

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.32.028

抗氧化剂依达拉奉联合葛根素用于帕金森病治疗的临床观察*

叶琳琳¹ 杨子超¹ 李福春² 马学玲^{1△}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 哈尔滨医科大学附属第一医院骨科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:观察西药抗氧化剂依达拉奉联合中药葛根素在帕金森病治疗中的效果及安全评价。**方法:**选取 2011 年 8 月-2013 年 12 月哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科收治的帕金森病人 80 例,随机均分为实验组和对照组。实验组给予口服美多巴,同时静滴依达拉奉和葛根素,对照组仅予口服美多巴治疗,疗程 2 周,治疗前后比较 UPDRS 评分、不良反应,观察血清氧化酶学指标的变化。**结果:**治疗后,实验组的四项 UPDRS 评分改善均显著优于对照组,且实验组不良反应亦显著低于对照组;两组患者的血清氧化酶学指标检测与治疗前比有明显改善,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**在口服美多巴治疗基础上,联合应用依达拉奉和葛根素,对帕金森病的治疗显示出更好的效果,并有利于减轻药物的不良反应,可能跟调控抗氧化酶有关。

关键词:帕金森病;抗氧化剂;依达拉奉;中西药联合治疗

中图分类号:R741 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)32-6311-04

Clinical Study on Antioxidant Edaravone Combined with Puerarin in the Treatment of Parkinson's Disease*

YE Lin-lin¹, YANG Zi-chao¹, LI Fu-chun², MA Xue-ling^{1△}

(1 Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Department of orthopedics, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of antioxidant edaravone combined with traditional Chinese medicine puerarin on Parkinson's disease (PD). **Methods:** Eighty patients of Parkinson's disease selected from August 2011 to December 2013 in the Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University were divided into control group and experimental group randomly and averagely. The experimental group was asked to take oral Madopar, combined with edaravone and puerarin injection, while the control group took conventional oral Madopar alone. Unified Parkinson's disease Rating Scale (UP-DRS) examination was carried out and the activity of antioxidant enzymes in plasma was analyzed before and after the treatment course of two weeks. **Results:** Compared with control group, 4 type UPDRS score in PD patients of experimental group decreased obviously after two weeks' therapy ($P < 0.05$) and adverse reaction was markedly lower than that of control group, the activity of antioxidant enzymes was obviously changed ($P < 0.05$). **Conclusions:** Combined therapy of edaravone and puerarin based on regular therapy of taking oral Madopar has more potent therapeutic effect than taking oral Madopar only, and possess less adverse reaction for PD patients, probably involved in regulation of activity of antioxidant enzymes.

Key words: Parkinson's disease; Antioxidant; Edaravone; Combination therapy of traditional Chinese and Western medicine

Chinese Library Classification (CLC): R741 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)32-6311-04

前言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种表现为运动功能障碍的神经退行性疾病,中老年人群好发,人群发病率为 2%,高居神经退行性疾病的第二位^[1]。解剖学特征是黑质致密部神经元缓慢退化,导致纹状体多巴胺(DA)缺乏、基底节神经元变性^[2]。目前临床所采用以左旋多巴为主的药物治疗,通过补充缺乏的多巴胺,可以在短期内改善帕金森病的症状,然而,长期应用不但疗效下降,而且不良反应亦增多^[3]。研究显示,氧化应激在 PD 发病过程中起了重要作用,抗氧化剂有益于 PD 的防治,

但单独使用的治疗效果有限^[4]。西药依达拉奉(Edaravone)是有效的强力自由基清除剂,具有脑保护作用,中药葛根素(Puerarin)是提取自中药葛根的具有对抗氧化损伤作用的异黄酮类化合物。本实验中,我们应用西药抗氧化剂依达拉奉联合中药葛根素用于 PD 治疗,取得了较好的效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 8 月-2013 年 12 月我院病人 80 例,随机均分为对照组和实验组,每组 40 例。其中,对照组男性 22 例,女

* 基金项目:黑龙江省中医药科研项目(ZHY12-Z172)

