

# Duopa 治疗帕金森病晚期患者的运动障碍及异动症的效果观察

许莹, 王丹

中国医科大学附属盛京医院第一神经内科, 沈阳 辽宁 110004

**摘要:** **目的** 探讨卡比多巴/肠内混悬药物左旋多巴 (Duopa) 治疗帕金森病晚期患者的运动障碍及异动症的效果。**方法** 选取 2015 年 2 月至 2016 年 2 月中国医科大学附属盛京医院收治的 126 例帕金森病晚期患者, 将其随机分为对照组 ( $n=64$ ) 及观察组 ( $n=62$ ), 对照组在对照组基础上采取多巴丝肼治疗, 观察组采取 Duopa 治疗, 两组患者的治疗周期均为 12 周, 以统一帕金森评定量表 (UPDRS) 评价两组患者的临床疗效, 同时监测患者的血常规、肝肾功能, 观察患者的不良反应, 比较两组药物治疗的安全性。**结果** 治疗前, 两组患者的 UPDRS II ~ IV 各量表评分比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ ); 治疗后, 两组患者的 UPDRS II ~ IV 各量表评分比较均明显低于治疗前, 且观察组明显低于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。观察组患者剂末现象 (93.55% vs 43.75%)、剂量高峰多动症 (92.00% vs 42.32%)、开-关现象 (91.42% vs 47.22%)、晨僵 (93.75% vs 51.52%)、异动症 (93.33% vs 46.67%)、运动障碍 (91.67% vs 45.45%) 的总有效率均明显高于对照组 ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。治疗期间, 观察组出现便秘 1 例, 恶心 2 例, 总药物不良反应发生率为 4.84% (3/62); 对照组出现便秘 2 例, 恶心 1 例, 总药物不良反应发生率为 4.69% (3/64); 两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** Duopa 能有效缓解帕金森病晚期患者的运动障碍及异动症, 临床疗效确切, 不良反应少。

**关键词:** 异动症; 运动障碍; 帕金森病; Duopa; 多巴丝肼

**中图分类号:** R 742.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)03-0333-04

帕金森病主要是由于机体大脑内黑质多巴胺能神经元变性丢失导致机体多巴胺缺乏的一种神经系统变性疾病, 据统计, 65 岁以上老年人群的发病率约为 1% ~ 3%, 是困扰人类健康的常见神经内科疾病<sup>[1]</sup>。左旋多巴制剂是当前治疗帕金森病的最有效药物之一, 但长期应用左旋多巴导致的不良反应一直困扰着神经内科医师<sup>[2]</sup>。Duopa 是 2015 年 1 月由 FDA 批准用于治疗帕金森病的新药, 可用于帕金森病晚期及存在波动症状现象帕金森病的治疗。Duopa 的给药系统为药械结合装置, 采用一个小输液泵直接将含有左旋多巴的药物凝胶经胃部输送至十二指肠, 药物缓慢释放可达 16 h, 能有效治疗帕金森病晚期患者的症状波动<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨 Duopa 对帕金森病晚期患者的运动障碍及异动症的效果, 以期对帕金森病晚期患者运动障碍及异动症的治疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本次研究共纳入 126 例患者, 均为 2015 年 2 月至 2016 年 2 月我院收治的帕金森病晚期

患者, 根据随机数字表法将患者分为对照组及观察组。对照组 64 例, 其中男性患者 46 例, 女性患者 18 例; 年龄 ( $64.43 \pm 5.68$ ) 岁; 帕金森病程 ( $8.94 \pm 2.28$ ) 年; Yahr-Hoehn 分级: III 级 54 例, IV 级 10 例。观察组 62 例, 其中男性患者 46 例, 女性患者 16 例; 年龄 ( $64.52 \pm 5.65$ ) 岁; 帕金森病程 ( $8.98 \pm 2.31$ ) 岁; Yahr-Hoehn 分级: III 级 50 例, IV 级 12 例。两组患者的性别、年龄、帕金森病程、Yahr-Hoehn 分级等一般资料比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 诊断标准** 符合《中国帕金森病治疗指南 (第二版)》关于帕金森疾病晚期的诊断标准<sup>[4]</sup>: (1) 主要表现为运动迟缓、静止性震颤、姿势步态障碍及肌强直; (2) 患者出现一侧肢体的活动笨拙或震颤, 进而累及对侧肢体; (3) 经核磁共振或头颅 CT 排除其他脑血管疾病导致的活动笨拙、静止性肢体震颤等。

