纯组的 69.39%比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗后 PDQ-39 评分均明显降低,但联合组患者 PDQ-39 评分显著低于单纯组( $P<0.05$ )。治疗 6 个月后单纯组血浆 Hcy 水平明显升高,而与联合组比较无显著性差异( $P>0.05$ )。结论 多巴丝肼联合森福罗治疗老年中晚期帕金森病能显著提高治疗效果,改善患者的生活质量,且不加重新多巴丝肼造成的高 Hcy 血症,值得临床作进一步推广。

[关键词] 多巴丝肼;森福罗;帕金森病;同型半胱氨酸

[中图分类号] R742.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-9701(2015)13-0016-03

## Treatment effect and impact on Hcy concentration of benserazide and senflor treating elderly patients with middle-late PD

LI Weiying

Department of Neurology, the First People's Hospital of Taizhou City in Zhejiang Province, Taizhou 318020, China

[Abstract] **Objective** To investigate the treatment effect and impact on plasma homocysteine (Hcy) concentration of benserazide and senflor treating elderly patients with middle-late Parkinson's disease (PD). **Methods** 103 elderly patients with middle-late PD were retrospectively analyzed in our hospital from March 2010 to May 2013, which divided into pure group and combined group according to treating method. Pure group was given dobutamine silk hydrazine treatment, combined group was given benserazide and senflor (pramipexole hydrochloride) treatment. Clinical efficacy was evaluated by UPDRS score and quality of life changes were rated by PDQ-39. Hcy before and after 6 months treatment of two groups was detected. **Results** After treated with 2, 6 months, effective rate of the combined group total was as high as 94.44%, was higher than the 69.39% of pure group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). PDQ-39 grading of the two groups after treatment were significantly lowered, and the PDQ-39 score of combined group was significantly lower than that of the pure group ( $P<0.05$ ). The level of Hcy after treated with Benserazide for six months increased significantly, while Hcy levels had no further increase after treated with senflor. The level of Hcy in combined group after 6 months treatment was higher, without significant difference combined with the pure group ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Benserazide combined senflor treating middle-late PD can significantly improve the effect of treatment, improve the patient's quality of life, and do not increase high Hcy levels which is caused by benserazide, it's worth of further clinical promotion.

[Key words] Benserazide; Senflor; Parkinson's disease; Plasma homocysteine

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是临床较为常见的中枢神经系统性疾病,好发于老年人群,可使患者出现四肢不灵活、动作不协调、流涎及言语不清等症状,降低患者的日常生活能力。PD 的发病机制尚未

明确,主要与社会、药物、环境等因素有关,其病理改变是由于脑干黑质多巴胺能神经元减少引起的多巴胺丢失所致,目前主要通过合理选用药物和理疗控制或减轻症状,但尚无根治治疗方法<sup>[1]</sup>。多巴丝肼是临床上治疗 PD 的常用药物,能够有效减轻患者肢体震颤

和肌强直等症状,但随着治疗时间的延长及病情的进展,单一药物已不能达到良好的治疗作用,因此,联合多巴胺受体激动剂(如森福罗等)治疗 PD 显得尤为重要<sup>[2,3]</sup>。且近年来,大量研究表明血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平升高与 PD 明显相关,而多巴丝肼治疗 PD 可以引起 Hcy 水平升高<sup>[4]</sup>。但目前几乎没有森福罗对 PD 患者血浆 Hcy 浓度的有关报道,因此,本研究旨在探讨多巴丝肼联合森福罗治疗老年中晚期 PD 的效果及对 Hcy 浓度的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2010 年 3 月~2013 年 5 月经我院收治的 103 例老年中晚期 PD 患者,根据用药方案分为单纯组 49 例,其中男 29 例,女 20 例,年龄 57~81 岁,平均(72.44±13.15)岁,研究前接受左旋多巴治疗 3~9 年,平均(5.83±2.16)年;联合组 54 例,其中男 32 例,女 22 例,年龄 56~82 岁,平均(72.63±13.20)岁,研究前接受左旋多巴治疗 3~10 年,平均(5.97±2.41)年。两组患者在性别构成比、年龄及研究前治疗时间方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准<sup>[5]</sup>:①经临床症状、CT 等检查均符合英国脑库帕金森病的中 PD 的诊断标准;②研究前接受左旋多巴治疗,且出现以左旋多巴引起的“剂末现象”持续时间在 30 d 以上;③年龄>55 岁;④无本次研究药物治疗禁忌证;⑤签署知情同意书且经医药伦理委员会审批通过;排除标准<sup>[6]</sup>:①帕金森叠加综合征;②合并脑血管疾病;③研究前 30 d 内曾接受电休克治疗者;④伴有心、肝、肾等重要脏器严重性疾病;⑤拒绝或中途终止参与本次研究。