作者简介:叶琳琳(1983-),女,硕士,住院医师,主要研究方向:脑血管病、帕金森病,E-mail:happinesslin@163.com

△通讯作者:马学玲(1974-),女,博士,副主任医师,硕士生导师,E-mail:marlenexl@163.com

(收稿日期:2014-07-10 接受日期:2014-07-30)

性 18 例,年龄 63~83 岁,平均(70.5±6.9)岁,病程 2~10 年,平均(6.3±4.7)年。实验组男性 25 例,女性 15 例,年龄 59~82 岁,平均(69.1±8.5)岁,病程 2~9 年,平均(5.9±4.1)年。2 组患者在性别、年龄、病程等方面无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。所有受试者均知情并签署知情同意书。

1.2 诊断标准

诊断依据国内外认同的,2010 年的帕金森病诊疗指南^[9]。排除有严重心、肺、肾功能障碍、伴其他神经系统功能障碍、帕金森病叠加综合征、症状型帕金森综合征、有精神病、滥用药物及酗酒史的病患。

1.3 治疗方法

两组患者均给予改善循环、营养神经药物等基础治疗。对照组仅口服美多巴治疗(规格 250 mg/片,上海罗氏制药有限公司,国药准字 H10930198)125~250 mg,3 次/d,根据病情,个体化给药;治疗组口服美多巴,同时静滴依达拉奉,30 mg 加入 100 mL 生理盐水,2 次/d,静滴葛根素注射液(北京协和药厂生产,国药准字 H20003122)250 mL,1 次/d。经 2 周治疗后,评估疗效。

1.4 疗效评价

依据统一的帕金森病评分量表(Unified Parkinson's disease Rating Scale, UPDRS)评定疗效^[9]。疗效指数=[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分]×100%。≥85%为治愈;70%~84%为显著疗效;20%~69%为有效;<20%为无效。

1.5 血清酶学指标

分别于治疗前、后,采集两组患者晨起肘部静脉血 5 mL,检测超氧化物歧化酶(SOD,黄嘌呤氧化酶法),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX,二硫代二硝基苯甲酸法),丙二醛(MDA,硫代巴比妥缩合法)。试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司。

1.6 统计学方法

应用统计软件 SPSS 13.0 分析、处理数据。计数资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析、t 检验,检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

实验组有效率 87.50%,明显高于对照组有效率 67.60%,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1)。

表 1 两组病患疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

Groups	Cases	Distinctly effective	Efficient	Noneffective	Effective Rate(%)
Control	40	3	24	13	67.50
Experimental group	40	8	27	5	87.50*

*注:与对照组比较,差异具有显著性($P<0.05$)。

*Note: $P<0.05$, compared with control group.

2.2 UPDRS 评分

两组治疗前 UPDRS 评分比较无差异($P>0.05$),具有可比性。治疗后的 UPDRS 评分 4 项,两组评分均显著低于治疗前,

差异有统计学意义($P<0.05$)。并且,实验组显著低于对照组($P<0.05$)(表 2)。

表 2 两组病患治疗前后 UPDRS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of UPDRS score between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Cases	Time	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV
Control	40	Pre-treatment	4.33±2.34	19.11±6.32	20.20±6.32	2.98±2.35
	40	Post-treatment	4.25±1.73	17.21±5.35	19.45±5.88	2.88±2.66
Experimental group	40	Pre-treatment	4.56±3.22	21.65±6.88	19.24±6.65	2.93±2.67
	40	Post-treatment	2.18±1.98*	12.33±7.21*	14.45±7.32*	2.79±2.40*

*注:与对照组比较,差异具有显著性($P<0.05$)。

*Note: $P<0.05$, compared with control group.

