

## 金刚烷胺对帕金森病患者角膜内皮细胞损害作用的研究

陆学胜, 朱天夫, 许敏, 张燕, 姚胜旗, 张允, 朱筱琦

(上海市长宁区中心医院神经内科, 上海 200336)

**摘要:** 目的 评估金刚烷胺对帕金森病(PD)患者角膜内皮细胞的损害作用。方法 对120例口服金刚烷胺的PD患者(金刚烷胺治疗组)、30例未服用金刚烷胺的PD患者及50例非PD对照组进行横断面调查。通过裂隙灯显微镜检,比较各组内皮细胞密度、六角形细胞出现率和细胞变异系数的差异。本研究同时就累积剂量和治疗持续时间对金刚烷胺治疗组6个亚组的上述指标,与对照组进行比较。结果 非PD对照组、未服用金刚烷胺的PD组及金刚烷胺治疗组患者角膜内皮细胞的平均密度分别为(2 825.3±52.4)/mm<sup>2</sup>、(2 820.8±46.9)/mm<sup>2</sup>和(2 659.5±32.1)/mm<sup>2</sup>;六角形细胞出现率分别为(59.2±1.2)%、(61.9±0.9)%和(57.1±1.2)%;变异系数分别为(34.0±1.3)、(33.1±1.0)和(37.5±0.7),金刚烷胺治疗组各指标与未服用金刚烷胺的PD组和非PD对照组患者相比,差异均有统计学意义的显著性(P<0.05)。金刚烷胺治疗组各亚组比较结果提示,角膜内皮细胞平均密度和六角形细胞出现率随金刚烷胺服用剂量的增加和服用时间的延长呈下降趋势。结论 口服金刚烷胺可造成患者角膜内皮细胞损伤,其作用可能有时间和剂量依赖性。

**关键词:** 金刚烷胺; 角膜内皮细胞; 不良反应

**中图分类号:** R742.5; R971.5; R595.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9188(2010)07-0417-05

## Adverse reaction of amantadine on corneal endothelial cells in patients with Parkinson's disease

LU Xue-sheng, ZHU Tian-fu, XU Min, ZHANG Yan, YAO Sheng-qi, ZHANG Yun, ZHU Xiao-qi

(Department of neurology, Chang Ning District Centre Hospital, Shanghai 200336, China)

**Abstract: Objective** To assess the adverse reaction of amantadine on corneal endothelial cells in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** A cross-sectional study was performed among 120 PD patients who were administered with amantadine (amantadine-treated group), 30 PD patients who were not administered with amantadine (non-amantadine-treated group), and 50 non-PD patients (non-PD control group). Endothelial cell density, occurrence rate of hexagonal cells, and coefficient of variation were measured by slit-lamp biomicroscopy and were compared among 3 groups. The amantadine-treated group was further divided into six sub-groups according to the cumulative dose and duration of treatment. **Results** Mean endothelial cell density of non-PD control group, non-amantadine-treated group and amantadine-treated group were (2825.3±52.4)/mm<sup>2</sup>, (2820.8±46.9)/mm<sup>2</sup> and (2659.5±32.1)/mm<sup>2</sup> respectively. Occurrence rate of hexagonal cells in non-PD control group, non-amantadine-treated group and amantadine-treated group were (59.2±1.2)%, (61.9±0.9)% and (57.1±1.2)% respectively. Coefficient of variation in non-PD control group, non-amantadine-treated group and amantadine-treated group were (34.0±1.3), (33.1±1.0) and (37.5±0.7) respectively. There were significant differences between amantadine-treated group and non-PD control group or amantadine-treated group and non-amantadine-treated group (P<0.05). Longer duration and higher cumulative dose of amantadine therapy led to a greater reduction in endothelial cell density and occurrence rate of hexagonal cells. **Conclusions** Amantadine may induce adverse reaction on corneal endothelial cells, in a dose- and duration-dependent manner.

