[11] 杨灿,王高华,刘忠纯,等. 应激及再应激后大鼠大脑皮质 BDNF 及细胞支架的改变[J]. 神经疾病与精神卫生,2014,14(3):259-263.
[12] BAXTER AJ,SCOTT KM,FERRARI AJ,et al. Challenging the myth of an "epidemic" of common mental disorders: trends in the global preva-lence of anxiety and depression between 1990 and 2010[J]. DepressAnxiety, 2014,31(6):506-516.
[13] DEJEAN D,GIACOMINI M,VANSTONE M,et al. Patient experiences of de-pression and anxiety with chronic disease: a systematic review and qualitative meta-synthesis [J]. Ont Health Technol Assess Ser,2013,13(16):1-33.
[14] MEHNDIRATTA MM,KHAN M,MEHNDIRATTA P,et al. Stroke in Asia: geo-graphical variations and temporal trends[J]. J Neurol Neurosurg Psy-chiatry, 2014, 25(10):1136-2013.
[15] MAN BL,FU YP. Concurrent stenoses: A common etiology of stroke in Asians[J]. World J Clin Cases,2014,2(6): 201-205.
[16] MICHAEL D,RANDY L,MATTHEW P,et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate[J]. Biol Psychiatry,2012,72(7):595-603.
[17] NATHAN W,LAURA S,ISABEL L. Formerly known as inhibitory: effects of 1-Hz rTMS on auditory cortex are state-dependent[J]. Eur J Neurosci,2012,36(1):2077-2087.

(收稿日期:2016-12-07)

· 论著 ·

多巴丝肼联合米氮平治疗帕金森患者的效果及其对心理状态的影响

陈美红[1],邱伟文[2]
(1. 浙江省人民医院天台分院神经内科,台州 317200;2. 浙江丽水市中心医院)

[摘要] **目的**　探讨多巴丝肼联合米氮平在帕金森病治疗中的应用价值。**方法**　选取 94 例帕金森病患者为研究对象,以随机数字表法分为对照组 47 例,观察组 47 例。两组患者均给予心理疏导、运动训练,对并发症予以对症治疗。对照组加用多巴丝肼,观察组在对照组基础上联合米氮平治疗,观察两组患者治疗前后帕金森病统一评分量表(UPDRS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)变化及治疗期间不良反应发生情况。**结果**　治疗前两组 UPDRS 评分差异无统计学意义,治疗后均有下降,UPDRS Ⅰ、UPDRS Ⅱ、UPDRS Ⅲ评分,观察组同对照组比较,明显较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组心理状态差异无统计学意义,治疗后均有改善。观察组与对照组 HAMD、HAMA 评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗期间不良反应发生率观察组为 14.89%,同对照组 8.51% 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组均未出现严重不良反应。**结论**　多巴丝肼联合米氮平治疗帕金森病,疗效确切,安全性较高,且可有效改善患者心理状态。

[关键词]　帕金森病;苄丝肼;左旋多巴;米氮平;治疗结果
中图分类号:R742.5　　**文献标识码**:A　　DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.01.017

Benserazide combined with mirtazapine in the treatment of patients with parkinson effect and influence on the psychological state　*Chen Meihong*[*], *Qiu Weiwen* ([*] *Department of Neurology, Tiantai Hospital, Zhejiang Provincial People's Hospital, Taizhou* 317200, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**　To investigate the application value of benserazide combined with mirtazapine in the treatment of parkinson's disease. **Methods**　94 patients with parkinson's disease were selected as the research object, and were randomly divided into the control group of 47 cases and the observation group of 47 cases, Two groups of patients were given psychological counseling, exercise training, symptomatic treatment of complications, the control group

基金项目:浙江省医药卫生一般研究计划(2015KYB451)
作者简介:陈美红,主治医师,Email:1145383446@qq.com

was treated with levodopa and benserazide hydrochloride, the observation group in the control group based on the combined treatment of mirtazapine, The changes of parkinson disease unified score scale (UPDRS), Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Hamilton Depression Scale (HAMD) before and after treatment and adverse reactions during treatment were observed in the two groups. **Results** there was no significant difference in UPDRS scores between the two groups before treatment, but decreased after treatment. The scores of UPDRS I, UPDRS II and UPDRS III scores in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistical difference ($P<0.05$). There was no significant difference in psychological status between the two groups before treatment, and improved after treatment. The scores of HAMD and HAMA in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistical difference ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 14.89% compared with 8.51% in the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$), there were no serious adverse reactions in the two groups. **Conclusion** Levodopa and benserazide hydrochloride combined with mirtazapine in the treatment of Parkinson's disease has better curative effect and high safety, and can effectively improve the psychological status of patients.

