

# 甲磺酸雷沙吉兰联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床效果

张瀚文, 魏文石

作者单位: 200040 上海市, 复旦大学附属华东医院神经内科

通信作者: 魏文石, E-mail: weishiwen1999@163.com

**【摘要】** 目的 观察甲磺酸雷沙吉兰联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床效果。方法 回顾性分析 2017 年 1 月 - 2020 年 6 月复旦大学附属华东医院神经内科门诊收治的 80 例帕金森病患者临床资料, 按照治疗方案不同分为观察组和对照组, 各 40 例。对照组予多巴丝肼片治疗, 观察组在对照组基础上加用甲磺酸雷沙吉兰片治疗, 2 组均治疗 24 周。比较 2 组统一帕金森病评定量表 (UPDRS) II (日常生活能力)、UPDRS III (运动能力) 评分下治疗效果, 以及治疗前后 UPDRS II、UPDRS III 评分。结果 日常生活能力方面, 观察组治疗总有效率为 35.00%, 高于对照组的 2.50% ( $\chi^2 = 13.867, P = 0.000$ ); 运动能力方面, 观察组治疗总有效率为 87.50%, 高于对照组的 12.50% ( $\chi^2 = 45.000, P = 0.000$ ); 治疗 24 周后 2 组 UPDRS II 评分与本组治疗前及 2 组组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 观察组 UPDRS III 评分较治疗前下降, 且观察组治疗后评分低于对照组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。结论 甲磺酸雷沙吉兰联合多巴丝肼治疗帕金森病, 可显著提升患者包括中轴症状在内的运动症状及日常生活能力。

**【关键词】** 帕金森病; 甲磺酸雷沙吉兰; 多巴丝肼; 中轴运动症状; 临床效果

**【DOI】** 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.02.028

帕金森病 (PD) 是一种神经退行性疾病, 全世界患病率约为 0.3%, 我国 65 岁及以上人群患病率为 1 700/10 万<sup>[1-2]</sup>。其临床特征主要表现为行动缓慢、静止性震颤、齿轮样肌张力增高和姿势反射异常等运动症状及嗅觉减退、睡眠障碍、认知功能减退等非运动症状 (NMS)。PD 典型的病理特点为中脑黑质内含色素的多巴胺能神经元进行性缺失, 色素神经元内出现路易小体、嗜酸性粒细胞和包浆包含体。PD 发病机制尚未明确, 大量研究表明与线粒体功能异常、神经炎症病变、氧化应激等密切相关。临床上治疗 PD 以对症治疗为主。左旋多巴最常用, 为最具有潜力的抗 PD 药物, 对各个时期症状均有改善作用。然而随着疾病进展和治疗时间的增长会导致运动波动、开关现象、异动症等运动并发症的出现, 影响治疗效果。对已发表的前瞻性试验进行荟萃分析, 发现约有 40% 的患者在接受 5 年左旋多巴治疗后发生运动障碍, 接受 10 年左旋多巴治疗的患者运动并发症的发生率接近 60%<sup>[3]</sup>。甲磺酸雷沙吉兰片作为新型选择性 B 型单胺氧化酶 (MAO-B) 抑制剂, 通过抑制 MAO-B 活性升高脑内多巴胺水平, 提高多巴胺能活性, 减少 PD 患者“关”期时长, 有效改善左旋多巴类

药物所致的运动并发症<sup>[4]</sup>。本研究观察甲磺酸雷沙吉兰联合多巴丝肼治疗 PD 的临床效果, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2017 年 1 月 - 2020 年 6 月复旦大学附属华东医院神经内科门诊收治的 80 例 PD 患者临床资料, 按照治疗方案不同分为观察组和对照组, 各 40 例。观察组男 21 例, 女 19 例; 年龄 57 ~ 88 (69.95 ± 6.41) 岁; 病程 1 ~ 17 (4.95 ± 3.46) 年; 受教育程度 0 ~ 15 (11.05 ± 3.54) 年。对照组男 23 例, 女 17 例; 年龄 53 ~ 83 (69.83 ± 6.93) 岁; 病程 1 ~ 16 (5.04 ± 3.61) 年; 受教育程度 0 ~ 15 (11.07 ± 3.56) 年。2 组患者临床资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会核准开展, 患者及家属已知晓研究内容并签署知情同意书。

1.2 资料纳入与排除标准 纳入标准: (1) 符合 2016 年中国 PD 诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 服用左旋多巴类药物且存在运动波动现象。排除标准: (1) 伴严重心脏、肝、肾功能损害者; (2) 继发性帕金森综合征患者; (3) 帕金森叠加综合征患者; (4) 无法配合和完成研究者。

