

金刚烷胺单用及与复方丹参或丙炔苯丙胺合用 治疗早期帕金森病的临床观察

张文记 陈海波* 蒋雨平 陈生弟 张本恕 郑剑晖 秦斌 曾湘豫 蒋景文 王新德

[摘要] **目的** 评定单用金刚烷胺、金刚烷胺与复方丹参或丙炔苯丙胺合用对早期帕金森病(PD)患者治疗的效果和安全性。**方法** 采用多中心、开放式分组,单用金刚烷胺组(金刚烷胺组)35例,金刚烷胺+复方丹参组(复方丹参组)34例,金刚烷胺+丙炔苯丙胺(丙炔苯丙胺)组29例。临床疗效采用改良 Webster 量表和帕金森病运动功能(MDRSPD)量表,在治疗前及以后每2个月进行1次评定,期限为1年,观察药物的临床疗效及副作用。同时在治疗前后取血查肝肾功能、血糖及血常规、尿常规。**结果** Webster 量表和 MDRSPD 量表的临床有效率,单用金刚烷胺组分别为 42.9%和 37.1%,复方丹参组分别为 34.2%和 26.5%,丙炔苯丙胺组分别为 51.1%和 48.3%,经 *t* 检验差异无显著性。MDRSPD 量表的临床显效率,金刚烷胺组为 2.8%,复方丹参组为 11.8%,丙炔苯丙胺组为 27.6%。复方丹参组与金刚烷胺组相比,差异无显著性;丙炔苯丙胺组与金刚烷胺组相比,差异有显著性。不良反应的发生率在以上3组分别为 27.8%、8.8%和 31%,但均较轻微,持续时间短,不影响治疗。**结论** 3组方案对早期 PD 患者均有一定的疗效,金刚烷胺与丙炔苯丙胺组联合应用显效率较高。

[关键词] 帕金森病;金刚烷胺;复方丹参;丙炔苯丙胺;联合用药

Open-label and non-randomized study of therapeutic effect of amantadine monotherapy and concomitant amantadine with salvia miltiorrhiza compound or selegiline on early Parkinson's disease ZHANG Wen-ji, CHEN Hai-bo, JIANG Yu-ping, et al. Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

[Abstract] **Objective** To assess the clinical efficacy and safety of amantadine monotherapy and concomitant amantadine with salvia miltiorrhiza compound or selegiline of the treatment of Parkinson's disease. **Methods** The clinical trial was performed in the multicenter, open-label study. Amantadine group: 35 cases, amantadine plus salvia miltiorrhiza compound group: 34 cases and amantadine plus selegiline group: 29 cases. The clinical efficacy had been assessed with modified Webster scale (WR) and motor dysfunction rating scale for Parkinson's disease (MDRSPD) with interval of two months for one year. The safety data included blood glucose, hepatic and renal function tests, blood and urine routine tests. **Results** The clinical improved rates were 42.9% (WR) and 37.1% (MDRSPD) in amantadine group, respectively. The clinical score was improved in 34.2% (WR) and 26.5% (MDRSPD) in amantadine plus salvia miltiorrhiza compound group, respectively. The clinical improvement was 51.1% (WR) and 48.3% (MDRSPD) in amantadine plus selegiline group, respectively. There were no significant differences among these three groups (*t*-test, *P*>0.05). The clinical marked efficacy rates in assessment of MDRSPD were 2.8% in amantadine group, 11.8% in amantadine plus salvia miltiorrhiza compound group and 27.6% in amantadine plus selegiline group, respectively. There was significant difference between amantadine group and amantadine plus selegiline group, but no significant difference between amantadine group and amantadine plus salvia miltiorrhiza compound group. The adverse event rates were 27.8% in amantadine group, 8.8% in amantadine plus salvia miltiorrhiza compound group and 31.0% in amantadine plus selegiline group, respectively. All these events were mild, of short duration and resolved without treatment. **Conclusion** There was some efficacy rate in all three groups. Comparing with amantadine group, there was higher marked efficacy rate in amantadine plus selegiline group.

[Key words] Parkinson's disease; amantadine monotherapy; salvia miltiorrhiza compound; selegiline; drug combination

中图分类号:R742.4 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2004)07-0418-03

[本文著录格式] 张文记,陈海波,蒋雨平,等.金刚烷胺单用及与复方丹参或丙炔苯丙胺合用治疗早期帕金森病的临床疗效观察[J].中国康复理论与实践,2004,10(7):418-420.