[**Key words**] Parkinson disease; Benserazide; Levodopa; Mirtazapine; Treatment outcome

帕金森是临床发生率较高的神经系统变性疾病,患者以老年人为主,其病理机制目前尚未完全清楚,该症可引发多种症状及体征,且患者会出现不同程度心理障碍,严重危害健康及生活质量,需及时予以诊治[1]。目前对于帕金森病尚无根治性手段,临床以药物治疗为主,左旋多巴是最常用药物,对缓解症状具有重要作用,但单用该药物难以延缓病情进展及改善患者心理状态。较多学者认为联合用药可提高帕金森病治疗效果[2-3]。本研究通过对比,探讨左旋多巴复方制剂多巴丝肼联合米氮平在帕金森病治疗中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 3 月至 2017 年 3 月浙江省人民医院天台分院收治的帕金森病患者 94 例,以随机数字表法分为观察组与对照组。观察组 47 例,男性 24 例,女性 23 例;年龄 41 ~ 78 岁,平均年龄(63. 3 ± 3. 6)岁;病程 0. 5 ~ 12 年,平均(5. 82 ± 1. 03)年;Hoehn-Yahr 分级:1 级 11 例,2 级 22 例,3 级 14 例。对照组 47 例,男性 25 例,女性 22 例;年龄 40 ~ 80 岁,平均年龄(63. 5 ± 3. 6)岁;病程 0. 5 ~ 10 年,平均(5. 79 ± 1. 05)年;Hoehn-Yahr 分级:1 级 10 例,2 级 24 例,3 级 13 例。两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),存在可比性。纳入标准:经 2 周药物洗脱;年龄 40 ~ 80 岁;符合帕金森病诊断标准[4];意识清楚,无交流障碍;对本研究药物无过敏史;对本研究知情且同意。排除标准:合并其他神经内科疾病者;精神疾病患者;活动性消化道溃疡患者;重要脏器严重功能障碍者;有药物滥用或依赖史者;病历资料不全者。本研究经浙江省人民医院天台分院伦理委员会审查并批准。

1.2 方法 两组患者均给予心理疏导、运动训练,对并发症予以对症治疗。对照组加用多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司生产),初始剂量 125 毫克/次,口服,3 次/天,根据患者具体情况调整剂量,最大剂量 500 mg/d。观察组在对照组基础上联合米氮平片(山西康宝生物制品股份有限公司生产),起始剂量 15 毫克/次,1 次/天,睡前口服,1 周内剂量增加至 30 mg/d,早晚分服。两组患者均治疗 8 周后观察疗效。

1.3 观察指标 分别于治疗前后以帕金森病统一评分量表(UPDRS)[5]对治疗效果予以判定,量表共包含 UPDRS Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ三个分量表,分别评估患者精神情绪障碍、日常生活能力、运动体征,每个项目采用 0 ~ 4 分评分,分值越高,病情越严重。分别于治疗前后以汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)[6]对患者心理状态予以评估,HAMA量表共包含 14 个项目,采用 0 ~ 4 分评分,分值同焦虑程度呈正相关性,总分超过 29 分提示严重焦虑;HAMD 量表共包含 17 个项目,采用 0 ~ 4 分评分,分值同抑郁程度呈正相关性,总分超过 35 分提示严重抑郁。记录两组患者治疗不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20. 0 软件处理数据。符合正态分布的方差齐性计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验(组间比较为成组 t 检验,组内比较为配对 t 检验)。计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1　两组患者治疗前后 UPDRS Ⅰ、UPDRS Ⅱ、UPDRS Ⅲ评分对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	UPDRS Ⅰ				UPDRS Ⅱ				UPDRS Ⅲ			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	47	2.48 ± 0.35	1.89 ± 0.30	5.393	<0.001	13.31 ± 2.53	10.94 ± 2.30	2.856	0.006	31.36 ± 4.32	21.63 ± 3.14	6.927	<0.001
观察组	47	2.45 ± 0.32	1.52 ± 0.28	7.871	<0.001	13.14 ± 2.47	8.02 ± 2.11	9.385	<0.001	31.24 ± 4.29	16.51 ± 3.07	23.485	<0.001
t 值		0.434	6.181			0.330	6.414			0.135	7.993		
P 值		0.665	<0.001			0.742	<0.001			0.893	<0.001		