1.3 治疗方法 对照组予多巴丝肼片(美多芭,上海罗氏制药有限公司生产,国药准字 H10930198)初始剂量为每次 0.25 g 口服,每天 3 次,用药 1 周后根据患者病情调整用药剂量至最佳疗效用量。

观察组在对照组基础上加用甲磺酸雷沙吉兰片(Teva Pharmaceutical Industries Ltd. 生产,注册证号 H20170336)每次 1 mg 口服,每天 1 次。2 组均治疗 24 周。

1.4 观察指标 (1)比较 2 组统一 PD 评定量表(UPDRS) II(日常生活能力)、UPDRS III(运动能力)评分下治疗效果;(2)比较治疗前后 UPDRS II、UPDRS III 评分差异,评分越低则病情越轻。

1.5 疗效评定标准 (1)显效:治疗后患者临床症状和体征明显改善,UPDRS 评分下降幅度  $\geq 50\%$ ;(2)有效:治疗后患者临床症状和体征有所改善,UPDRS 评分下降 21% ~ 49%;(3)无效:治疗后患者临床症状和体征表现相较治疗前无明显变化甚至恶化,UPDRS 评分下降幅度  $\leq 20\%$ 。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数  $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较应用  $t$  检验;计数资料以频数/率(%)表示,组间比较应用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗效果比较 日常生活能力方面,观察组治疗总有效率为 35.00%,高于对照组的 2.50%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.867, P = 0.000$ ),见表 1;运动能力方面,观察组治疗总有效率为 87.50%,高于对照组的 12.50%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 45.000, P = 0.000$ ),见表 2。

表 1 对照组与观察组日常生活能力疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	40	0	1(2.50)	39(97.50)	2.50
观察组	40	1(2.50)	13(32.50)	26(65.00)	35.00 <sup>a</sup>

注:与对照组总有效率比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$

表 2 对照组与观察组运动能力疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	40	0	5(12.50)	35(87.50)	12.50
观察组	40	16(40.00)	19(47.50)	5(12.50)	87.50 <sup>a</sup>

注:与对照组总有效率比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$

2.2 UPDRS II、UPDRS III 评分比较 治疗前 2 组患者 UPDRS II、UPDRS III 评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 24 周后 2 组 UPDRS II 评分与本组

治疗前及 2 组组间比较均无统计学差异( $P > 0.05$ ),观察组 UPDRS III 评分较治疗前下降,且观察组治疗后评分低于对照组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 3。

表 3 对照组与观察组治疗前后 UPDRS II ~ III 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	时间	UPDRS II	UPDRS III
对照组 ( $n = 40$ )	治疗前	10.70 $\pm$ 5.24	31.80 $\pm$ 11.04
	治疗后	10.35 $\pm$ 5.26	29.95 $\pm$ 12.11
观察组 ( $n = 40$ )	治疗前	12.75 $\pm$ 4.75	33.58 $\pm$ 11.94
	治疗后	10.70 $\pm$ 5.04	18.58 $\pm$ 9.33
$t/P$ 对照组(治疗前后)		0.298/0.766	0.714/0.477
$t/P$ 观察组(治疗前后)		1.872/0.065	6.261/0.000
$t/P$ 组间值(治疗后)		0.304/0.762	4.704/0.000

## 3 讨论

PD 是一种常见的神经系统变性疾病,随着疾病的进展,患者常出现姿势不稳、平衡障碍、步态紊乱等中轴症状,限制患者的日常活动,增加跌倒风险,降低生活质量。应用左旋多巴可有效改善大部分 PD 相关的运动症状,如僵硬、运动迟缓和肢体震颤。然而,左旋多巴对轴向运动障碍的治疗效果不佳。有理论推测,在轻度 PD 患者中,左旋多巴在使用时可能被基底神经节某些区域过量摄取,导致姿势控制障碍和步态障碍等<sup>[6]</sup>。

在 PD 的诊治过程中,对患者运动功能的评估多集中于肌强直和肢体震颤,因而易忽略其中轴功能损害症状。有相关研究提示,中轴症状的出现可能标志着疾病恶化及预后不佳<sup>[7]</sup>。PD 中轴症状的机制复杂,有文献发现伴有轴性症状(如跌倒和步态冻结)的 PD 患者中脑运动区域的神经元变性,因而与基底神经节、小脑或额顶叶皮层区域的解剖和功能连接发生改变<sup>[8]</sup>。Hawkes 等<sup>[9]</sup>研究认为,中轴症状可能与广泛的皮质下非多巴胺能结构退行性变相关。轴性损害症状是运动症状中治疗的难点,近年来受到较多关注。Giladi 等<sup>[10]</sup>研究认为,步态障碍是进展性 PD 的常见症状,步态异常的患者对多巴胺的反应性可分为多巴胺反应性、多巴胺抵抗性和多巴胺诱导性 3 种类型。早期轴性症状的出现可以作为 PD 运动症状进展一个潜在标记<sup>[11]</sup>。目前,由于中轴症状复杂性和多因素性,有效治疗药物都仍处于探索阶段。