2.3 血清酶学指标

对照组治疗前后,血清酶 GSH-PX、SOD 和 MDA 变化都不大($P>0.05$)。实验组治疗后,血清抗氧化酶 GSH-PX、SOD 含量显著升高,过氧化脂质的代谢产物 MDA 含量显著下降($P<0.05$)(表 3)。

2.4 不良反应

仅口服美多巴的对照组 PD 患者,消化、神经、循环、运动等系统均有数例患者发生不良反应,实验组在口服美多巴基础上,联合应用依达拉奉和葛根素,仅发生消化、神经系统不良反

应各一例。实验组不良反应发生率为 5%,显著低于对照组的 22.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 4)。

3 讨论

帕金森病(Parkinson's disease, PD)典型临床表现为静止性震颤、步态异常、肌肉强直等运动功能障碍。中老年人易患,我国正逐渐步入老龄化社会,该病的患病人数将会激增,预计 2050 年,患病人数翻倍^[7]。

左旋多巴(Levodopa)是目前应用于临床治疗 PD 的 "金标

准药物”。美多巴(Madopar)为左旋多巴与脱羧酶抑制剂苄丝肼(盐酸盐)按 4:1 的比例配制而成的复方制剂,是目前临床上治疗 PD 的常用药物。由于病因尚不清晰,目前临床所采用左旋多巴为主的药物治疗,对于改善帕金森病的症状效果并不理想,且易诱发异常运动等不良反应,导致该药物治疗窗大大缩小^[8]。研究发现,由于左旋多巴在自身代谢过程中会产生氧自

由基,加速了黑质神经元细胞的凋亡。动物实验也证实,注射左旋多巴后的 PD 模型大鼠,其纹状体细胞外液的多巴胺和羟自由基同步明显增多,提示目前的多巴胺替代疗法会造成自由基损伤,导致长期应用产生药效减退、病情进展以及诸多不良反应^[9]。因此,我们迫切需要寻求新的有效且安全的方法用于 PD 治疗。

表 3 两组病患治疗前后血清酶学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of anti-oxidant enzymes indexes in PD patients between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Cases	Time	SOD /Nu.g ⁻¹ ·Hb ⁻¹	GSH-PX /g·Hb ⁻¹	MDA /μ mol·L ⁻¹
Control	40	Pre-treatment	16353.05± 2598.37	1.21± 0.42	9.89± 1.43
	40	Post-treatment	16328.35± 3021.22	1.23± 0.53	9.67± 1.34
Experimental group	40	Pre-treatment	16298.15± 2305.85	1.15± 0.32	10.47± 1.45
	40	Post-treatment	16578.50± 3704.78*	1.65± 0.37*	9.05± 1.38*

*注:与对照组比较,差异具有显著性(P<0.05)。

*Note: P<0.05, compared with control group.

表 4 两组患者不良反应发生状况的比较

Table 4 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

Group	Cases	Digestive	Neurological	Circulatory	Others	Incidence(%)
Control	40	3	3	1	2	22.50
Experimental group	40	1	1	0	0	5.00*

*注:与对照组比较,差异具有显著性(P<0.05)。

*Note: P<0.05, compared with control group.

尽管 PD 发病机制还不清楚,但研究发现,多巴胺能神经元内氧化应激增加和线粒体功能障碍是 PD 发生的中心环节,是导致 PD 患者黑质多巴胺神经元凋亡的主要原因。黑质多巴胺神经元病变的 PD 患者,表现出诸如震颤、行动迟缓、强直、姿势反射障碍等严重运动障碍^[9]。氧化应激(Oxidant Stress)是机体受到有害刺激时,体内的活性氧与抗氧化系统平衡失调引起的组织和细胞损伤过程,与心脑血管疾病、肿瘤、衰老的发生有密切关系^[10]。脑组织由于氧化代谢率高,抗氧化酶含量低,抗氧化保护机制相对薄弱,更容易受到活性氧介导的损伤^[11]。正因氧化应激在 PD 发病机制中可能的重要作用,故抗氧化治疗逐渐成为 PD 的重要治疗手段^[12]。

研究发现,通过对脂质、DNA、蛋白抗氧化损伤标志物的检测,可以对患病机体的氧化损伤情况做出较好的评估。在氧化应激状态下,机体的抗氧化酶 GSH-PX、SOD 含量增高,以有效阻止氧自由基对细胞的损害。当机体氧自由基产生和清除失去平衡,抗氧化酶含量减少,有害物质过氧化脂质的代谢产物 MDA 含量增高,引起神经细胞损伤,导致细胞凋亡^[13,14]。