**Key words:** amantadine; corneal endothelium; adverse reaction

收稿日期: 2010-05-12; 修回日期: 2010-06-17

作者简介: 陆学胜, 副主任医师, 长期从事神经内科疾病的临床诊治工作。

盐酸金刚烷胺早期主要用于预防和治疗甲型流感病毒所引起的呼吸道感染, 现已广泛用于帕金森病(PD)、左旋多巴诱导的运动障碍、迟发性运动

障碍及多发性硬化症等疾病的治疗。本品主要对改善患者的僵直和运动迟缓有效,早期应用效果更明显。虽然其作用机制尚不明确,但可能与促进纹状体内多巴胺能神经末梢释放多巴胺,并加强中枢神经系统多巴胺与儿茶酚胺的作用有关。一般认为,本品的主要不良反应与抗胆碱药物的不良反应相似,有视觉模糊、便秘、口干及错觉等,但程度较轻。过去很少有文献关注本品对角膜的不良影响,即便有个别案例用药后出现角膜上皮水肿和浅层点状角膜炎,也认为是药物的超敏反应所致<sup>[1-3]</sup>。然而,近年连续有个案报道<sup>[4-6]</sup>显示,PD患者在服用本品数月甚至数年后出现角膜不可逆性水肿;还有报道<sup>[7]</sup>显示,多发性硬化症患者在服用本品2月到6年时间内发生双侧角膜内皮损伤伴水肿,提示本品可能对角膜内皮细胞有毒副作用。但是,目前尚不明确本品对角膜损害的作用机制,也不清楚其是否有剂量和时间依赖性,国内外也缺乏相关的大宗病例调查。本文采用横断面调查的方法评价了本品对PD患者角膜内皮细胞的作用,以进一步明确其对角膜的不良影响及其与用药剂量和时间的关系,具体结果如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

本研究经由医院伦理委员会批准,选择2009年6月至2010年3月在我院神经内科门诊随访的PD患者,并以同期在我院眼科门诊就诊的白内障患者为对照,入选标准:①PD患者均需符合美国国家神经疾病与中风学会制定的诊断标准<sup>[8]</sup>,其治疗方案按中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组发布的第二版《中国帕金森病治疗指南》<sup>[9]</sup>制定;②非PD对照组患者为年龄与性别比与入选PD患者相匹配的、准备行手术治疗的眼科白内障患者;③患者本人知情同意。排除标准:曾有眼部创伤病史、手术史及激光治疗史者,目前正接受眼科药物治疗者,患有眼球接触性磨损、糖尿病或青光眼者,同时患有白内障和PD者。

## 1.2 研究方法

### 1.2.1 分组

所有入选患者分为金刚烷胺治疗组、未服用金刚烷胺的PD组及非PD对照组。PD患者按Hoehn-Yahr分级<sup>[10]</sup>,根据患者服用金刚烷胺的情况对PD患者进行进一步分组,每一亚组均分别与对照组进行比较。亚组的划分方法为:P0组为尚未开始服用金刚烷胺者;P1、P2及P3组分别为服用金刚烷胺的累积剂量达每月 $\leq 3\ 000$  mg(平均日剂量 $\leq 100$  mg)、每月 $> 3\ 000 \sim 9\ 000$  mg(平均日剂量 $> 100 \sim 300$  mg)及每月 $> 9\ 000$  mg以上(平均日剂量 $> 300$  mg)者,其中,P0组为未服用金刚烷胺的PD组,P1、P2及P3组统称为金刚烷胺治疗组。金刚烷胺治疗组又根据已服用时间分为T1组(服用时间 $\leq 12$ 月)、T2组(服用时间为 $12 \sim 36$ 月)及T3组(服用时间超过36月)。

患者服用金刚烷胺的累积剂量按日剂量(mg) $\times$ 持续时间(月)计算,公斤体重日剂量按日剂量(mg)/体重计算(kg)。

### 1.2.2 评价指标

本研究通过眼科检查评价患者的角膜内皮细胞密度、细胞区域的变异系数和六角细胞出现率。眼科检查包括完整地询问病史,裂隙灯显微镜检,镜面反射显微镜检和超声厚度测量。非接触镜面反射显微镜检用于记录每个受试者中心角膜内皮影像。每只眼睛至少检查100个毗邻的细胞并分别计算角膜内皮细胞密度、细胞区域的变异系数和六角细胞出现率。为了避免双眼的固有差异所导致的误差,我们只检查PD患者的右眼,非PD对照组患者则对拟行手术的一侧眼睛进行检查。