基金项目:国家“九五”医学科技攻关项目资助(No.96-906005-08)。

作者单位:1.100730 北京市,卫生部北京医院神经内科,帕金森病与锥体外系疾病诊疗中心(张文记、陈海波、郑剑晖、秦斌、曾湘豫、蒋景文、王新德);2.200040 上海市,复旦大学上海医学院华山医院神经内科(蒋雨平);3.200025 上海市,上海第二医科大学瑞金医院神经内科(陈生弟);4.300031 天津市,天津医科大学总医院神经内科(张本恕)。作者简介:张文记(1949-),男,陕西凤翔县人,副主任医师,主要研究方向:帕金森病。*通讯作者:陈海波。

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是老年人的常见病之一。20 世纪 60 年代左旋多巴制剂的问世使本病的治疗取得了突破性的进展。但是,左旋多巴制剂的长期、大量应用所引起的远期并发症已经越来越受到大家的关注。据报道,在大剂量服用左旋多巴制剂的 PD 患者中,治疗 18 年后约有 1/3 患者出现药效衰减及症状波动症状,如晨僵少动、剂末现象、开

关现象和异动症等^[1-2], 最终将限制左旋多巴类药物在临床的广泛应用。因此, 人们开始探讨对 PD 的早期保护性治疗, 尽量延迟服用左旋多巴, 以便于尽量减少或推迟左旋多巴所引起的不良反应。本研究系由北京医院、上海华山医院、上海瑞金医院和天津医科大学总医院神经内科参加, 采用多中心、开放式分组的方法, 即单用金刚烷胺、金刚烷胺与复方丹参或丙炔苯丙胺合用 3 种治疗方案, 以单用金刚烷胺作为对照组与其他 2 组比较, 观察早期 PD 患者的治疗效果和安全性, 拟选出最佳的早期治疗方案。

1 资料与方法

1.1 入组标准 符合原发性 PD 的诊断标准和英国 PD 协会脑库诊断标准^[3-4]; Hoehn-Yahr 分级 I—III 级; 未曾接受过左旋多巴制剂治疗; 简易精神状态检查量表(MMSE)≥24 分, 以避免痴呆对服药的依从性产生不利影响。有严重的心、肝、肾功能障碍及其他中枢神经系统疾病患者不列入组范围。

1.2 一般资料 按预定方案, 入组 PD 患者分为 3 组: 单用金刚烷胺组 35 例, 其中男 27 例, 女 8 例; 年龄 44—76 岁, 平均(62.43±8.43)岁; 病程 0.5—15 年, 平均(3.37±3.33)年。金刚烷胺+复方丹参组 34 例, 其中男 23 例, 女 11 例; 年龄范围 45—70 岁, 平均(60.24±7.34)岁; 病程 0.2—9 年, 平均(2.3±1.88)年。金刚烷胺+丙炔苯丙胺组 29 例, 其中男 16 例, 女 13 例; 年龄范围 41—78 岁, 平均(60.21±10.85)岁; 病程 0.5—11 年, 平均(2.74±2.21)年。

1.3 服药方法及疗效评定 单用金刚烷胺组: 金刚烷胺 0.1 g/次, 每天 2 次; 复方丹参+金刚烷胺组(复方丹参组): 加用复方丹参滴丸 10 粒/次或复方丹参片 4 片/次, 每天 3 次; 丙炔苯丙胺+金刚烷胺组(丙炔苯丙胺组): 丙炔苯丙胺 5 mg/次, 每天 1—2 次。上述治疗维持至少 1 年。在入组时评分 1 次, 以后每 2 个月进行 1 次运动功能评定, 共 7 次。

评定方法: 改良 Webster 评分法(WR)、PD 运动功能评分量表(MDRSPD)^[5]、Hoehn-Yahr 分级(H-Y)。评定标准: 治疗前后积分为负值者为恶化, 为 0 者为无效, 治疗后较前好转 1%—19%者为稍好, 20%—49%者为进步, 50%及以上者为显效。

1.4 药物的安全性评定 主要通过每次患者来诊时的询问和观察, 记录在服药过程中出现的不良反应, 包括出现时间、持续时间、严重程度、对所用药物的影响等; 定期监测血压、脉搏, 同时在治疗前及治疗 1 年后抽取静脉血检测肝、肾功能、血糖和血常规, 并进行尿常规检查和心电图检查。