**1.3 病例的纳入标准** (1) 符合帕金森病的诊断标准者; (2) 年龄 30 ~ 70 岁; (3) 患者接受左旋多巴及外周脱羧酶抑制剂治疗已达剂量稳定至少 30 d; (4) “开”期修订的 Yahr-Hoehn 分级为 III ~ IV 级; (5) 存在剂末现象、剂量高峰多动症、开-关现象、痛性痉挛、肌张力障碍、晨僵、异动症等表现; (6) 患者知情同意并签署知情同意书。本研究经过我院医学

伦理委员会审查通过。

1.4 病例的排除标准 (1)代谢性疾病、药物、基底节疾病、脑炎、脑血管疾病、颅脑外伤等原因导致的帕金森叠加征和帕金森综合征;(2)合并其他严重精神类疾病者;(3)严重认知功能障碍者;(4)合并有严重的肝、肾、造血系统等基础性器质性疾病者;(5)入组前服用了镇痛麻醉药物、中枢兴奋药物、血管扩张剂等;(6)入组前 2 年内有酒精滥用及药物滥用史;(7)对本研究药物过敏者;(8)妊娠期女性、哺乳期女性患者;(9)入组前 1 个月内参加其他药物临床试验者。

1.5 剔除标准 (1)治疗期间出现严重并发症者;(2)缺乏相关检查记录者;(3)试验期间服用其他药物者。

1.6 治疗方法 对照组在服用多巴丝肼片(0.25~0.75 g/d)基础上仅对多巴丝肼片的服用次数及服用剂量进行调整。观察组在对照组基础上,外加 Duopa 治疗,Duopa 的使用剂量为 1 117 mg/d。每例患者的治疗方案均遵循个性化原则,根据患者的耐受程度调节药物治疗的剂量,两组患者的治疗周期均为 12 周。

1.7 观察指标 以统一帕金森评定量表 UPDRS II~IV 评价两组患者的临床疗效,同时监测患者的血常规、肝肾功能,观察患者的不良反应,比较两组药物治疗的安全性。剂末现象疗效评价标准:根据患者治疗前及治疗后 Webster 量表评分,疗效率=(治疗前分值-治疗后分值)/治疗前分值×100%。无效:治疗后疗效率减少<30%;有效:治疗后疗效率减少 31%~60%;显效:治疗后疗效率减少>61%。开-关现象疗效评价标准:以治疗后“关”期时间占觉醒期时间百分数进行评价。无效:“关”期时间占觉醒期时间百分数≥25%;有效:15%≤“关”期时间占觉醒期时间百分数<25%;显效:“关”期时间占觉醒期时间百分数<15%。剂量高峰多动症、晨僵、异动症、运动障碍临床疗效评价标准均以 UPDRS 量表减分率评定:减分率=(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分×100%。无效:减分率下降<20%;有效:20%≤减分率<50%;显效:减分率≥50%。总有效率=(有效+显效)/总例数×100%。

1.8 安全性评价 观察药物不良反应,监测患者的血常规、尿常规、肝肾功能、心电图。记录患者的生命体征、体检结果及不良事件等。

1.9 统计学处理 本研究中所有数据均应用统计软件 SPSS 20.0 进行统计,计数资料以百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组  $t$  检验,同组治疗前后比较采用配对  $t$  检

验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者 UPDRS II~IV 各量表评分比较 治疗前,两组患者的 UPDRS II~IV 各量表评分比较差异无统计学意义( $P$ 均>0.05);治疗后,两组患者的 UPDRS II~IV 各量表评分比较均明显低于治疗前( $P < 0.05, P < 0.01$ ),且观察组明显低于对照组( $P$ 均<0.05)。见表 1。

2.2 两组患者运动障碍及异动症的疗效比较 观察组患者剂末现象(93.55% vs 43.75%)、剂量高峰多动症(92.00% vs 42.32%)、开-关现象(91.42% vs 47.22%)、晨僵(93.75% vs 51.52%)、异动症(93.33% vs 46.67%)、运动障碍(91.67% vs 45.45%)的总有效率均明显高于对照组( $P < 0.01, P < 0.05$ )。见表 2~7。