### 1.3 治疗方法

单纯组给予多巴丝肼(上海罗氏制药公司,国药准字 H10930198)治疗,(0.25~0.75)g/d,采用个性化治疗方案,从小剂量开始,逐渐加量,直至达到有效剂量,疗程为 6 个月。联合组在服用多巴丝肼的基础上加用森福罗(盐酸普拉克索片)治疗(德国 Boehringer Ingelheim International GmbH,国药准字 H20110357),初始剂量 0.375 mg/d,隔一周增加一次剂量,在患者可耐受的情况下逐渐加量以达到有效剂量,疗程为 6 个月。两组辅助治疗无明显差别。

### 1.4 检测方法

于治疗前及治疗 6 个月后晨取患者肘静脉血样 3 mL,采用酶联免疫吸附法测定血浆 Hcy 浓度,试剂盒由四川迈克公司提供,操作按说明书。

### 1.5 评定标准

于治疗前及治疗后 2、6 个月对患者(药物的并发症、精神、行为及情感,日常生活,运动情况)进行帕金森病综合评分量表(UPDRS)评分<sup>[7]</sup>,并对患者自评 39 项帕金森病调查问卷(PDQ-39)进行评分<sup>[8]</sup>,包括日常生活情况、运动、身体不适、病耻感及情感状态等。临床疗效采用 UPDRS 评分评定,临床疗效百分比=[(治疗前评分-治疗后 6 个月评分)/治疗前评分]×100%,其中显效:临床疗效百分比下降 50%以上;有效:临床疗效百分比下降 21%以上;无效:临床疗效百分比下降 20%以下。总有效率=[(显效+有效)/总例数]×100%。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS15.0 统计学软件进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}±s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

联合组总有效率为 94.44%,显著高于单纯组的 69.39%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
单纯组	49	10	24	15	69.39
联合组	54	22	29	3	94.44
$\chi^2$ 值					5.737
P					<0.05

### 2.2 两组患者 UPDRS 评分和 PDQ-39 评分比较

治疗前,联合组患者 UPDRS 评分及 PDQ-39 评分与单纯组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后 2、6 个月,联合组患者 UPDRS 评分及 PDQ-39 评分均显著低于单纯组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组患者治疗前后 Hcy 水平比较

治疗前及治疗后 6 个月两组患者 Hcy 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

## 3 讨论

帕金森病(PD)又称震颤麻痹,是老年人群最常见的神经系统疾病,由脑基底节等部位多巴胺物质减少而引起,多巴胺减少后导致神经递质乙酰胆碱相对增多,造成功能过强。由于 PD 是一种缓慢进展性疾病,早期时症状不明显,中晚期症状逐渐加重,主要表现为四肢不灵活、动作不协调、流涎及言语不清等<sup>[9]</sup>,

表 2 两组患者 UPDRS 评分和 PDQ-39 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	治疗前		治疗后 2 个月		治疗后 6 个月	
		UPDRS 评分	PDQ-39 评分	UPDRS 评分	PDQ-39 评分	UPDRS 评分	PDQ-39 评分
单纯组	49	35.47±7.62	41.23±18.41	28.32±6.86	35.48±8.07	24.39±6.70	26.58±7.70
联合组	54	36.19±7.64	42.73±8.59	15.27±3.91	24.77±6.83	10.34±3.48	19.44±4.15
t 值		0.284	0.296	4.328	4.059	5.603	4.197
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗前后 Hcy 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{mol/L}$ )

组别	n	治疗前	治疗后 6 个月
单纯组	49	15.74±4.28	19.31±5.24
联合组	54	15.88±4.40	18.45±5.15
t 值		0.249	0.583
P		>0.05	>0.05

严重影响患者的生活质量。多巴胺类制剂是目前治疗 PD 的主要药物,较为常用的为左旋多巴。多巴丝肼为苄丝肼与左旋多巴的组成复方制剂,具有脱羧作用,因而可抑制神经细胞元的凋亡,能够有效治疗震颤麻痹,但随着治疗时间的延长,多巴丝肼易引起“剂末现象”,单一药物不能达到最佳疗效<sup>[10]</sup>。林高翔<sup>[11]</sup>等研究表明,联合多巴胺受体激动剂(如森福罗等)治疗 PD 不仅能够减少多巴丝肼的剂量还可提高临床疗效。因此本研究探讨了多巴丝肼联合森福罗治疗老年中晚期 PD 的临床疗效。