2 结果

3 组 PD 患者在入组的病例数、年龄、病程、性别等

因素方面, 经统计学处理均无显著性差异。

3 组 PD 患者治疗后的 WR、H-Y 分级和 MDRSPD 评分均较治疗前略有减少, 但经 *t* 检验无显著性差异。见表 1。

表 1 3 组 PD 患者治疗前后评分改变

| 组别 | WR | MDRSPD | H-Y |
|---------------|---------------|------------|-----------|
| 金刚烷胺组 (n=35) | 治疗前 9.81±3.95 | 15.49±6.0 | 2.14±0.73 |
| | 治疗后 8.54±3.60 | 14.03±5.92 | 2.09±0.70 |
| 复方丹参组 (n=34) | 治疗前 8.16±3.96 | 13.01±6.10 | 2.09±0.57 |
| | 治疗后 7.59±3.95 | 11.66±6.10 | 2.07±0.52 |
| 丙炔苯丙胺组 (n=29) | 治疗前 8.36±2.75 | 12.83±4.72 | 1.62±0.58 |
| | 治疗后 6.90±3.55 | 10.21±5.36 | 1.60±0.49 |

按疗效评定标准, 3 组 PD 患者疗效见表 2。将进步和显效的总和作为有效, 则根据 WR, 金刚烷胺组有效 15 例(42.9%), 复方丹参组有效 8 例(23.5%), 丙炔苯丙胺组有效 15 例(51.7%)。经卡方检验, 丹参组与金刚烷胺组相比, $\chi^2=2.899, P>0.05$; 丙炔苯丙胺组与金刚烷胺组相比, $\chi^2=0.5, P>0.05$ 。根据 MDRSPD, 金刚烷胺组有效 13 例(37.1%), 复方丹参组有效 9 例(26.5%), 丙炔苯丙胺组有效 14 例(48.3%)。经卡方检验, 丹参组与金刚烷胺组相比, $\chi^2=0.90, P>0.05$; 丙炔苯丙胺组与金刚烷胺组相比, $\chi^2=0.81, P>0.05$ 。

对显效率进行比较, 则根据 WR, 复方丹参组与金刚烷胺组相比, $\chi^2=0.001, P>0.05$; 丙炔苯丙胺组与金刚烷胺组相比, $\chi^2=2.03, P>0.05$ 。根据 MDRSPD, 复方丹参组与金刚烷胺组相比, $\chi^2=0.93, P>0.05$; 丙炔苯丙胺组与金刚烷胺组相比, $\chi^2=5.998, P<0.05$ 。

表 2 3 组 PD 患者疗效比较

| 组别 | WR | | | | | MDRSPD 评分 | | | | |
|------------|----|----|----|----|----|-----------|----|----|----|----|
| | 恶化 | 无效 | 稍好 | 进步 | 显效 | 恶化 | 无效 | 稍好 | 进步 | 显效 |
| 金刚烷胺组(35) | 6 | 9 | 5 | 13 | 2 | 8 | 3 | 11 | 12 | 1 |
| 复方丹参组(34) | 8 | 4 | 14 | 5 | 3 | 7 | 4 | 14 | 5 | 4 |
| 丙炔苯丙胺组(29) | 5 | 5 | 4 | 9 | 6 | 6 | 1 | 8 | 6 | 8 |

金刚烷胺组有 10 例(27.8%)出现轻度副作用, 包括失眠、头痛、头晕、及食欲减退、恶心、呕吐等; 复方丹参组有 3 例(8.8%)出现副作用, 包括失眠、头痛、头晕、食欲减退等; 丙炔苯丙胺组有 9 例(31.0%)出现副作用, 包括头晕、幻视、皮肤瘙痒、失眠、口干及恶心等。症状持续 1 d 至 1 周后消失, 不影响药物的使用。3 组治疗前后血生化、血常规及尿常规检查结果均在正常范围内。心电图检查各组治疗前后无明显变化, 均在正常范围内。

3 讨论

近年的基础研究和临床研究表明, PD 的发病机制可能与年龄的老化因素、遗传易感性及环境毒物造成

的代谢障碍等因素有关,氧化应激和自由基的损害与 PD 的关系更是倍受关注。因此,人们试图通过抗氧化应激和抗自由基等治疗方法,控制或延缓黑质-纹状体多巴胺能神经元的变性、死亡,从而预防 PD 的发生或延缓 PD 的进展。

据欧洲 1 项多中心前瞻性临床研究提示,丙炔苯丙胺通过抗氧化作用保护多巴胺能神经元免于 1-甲基-4-苯基吡啶(MPP⁺)毒性,延缓死亡进程^[6]。另据报道,丙炔苯丙胺对多巴胺自动氧化过程中产生的活性氧和羟自由基有清除作用,可阻止多巴胺能神经元的变性、死亡^[7]。丙炔苯丙胺还可通过抗神经元的凋亡达到保护性治疗作用^[8]。北美 PD 研究组的研究证明,早期服用丙炔苯丙胺可使 PD 患者在 9—12 个月内不需附加治疗^[9],以延迟服用美多巴所引起的不良后果。