表 1 两组患者 UPDRS II~IV 各量表评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV
对照组	64			
治疗前		32.63 ± 2.37	28.28 ± 2.31	3.25 ± 0.06
治疗后		21.38 ± 2.22	17.59 ± 2.42	2.99 ± 0.08
观察组	62			
治疗前		32.66 ± 2.38	28.26 ± 2.30	3.26 ± 0.05
治疗后		18.14 ± 2.31	14.68 ± 2.36	2.64 ± 0.07
<sup>1</sup> <sub>t</sub> 值/ $P$ 值		1.02/0.330	0.18/0.860	0.90/0.860
<sup>2</sup> <sub>t</sub> 值/ $P$ 值		3.06/0.014	3.31/0.004	2.98/0.013
<sup>3</sup> <sub>t</sub> 值/ $P$ 值		3.28/0.006	3.95/0.000	3.14/0.011
<sup>4</sup> <sub>t</sub> 值/ $P$ 值		2.56/0.019	3.24/0.012	2.75/0.016

注:1 为两组治疗前比较;2 为对照组治疗前后比较;3 为观察组治疗前后比较;4 为两组治疗后比较。

表 2 两组患者剂末现象疗效比较 例(%)

组别	例数	无效	有效	显效	总有效
对照组	32	18(56.25)	9(28.13)	5(15.62)	14(43.75)
观察组	31	2(6.45)	20(64.51)	9(29.03)	29(93.55)
$\chi^2$ 值					13.511
$P$ 值					0.009

表 3 两组患者剂量高峰多动症疗效比较 例(%)

组别	例数	无效	有效	显效	总有效
对照组	26	15(57.69)	7(26.92)	4(15.38)	11(42.32)
观察组	25	2(8.00)	14(56.00)	9(36.00)	23(92.00)
$\chi^2$ 值					7.50
$P$ 值					0.006

表 4 两组患者开-关现象疗效比较 例(%)

组别	例数	无效	有效	显效	总有效
对照组	36	19(52.78)	11(30.56)	6(16.67)	17(47.22)
观察组	35	3(8.57)	21(60.00)	11(31.43)	32(91.42)
$\chi^2$ 值					6.67
$P$ 值					0.010

表 5 两组患者晨僵疗效比较 例(%)

组别	例数	无效	有效	显效	总有效
对照组	33	16(48.48)	10(30.30)	7(21.21)	17(51.52)
观察组	32	2(6.25)	21(65.63)	9(28.12)	30(93.75)
$\chi^2$ 值					7.72
P 值					0.005

表 6 两组患者异动症疗效比较 例(%)

组别	例数	无效	有效	显效	总有效
对照组	30	16(53.33)	8(26.67)	6(20.00)	14(46.67)
观察组	30	2(6.67)	18(60.00)	10(33.33)	28(93.33)
$\chi^2$ 值					10.96
P 值					0.027

表 7 两组患者运动障碍疗效比较 例(%)

组别	例数	无效	有效	显效	总有效
对照组	11	6(54.54)	3(27.27)	2(18.18)	5(45.45)
观察组	12	1(8.33)	6(50.00)	5(41.67)	11(91.67)
$\chi^2$ 值					12.11
P 值					0.002

2.3 安全性评价 治疗期间,观察组出现便秘 1 例,恶心 2 例,药物不良反应发生率为 4.84% (3/62);对照组出现便秘 2 例,恶心 1 例,总药物不良反应发生率为 4.69% (3/64);两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。经对症处理好转后所有患者均能坚持服药,且无重大不良事件发生。

### 3 讨论

帕金森病是指机体的中枢神经系统发生病变导致锥体系病变、急性肌张力障碍、静止性震颤,其病因尚未完全明确。大多研究认为帕金森病的发生发展与大脑的皮质神经元发生退行性病变有关<sup>[5]</sup>。左旋多巴制剂仍是当前治疗帕金森病的一种最常用药物,左旋多巴属于多巴胺的前体,经脱羧后生成多巴胺,其可通过机体的血脑屏障进入到脑组织中,从而起到替代治疗的作用。随着左旋多巴制剂服药剂量的增加、服药时间的延长及疾病的进展,其不良反应如异动症及运动障碍等的发生率也随之升高<sup>[6]</sup>。研究认为,影响帕金森病患者出现异动症及运动障碍的因素包括发病年龄、帕金森病程、左旋多巴制剂治疗时间、UPDRS 量表评分等<sup>[7]</sup>。因此本研究中采用随机分组方法,使两组患者的年龄、帕金森病程、左旋多巴制剂治疗时间、治疗前 UPDRS 量表评分等一般资料无统计学差异,具有可比性,从而保证了研究结果的可靠性。