应用抗氧化剂,有益于预防 PD 的发生,延缓 PD 的疾病进展。西药依达拉奉(Edaravone)注射液,是一种强力自由基清除剂,通过清除自由基、抑制脂质过氧化,保护脑神经细胞对抗氧化应激造成的细胞损伤、死亡,具有良好的脑保护作用,既往主要用于急性脑梗死病患^[15]。近年来研究发现,依达拉奉对中枢系统黑质多巴胺能神经元有保护作用。但单独应用依达拉奉对于黑质多巴胺神经元数目和功能的恢复效果有限,表现为对 UPDRS 评分恢复不理想^[4]。因此,单用依达拉奉对于 PD 的治

疗不够满意。

中药葛根素(Puerarin)是从葛根中提取的一种异黄酮类化合物。较之西药,中药具有不良反应小,远期效果好,不易耐药等特点。葛根素具有对抗氧化损伤和保护脑神经活性,关于葛根素抗帕金森病效果的研究,在体内、体外实验中均得已证实。研究发现,在 MPTP 诱导的小鼠 PD 模型中,葛根素通过调控 GDNF 的表达,PI3K/Akt 通路以及增强谷胱甘肽(GSH)活性,改善活性氧(ROS)增多导致的多巴胺能神经元损伤^[16]。在大鼠实验中观察到,葛根素促使 GPX-SH、SOD 增多,MDA 降低,有效的保护 6-OHDA 诱导的大鼠 PD 疾病模型的黑质神经元细胞免受氧化应激的损害,其机制可能涉及 GSK-3β/Nrf2 通路,对脑源性神经营养因子(BDNF)的调控^[17]。基于葛根素具有保护神经元免受氧化应激的损伤,推测其存在对 PD 辅助治疗的潜能^[18]。

有研究将依达拉奉与促进神经修复的药物合用于 PD 治疗,收获了较好的临床效果^[19]。而将两种抗氧化剂联合应用于 PD 的治疗,目前尚未见报道。本次实验,我们在给病人口服美多巴治疗基础上,联合使用抗氧化剂依达拉奉和葛根素,用于 PD 治疗。在实验中,我们观察到,应用两种抗氧化剂治疗后的 PD 患者与常规治疗的 PD 患者相比,血清抗氧化酶 GSH-PX、SOD 含量显著升高,过氧化脂质的代谢产物 MOD 含量显著下降;治疗有效率、UPDRS 评分均显著的优于对照组,且不良反应发生率远远低于对照组。由此推测,两种抗氧化剂在 PD 治疗中可能具有叠加或者协同的作用,机制可能是通过保护黑质神经元细胞免受氧化应激造成的损害,阻止细胞凋亡,延缓 PD

患者病情进展,改善临床症状,减轻美多巴带来的不良反应,以提高 PD 病患生活质量。实验表明,联合应用依达拉奉和葛根素治疗帕金森病拥有更好的疗效和安全性,抗氧化剂联用具有较好的临床应用前景。而关于两种抗氧化剂协同作用于 PD 治疗的机制,还有待进一步研究证实。

参考文献(References)