我国传统医药丹参的主要有效成分包括脂溶性和水溶性约十余种活性物质,如丹参素、丹参酮等,这些物质有助于提高抗氧化酶的活性,降低组织脂质过氧化程度,减少自由基。临床研究证实是有效的氧自由基清除剂,动物试验证明具促进神经细胞生长和抗损伤作用^[10-12],因此我们选择其作为观察对象,了解其对 PD 是否具有治疗和神经保护作用。

本研究纳入 3 组共 98 例 PD 患者,全部完成了为期 1 年的治疗观察。在治疗观察期间均未服用过左旋多巴制剂或其他抗 PD 药物。结果表明,3 组治疗方案均有一定的疗效,其有效率经统计学处理无显著性差异。按 MDRSPD 量表评定标准,在金刚烷胺的基础上增加复方丹参治疗并不能进一步改善症状;但丙炔苯丙胺与金刚烷胺合用虽不增加有效率但可以增加显效率。

3 组患者不良反应的发生率比较,尽管金刚烷胺组和丙炔苯丙胺组较高,但均很轻微,持续时间不超过 1 周,也不影响治疗药物的使用。治疗前后所有患者血生化、血常规及尿常规检查结果均在正常范围内。

总之,根据本研究结果,金刚烷胺对早期 PD 患者有一定的疗效,联合应用丙炔苯丙胺可提高治疗的显效率,而增加复方丹参并不增加有效率或显效率。提

示金刚烷胺和丙炔苯丙胺早期使用均有可能推迟左旋多巴的使用时间,因而可能对 PD 患者起到保护性治疗的作用。药物的不良反因均轻,安全性好。

[参考文献]

- [1]Block G, Liss C, Reine S, et al. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa-levodopa in Parkinson's disease: a multicentre 5-year study [J]. *Eur Neurol*, 1997, 37:23—27.
- [2]Werner H, Power MD. Clinical aspects of motor Parkinson's disease [J]. *J Neurology*, 1994, 44(suppl 6): s6—s9.
- [3]秦斌,曾湘豫,国汉帮,等.帕金森病非痴呆和痴呆的载脂蛋白 E 基因型分析 [J]. *中华神经科杂志*, 1998, 31: 149—151.
- [4]Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55:181—184.
- [5]陈海波,曾湘豫,张文记,等.帕金森病运动功能评分量表及一致性和敏感性检验 [J]. *卒中与神经疾病*, 2001, 8:1—3.
- [6]Wu RM, Chen CC, Chiueh CC, et al. Effect of MAO-B inhibitors on MTT⁺ toxicity in vivo [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 899:255—261.
- [7]Khaldy H, Escames G. Comparative effects of melatonin, L-deprenyl, Trolox during dopamine autoxidation in vivo [J]. *J Pineal*, 2000, 29:100—107.
- [8]Suuronen T, Kolehmainen P, Salminen A, et al. Protective effect of L-deprenyl against apoptosis in vivo by okadaic acid in cultured neuronal cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(12): 1589—1595.
- [9]Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease [J]. *N Eng J Med*, 1993, 328:176—183.
- [10]梁勇,羊裔明,袁淑兰.丹参酮药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中草药*, 2000, 31(4): 304—306.
- [11]刘世清,顾家珍,陶海鹰.丹参对肢体再灌注脂质过氧化反应影响的临床观察 [J]. *中华骨科杂志*, 1997, 1(17): 63—66.
- [12]赵燕,江文,侯京武.钙过负荷和丹参酮对线粒体脂质过氧化物的影响 [J]. *生物化学与生物物理报*, 1995, 27(6): 610—615.

(收稿日期:2004-05-12)

全国高等医学院校规划教材《康复医学》出版

由高等教育出版社出版,全国高等医学院校规划教材《康复医学》已于 2004 年 4 月出版发行。该书由首都医科大学、中国康复研究中心博士生导师纪树荣教授及中日友好医院著名康复医学专家孙启良教授主编,全国 15 所院校教授及专家参与编写。本书在学习国外经验同时结合国人 20 余年来的康复工作经验,侧重理论联系实际,增加了插图,强调学以致用。

本书除适用于医学本科生外,也可做为其他医生研修康复医学应用。定价 39.5 元,高教出版社购书,电话:010-64014089、64054601