有研究显示,森福罗属于新一代多巴胺受体激动剂,对运动相关症状具有明显的控制作用,其治疗 PD 的机制可能与激活纹状体的多巴胺 D2、D3 受体有关<sup>[12]</sup>。此外,有研究报道,帕金森病综合评分量表评分(UPDRS 评分)可有效评价药物的临床疗效,评分越高临床症状越重,药物疗效越低;而自评 39 项帕金森病调查问卷评分(PDQ-39 评分)则能够较为全面地评价患者的生活质量<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,治疗前两组患者 UPDRS 评分及 PDQ-39 评分之间对比无显著差异,治疗 6 个月后,两组 UPDRS 评分均明显下降,但联合组下降幅度更明显,且治疗后联合组 PDQ-39 评分显著低于单纯组,其总有效率高达 94.44% 显著高于单纯组的 69.39%,表明与单纯多巴丝肼治疗比较,联合森福罗治疗老年中晚期 PD 能够显著提高治疗效果,更为持续和明显地改善患者的生活质量,与刘伟<sup>[14]</sup>等报道相符。研究发现,在联合治疗过程中,多巴丝肼可通过抑制神经细胞元的凋亡,进而缓解 PD 患者的临床症状,使患者神经功能得以恢复,但随着时间推移,患者开始逐渐出现“剂末现象”,重新出现震颤麻痹症状,间接降低治疗效果。而森福罗可通过激活纹状体

的多巴胺 D2、D3 受体,进而弥补多巴丝肼治疗中的不足(即剂末现象),可在一定程度上延长药物作用,持续性抑制机体神经细胞元的凋亡,进一步提高疗效和患者预后水平。近年来较多临床研究证实 Hcy 水平升高与 PD 明显相关,但目前国内关于森福罗对 PD 患者血浆 Hcy 浓度影响的有关报道较少,本研究将多巴丝肼联合森福罗应用于老年中晚期 PD 患者的治疗,并检测其血浆 Hcy 水平。结果显示,多巴丝肼治疗 6 个月后血浆 Hcy 水平明显升高,而联合森福罗治疗并无进一步升高患者 Hcy 水平,提示多巴丝肼治疗可导致血浆 Hcy 浓度升高<sup>[15]</sup>,且联合森福罗治疗并不加重多巴丝肼造成的高 Hcy 血症。因此,通过检测 PD 患者 Hcy 浓度可有助于医师了解和掌握多巴丝肼治疗对患者的影响,有利于动态性制定个性化治疗措施,以降低不良事件发生的风险,并提高疗效。

综上所述,多巴丝肼联合森福罗治疗老年中晚期帕金森病能显著提高治疗效果,改善患者的生活质量,且并不加重多巴丝肼造成的高 Hcy 血症,值得临床推广应用。对于多巴丝肼可升高血浆 Hcy 浓度,增加临床脑血管疾病风险,因此,对长期服用多巴丝肼的 PD 患者进行 Hcy 浓度检测,并适当服用 VB<sub>12</sub> 及叶酸以降低 Hcy 浓度。

## [参考文献]

- [1] Enida Kuric, Karsten Ruscher. Reversal of stroke induced lymphocytopenia by levodopa/benserazide treatment[J]. Journal of Neuroimmunology, 2014, 269(1-2): 94-97.
- [2] 郭仙忠, 吴钢, 王长连. 多巴丝肼片合用多巴胺受体激动剂治疗帕金森病临床疗效观察[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(3): 286-289.
- [3] 郑智婷. 帕金森病伴认知功能障碍临床研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(1): 89-90, 212.
- [4] 王永久, 程焱. 多巴丝肼对帕金森病患者血浆同型半胱氨酸和脑血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(3): 486-487.