MAO-B 在人脑内的含量随年龄的增长而增加,而 PD 患者脑内 MAO-B 活性较健康人增加约 25%。

雷沙吉兰是一种新型的高选择性不可逆性的 MAO-B 抑制剂,与第一代 MAO-B 抑制剂司来吉兰相比,雷沙吉兰效力增加 3~15 倍。雷沙吉兰通过减少内源性和外源性多巴胺氧化脱氨作用,增加脑内多巴胺含量。除此之外,也能阻止自由基及神经毒素的形成,延缓神经元坏死<sup>[12]</sup>。研究发现,作为左旋多巴的辅助药物时可显著减少“关闭状态”时长和改善左旋多巴治疗引起的运动波动症状<sup>[13]</sup>。结合雷沙吉兰体外研究,推测雷沙吉兰可能通过抑制单胺氧化酶活性,增强多巴胺的传递信号,同时也能阻止 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)代谢形成活性的 MPP<sup>+</sup>,减缓神经元变性凋亡<sup>[14]</sup>。除此之外,其神经保护机制可能还包括抑制活性氧的生成,增加神经元及胶质细胞的神经营养因子,以及上调抗凋亡因子等,从而起到疾病修饰的作用<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,日常生活能力方面,观察组治疗总有效率高于对照组;运动能力方面,观察组治疗总有效率高于对照组;治疗后 2 组 UPDRS II 评分与本组治疗前及 2 组组间比较差异均无统计学意义,观察组 UPDRS III 评分较治疗前下降,且观察组治疗后评分低于对照组。提示左旋多巴联合雷沙吉兰可改善患者日常生活能力和运动功能,特别针对运动功能的改善更为明显。但由于本研究存在样本量小、非双盲试验的局限性,雷沙吉兰可以缓解 PD 患者的中轴症状及可能存在疾病修饰作用,仍有待多中心、大样本研究以进一步验证。

综上所述,甲磺酸雷沙吉兰联合多巴丝肼治疗 PD,可显著提升患者包括中轴症状在内的运动症状及日常生活能力。

#### 参考文献

- [1] de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(6): 525-535. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
- [2] ROMAN G. C., 黄卫东. 北京、西安和上海地区帕金森病的流行病学调查[J]. *世界核心医学期刊文摘(神经病学分册)*, 2005(7): 7-8.
- [3] Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, et al. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990 [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(2): 205-209. DOI: 10.1001/archneur.63.2.205.
- [4] 廖品君. 甲磺酸雷沙吉兰联合左旋多巴治疗运动症状有波动的原发性帕金森病的疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014(9): 78-79. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2014.09.037.
- [5] 陈永平, 商慧芳. 2016 中国帕金森病诊断标准解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(2): 124-126. DOI: 10.19538/j.cnki.1001-1489.2017020110.
- [6] 葛芳芳, 张振馨. 小剂量左旋多巴启动治疗早期帕金森病的研究[J]. *中国临床神经科学*, 2013, 21(2): 178-181. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2013.02.011.
- [7] van Rooden SM, Verbaan D, Stijnen T, et al. The influence of age and approaching death on the course of nondopaminergic symptoms in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 24: 113-118. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.12.007.
- [8] Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, et al. Stephanie Studenski, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration [J]. *Neurology*, 2013, 81(18): 1611-1616. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f558.
- [9] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, 33(6): 599-614. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x.
- [10] Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort [J]. *Neurology*, 2001, 56(12): 1712-1721. DOI: 10.1212/wnl.56.12.1712.
- [11] Tsiouris KM, Rigas G, Gatsios D, et al. Predicting rapid progression of Parkinson's disease at baseline patients evaluation [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 2017: 3898-3901. DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037708.
- [12] 陈茜, 陈頔, 曹国颖, 等. 抗帕金森病药雷沙吉兰的药理作用和临床评价[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(6): 37-41. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.010.
- [13] Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(2): 241-248. DOI: 10.1001/archneur.62.2.241.
- [14] Caccia C, Maj R, Calabresi M, et al. Safinamide: from molecular targets to a new anti-Parkinson drug [J]. *Neurology*, 2006, 67(7 Suppl 2): s18-s23. DOI: 10.1212/wnl.67.7\_suppl\_2.s18.
- [15] 彭杨, 张万萍, 程鹏, 等. 雷沙吉兰对小鼠肝和脑组织中单胺氧化酶活性的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2013, 38(6): 577-579.

(收稿日期: 2021-04-27)