

普拉克索治疗晚期帕金森病 32 例疗效分析

韦春英, 韩敏, 莫颖敏, 刘波, 陶然

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院神经内科干部病区

作者简介: 韦春英(1977-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 神经变性疾病及脑血管疾病诊治。E-mail: 15807717660@163.com

通讯作者: 韩敏(1959-), 男, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 神经系统疾病诊治。E-mail: hanmin26@163.com

[摘要] 目的 探讨普拉克索治疗帕金森病(parkinson's disease, PD)晚期病人的疗效。方法 将 32 例已经使用复方左旋多巴制剂治疗 2~6 年以上的 Hoehn-Yahr IV~V 级的 PD 患者作为研究对象, 加用普拉克索治疗 12 周后对疗效进行评估。运动症状: 治疗前后采用 PD 评定量表(UPDRS)进行评估。非运动症状: 主要观察焦虑、抑郁、睡眠障碍症状的变化, 并记录患者的不良反应。结果 治疗后患者 UPDRS 评分明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。患者在治疗过程中未发生严重不良反应。结论 晚期 PD 患者在应用复方左旋多巴治疗的基础上添加普拉克索治疗可以减少左旋多巴用量, 有效缓解运动及非运动症状, 明显提高生活质量。

[关键词] 帕金森病; 普拉克索; 左旋多巴

[中图分类号] R 742.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)08-0717-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.08.10

Analysis of the efficacy of pramipexole in the treatment of 32 cases advanced Parkinson's disease WEI Chunying, HAN min, MO Ying-min, et al. Department of Neurology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease (PD). **Methods** Thirty-two PD patients with Hoehn-Yahr IV~V has been treated with levodopa more than 2~6 years as the research object. Pramipexole was added, and evaluated the curative effect after 12 weeks. Motor symptoms: PD rating scale (UPDRS) was used to evaluate treatment effect; Non-motor symptoms: the changes were observed of the anxiety, depression, sleep disorder symptoms, and adverse reactions of patients were recorded. **Results** The UPDRS scores of PD patients significantly decreased after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). All the patients has not suffered from serious adverse reactions in the process of treatment. **Conclusion** For advanced PD patients adding pramipexole treatment on the basis of levodopa can effectively alleviate the motor symptoms and non-motor symptoms, obviously improve the quality of life at the same time.

[Key words] Parkinson's disease (PD); Pramipexole; Levodopa

帕金森病(parkinson's disease, PD)是最常见的好发于中老年人中枢神经系统的变性疾病之一, 脑内黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元变性导致 DA 缺乏, 胆碱能神经元相对亢进是其主要的病理生理基础, 震颤、肌强直、运动迟缓及平衡障碍是其主要的运动症状; 而非运动症状主要包括自主神经功能异常、神经精神异常及感觉异常。由于其病程长, 目前尚无根治方法, 致残率高, 严重影响患者的生活质量, 产生巨额的医疗费用, 给个人、家庭及社会带来沉重的负担。帕金森病传统的治疗方法为左旋多巴替代疗法, 但是随着疾病的进展和药物使用

时间的延长, 接受左旋多巴替代治疗的患者会逐渐出现疗效减退、运动及非运动并发症, 而且左旋多巴替代治疗对非运动症状无明显疗效。普拉克索是新一代非麦角类 DA 受体激动剂, 对 DA 受体具有选择性和高亲和性, 目前已经有研究表明其对帕金森病早期具有良好的疗效, 可单药治疗维持 3 年^[1]。为探讨左旋多巴替代治疗 PD 同时添加普拉克索治疗晚期 PD 患者的临床疗效和安全性, 现将 32 例 PD 患者进行自身治疗前后对照研究的结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012-01~2013-08 我科诊治

的32例晚期PD患者,符合我国2006年帕金森病诊断指南的诊断标准^[2]。入选标准:(1)原发性PD患者,Hoehn-Yahr IV~V级;(2)采用左旋多巴治疗2~6年疗效不满意,出现症状波动、运动障碍等症状2个月以上;(3)同意使用普拉克索治疗;(4)既往无肝肾功能异常。其中男22例,女10例,年龄(73.2 ± 6.3)岁,病程(5.2 ± 1.7)年。排除标准:(1)继发性PD或PD叠加综合征;(2)对普拉克索或其产品中成分过敏者;(3)有PD手术史者。(4)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 治疗方法 32例患者在原来使用左旋多巴(上海罗氏制药有限公司)的基础上(左旋多巴剂量0.75~1 g/d,分3~4次服用)加用普拉克索(德国勃林格殷格翰药业有限公司)治疗。普拉克索首次服药剂量为0.125 mg/次,3次/d,1周后将剂量增至0.25 mg/次,3次/d,之后根据患者的临床症状和耐受性,逐渐加量,3周内加量完毕,维持剂量0.75~1.5 mg/d。加量期患者症状改善达到稳定而且无明显副反应时剂量为维持剂量,达到维持剂量后维持12周评判疗效。