(下转第 22 页)

- [4] 宋代黎,邱亦萍,江成养,等. 无创正压通气联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并 型呼吸衰竭的效果观察[J]. 中国医药导报,2013,10(9):34-36.
- [5] 隋昕,宋伟,薛华丹,等. 吸气呼气双相 CT 扫描三维定量分析肺容积在慢性阻塞性肺疾病患者中的应用[J]. 中华放射学杂志,2013,47(9):796-800.
- [6] De Jong WU,De Jong PA,Vliegenthart R,et al. Association of COPD and smoking status with bone density and vertebral fractures in male lung cancer screening participants[J]. J Bone Miner Res,2014,29(10):2224-2229.
- [7] Al Faraj,Shaik A,Afzal S,et al. MR imaging and targeting of a specific alveolar macrophage subpopulation in LPS-induced COPD animal model using antibody-conjugated magnetic nanoparticles[J]. Int J Nanomedicine,2014,24(9):1491-1503.
- [8] 龙瑜琴,程晓明. 噻托溴铵联合大剂量舒利迭治疗重度支气管哮喘合并慢性阻塞性肺疾病的效果观察[J]. 中国医药导报,2013,10(2):166-168.
- [9] 汪电雷,张弦,陶秀华,等. 化痰降气胶囊对 COPD 模型大鼠支气管上皮细胞中多药耐药相关蛋白 1 功能和表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(7):955-959.
- [10] 田媛,马少林,张叶娜,等. 慢性阻塞性肺疾病患者膈肌形态学的 CT 三维重建技术研究[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(2):94-99.
- [11] 石林波,李小兵,叶晓金,等. 多层螺旋 CT 在 COPD 合并支气管扩张中的应用[J]. 中国医药导报,2012,9(9):96-97.
- [12] Hjalmsarsen A,Brenn T,Jongsma Risberg M,et al. Retrospective survival in elderly COPD patients receiving pulmonary rehabilitation:A study including maintenance rehabilitation[J]. BMC Res Notes,2014,7(1):210.
- [13] 程挺,程齐俭,周敏,等. 慢性阻塞性肺疾病肺气肿改变的 CT 评估——不同层厚及卷积函数重建对其与肺功能相关性的影响[J]. 实用放射学杂志,2013,29(9):1419-1425.
- [14] 尹子铭,高莉,王霄英,等. 64 层螺旋 CT 肺容积成像在慢性阻塞性肺疾病中的诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志,2012,20(3):184-187.
- [15] 管宇,张铁峰,范丽,等. 慢性阻塞性肺疾病患者 256iCT 肺实质灌注成像的定量评估及与肺功能、气肿指数的相关性研究[J]. 实用放射学杂志,2013,29(6):902-905,927.
- [16] 隋昕,宋伟,薛华丹,等. CT 双相扫描三维定量分析慢性阻塞性肺疾病 CT 肺功能与常规肺功能的关系[J]. 中华放射学杂志,2013,47(5):405-409.

(收稿日期:2014-12-15)

(上接第 18 页)

- [5] Elisabetta Tronci,Carlo Lisci,Roberto Stancampiano,et al. 5-Hydroxy-tryptophan for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in the rat Parkinson's disease model[J]. Neurobiology of Disease,2013(60):108-114.
- [6] Lukasz Szyrwiel,József S. Pap,Wieslaw Malinka,et al. Interactions of anti-Parkinson drug benserazide with Zn(I),Cu(II),Fe(II)ions[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,2013(76):36-43.
- [7] Cornelia Noack,Christoph Schroeder,Karsten Heusser,et al. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism & Related Disorders,2014,20(8):815-818.
- [8] Matteo Fornai,Carolina Pellegrini,Rocchina Colucci,et al. 417 Effects of L-DOPA/Benserazide Co-Treatment on the Patterns of Colonic Neuromuscular Excitatory Cholinergic and Tachykininergic Pathways in the Presence of Experimental Parkinson's disease[J]. Gastroenterology,2014,146(5):S-90.
- [9] 倪小青,张家伟,张晓飞,等. 盐酸美金刚治疗老年帕金森病痴呆患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2013,33(20):4969-4970.
- [10] 昌军. 多巴丝肼片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.
- [11] 林高翔,林辉龙,卢晓航. 3 种治疗早期帕金森病用药方案的成本-效果分析[J]. 今日药学,2013,23(3):142-144.
- [12] 司霞,陈月,李英,等. 普拉克索添加治疗帕金森病的疗效和安全性的系统评价[J]. 中国药房,2013,24(44):4163-4167.
- [13] 吴学良,陈汉杰,陈勋. 多巴丝肼联合多巴胺受体激动剂治疗帕金森病的临床研究[J]. 中国当代医药,2013,20(19):62-63.
- [14] 刘伟,严洁. 多巴丝肼联合普拉克索治疗帕金森病的疗效观察[J]. 中国医药导刊,2012,14(2):256-256.
- [15] 马锐,侯焕喜,董少军. 美多巴对帕金森病人同型半胱氨酸的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(10):1188-1189.

(收稿日期:2014-08-25)