### 1.2.3 统计分析

采用SPSS软件对数据进行统计分析。计数资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,金刚烷胺治疗组、未服用金刚烷胺的PD组及非PD对照组之间角膜内皮细胞密度、变异系数和六角细胞出现率差异的比较采用 $t$ 检验;金刚烷胺治疗组中按不同服用剂

量或时间分的各亚组与非PD对照组之间的比较采用年龄校准的方差分析(ANCOVA)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入选患者一般资料

符合入选条件的患者共200例,其中150例为PD患者,50例为非PD对照组患者。150例PD患者中尚未开始服用金刚烷胺或其他缓解PD药物者共30例,包括25例Hoehn-Yahr I级患者和5例Hoehn-Yahr II级患者。其余已服用金刚烷胺的120例PD患者的平均服药时间为 $(25.4 \pm 22.5)$ 月(服用时间最短1月,最长71月),其中Hoehn-Yahr I级和II级患者均为金刚烷胺单药治疗, Hoehn-Yahr III级及以上患者尚加用单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂、多巴胺受体(DR)激动剂、复方左旋多巴或儿茶酚氧位甲基转移酶(CMOT)<sup>[10]</sup>。

金刚烷胺治疗组、未服用金刚烷胺的PD组及非PD对照组患者的一般资料对比见表1,结果显示,各组患者的年龄及性别比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 三组患者的角膜内皮细胞密度、变异系数及六角形细胞出现率对比

由于本研究所有受试者中无一例出现角膜内皮

细胞密度小于 $700/\text{mm}^2$ 的情况,按角膜水肿的诊断标准,本研究无患者出现角膜水肿。鉴于角膜细胞的变异系数、六角形细胞出现率和角膜细胞密度可以反映细胞的多形性或巨型性变化及角膜受损的情况,我们对上述3种指标进行了对比。金刚烷胺治疗组、未服用金刚烷胺的PD组和非PD对照组患者的角膜细胞密度、变异系数及六角形细胞出现率见表2。结果显示,金刚烷胺治疗组的平均角膜内皮细胞密度、六角细胞出现率及变异系数与非PD对照组相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),未服用金刚烷胺的PD组上述3种指标与非PD对照组患者相比差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.3 服用金刚烷胺的剂量与角膜内皮细胞改变的关系

为进一步明确金刚烷胺对角膜内皮细胞的影响,本文探讨了金刚烷胺的服用剂量与角膜内皮细胞改变的关系,见表3。结果显示,P1、P2、P3及非PD对照组患者的平均体重分别为 $(62.8 \pm 7.5)$ 、 $(63.2 \pm 8.2)$ 、 $(62.6 \pm 6.9)$ 及 $(64.0 \pm 7.3)$ kg,4组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。随患者服用金刚烷胺剂量的增加,其角膜内皮细胞密度及六角细胞出现率逐渐减小,变异系数逐渐增高,其中,P2组患者六角细胞出现率与变异系数,以

表1 3组患者一般资料对比

组别	年龄(岁)	男/女(例)	PD患者Hoehn-Yahr 分级(例)				
			I	II	III	IV	V
金刚烷胺治疗组( $n=120$ )	$57.1 \pm 9.2$	63/57	3	40	49	18	10
未服用金刚烷胺的PD组( $n=30$ )	$55.2 \pm 7.2$	16/14	25	5			
非PD对照组( $n=50$ )	$56.7 \pm 9.5$	25/25					

表2 3组患者内皮细胞密度、六角细胞出现率和变异系数

	角膜内皮细胞密度(细胞数/ $\text{mm}^2$ )	六角细胞出现率	变异系数
金刚烷胺治疗组( $n=120$ )	$2659.5 \pm 32.1^*$	$(57.1 \pm 1.2)\%^*$	$37.5 \pm 0.7^*$
未服用金刚烷胺的PD组( $n=30$ )	$2820.8 \pm 46.9$	$(61.9 \pm 0.9)\%$	$33.1 \pm 1.0$
非PD对照组( $n=50$ )	$2825.3 \pm 52.4$	$(59.2 \pm 1.2)\%$	$34.0 \pm 1.3$