1.3 观察指标 治疗前后采用PD评定量表(UPDRS)对疗效进行评估,UPDRS评分分4部分:UPDRS I为精神活动、行为和情感障碍;UPDRS II为日常生活能力;UPDRS III为运动检查;UPDRS IV为治疗并发症。本研究自拟UPDRS评分降低30%为显效。同时观察患者的不良反应,包括症状改变、肝肾功能情况等。

1.4 统计学方法 应用SPSS13.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,同组患者前后均数比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后UPDRS评分比较 32例中30例患者能完成观察,治疗后UPDRS评分下降均 $>30.0\%$,显效率为93.8%。治疗前后UPDRS I~IV评分差异有统计学意义($P < 0.01$)。全部患者日均左旋多巴用量减少0.25 g。见表1。

表1 30例患者治疗前后UPDRS评分比较($\bar{x} \pm s$)

	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV
治疗前	8.07 $\pm$ 1.33	39.10 $\pm$ 6.22	41.52 $\pm$ 6.18	9.30 $\pm$ 2.81
治疗后	6.52 $\pm$ 1.30	32.66 $\pm$ 6.03	34.07 $\pm$ 4.61	7.37 $\pm$ 2.46
t	10.67	11.59	9.32	7.63
P	0.003	0.002	0.004	0.002

2.2 有合并症者治疗前后症状改善情况比较 32例患者中,合并焦虑3例,合并抑郁、睡眠障碍12例。经过治疗后12例抑郁及睡眠障碍患者得到明显改善,表现为汉密尔顿抑郁量表(HAMD)治疗后总评分较治疗前下降30%以上,对苯二氮唑类促睡眠药物依赖性下降。3例焦虑患者无明显改善,汉密尔顿焦虑量表(HAMA)治疗前后评分无变化。

2.3 不良反应 治疗期间患者不良反应包括呕吐3例,嗜睡1例,头晕、视幻觉1例,其中2例因为频繁呕吐不能继续治疗,退出观察。肝肾功能均无异常。

3 讨论

3.1 PD治疗的新理念为全面长期管理、提高生活质量,要克服以下困难:控制运动症状、改善非运动症状,延迟/缓解运动并发症、延缓疾病的并发症。目前复方左旋多巴是治疗PD最常用的药物,但是其亦有诸多不足:口服左旋多巴所致的对DA受体脉冲式刺激为运动并发症的原因之一,半衰期缩短、食物影响导致吸收不稳定导致患者症状波动,而且左旋多巴对非运动症状无明显疗效。而非运动症状显著加重了PD所致的残障,是晚期PD的主要诉求及治疗难题。故能改善PD患者疗效及减少左旋多巴不良反应的药物对PD患者的生存质量及预后尤为重要。近年来,普拉克索的上市为PD的治疗带来了新的机遇。目前,较多的文献报道集中在普拉克索治疗早期PD,可以获益于其改善症状及保护神经元作用。其主要机理为保护DA能神经元和非DA能神经元免受1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)诱导的细胞凋亡,通过抑制醌基的生产以及减少醌基对黑质细胞的损伤而减轻长期应用左旋多巴的不良反应^[3]。

3.2 晚期PD患者,随着病程的延长,以下症状非常常见:(1)致使患者生活能力严重下降的运动症状,包括剂末现象、开关现象、晨僵、异动症等。(2)非运动症状,包括精神症状、噩梦、幻觉及妄想、不同程度抑郁、焦虑症状、睡眠障碍及认知功能障碍、排便障碍等。这些症状给病人带来严重影响,甚至卧床,给家庭及社会均带来沉重负担。普拉克索为新一代非麦角类DA受体激动剂,作用于D2及D3、D4受体,在控制运动症状的同时,缓解各种非运动症状。对比左旋多巴,DA受体激动剂通过直接刺激黑质纹状体神经元突触后膜受体,不需要转换代谢,具有更长的半衰期及持续时间(普拉克索半衰期约9~12 h,左旋多巴约1~3 h),减少左旋多巴用量,减轻患者的不适。本研究入组的32例病人中,12