表 2　两组患者治疗前后 HAMD、HAMA 评分对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	HAMD				HAMA			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	47	21.53 ± 3.57	17.88 ± 2.79	3.382	0.001	25.75 ± 3.86	20.86 ± 3.24	5.701	<0.001
观察组	47	21.42 ± 3.60	14.35 ± 2.84	7.223	<0.001	25.63 ± 3.95	16.87 ± 2.91	12.460	<0.001
t 值		0.149	6.079			0.149	6.281		
P 值		0.882	<0.001			0.882	<0.001		

2　结果

2.1　治疗效果　组间比较：治疗前两组的 UPDRS Ⅰ、UPDRS Ⅱ、UPDRS Ⅲ评分均差异无统计学意义，治疗后则均差异有统计学意义($P < 0.05$)。组内比较：各组治疗后较治疗前各评分均有明显下降($P < 0.05$)。见表 1。

2.2　心理状态　组间比较：治疗前两组的 HAMD、HAMA 评分差异无统计学意义，治疗后两组差异则均差异有统计学意义($P < 0.05$)。组内比较：各组治疗后较之于治疗前，各评分均有明显下降($P < 0.05$)。见表 2。

2.3　不良反应　观察组治疗期间不良反应发生率为 14.89%，同对照组(8.51%)比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，两组均未出现严重不良反应，见表 3。

表 3　两组患者治疗期间不良反应发生率对比[例(%)]

组别	例数	恶心、呕吐	心率失常	嗜睡	体质量增加	发生率
对照组	47	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	0(0.00)	4(8.51)
观察组	47	3(6.38)	1(2.13)	2(4.26)	1(2.13)	7(14.89)
χ^2 值						0.927
P 值						0.336

3　讨论

帕金森病在临床中较为常见，有数据显示[7]，我国 65 岁以上人群中，该症发生率达到 1.7%，且近年来发病人数呈上升趋势。研究发现[8]，中脑黑质多巴胺(DA)能神经元变性、死亡，纹状体中 DA 水平明显降低是帕金森病主要病理改变过程，但目前尚无报道可明确该病理改变原因。有学者认为[9]，内外环境毒素接触、遗传、年龄、氧化应激、线粒体功能异常等与帕金森病有相关性。有研究发现[10]，5-羟色胺与组织胺系统平衡紊乱也可能参与到帕金森发病的生化机制中。

帕金森病进展缓慢，可引起静止性震颤、运动迟缓、肌肉强直及姿势步态障碍等运动症状，另有报道显示[11]，多数帕金森患者存在睡眠障碍、认知障碍及焦虑、抑郁等症状。因此，帕金森病不仅损害患者生理健康，对患者心理及生活质量也具有较大影响，如何有效改善帕金森病症状，延缓病情发展，改善患者心理状况，提高生活质量，是临床研究重点。

目前治疗帕金森主要方法为药物治疗，其中左旋多巴制剂为常用药物，治疗效果较为显著，但该药物无法有效改善患者心理状态，且生物利用度较低[12]。本研究为进一步探寻帕金森病最佳治疗方案，对观察组患者实施多巴丝肼联合米氮平治疗，结果显示其治疗后 UPDRS 评分明显较对照组低，且 HAMD、HAMA 评分显著低于对照组，提示该治疗方案不仅可增强帕金森病治疗效果，对改善患者心理状态也有积极作用。

多巴丝肼为左旋多巴复合制剂，可通过血脑屏障，进入中枢，在多巴脱羧酶作用下，转化为 DA，使脑内神经递质得以增加，并提高大脑氨耐受度，改善中枢功能，达到治疗帕金森病的作用[13]。另一方面，多巴丝肼中含有多巴脱羧酶抑制剂，可减少左旋多巴外周代谢，提高生物利用率，同时减少毒副作用。米氮平属 α2 受体拮抗剂，可作用于中枢突触