- [1] Barbosa E R. Non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2013, 71(4): 203-204
- [2] Calabresi P, Filippo M, Gallina A, et al. New synaptic and molecular targets for neuroprotection in Parkinson's disease [J]. Movement Disorders, 2013, 28(1): 51-60
- [3] Krainik A, Maillet A, Fleury V, et al. Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson's disease [J]. Movement Disorders, 2013, 28(4): 469-475
- [4] Schapira AH. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [J]. Cell Death & Differentiation, 2007, 14(7): 1261-1266
- [5] 北京协和医院. 帕金森病诊疗指南 [J]. 中国临床医生, 2010, 38(2): 77-79
Peking Union Medical College Hospital. Guide to diagnosis and therapy of Parkinson's Disease [J]. Clinical doctor in China, 2010, 38 (2): 77-79
- [6] 陈海波, 王新德. 统一帕金森病评定量表 [J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18(1): 61-62
Chen Hai-bo, Wang Xin-de. Unified Parkinson's disease Rating Scale [J]. Chinese journal of geriatrics, 1999, 18(1): 61-62
- [7] Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD A randomized, controlled study [J]. Neurology, 1999, 53(3): 573-573
- [8] Toft M, Lilleeng B, Ramm-Petersen J, et al. Long-term efficacy and mortality in Parkinson's disease patients treated with subthalamic stimulation[J]. Movement Disorders, 2011, 26(10): 1931-1934
- [9] Pastorin G, Marchesan S, Hoebeke J, et al. Design and activity of cationic fullerene derivatives as inhibitors of acetylcholinesterase[J]. Organic & biomolecular chemistry, 2006, 4(13): 2556-2562
- [10] Celep GS, Marotta F. Oxidants and antioxidants in health and disease [J]. Oxidants and Antioxidants in Medical Science, 2014, 3(1): 5-8
- [11] Menghini L, Ferrante C, Leporini L, et al. A Natural Formulation Increases Brain Resistance to Oxidative Stress [J]. European Journal of Medicinal Plants, 2014, 4(2): 171-182
- [12] Bradbury J. New hope for mechanism-based treatment of Parkinson's disease[J]. Drug discovery today, 2005, 10(2): 80-81
- [13] Hassan W, Silva CE, Mohammadzai IU, et al. Association of Oxidative Stress to the Genesis of Anxiety: Implications for Possible Therapeutic Interventions [J]. Current Neuropharmacology, 2014, 12 (2): 120-139
- [14] 管莉萍, 刘存志. 氧化损伤标志物与中枢神经系统疾病[J]. 国际老年医学杂志, 2011, 32(3): 107-112
Guan Li-ping, Liu Cun-Zhi. Biomarkers of oxidant damage and CNS disease[J]. International journal of gerontology, 2011, 32(3): 107-112
- [15] Yang J, Cui X, Li J, et al. Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials[J]. Developmental neurorehabilitation, 2013 [Epub ahead of print]
- [16] Zhu G, Wang X, Wu S, et al. Neuroprotective Effects of Puerarin on 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine induced Parkinson's Disease Model in Mice [J]. Phytotherapy Research, 2013, 28 (2): 179-186
- [17] Zou Y, Hong B, Fan L, et al. Protective effect of puerarin against beta-amyloid-induced oxidative stress in neuronal cultures from rat hippocampus: involvement of the GSK-3 β /Nrf2 signaling pathway[J]. Free radical research, 2013, 47(1): 55-63
- [18] Song JX, Sze SC, Ng TB, et al. Anti-Parkinsonian drug discovery from herbal medicines: what have we got from neurotoxic models?[J]. Journal of ethnopharmacology, 2012, 139(3): 698-711
- [19] 嵇朋, 付胜奇, 张道培, 等. 依达拉奉联合神经节苷酯治疗血管源性帕金森综合征的临床观察[J]. 医药论坛杂志, 2013, (001): 44-45
Ji Peng, Fu Sheng-qí, Zhang Dao-peí, et al. Clinical study of edaravone and ganglioside GMI in the treatment of Vascular Parkinsonism[J]. Journal of medical forum, 2013, (001): 44-45
- [15] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(7): 2101-2113
- [16] Coil E, Botey A, Alvarez L. Serum Cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2000, 36 (01): 29-34
- [17] Gokkusu CA, Ozden TA, CulH. Relationship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx2 trans plant patients[J]. Clinical Biochemistry, 2004, 37(02):942-941
- [18] Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtrationrate?[J]. Am J Nephrol, 2007, 27 (02):197-205
- [19] Hauptman PJ, Swindle J, Burroughs TE, et al. Resource utilization in patients hospitalized with heart failure: insights from a contemporary national hospital database[J]. Am Heart J, 2008,155(6): 978-985
- [20] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2012, 33(14): 1787-847

(上接第 6302 页)