\*与非PD对照组相比,  $P < 0.05$

表3 金刚烷胺累积剂量与角膜内皮细胞改变的关系

组别	病例数 (例)	体重 (kg)	累积剂量 (mg/月)	公斤体重剂量 (mg/kg)	角膜内皮细胞密度 (细胞数/mm <sup>2</sup> )	六角细胞出现率	变异系数
P1	45	62.8±7.5	≤3 000	1.4±0.1	2781.8±40.5	(58.7±1.7)%	34.6±0.8
P2	42	63.2±8.2	>3 000~9 000	3.8±0.6	2715.20±38.6	(56.3±1.6)%*	36.3±0.9*
P3	33	62.6±6.9	>9 000	5.6±0.7	2601.3±35.7*	(54.9±1.7)%*	38.0±1.1*
非PD对照组	50	64.0±7.3	0	0	2825.3±52.4	(59.2±1.2)%	34.0±1.3

\*与非PD对照组相比,  $P<0.05$

表4 服用金刚烷胺的时间与角膜内皮细胞改变的关系\*

组别	病例数(例)	角膜内皮细胞密度(细胞数/mm <sup>2</sup> )	六角细胞出现率	变异系数
T1	45	2813.8±42.5	(58.6±1.4)%	35.2±1.0
T2	51	2791.6±47.3	(57.8±1.6)%	35.5±0.8
T3	24	2552.6±39.1*	(53.8±1.3)%*	37.2±0.7*
非PD对照组	50	2825.3±52.4	(59.2±1.2)%	34.0±1.3

\*与非PD对照组相比,  $P<0.05$

及 P3 组患者角膜内皮细胞密度、六角细胞出现率和变异系数与非 PD 对照组患者相比有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

## 2.4 服用金刚烷胺的时间与角膜内皮细胞改变的关系

患者服用金刚烷胺的时间与角膜内皮细胞改变的关系见表 4, 结果显示, T1 组和 T2 组角膜内皮细胞密度、六角细胞出现率和变异系数与非 PD 对照组均无明显的统计学差异, 但在长时间服用金刚烷胺的 T3 组, 角膜内皮细胞密度和六角细胞出现率明显下降 ( $P<0.05$ ), 同时伴有变异系数的升高 ( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

PD 是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病, 其典型的病理生理变化是中脑黑质和黑质纹状体多巴胺能神经通路变性, 多巴胺合成减少, 导致抑制乙酰胆碱的功能降低和乙酰胆碱的兴奋作用相对增强, 引起一系列临床症状。金刚烷胺作为抗 PD 药物可单独使用, 也可与左旋多巴联合使用<sup>[11]</sup>。近年多起关于金刚烷胺引起角膜水肿和角膜内皮损伤的个案报道<sup>[4-7]</sup>引起了临床工作者的注意。虽然, 其中多数报道提示患者的角膜损害是可

逆的, 但由于这种损害作用可在用药后数年才出现, 其对角膜可能的慢性毒性作用不容忽视。一项 IV 期临床研究<sup>[12]</sup>发现, 大约 0.27% 的患者在长期服用金刚烷胺后可出现角膜水肿, 如连续服用 2 年, 患者发生角膜水肿的相对危险度为 1.7。另外, Jeng 等<sup>[7]</sup>根据 1 例因不可逆性角膜水肿而行角膜移植的患者的病理学检查推测, 服用金刚烷胺可能会导致患者角膜内皮细胞层萎缩, 并伴有明显的多形性和巨型性变化。

一般认为, 角膜细胞的变异系数和六角形细胞出现率可以较客观地反映细胞的多形性和巨型性变化, 而这两种变化又是角膜细胞密度降低和角膜永久受损的先兆。本次研究发现, 与非 PD 对照组相比, 金刚烷胺治疗组患者六角形细胞出现率降低, 变异系数升高, 同时其角膜细胞密度明显下降, 提示金刚烷胺治疗组患者的角膜内皮细胞可能受到压迫。另外, 通过服用剂量和时间的亚组比较, 我们发现角膜细胞的改变在高累积剂量和长时间服用金刚烷胺的患者中更为明显, 提示金刚烷胺相关的角膜毒性可能有剂量和时间依赖性。虽然本研究未发现因服用金刚烷胺而出现角膜水肿的病例, 但基于目前所能观察到的角膜细胞改变情况, 我们认为长期服