前,对肾上腺素能的神经传导具有增强作用,能通过与中枢 5-羟色胺受体相互作用,对 5-羟色胺功能起到调节效果,纠正 5-羟色胺与组织胺系统平衡,可用于帕金森治疗[14]。有研究[15]还指出,米氮平可通过 α2 阻断与 $5HT_{2c}$ 拮抗,调节去甲肾上腺素与前额叶皮质 DA 通路递质的释放,发挥抗抑郁、焦虑作用,在改善患者心理状况方面,具有积极意义。米氮平达到血浆浓度峰值时间短,起效快,血药浓度在 3 ~ 4 d 后达到稳态,药效持久,且生物利用度高[16]。多巴丝肼与米氮平作用机制不同,联合应用可产生良好协同效应。安全性方面,国内尚无多巴丝肼与米氮平联合后引发严重毒性作用的相关报道。本研究也显示,观察组治疗期间不良反应发生率较低,且未见严重不良反应,提示两种药物联合应用,具有较高安全性。

综上所述,在帕金森病治疗中,应用多巴丝肼联合米氮平,可显著增强疗效,改善患者心理状况,减少焦虑、抑郁情绪,且安全性良好,具有较高临床应用价值。

参考文献

[1] EGGERT K, SKOGAR O, AMAR K, et al. Direct switch from levodopa/benserazide or levodopa/carbidopa to levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson′s disease patients with wearing-off: efficacy, safety and feasibility-an open-label, 6-week study[J]. J Neural Transm, 2010, 117(3): 333-342.

[2] CONTIN M, RIVA R, MARTINELLI P, et al. Concentration-effect relationship of levodopa-benserazide dispersible formulation versus standard form in the treatment of complicated motor response fluctuations in Parkinson′s disease[J]. Clin Neuropharmacol, 1999, 22(6): 351-355.

[3] 晏小琼,谭倩,余丹芳,等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床疗效及对患者认知功能的影响研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2016,24(6):34-37.

[4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J]. 中华神经科杂志,2016,49(4):268-271.

[5] 王冰,徐军,汤修敏,等. 帕金森病统一评分量表信度和效度研究[J]. 山东医药,2009,49(28):88-89.

[6] 段泉泉,胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J]. 中国精神卫生杂志,2012,26(9):676-679.

[7] 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(3 版)[J]. 中华神经科杂志,2014,15(6):428-433.

[8] MARIN C, BONASTRE M, MENGOD G, et al. Subthalamic 6-OHDA-induced lesion attenuates levodopa-induced dyskinesias in the rat model of Parkinson′s disease[J]. Exp Neurol, 2013, 250: 304-312.

[9] NYHOLM D, LEWANDER T, GOMES-TROLIN C, et al. Pharmacokinetics of levodopa/carbidopa microtablets versus levodopa/benserazide and levodopa/carbidopa in healthy volunteers[J]. Clin Neuropharmacol, 2012, 35(3): 111-117.

[10] TAGAI K, NAGATA T, SHINAGAWA S, et al. Mirtazapine improves visual hallucinations in Parkinson′s disease: A Case report[J]. Psychogeriatrics, 2013, 13(2): 103-107.

[11] NAGATA T, SHINAGAWA S, TAGAI K, et al. A case in which mirtazapine reduced auditory hallucinations in a patient with Parkinson disease[J]. Int Psychogeriatr, 2013, 25(7): 1199-1201.

[12] PAE CU. Comments on 'What is a rational antidepressant treatment for major depression in patients with Parkinson′s disease? [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2013, 67(1): 65-66.

[13] LONES MA, SMITH SL, ALTY JE, et al. Evolving classifiers to recognize the movement characteristics of parkinson′s disease patients[J]. IEEE T Evolut Comput, 2014, 18(4): 559-576.

[14] CASTELLI M, VANNESCHI L, SILVA S, et al. Prediction of the unified parkinson′s disease rating scale assessment using a genetic programming system with geometric semantic genetic operators[J]. Expert Syst Appl, 2014, 41(10): 4608-4616.

[15] EXARCHOS TP, TZALLAS AT, BAGA D, et al. Using partial decision trees to predict Parkinson′s symptoms: A new approach for diagnosis and therapy in patients suffering from Parkinson′s disease[J]. Comput Biol Med, 2012, 42(2): 195-204.

[16] HARIHARAN M, POLAT K, SINDHU R, et al. A new hybrid intelligent system for accurate detection of Parkinson′s disease[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2014, 113(3): 904-913.

(收稿日期:2017-11-19)