据报道,使用左旋多巴制剂治疗 2~5 年后患者往往会出 现 症 状 波 动、疗 效 降 低、多 动 症 等。运 动 障 碍 及 异 动 症 包 括 剂 末 现 象、剂 量 高 峰 多 动 症、开-关 现 象、痛 性 痉 挛、肌 张 力 障 碍、晨 僵、异 动 症 等<sup>[8]</sup>。剂

末现象是指每次用药一段时间后,由于药物的半衰期导致有效药物浓度降低,患者症状加重,再次服药后症状好转,是可预知的。剂量高峰多动症多出现在用药后 2~3 h,其可能由受体超敏或用药量过大导致。“开-关”现象是指长期应用左旋多巴制剂治疗后产生的一种药物副作用,“开”状态症状减轻;“关”状态症状加重,开关现象往往不能预知。异动症主要表现为肌阵挛、肌强直、手足徐动样不自主运动或舞蹈症,可累及患者的躯干、四肢及头面部<sup>[9]</sup>。研究认为,上述症状的发生可能与左旋多巴的半衰期缩短、生物利用度降低、吸收不稳定导致左旋多巴直接的治疗窗变窄有关,左旋多巴诱发的运动障碍可能与以下因素有关:(1) 机体内的多巴胺能神经活动过于活跃;(2) 内源性鸦片样肽水平过高,机体内传导紊乱导致额叶、基底核的活动过度;(3) 皮质纹状体发生可缩性改变<sup>[10]</sup>。症状波动会影响患者预后,运动障碍是致残的重要因素,为解决上述问题,临床中往往给予多巴胺受体激动剂治疗,但多巴胺受体激动剂往往有明显的精神症状、体位性低血压、胃肠道反应等副作用<sup>[11]</sup>,因此寻找有效控制波动症状及运动障碍的药物显得尤为重要。

Duopa 为左旋多巴及卡比多巴的肠内营养混悬液,卡比多巴可对外周左旋多巴的脱羧过程产生抑制作用,从而使更多的左旋多巴更好的传递,可用于帕金森病晚期患者症状波动的治疗<sup>[12]</sup>。Duopa 主要是通过肠内输注溶液进行给药,其最大推荐使用剂量为每日 2 000 mg,在临床应用中可根据患者的临床表现对每日用药的总剂量进行调整<sup>[13]</sup>。Seeberger 等<sup>[14]</sup>研究显示,将经左旋多巴治疗后出现症状波动的 66 名帕金森病晚期患者随机分为安慰剂组及 Duopa 组,治疗 12 周后,Duopa 组患者的“关期”时间平均得分明显低于安慰剂组,且无运动障碍的“开期”时间平均得分明显高于安慰剂组。本研究结果显示,Duopa 治疗后观察组患者的 UPDRS II~IV 各量表评分均明显低于对照组,观察组患者剂末现象、剂量高峰多动症、开-关现象、晨僵、异动症、运动障碍的总有效率均明显高于对照组,与前人研究结果相符。安全性评价研究结果显示,两组患者的药物不良反应发生率比较差异无统计学意义,经对症处理好转后所有患者均能坚持服药,且无重大不良事件发生。结果表明,Duopa 能有效缓解帕金森病晚期患者的运动障碍及异动症,且不增加不良反应的发生率。

综上所述,Duopa 能有效缓解帕金森病晚期患者的运动障碍及异动症,临床疗效确切,不良反应少,具有重要的临床应用价值。

## 参考文献

- [1] 高佳佳,赵延欣.多巴胺受体激动剂在延缓和治疗帕金森病相关运动并发症中的临床应用[J].上海医药,2015,36(3):3-8.
- [2] 张雪,张雯,杜立达,等.抗帕金森病药物及其作用靶点研究进展[J].国际药学研究杂志,2016,43(1):87-96.
- [3] 赵文丽. Duopa 获 FDA 批准用于治疗帕金森病晚期患者的症状波动[J].国际药学研究杂志,2015,42(2):209.
- [4] 车雁芳,蔡春生,曾明旋,等.帕金森病患者异动症及症状波动发生情况及其影响因素研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(3):23-26.
- [5] 龙武,杨期明,蒋柏菊,等.普拉克索治疗帕金森病运动并发症的临床疗效观察[J].国际神经病学神经外科学杂志,2013,40(2):118-122.
- [6] 王琼,韩丁,陈彤,孙虹,等.帕金森病运动并发症的调查分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(4):390-392.
- [7] 张林,刘卫国.帕金森病患者运动并发症的发生情况及其危险因素调查[J].中国慢性病预防与控制,2013,21(6):696-698.