用金刚烷胺导致患者角膜永久性损伤的可能性还是存在的, 需要引起临床工作者的注意。

在探讨金刚烷胺对角膜的损害作用时, 一个需要排除的可能性是 PD 本身是否会导致角膜损害, 关于这一点目前尚未有相关文献报道。本研究设置了一组患有 PD、但尚未开始服用金刚烷胺的患者进行分析, 结果显示, 该组患者的角膜损害情况与非 PD 对照组相比差异无统计学意义。但从表 1 可以看出, 未服用金刚烷胺的 PD 对照组患者绝大多数为 Hoehn-Yahr I 级患者, 少数为 Hoehn-Yahr II 级患者, 无高级别的 PD 患者。导致这一情况的原因可能是目前金刚烷胺已逐渐成为治疗 PD 的常规药物, 要获得病程较长, 但又尚未服用金刚烷胺的 PD 患者相对比较困难。由于 Hoehn-Yahr III 级及以上患者多需几种药物联合应用, 单从本研究的结果来看, 不能完全排除其他 PD 药物引起或加重角膜损害的可能性。但是, 国内外临床和药理学研究尚无其他 PD 治疗药物致角膜损害的相关证据, 所以大部分研究者支持金刚烷胺可引起角膜内皮细胞改变的观点<sup>[4,7,12]</sup>。另外, 目前也尚不清楚金刚烷胺是否会在某种基础疾病的状态下(如青光眼及眼葡萄膜炎等)更容易诱发角膜损害, 尚需进行更加细致的分层对照研究以明确。

虽然金刚烷胺造成角膜内皮细胞损伤的机制目前尚不明确, 但其潜在的导致角膜永久性损伤的可能性值得引起神经内科医生的关注, 我们认为有必要将眼科检查作为患者服用金刚烷胺前的常规检查, 并在其治疗过程中进行随访。关于金刚烷胺的服用剂量和时间, 我们认为日剂量在 100 mg 以下或月累积剂量在 3 000 mg 以下, 以及疗程在 12 月以内对角膜内皮细胞基本是安全的; 日剂量高于 100 mg 或月累积剂量高于 3 000 mg, 以及疗程大于 12 月时应加强眼科随访; 日剂量高于 300 mg 或月累积剂量高于 9 000 mg, 以及疗程大于 36 月时, 因本品可能会引起角膜内皮细胞永久性损害, 可考虑减量或改用其他药物。

#### 4 结论

口服金刚烷胺可造成患者角膜内皮细胞损伤, 其作用可能有时间和剂量依赖性。

#### 参考文献:

- [1] Blanchard DL. Amantadine caused corneal edema[J]. *Cornea*, 1990, 9(2): 181.
- [2] Fraunfelder FT, Meyer SM. Amantadine and corneal deposits[J]. *Am J Ophthalmol*, 1990, 110(1): 96-97.
- [3] Nogaki H, Morimatsu M. Superficial punctate keratitis and corneal abrasion due to amantadine hydrochloride[J]. *J Neurol*, 1993, 240(6): 388-389.
- [4] Kubo S, Iwatake A, Ebihara N, *et al.* Visual impairment in Parkinson's disease treated with amantadine: case report and review of the literature[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14(2): 166-169.
- [5] Chang KC, Kim MK, Wee WR, *et al.* Corneal endothelial dysfunction associated with amantadine toxicity[J]. *Cornea*, 2008, 27(10): 1182-1185.
- [6] Dubow JS, Rezak M, Berman AA. Reversible corneal edema associated with amantadine use: an unrecognized problem[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(14): 2096-2097.
- [7] Jeng BH, Galor A, Lee MS, *et al.* Amantadine-associated corneal edema potentially irreversible even after cessation of the medication[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(9): 1540-1544.
- [8] Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(1): 33-39.
- [9] 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(第二版)[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(5): 352-355.
- [10] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality[J]. *Neurology*, 1967, 17(5): 427-442.
- [11] Fahn S, Isgreen WP. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses[J]. *Neurology*, 1975, 25(8): 695-700.
- [12] French DD, Margo CE. Postmarketing surveillance of corneal edema, Fuchs dystrophy, and amantadine use in the Veterans Health Administration[J]. *Cornea*, 2007, 26(9): 1087-1089.

(责任编辑: 华雪蔚)