例治疗前卧床,生活完全不能自理,经过治疗后患者 UPDRS 各组分值明显下降,震颤减少,运动及非运动症状明显减少,卧床患者能转为轮椅生活,恢复部分自理能力,极大地改善了患者的生活质量。抑郁是 PD 患者生活质量下降的独立危险因素,普拉克索一个突出的特点是明显改善 PD 患者伴发的抑郁症状^[4]。多项研究表明普拉克索具有抗抑郁作用,而且在治疗 PD 患者时疗效优于经典的抗抑郁药物^[5]。普拉克索抗抑郁的机理与其能先激活主要与情绪及行为有关的边缘系统 D3 受体,而且其对 D3 受体的亲和力是 D2 受体的 7 ~ 10 倍^[6]。本研究表明,晚期 PD 患者添加普拉克索疗效较单用左旋多巴疗效好,加用 0.75 ~ 1.5 mg/d 的普拉克索即使 UPDRS 评分显著下降,同时无明显的不良反应。其机制可能在于普拉克索与左旋多巴的协同作用,普拉克索除对 DA 受体的保护外,还提供了持续的多巴胺能刺激,减少左旋多巴脉冲式刺激导致的

症状波动,从而获得良好的疗效。

参考文献

- 1 Parkinson Study Group, Pramipexole vs levodopa initial treatment for Parkinson disease; a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2000, 284 (15): 1931 - 1938.
- 2 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断 [J]. 中华神经科杂志, 2006, 39 (6): 408 - 409.
- 3 吴桂英, 师聪红. 普拉克索治疗帕金森病的疗效分析 [J]. 中国医药导报, 2011, 8 (7): 73 - 74.
- 4 Eisenreich W, Sommer B, Hartter S, et al. Pramipexole extended release: a novel treatment option in Parkinson's disease [J]. Parkinsons Dis, 2010, 19: 612 - 619.
- 5 Lemke MR, Brecht HM, Koester J. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease [J]. J Neurol Sci, 2006, 248 (1 - 2): 266 - 270.
- 6 Guttman M, Jaskolka J. The use of pramipexole in Parkinson's disease: are its D3 mediated? [J] Parkinsonism Relat Disord, 2001, 7: 231 - 234.

[收稿日期 2014 - 05 - 28] [本文编辑 刘京虹 吕文娟]

博硕论坛·论著

乳腺癌患者术后服用三苯氧胺导致子宫内膜病变的临床病理分析

王亚丽, 陈龙舟, 李青国

作者单位: 223002 江苏, 扬州大学医学院附属医院淮安市妇幼保健院

作者简介: 王亚丽 (1981 -), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 乳腺肿瘤的诊治。E-mail: wangyali_huaian@126.com

[摘要] 目的 探讨乳腺癌患者术后服用三苯氧胺 (tamoxifen, TAM) 引起的子宫内膜病理变化。方法 将服用 TAM 出现阴道不规则出血或 B 型超声提示子宫内膜异常患者 80 例分为绝经前组 (58 例) 和绝经后组 (22 例)。根据服用 TAM 时间 (T) 长短, 分为 T < 2 年组 40 例和 T ≥ 2 年组 40 例, 进行子宫内膜活检。结果 口服 TAM 易发生子宫内膜病变, 且子宫内膜重度不典型增生和子宫内膜癌均发生在绝经后组。乳腺癌患者使用 TAM 发生子宫内膜病变与服药时间长短并无显著关联。结论 乳腺癌患者使用 TAM 治疗发生子宫内膜病变的风险增加, 建议用药前进行妇科评估, 包括 B 超了解子宫内膜厚度, 并加强用药期间的随访工作。

[关键词] 三苯氧胺; 内分泌治疗; 乳腺癌

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806 (2014) 08 - 0719 - 03

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2014.08.11

Clinical and pathologic analysis of endometrial lesion in breast cancer patients taking tamoxifen WANG Ya-li, CHEN Long-zhou, LI Qing-guo. Department of Breast Surgery, the Affiliated Hospital of Yangzhou Medical College, Huai'an Maternity and Child Hospitals, Jiangsu 223002, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of tamoxifen (TAM) on endometrium in postoperative breast cancer patients treated with TAM. **Methods** Endometrial biopsies were performed in 80 patients having abnormal va-