- [8] 崔群力. 氯氮平治疗帕金森病异动症的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(15):16-18.
- [9] 崔群力. 金刚烷胺治疗帕金森病异动症的疗效观察[J]. 中风与神经疾病杂志,2014,31(9):835-837.
- [10] 赵桂宏,王育琴. 金刚烷胺治疗帕金森综合症的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2012,12(2):190-192.
- [11] 刘振国,万赢. 帕金森病运动并发症的治疗策略与挑战[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(5):328-331.
- [12] 陈宏义. 司来吉兰联合复方多巴治疗帕金森病临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2011,14(1):84-86.
- [13] Pahwa R, Lyons KE. Outpatient titration of carbidopa/levodopa enteral suspension (Duopa)[J]. Int J Neurosci,2016:1-7.
- [14] Seeberger LC, Hauser RA. Duopa-A Carbidopa/Levodopa enteral suspension for Parkinson's disease[J]. Med Lett Drugs Ther,2015,57(1474):112.

收稿日期:2016-10-28 修回日期:2016-11-25 编辑:周永彬

## · 临床研究 ·

## 右胸小切口直视下二尖瓣置换术 103 例临床分析

刘发科<sup>1</sup>, 伍长学<sup>1,2</sup>, 李新<sup>1</sup>

1. 西南医科大学附属医院胸心外科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院 ICU, 四川 泸州 646000

**摘要:** **目的** 比较分析右胸小切口与标准正中切口二尖瓣置换术临床效果。**方法** 回顾性分析 2014 年 2 月至 2016 年 1 月在西南医科大学附属医院胸心外科右胸小切口二尖瓣置换术(微创组)103 例和同期标准正中切口二尖瓣置换术(对照组)100 例患者的临床资料,比较两组术中及术后各项指标。**结果** 微创组在转机时间、主动脉阻断时间、术后 ICU 时间、呼吸机辅助时间与对照组比较无明显差异( $P$  均  $> 0.05$ );术后胸腔引流量( $309.44 \pm 154.234$ )ml、术后输红细胞悬液量( $0.528 \pm 1.021$ )U、手术切口长度( $4.31 \pm 1.864$ )cm 及术后住院时间( $19.25 \pm 4.668$ )d 均小于或短于对照组[( $496.33 \pm 320.909$ )ml、( $1.433 \pm 1.675$ )U、( $18.33 \pm 2.040$ )cm、( $22.87 \pm 22.87$ )d,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ]。术后随访 6~12 个月,其中对照组有胸廓畸形 3 例,微创组无胸廓畸形病例。两组均无院外死亡病例,无瓣周漏、脑血管意外、机械瓣故障、肾功能衰竭、溶血等严重并发症发生。**结论** 经右胸小切口二尖瓣置换术有效、安全,可避免胸骨感染、胸廓畸形,住院时间较短,且具有满意的美容效果。

**关键词:** 右胸小切口; 标准正中切口; 二尖瓣置换术

**中图分类号:** R 654.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)03-0336-03

心脏瓣膜病是由于炎症、黏液样变性、退行性变等原因引起的瓣膜功能或结构异常,导致瓣膜口的狭窄或关闭不全,瓣膜病中以二尖瓣病变最为常见<sup>[1]</sup>。传统的二尖瓣手术采用胸骨正中切口,胸部骨性结构破坏,切口长,影响呼吸和美观,近年临床尝试用各种方法避免胸骨破坏和减小手术切口<sup>[2]</sup>。我科自 2014 年 2 月到 2016 年 1 月进行了 103 例经右胸小切口二

尖瓣置换手术,取得了良好的效果。现汇报如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 2 月至 2016 年 1 月我院行经右胸小切口直视下二尖瓣置换术 103 例为微创组和同期正中切口二尖瓣置换术 100 例为对照组。微创组男 42 例,女 61 例,心功能美国纽约心脏病学会(NYHA)分级:Ⅱ级 34 例、Ⅲ级 69 例;对照组男 37 例,女 63 例,心功能 NYHA 分级:Ⅱ级 27 例、Ⅲ级 73 例,两组术前均未合并有高血压、糖尿病、肾功能不全